

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

*Perampanel (Fycompa®)*

Eisai GmbH als örtlicher Vertreter des  
Zulassungsinhabers Eisai Europe Limited

### **Modul 3 B**

*Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen  
bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer  
generalisierter Epilepsie*

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>2</b> |
| <b>Eigene Tabellen .....</b>                                                                                   | <b>3</b> |
| <b>Abbildungsverzeichnis .....</b>                                                                             | <b>4</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>                                                                              | <b>5</b> |
| <b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen .....</b>                                                              | <b>8</b> |
| 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....                                                       | 9        |
| 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....                                                      | 10       |
| 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....                                         | 10       |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....                                         | 12       |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....                                                                     | 13       |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....                                      | 17       |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....                                | 17       |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....                                                    | 28       |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....                                               | 31       |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....                                                          | 36       |
| 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem<br>Zusatznutzen.....                       | 37       |
| 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....                                         | 37       |
| 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....                                                                     | 39       |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....                                          | 46       |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....                                                                        | 46       |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die<br>zweckmäßige Vergleichstherapie ..... | 51       |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen<br>Vergleichstherapie .....      | 54       |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....                                         | 59       |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....                                                                    | 64       |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....                                                                      | 66       |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....                                         | 68       |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....                                                                     | 70       |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....                                                  | 72       |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....                                               | 72       |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....                                                               | 82       |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz<br>des Arzneimittels .....       | 83       |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....                                                             | 83       |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....                                        | 87       |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....                                         | 87       |
| 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....                                                                     | 87       |

**Tabellenverzeichnis**

|                                                                                                                                                                                                                                      | <b>Seite</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Tabelle 3-1: Anzahl der Gesetzlichen Krankenversicherung-(GKV)-Patienten in der Zielpopulation .....                                                                                                                                 | 36           |
| Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....                                                          | 37           |
| Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....                                                                                                                     | 47           |
| Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....                                                                                                             | 50           |
| Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....                                                                                                         | 51           |
| Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....                                                                                                                                    | 54           |
| Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....                                        | 60           |
| Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....                                                                                                                                                         | 62           |
| 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) ..... | 63           |
| Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....                                                                            | 65           |

**Eigene Tabellen**

|                                                                                                                                                                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabelle 3-A: Anzahl der Patienten in der Subpopulation mit Zusatznutzen in Deutschland...                                                                                                                             | 35 |
| Tabelle 3-B: Angaben zum Behandlungsmodus für die Wirkstoffe Lamotrigin, Levetiracetam und Topiramat .....                                                                                                            | 49 |
| Tabelle 3-C: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für die Wirkstoffe Lamotrigin, Levetiracetam und Topiramat .....                                                                                                | 52 |
| Tabelle 3-D: Kosten für die Wirkstoffe Lamotrigin, Levetiracetam und Topiramat.....                                                                                                                                   | 56 |
| Tabelle 3-E: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation für die Wirkstoffe Lamotrigin, Levetiracetam und Topiramat .....                               | 61 |
| Tabelle 3-F: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für die Wirkstoffe Lamotrigin, Levetiracetam und Topiramat pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt) ..... | 64 |
| Tabelle 3-G: Jahrestherapiekosten für die GKV für die Wirkstoffe Lamotrigin, Levetiracetam und Topiramat .....                                                                                                        | 66 |
| Tabelle 3-H: Zusammenfassung des Risiko-Management-Plans.....                                                                                                                                                         | 84 |

## Abbildungsverzeichnis

|                                                                                                             | <b>Seite</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Abbildung 1: Algorithmus für das diagnostische Vorgehen beim ersten epileptischen Anfall (Elger 2017) ..... | 23           |
| Abbildung 2: Algorithmus zur Pharmakoresistenz (Elger 2017) .....                                           | 24           |

**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                                                                               |
| AM               | Arzneimittel                                                                                                                   |
| AMG              | Arzneimittelgesetz                                                                                                             |
| AM-NutzenV       | Arzneimittel-Nutzenverordnung                                                                                                  |
| AMPA             | $\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure (engl. $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) |
| AM-RL            | Arzneimittelrichtlinie                                                                                                         |
| AUC              | Fläche unter der Kurve (engl. area under the curve)                                                                            |
| AWMF             | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften                                                    |
| BfArM            | Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte                                                                            |
| CBZ              | Carbamazepin                                                                                                                   |
| CHMP             | Committee for Medicinal Products for Human Use                                                                                 |
| CLB              | Clobazam                                                                                                                       |
| CLZ              | Clonazepam                                                                                                                     |
| CYP              | Cytochrom                                                                                                                      |
| DDD              | Durchschnittlicher Tagesverbrauch (engl. Defined Daily Dose)                                                                   |
| DGfE             | Deutsche Gesellschaft für Epileptologie                                                                                        |
| DeStatis         | Statistisches Bundesamt                                                                                                        |
| DGN              | Deutsche Gesellschaft für Neurologie                                                                                           |
| DPM              | Der pharmazeutische Markt Deutschland (Datenbank, IMS DPM®).                                                                   |
| EBM              | Einheitlicher Bewertungsmaßstab                                                                                                |
| EEG              | Elektroenzephalografie                                                                                                         |
| EMA/EMA          | Europäische Arzneimittel-Agentur (engl. European Medicines Agency, seit 2010 mit EMA abgekürzt)                                |
| EPAR             | European Public Assessment Report                                                                                              |
| ESL              | Eslicarbazepinacetat                                                                                                           |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                                     |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| EU               | Europäische Union                                                                    |
| FDA              | Food and Drug Administration                                                         |
| FE               | Fokale Epilepsie                                                                     |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss                                                          |
| GBP              | Gabapentin                                                                           |
| G-I-N            | Guidelines International Network                                                     |
| GKV              | Gesetzliche Krankenversicherung                                                      |
| GmbH             | Gesellschaft mit beschränkter Haftung                                                |
| IGE              | Idiopathisch generalisierte Epilepsie                                                |
| ILAE             | Internationale Liga gegen Epilepsie<br>(engl. International League Against Epilepsy) |
| IQWiG            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen                     |
| IU               | International Unit                                                                   |
| IUP              | Intrauterinpessar                                                                    |
| KI               | Konfidenzintervall                                                                   |
| LCM              | Lacosamid                                                                            |
| LEV              | Levetiracetam                                                                        |
| LTG              | Lamotrigin                                                                           |
| MeSH             | Medical Subject Headings                                                             |
| MRT              | Magnetresonanztomografie                                                             |
| MT               | Monotherapie                                                                         |
| NCGC             | National Clinical Guideline Centre                                                   |
| NGC              | National Guideline Clearinghouse                                                     |
| NICE             | National Institute for Health and Clinical Excellence                                |
| OPS              | Operationen- und Prozedurenschlüssel                                                 |
| OXC              | Oxcarbazepin                                                                         |
| PER              | Perampanel                                                                           |
| PGB              | Pregabalin                                                                           |
| PHT              | Phenytoin                                                                            |
| PSUR             | Periodic Safety Update Report                                                        |
| PZN              | Pharmazentralnummer                                                                  |
| RCT              | Randomisierte kontrollierte Studie (engl. randomized controlled trial)               |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                                          |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| RL               | Richtlinie                                                                                |
| RR               | Relatives Risiko                                                                          |
| SGB              | Sozialgesetzbuch                                                                          |
| SIGN             | Scottish Intercollegiate Guidelines Network                                               |
| SUDEP            | Plötzlicher unerwarteter Tod bei Epilepsie<br>(engl. Sudden Unexpected Death in Epilepsy) |
| TPM              | Topiramat                                                                                 |
| UEs              | Unerwünschte Ereignisse                                                                   |
| UGT              | UDP-Glukuronosyltransferasen                                                              |
| VGB              | Vigabatrin                                                                                |
| VPA              | Valproinsäure                                                                             |
| WHO              | Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organization)                             |
| WIdO             | Wissenschaftliches Institut der AOK                                                       |
| ZNS              | Zonisamid                                                                                 |

### 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. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

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.*

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für den Wirkstoff Perampanel im Anwendungsgebiet Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie ist eine patientenindividuelle antiepileptische Therapie nach Wahl des Arztes.

### 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 (G-BA) wurde nicht in Anspruch genommen.

*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.*

Die Eisai GmbH vertritt die Position, dass unter Berücksichtigung internationaler Standards der evidenzbasierten Medizin gemäß nationaler und internationaler Leitlinien die Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, die im Rahmen von idiopathischer generalisierter Epilepsie auftreten, immer patientenindividuell mit Antiepileptika (engl. Antiepileptic Drugs, AEDs) erfolgen muss, da sowohl die Wirksamkeit und Verträglichkeit der bisher angewendeten Therapieoptionen als auch Kontraindikationen und Präferenzen hinsichtlich der noch nicht angewendeten Therapieoptionen für jeden einzelnen Patienten vom behandelnden Arzt berücksichtigt werden müssen. Dieses patientenindividuelle Vorgehen entspricht national wie international dem gegenwärtigen allgemein anerkannten Behandlungsstandard, also dem „Standard of Care“ (Boon et al. 2012; Elger und Berkenfeld 2017; French et al. 2004; NICE 2012, 2014; SIGN 2003, 2005).

Somit gibt es keine bevorzugten oder festgelegten antiepileptischen Therapien oder Therapiealgorithmen, die hinsichtlich einer medizinisch-pharmakologischen Rationale oder der Verschreibungsrealität als zu präferieren anzusehen wären. Der Nachweis des Zusatznutzens einer neuen Zusatztherapie zur Behandlung bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen ist gegenüber einer vom behandelnden Arzt patientenindividuell festgelegten antiepileptischen Therapie zu führen. Eine auf einen oder mehrere spezifische Wirkstoffe ausgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ist nicht zielführend, da dieses Vorgehen die hochgradig patientenindividuellen Entscheidungen für die Therapieansätze bei diesen Patienten nur ungenügend reflektieren kann. Eine Betrachtung des Zusatzeffekts (Add-on-Effekts), den Perampanel zu einer bestehenden patientenindividuellen Basistherapie aufweist, ist hingegen geeignet, den Zusatznutzen, den Perampanel für diese Patienten im Therapiealltag haben wird, darzulegen. Dazu wird eine randomisiert-kontrollierte Studie herangezogen, in der eine patientenindividuelle Basistherapie, die sich in beiden Studienarmen wiederfindet, die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt.

Daher bittet die Eisai GmbH den G-BA, den folgenden Aussagen zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zuzustimmen und dem Vorgehen von Eisai zum Nachweis des Zusatznutzens zu folgen:

- Der Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel in der Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie wird anhand des Nachweises des Zusatzeffekts den Perampanel als Zusatztherapie zu einer bereits bestehenden patientenindividuell Basistherapie aus bis zu drei antiepileptischen Wirkstoffen erbracht. Zum einen wird Perampanel aller Wahrscheinlichkeit nach bevorzugt in dieser Population von Patienten mit refraktärer Epilepsie eingesetzt werden, und zum anderen sind die meisten Wirkstoffe mit vergleichbarem Anwendungsgebiet, die darüber hinaus auch ausreichende Evidenz aufweisen, bei Patienten mit einer längerjährigen Krankheitsgeschichte üblicherweise bereits in der Monotherapie oder Kombinationstherapie angewendet worden (Elger und Berkenfeld 2017; NICE 2012, 2014).
- Auf Grund der für Deutschland verbindlichen Fachinformationen (Desitin 2015, 2016; Dibropharm GmbH Distribution & Co. KG 2015; Eisai Ltd. 2017; Glaxo Smith Kline GmbH & Co. KG 2017; Janssen Cilag GmbH 2015; Pfizer 2016; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2017; TEVA GmbH 2014; UCB 2016) sowie nationaler und internationaler Leitlinien (Boon et al. 2012; DGN 2012; French et al. 2004; NICE 2012; SIGN 2003, 2005) können lediglich Levetiracetam (LEV) (UCB 2016), Lamotrigin (LTG) (Glaxo Smith Kline GmbH & Co. KG 2017) und Topiramaten (TPM) (Janssen Cilag GmbH 2015) als Wirkstoffe angesehen werden, für welche ein ausreichend ähnliches Anwendungsgebiet wie für Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, die im Rahmen von idiopathischer generalisierter Epilepsie auftreten, vorliegt. Auch liegt lediglich für diese Wirkstoffe ausreichende klinische Evidenz aus inhaltlich vergleichbaren und von der Qualität her akzeptablen Studien vor (Berkovic et al. 2007; Biton et al. 1999; Biton et al. 2005; Biton et al. 2010; Brodie et al. 1995; Brodie

et al. 2002; Duchowny et al. 1999; Faught et al. 1996; French et al. 2012; Glauser et al. 2013; Jette et al. 2000; Matsuo et al. 1993; Motte et al. 1997; Naritoku et al. 2007; Rosenow et al. 2012; Saetre et al. 2007; Tjia-Leong et al. 2010; Trevathan et al. 2006). Allerdings werden alle drei Wirkstoffe, sofern nicht zu erwartende Verträglichkeitsprobleme dagegen sprechen, in aller Regel sehr viel früher in der Therapie eingesetzt (AAN 2004; Boon et al. 2012; DGN 2012; NICE 2012, 2014; SIGN 2003, 2005). Lamotrigin, Topiramat und Levetiracetam sind daher nicht alternativ einzusetzende Wirkstoffe im Sinne einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Vielmehr sind sie üblicherweise Teil einer Basistherapie bzw. einer bereits abgesetzten erfolglosen Vortherapie. In der zum Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel herangezogenen randomisierten kontrollierten Studie war Lamotrigin bei 39,3%, Levetiracetam bei 31,3% und Topiramat bei 15,3% der Patienten Bestandteil der Basistherapie (Eisai 2014).

Im vorliegenden Dossier wird der Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel in der Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie anhand des Nachweises des Zusatzeffekts den Perampanel als Zusatztherapie zu einer bereits bestehenden patientenindividuellen Basistherapie aus bis zu drei antiepileptischen Wirkstoffen, kontrolliert durch die Zugabe von Placebo, erbracht.

### **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.*

Im Rahmen der Erstellung des Abschnitts 3.1.2 wurde eine orientierende Leitlinienrecherche und eine Suche nach randomisierten kontrollierten Studien (engl. randomized controlled trials, RCTs) mit im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen durchgeführt.

Die systematische Recherche nach nationalen und internationalen klinischen Leitlinien wurde in den Leitliniendatenbanken der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ) - Wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer, der deutschen Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), des Guidelines International Network (G-I-N) und des National Guideline Clearinghouse (NGC) durchgeführt. Zudem wurden die Internetseiten von deutschen fachübergreifenden und fachspezifischen Leitlinienanbietern durchsucht. In einem letzten Schritt wurden die allgemeinen Suchoberflächen wie Google, Medline und Embase – die beiden letzteren über Ovid – für eine Suche nach nationalen und internationalen Leitlinien herangezogen.

Die Suche erfolgte primär in Leitliniendatenbanken. Die Suchkriterien wurden auf die entsprechenden Suchoberflächen der Datenbanken und Internetseiten angepasst. Einzelne Leitlinienbegriffe (z.B. Singular oder Plural) und entsprechende MeSH-Terms wurden in das Suchfeld „mit allen Wörtern“ eingegeben. In der Suchoberfläche Google wurden nur die ersten 150 Suchresultate manuell gesichtet, da Treffer darüber hinaus irrelevant erschienen. Lagen

keine entsprechenden Suchmasken vor, wurde entweder mittels einer einfachen Keyword-Suche oder per Hand gesucht.

Folgende Synonyme und verwandte Begriffe wurden herangezogen:

„Epilepsie“ oder „epilepsy“ ggf. in Verbindung mit „guideline“ oder einem äquivalenten Begriff.

### **Selektion relevanter Leitlinien**

Nach Titel- bzw. Abstract-Screening (sofern ein Abstract vorlag) wurden die Leitlinien unterschiedlicher Institutionen im Volltext gesichtet. Insgesamt ergab sich eine Liste von 51 Leitlinien, die im Volltext angesehen wurden. Nach der Volltext-Auswahl wurden weitere 45 Leitlinien ausgeschlossen, da sie entweder nicht den erforderlichen Qualitätsanforderungen entsprachen oder keine Angaben zur Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie enthielten. Sieben Leitlinien wurden als relevant betrachtet (AAN 2004; Boon et al. 2012; DGN 2012; Elger und Berkenfeld 2017; NICE 2014; SIGN 2003, 2005).

### **Auswertung der relevanten Leitlinien und Publikationen**

Auf der Grundlage der synoptischen Darstellung wurden die Therapieoptionen herausgearbeitet, die in den Leitlinien am häufigsten und mit den höchsten Empfehlungsgraden empfohlen werden.

#### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. American Academy of Neurology (AAN) 2004. *Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment of refractory epilepsy: Report of the American Epilepsy Society Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the*. Neurology 2004 (62), S. 1261–1273.
2. Berkovic S. F., Knowlton R. C., Leroy R. F. et al. 2007. *Placebo-controlled study of levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy*. Neurology 69 (18), S. 1751–1760.
3. Biton V., Di Memmo J., Shukla R. et al. 2010. *Adjunctive lamotrigine XR for primary generalized tonic-clonic seizures in a randomized, placebo-controlled study*. Epilepsy & behavior : E&B 19 (3), S. 352–358.
4. Biton V., Montouris G. D., Ritter F. et al. 1999. *A randomized, placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures. Topiramate YTC Study Group*. Neurology 52 (7), S. 1330–1337.

5. Biton V., Sackellares J. C., Vuong A. et al. 2005. *Double-blind, placebo-controlled study of lamotrigine in primary generalized tonic-clonic seizures*. Neurology 65 (11), S. 1737–1743.
6. Boon P., Engelborghs S., Hauman H. et al. 2012. *Recommendations for the treatment of epilepsies in general practice in Belgium: An update*. Acta Neurol Belg 2012 (112), S. 119–131.
7. Brodie M. J., Chadwick D. W., Anhut H. et al. 2002. *Gabapentin versus lamotrigine monotherapy: a double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy*. Epilepsia 43 (9), S. 993–1000.
8. Brodie M. J., Richens A. und Yuen A. W. 1995. *Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. UK Lamotrigine/Carbamazepine Monotherapy Trial Group*. Lancet (London, England) 345 (8948), S. 476–479.
9. Desitin 2015. *Fachinformation Anteplepsin® 0,5 mg/2mg: Stand Dezember 2015*. Verfügbar unter: [https://www.gelbe-liste.de/produkte/anteplepsin-0-5-mg-tbl\\_361778/fachinformation](https://www.gelbe-liste.de/produkte/anteplepsin-0-5-mg-tbl_361778/fachinformation), abgerufen am: 19.07.2017.
10. Desitin 2016. *Fachinformation Luminal® 100 mg / Luminaletten® 15 mg: Stand Dezember 2016*. Verfügbar unter: [https://www.gelbe-liste.de/produkte/luminal-tbl\\_115949/fachinformation](https://www.gelbe-liste.de/produkte/luminal-tbl_115949/fachinformation), abgerufen am: 19.07.2017.
11. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2012. *Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter*. Verfügbar unter: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-041l\\_S1\\_Erster\\_epileptischer\\_Anfall\\_und\\_Epilepsien\\_im\\_Erwachsenenalter\\_2013-08\\_1.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-041l_S1_Erster_epileptischer_Anfall_und_Epilepsien_im_Erwachsenenalter_2013-08_1.pdf), abgerufen am: 09.04.2015.
12. Dibropharm GmbH Distribution & Co. KG 2015. *Fachinformation Dibro-Be mono 850 mg Tabletten: Stand Februar 2015. Data on file*. Verfügbar unter: [https://www.gelbe-liste.de/produkte/dibro-be-mono-850mg-tabletten\\_5938/fachinformation](https://www.gelbe-liste.de/produkte/dibro-be-mono-850mg-tabletten_5938/fachinformation), abgerufen am: 20.07.2017.
13. Duchowny M., Pellock J. M., Graf W. D. et al. 1999. *A placebo-controlled trial of lamotrigine add-on therapy for partial seizures in children. Lamictal Pediatric Partial Seizure Study Group*. Neurology 53 (8), S. 1724–1731.
14. Eisai Ltd. 2017. *Fachinformation Zonegran® 25mg/50mg/100mg Hartkapseln: Stand Januar 2017. Data on file*. Verfügbar unter: [https://www.gelbe-liste.de/produkte/zonegran-25mg-hartkaps\\_476093/fachinformation](https://www.gelbe-liste.de/produkte/zonegran-25mg-hartkaps_476093/fachinformation), abgerufen am: 20.07.2017.
15. Eisai Inc., Eisai Ltd., Europe und Eisai Co., Ltd. 2014. *Clinical study report: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter, Parallel-Group Study with an Open-Label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Adjunctive Perampanel in Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures - Study Protocol Number: E2007-G000-332: Fycompa® /Perampanel*. Data on file.

16. Elger, C. E.; Berkenfeld, R. (geteilte Erstautorenschaft) et al. 2017: S1-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Hg. v. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online verfügbar unter [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-041l\\_S1\\_Erster-epileptischer-Anfall\\_Epilepsien\\_2017-07.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-041l_S1_Erster-epileptischer-Anfall_Epilepsien_2017-07.pdf), zuletzt aktualisiert am 30.04.2017, zuletzt geprüft am 29.09.2017.
17. Faught E., Wilder B. J., Ramsay, R. E. et al. 1996. *Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, and 600-mg daily dosages. Topiramate YD Study Group.* Neurology 46 (6), S. 1684–1690.
18. French J. A., Kanner A. M. und Bautista J. 2004. *Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment of refractory epilepsy: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society.* Neurology 2004 (62), S. 1261–1273.
19. French J. A., Temkin N. R., Shneker B. F. et al. 2012. *Lamotrigine XR conversion to monotherapy: first study using a historical control group.* Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics 9 (1), S. 176–184.
20. Glauser T. A., Cnaan A., Shinnar S. et al. 2013. *Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy: initial monotherapy outcomes at 12 months.* Epilepsia 54 (1), S. 141–155.
21. Glaxo Smith Kline GmbH & Co. KG 2017. *Fachinformation Lamictal® 2 mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg: Stand Januar 2017.* Data on file. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 23.11.2017.
22. Janssen Cilag GmbH 2015. *Fachinformation Topiramat®-Janssen 25mg/50mg/100mg/200mg Filmtabletten: Stand Dezember 2015.* Data on file. Verfügbar unter: [https://www.gelbe-liste.de/produkte/topiramat-janssen-25-mg-filmtabletten\\_518237/fachinformation](https://www.gelbe-liste.de/produkte/topiramat-janssen-25-mg-filmtabletten_518237/fachinformation), abgerufen am: 20.07.2017.
23. Jette N. J., Marson A. G., Kadir Z. A. et al. 2000. *Topiramate for drug-resistant partial epilepsy.* The Cochrane database of systematic reviews 2000 (2), S. CD001417.
24. Matsuo F., Bergen D., Faught E. et al. 1993. *Placebo-controlled study of the efficacy and safety of lamotrigine in patients with partial seizures. U.S. Lamotrigine Protocol 0.5 Clinical Trial Group.* Neurology 43 (11), S. 2284–2291.
25. Motte J., Trevathan E., Arvidsson J. F. et al. 1997. *Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. Lamictal Lennox-Gastaut Study Group.* The New England Journal of Medicine 337 (25), S. 1807–1812.
26. Naritoku D. K., Warnock C. R., Messenheimer J. A. et al. 2007. *Lamotrigine extended-release as adjunctive therapy for partial seizures.* Neurology 69 (16), S. 1610–1618.
27. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2012. *The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and*

*secondary care: NICE clinical guideline 137. Verfügbar unter:*

*<http://guidance.nice.org.uk/CG137/NICEGuidance/pdf/English>, abgerufen am: 01.06.2017.*

28. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2014. *The Epilepsies: Evidence Update February 2014: A summary of selected new evidence relevant to NICE clinical guideline 137 'The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care' (2012).* Verfügbar unter: [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk), abgerufen am: 02.02.2015.
29. Pfizer 2016. *Fachinformation Petinutin® 150mg/- 300mg: Stand Juni 2016.* Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de>, abgerufen am: 13.05.2016.
30. Rosenow F., Schade-Brittinger C., Burchardi N. et al. 2012. *The LaLiMo Trial: lamotrigine compared with levetiracetam in the initial 26 weeks of monotherapy for focal and generalised epilepsy - an open-label, prospective, randomised controlled multicenter study.* Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry 83 (11), S. 1093–1098.
31. Saetre E., Perucca E., Isojarvi J. et al. 2007. *An International Multicenter Randomized Double-Blind Controlled Trial of Lamotrigine and Sustained-Release Carbamazepine in the Treatment of Newly Diagnosed Epilepsy in the Elderly.* Epilepsia 48 (7), S. 1292–1302.
32. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2017. *Fachinformation Frisium® 10 mg, 20 mg, Tabletten: Stand März 2017.* Data on file. Verfügbar unter: [https://www.gelbe-liste.de/produkte/frisium-10-mg-tabletten\\_8777/fachinformation](https://www.gelbe-liste.de/produkte/frisium-10-mg-tabletten_8777/fachinformation), abgerufen am: 21.07.2017.
33. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2003. *Diagnosis and Management of Epilepsy in Adults: SIGN Guideline No 70.* Verfügbar unter: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign70.pdf>, abgerufen am: 02.02.2015.
34. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2005. *Diagnosis and management of epilepsies in children and young people: SIGN Guideline No 81.* Verfügbar unter: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign81.pdf>, abgerufen am: 02.02.2015.
35. TEVA GmbH 2014. *Fachinformation Mylepsinum® 25 mg Tablette: Stand November 2014.* Verfügbar unter: [https://www.gelbe-liste.de/produkte/mylepsinum-tbl\\_9167/fachinformation](https://www.gelbe-liste.de/produkte/mylepsinum-tbl_9167/fachinformation), abgerufen am: 20.07.2014.
36. Tjia-Leong E., Leong K. und Marson A. G. 2010. *Lamotrigine adjunctive therapy for refractory generalized tonic-clonic seizures.* The Cochrane database of systematic reviews 2010 (12), S. CD007783.
37. Trevathan E., Kerls S. P., Hammer A. E. et al. 2006. *Lamotrigine adjunctive therapy among children and adolescents with primary generalized tonic-clonic seizures.* Pediatrics 118 (2), S. e371-8.
38. UCB 2016. *Fachinformation Keppra® 100mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung* Stand November 2016. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de>, abgerufen am: 13.05.2016.

### 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 (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. 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). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### **Beschreibung der Erkrankung**

##### **Allgemeines zum Thema Epilepsie**

Gemäß den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) ist die Epilepsie laut (Fisher 2014) „eine Erkrankung des Gehirns, die durch eine der folgenden Bedingungen definiert ist:

- Mindestens zwei nicht provozierte Anfälle oder Reflexanfälle, die im Abstand von mehr als 24 Stunden auftreten.
- Ein nicht provozierter Anfall oder Reflexanfall verbunden mit einer Wahrscheinlichkeit, während der nächsten 10 Jahre weitere Anfälle zu erleiden, die vergleichbar ist mit dem allgemeinen Rückfallrisiko (mindestens 60%) nach zwei nicht provozierten Anfällen.
- Diagnose eines Epilepsie-Syndroms.“ (Elger 2017).

Die Anfallssemiologie erstreckt sich von Veränderungen, die für andere unkenntlich sind (z. B. Abwesenheitszustände / Absencen), bis hin zu tonisch-klonischen „Grand mal“-Anfällen mit extensiven Muskelkontraktionen. Pathophysiologisch können epileptischen Anfällen zwei Mechanismen zu Grunde liegen, zum einen die pathologische Übererregung von Neuronenverbänden und zum anderen die fehlende Erregungsbegrenzung, die eine Ausbreitung pathologischer 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 sog. iktalen (iktalen) Zustand.

Demgegenüber kann die einem Anfall folgende Nachphase (postiktualer / postiktaler Zustand) länger andauern, vor allem im höheren Lebensalter. Obwohl Nervenzellen (Neurone) in der Nachphase keine exzessiven Entladungen aufweisen, kann es trotzdem zu Vigilanz-, Sprach- und Gedächtnisstörungen, Lähmungen oder auch zu psychischen Störungen, wie z. B. Depression, selten zu psychotischen Episoden oder gesteigerter Aggressivität kommen (Elger 2017).

### **Ätiologie**

Bislang wurden Epilepsien differenzialätiologisch in symptomatische, idiopathische oder kryptogene Epilepsien eingeteilt, eine Klassifikation, die in einem neuen Vorschlag der Internationalen Liga gegen Epilepsie (engl. International League Against Epilepsy, ILAE) (Berg 2010) durch die in Klammern gesetzten Begrifflichkeiten ersetzt bzw. näher definiert wurde (DGN 2012):

- Symptomatisch (strukturell / metabolisch): eine identifizierbare strukturelle Grunderkrankung im Zentralnervensystem, z. B. infolge Hypoxie, Entzündung, Tumor, Trauma oder Infarkt
- Idiopathisch (genetisch): Epilepsie bei vermuteter oder nachgewiesener genetischer Veränderung, z. B. Mutationen des Gens für einen Ionenkanal
- Kryptogen (ungeklärt): mutmaßlich symptomatische Epilepsie ohne bisherigen Nachweis der Ursache

Die ILAE-Kommission zur Klassifikation und Terminologie hat in 2017 wiederum eine überarbeitete Version zur Terminologie der ätiologischen Einordnung von Epilepsien veröffentlicht (Scheffer 2017), welche eine Unterscheidung in „genetisch“, „strukturell“, „metabolisch“, „immunologisch“, „infektiös“ und „unbekannt“ vorsieht. Zusammen mit einer überarbeiteten Version zur Terminologie der Anfälle (Fisher 2017a; Fisher 2017b) besitzt der Klassifikationsansatz der ILAE nunmehr eine mehrstufige Grundstruktur, in deren erster Stufe der Anfallstyp bestimmt werden soll.

### **Klassifikation von Anfällen**

Dabei werden weiterhin „fokale“, „generalisierte“ und „unklassifizierbare“ Anfälle unterschieden, die um die Kategorie „Anfälle mit unklarem Beginn“ erweitert werden (Elger 2017). Da die Leitlinie zum einen konstatiert, dass diese neue Klassifikation „in der Leitlinie noch nicht konsequent eingesetzt wird“, da u.a. die Klassifikation „z.Zt. noch einer ständigen Dynamik“ unterliegt und „zunächst nur ein Vorschlag [ist], dessen Umsetzung und Verbreitung abgewartet werden muss“ und sich „auch aktuelle klinische Studien [...] nach wie vor an der bestehenden Klassifikation“ orientieren, werden im Folgenden weiterhin die Vorgängerversionen dieser Klassifikation benutzt (Elger 2017; ILAE 1981, 1989). Diese dienen ebenfalls als Referenzen für die zulassungsrelevanten Studien zu Perampanel und werden daher auch in diesem Dokument angewendet.

Prinzipiell wird zwischen lokalisationsbezogenen (d.h. fokalen / lokalen / partiellen) oder generalisierten (nicht lokalisationsbezogenen) Anfällen, 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 (ILAE 1989).

In Anlehnung an die internationale Klassifikation der ILAE 1989 nennt die Leitlinie der DGN im Rahmen einer Gegenüberstellung alter und neuer Klassifikation folgende Untereinteilung von lokalisationsbezogenen und generalisierten Krampfanfällen (DGN 2012):

*Lokalisationsbezogene Anfälle:*

Im Allgemeinen werden für die lokalisationsbezogenen Anfälle die Begriffe fokal, lokal oder partiell synonym verwendet.

- Einfach-fokale Anfälle, mit den Unterformen fokal-motorisch, Aura und Automatismen
- Komplex-fokale Anfälle und
- Sekundär generalisierte Anfälle:

Sekundär generalisierte Anfälle entstehen durch die Ausbreitung fokal eingeleiteter Anfälle auf das gesamte Gehirn. 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:*

Folgende Anfallsformen werden unterschieden:

- Tonisch-klonische (Grand mal)
- Absencen
- Myoklonisch
- Klonisch
- Tonisch
- Atonisch (astatisch)

Primär generalisierte Anfälle erfassen von Anfang an die Hirnrinde beider Großhirnhemisphären. Sie sind immer von Bewusstseinsverlust und Amnesie für das Anfallsereignis begleitet. Motorische Symptome sind immer bilateral und EEG-Veränderungen sind ebenfalls über beiden Hemisphären abzuleiten. Die Symptomatik der verschiedenen generalisierten Anfälle ist sehr vielfältig. Sie reicht vom tonisch-klonischen Grand-mal-Anfall bis zu kurz dauernden Störungen des Bewusstseins ohne motorische Entäußerungen.

Eine Reihe generalisierter Anfälle tritt typischerweise in einem bestimmten Lebensalter erstmalig auf. Sie werden als altersgebundene kleine Anfälle (Petit-mal) bezeichnet. Generalisierte Anfälle können genuin sein (Absencen, Impulsiv-Petit-mal, primär generalisiertes Grand-mal), aber auch symptomatischer Ausdruck einer schweren, pränatalen oder frühkindlichen Hirnschädigung sein (Blitz-Nick-Salaam-Krämpfe, Lennox-Gastaut-Syndrom) (Hacke 2010). Generalisierte tonisch-klonische Grand-mal-Anfälle sind die gefährlichste Form epileptischer Anfälle. Sie können isoliert oder als Komplikation einer

anderen generalisierten Epilepsieform mit anderen Anfallsformen kombiniert auftreten. Auch Gelegenheitsanfälle äußern sich meist als generalisierte tonisch-klonische Anfälle.

Es gibt drei Phasen eines generalisierten tonisch-klonischen Anfalls, der stereotyp abläuft und semiologisch keine Unterscheidung zwischen primärer oder sekundärer Genese zulässt:

- „Tonische“ Phase mit Bewusstlosigkeit und Anspannen der Muskulatur, die etwa 10 bis 20 Sekunden andauert. Die Muskelanspannung betrifft Gesicht, Arme und Beine, was schwere Stürze verursachen kann. Es kommt auch zur Anspannung der glatten Muskulatur, was dazu führen kann, dass die Atmung der Patienten aussetzt.
- „Klonische“ Phase mit dem eigentlichen Krampfen, die ca. 30 bis max. 120 Sekunden andauert. Ein Wechsel von Anspannung und Erschlaffung der Körpermuskulatur verursacht heftiges Krampfen.
- Die Terminal- oder Nachphase mit Ausklingen des Anfalls dauert einige Minuten bis mehrere Stunden. Sie ist gekennzeichnet durch Wiederbeginn der Atmung, Wiedererlangung des Bewusstseins und Erschöpfungszustand.

Primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle treten ohne vorangehende Warnzeichen auf und ohne dass sie sich aus anderen Anfallsformen heraus entwickeln. Dadurch ist diese Anfallsart in der Regel Ursache für schwere Stürze und sehr gefährlich für die Patienten. Meist handelt es sich ätiologisch um idiopathische Epilepsien mit Beginn zwischen dem 10. und 25. Lebensjahr (Rating 2014).

### ***Klassifikation von Epilepsien und Epilepsiesyndromen***

Die Leitlinie nimmt folgende Untereinteilung von Epilepsien und Epilepsiesyndromen vor (ILAE 1989):

#### ***Generalisierte Epilepsien und Epilepsiesyndrome***

Diese sind aus therapeutischen und prognostischen Gründen von fokalen Epilepsien / Epilepsiesyndromen abzugrenzen. Innerhalb der Gruppe der generalisierten Epilepsien sind symptomatische / kryptogene (West-Syndrom, Lennox-Gastaut-Syndrom) Formen von idiopathischen Formen zu unterscheiden. Bei der idiopathischen generalisierten Epilepsie (IGE) finden sich u.a. die Absence-Epilepsie des Schulalters, die juvenile myoklonische Epilepsie, die juvenile Absence-Epilepsie und die Aufwach-Grand-mal-Epilepsie. Diese Formen können ineinander übergehen und sind im Phänotyp variabel.

#### ***Idiopathisch fokale Epilepsien oder Epilepsiesyndrome***

Idiopathische fokale Epilepsien sind altersgebunden und überwiegend benigne Partialepilepsien des Kindes- und Jugendalters (z.B. Rolando-Epilepsie).

#### ***Symptomatische oder kryptogene fokale Epilepsien***

Diese können in jedem Teil des Gehirns entstehen, vor allem im Temporallappen, Frontallappen, Parietallappen oder Okzipitallappen und sind im Sinne einer Syndromdiagnose nach Ätiologie weiter zu spezifizieren.

Wie die Leitlinien betonen, ist die Unterscheidung zwischen fokalen und idiopathisch generalisierten Epilepsien bedeutsam, „da in der Gruppe der generalisierten Epilepsiesyndrome nur wenige Medikamente gut wirksam sind und teilweise durch bestimmte Antiepileptika Anfälle sogar provoziert werden können (z.B. CBZ, OXC, ESL, GBP, PGB, PHT, VGB)“<sup>1</sup> (Elger 2017).

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie, die im Folgenden fokussiert dargestellt werden.

### **Natürlicher Verlauf**

Aufgrund des generell frühzeitigen Einsatzes (meist direkt nach dem ersten oder zweiten Anfall) von vor allem langjährig verfügbaren AEDs sind in den Industrieländern keine verlässlichen Daten zum natürlichen Verlauf der Epilepsie mit fokalen Anfällen verfügbar (Kwan 2004). Es ist bekannt, dass zwischen den ökonomisch starken und den ökonomisch schwachen Ländern Behandlungsunterschiede im Bereich Epilepsie existieren (Meinardi 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 als auch therapeutischen Möglichkeiten (Meinardi 2001; Meyer 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 (Kwan 2004).

Für den langfristigen Verlauf der Epilepsie unter Behandlung gibt es nur sehr eingeschränkte Literatur, insbesondere für sehr lange Zeiträume (Sillanpää 2006). In der Studie von Sillanpää und Schmidt wurden Patienten mit im Kindesalter einsetzenden Epilepsien durchschnittlich 37 Jahre lang beobachtet, von denen etwa zwei Drittel am Ende der Beobachtungszeit sowohl mit als auch ohne eine medikamentöse Therapie anfallsfrei wurden (Sillanpää 2006). Remission mit zwischenzeitlichen Rückfällen 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 erhielt ein Drittel der Patienten eine langfristig schlechte Prognose (Sillanpää 2006).

Das Erreichen von Anfallsfreiheit unter Behandlung mit AEDs ist stark von der zugrunde liegenden Ursache der Erkrankung abhängig (Kwan 2004; Sillanpää 2006). Sillanpää und Schmidt stellen in der o.g. 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 2006). Symptomatische fokale und generalisierte Epilepsien oder

---

<sup>1</sup> CBZ: Carbamazepin; OXC: Oxcarbazepin; ESL: Eslicarbazepinacetat; GBP: Gabapentin; PGB: Pregabalin; PHT: Phenytoin; VGB: Vigabatrin

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

### ***Altersabhängige Besonderheiten***

Für die Erstdiagnose der Krampfanfälle und der zugrunde liegenden Epilepsie in Bezug auf ihre Altersabhängigkeit ergeben sich zwei Häufigkeitsgipfel; der erste bei Kindern mit einem absoluten Maximum im ersten Lebensjahr (Kotsopoulos 2005; WHO 2017), der zweite bei älteren Patienten (über 65 Jahre) (Banerjee 2009; Werhahn 2009).

Im ersten Lebensjahr stehen generalisierte Krampfanfälle im Vordergrund (Freitag 2001). Bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen sind fokale und generalisierte Anfälle etwa gleich häufig; der Anteil fokaler Anfälle steigt mit dem Lebensalter.

### ***Geschlechtsspezifische Besonderheiten***

Es werden mehr Frauen als Männer mit idiopathisch generalisierten Epilepsien diagnostiziert. Eine Studie zeigte einen signifikanten Unterschied von 59% Frauen versus 41% Männer ( $p < 0,001$ ) (Christensen 2005).

### ***Diagnostik***

Die Diagnose Epilepsie wird mittels apparativer diagnostischer Verfahren (vor allem EEG und MRT) gestellt (Hacke 2010).

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

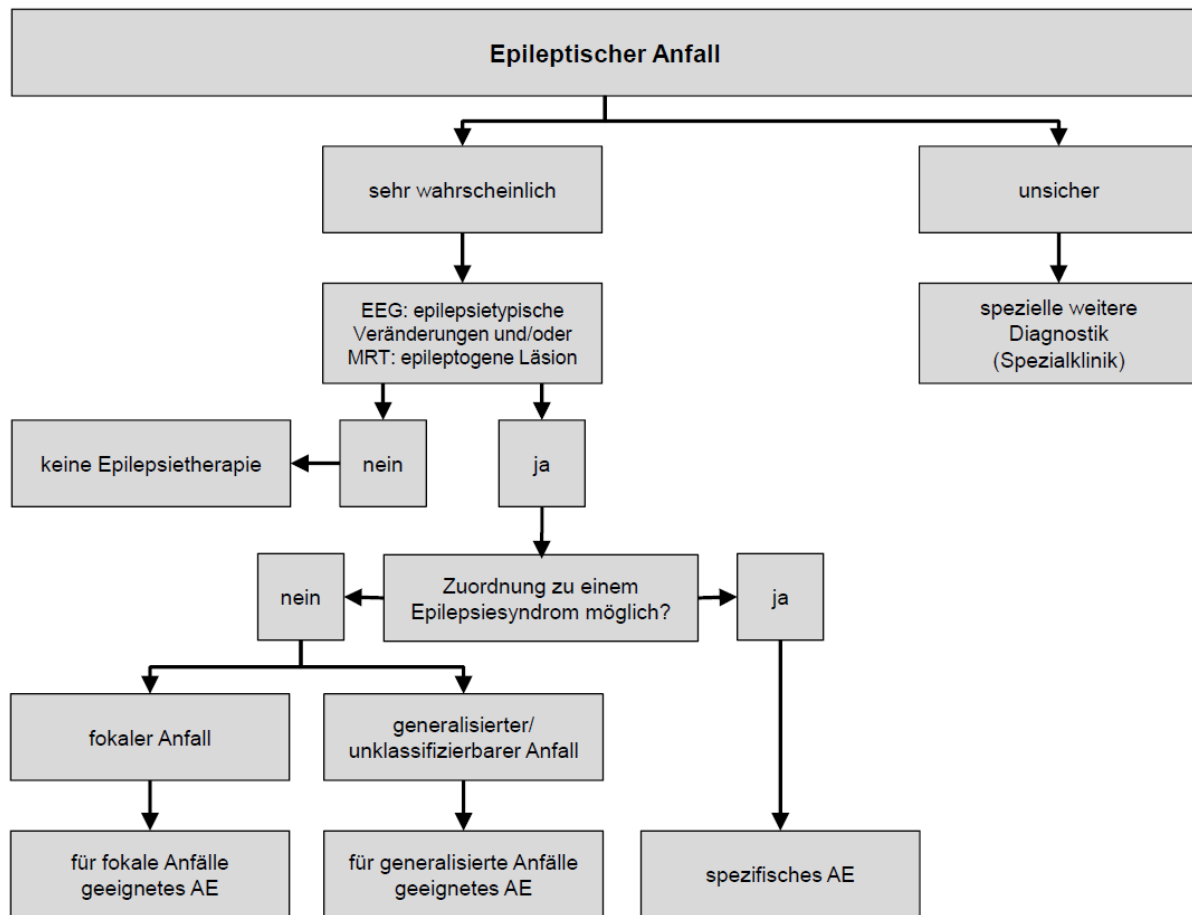


Abbildung 1: Algorithmus für das diagnostische Vorgehen beim ersten epileptischen Anfall (Elger 2017)

AE: Antiepileptikum; MRT: Magnetresonanztomografie; EEG: Elektroenzephalografie

### Therapie

Gemäß Leitlinie der DGN kann nach dem ersten Anfall mit einer Therapie begonnen werden. Spätestens nach mehreren Anfällen sollte eine Therapie begonnen werden, da von einer chronischen Anfallsdisposition ausgegangen werden muss. Dabei steht die medikamentöse Behandlung mit AEDs (Abbildung 1) generell im Vordergrund (Elger 2017).

Von Pharmakoresistenz wird gesprochen, wenn nach adäquaten Behandlungsversuchen mit zwei vertragenen, geeigneten und angemessen angewendeten AEDs (entweder als Monotherapie oder in Kombination) keine anhaltende Anfallsfreiheit erreicht wird. Spätestens an diesem Punkt sollte überprüft werden, ob eine strukturelle Läsion als Auslöser identifiziert werden kann und der Patient entsprechenden ggf. operativen Maßnahmen zugeführt werden kann (Abbildung 2).

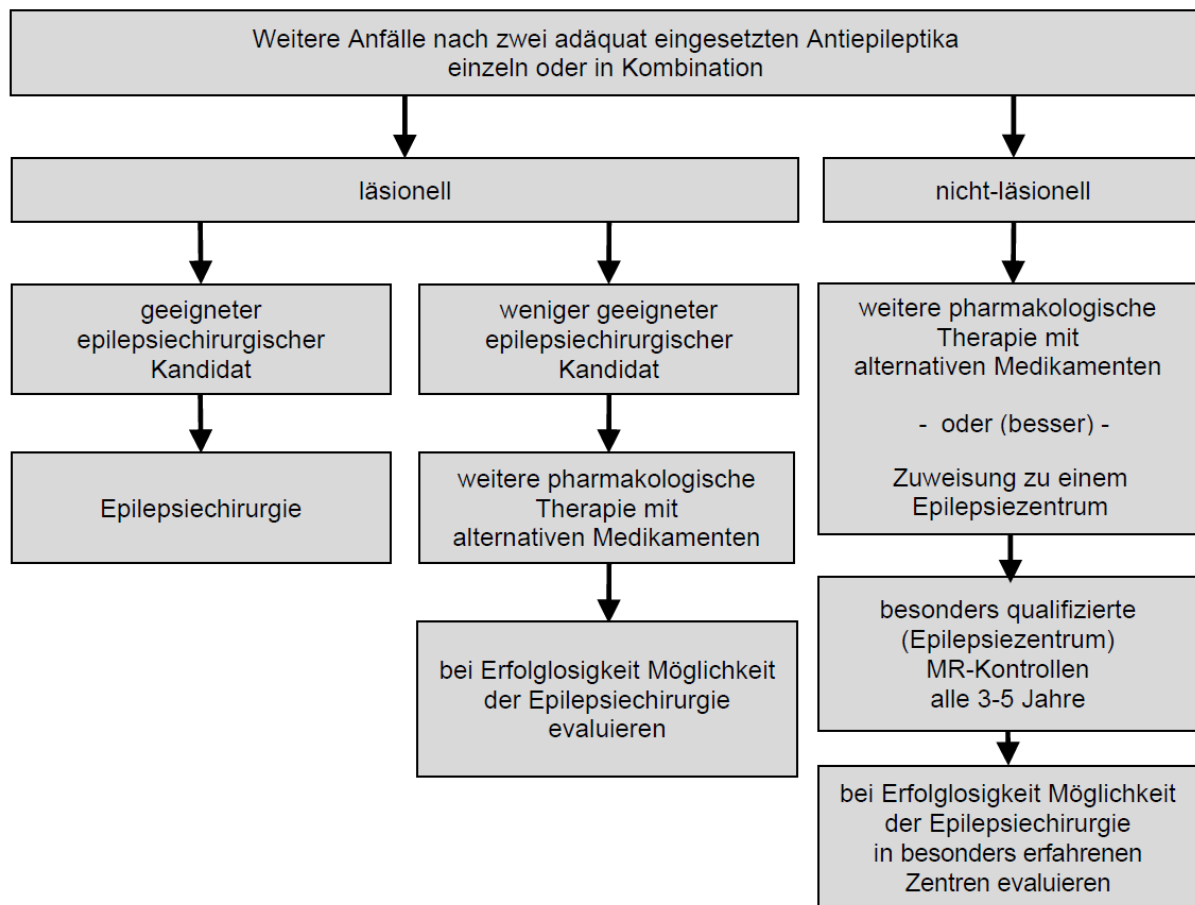


Abbildung 2: Algorithmus zur Pharmakoresistenz (Elger 2017)

### Behandlungsziel

Behandlungsziel für die Epilepsie ist die vollständige Anfallsfreiheit ohne Nebenwirkungen oder bei möglichst geringen Nebenwirkungen und Einschränkungen für die Aktivitäten des täglichen Lebens (French 2009; Kwan 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 (EMA 2010; FDA 1997). 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 European Medicines Agency (EMA) fordert hier eine Reduktion der Anfallsfrequenz von mindestens 50% (EMA 2010). Zum anderen wird die prozentuale Veränderung der Häufigkeit der Krampfanfälle im Vergleich zur Situation vor Änderung des Behandlungsregimes errechnet.

### Medikamentöse Behandlung

Bisher existiert kein Antiepileptikum (engl. Antiepileptic Drug, AED), für das eine antiepileptogene Wirkung nachgewiesen werden konnte. Der Begriff „AED“ ist somit im

Grunde irreführend, 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 AED bzw. AEDs verwendet.

Gemäß der DGN-Leitlinie spielt die Wirksamkeit in der Auswahl der Medikamente insbesondere zu Therapiebeginn außerhalb der idiopathisch-generalisierten Epilepsien eine untergeordnete Rolle, da diese sich nicht relevant voneinander unterscheiden.

Bei fokalen Epilepsien sind LEV und LTG bevorzugte Mittel der ersten Wahl, als Alternativen werden OXC (mit Ausnahme von Epilepsien im höheren Lebensalter), ESL, Lacosamid (LCM), und Zonisamid (ZNS) genannt. Sollte sich unter der Ersttherapie keine Anfallsfreiheit ohne Nebenwirkungen einstellen, hat die Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) für fokale Epilepsien einen Algorithmus für das Folgeprozedere entwickelt, welches sich auch in den Leitlinien der DGN wiederfindet (DGfE 2013). In Abhängigkeit vom Erfolg der Ersttherapie (Anfallsfreiheit mit Nebenwirkungen, keine Wirkung, partielle Wirkung) sollen entweder alternative Monotherapien oder Kombinationstherapien angestrebt werden. Empfehlungen für spezifische Medikamentenfolgen oder Kombinationen werden nicht gegeben, hierzu lägen „keine brauchbaren klinischen Studien“ vor (Elger 2017).

Spezifisch für generalisierte Epilepsieformen wird unverändert empfohlen, Valproinsäure (VPA) als Erstmedikation einzusetzen, welches gegenüber TPM und LTG hinsichtlich des Wirksamkeits- / Nebenwirkungsprofils überlegen sei, wobei allerdings die besondere Situation für Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter durch ein erhöhtes teratogenes Risiko (BfArM 2014) zu berücksichtigen sei. Alternativen seien LTG, LEV, Perampanel (PER) und TPM. Es wird darauf verwiesen, dass die in der Behandlung fokaler Epilepsien bevorzugten LEV und LTG bei idiopathisch generalisierter Epilepsie in der Regel keine Anfälle provozierten, allerdings unter LTG bei juveniler myoklonischer Epilepsie gelegentlich eine Zunahme myoklonischer Anfälle beschrieben wurde. LEV besitze für idiopathisch generalisierte Epilepsien nur eine Zulassung als Zusatztherapie, auch wenn es gute Erfahrungen bei juveniler myoklonischer Epilepsie in Monotherapie gebe. Bei der Absence-Epilepsie des Schulalters sei Ethosuximid überlegen und nach klinischen Erfahrungen als Add-on auch ein sinnvolles Präparat bei Absencen und anderen idiopathisch generalisierten Epilepsien, die durch Standardmedikation nicht kontrolliert werden könnten. Weitere Empfehlungen, welches Medikament in welcher Therapiesituation zu bevorzugen sei, werden in der Leitlinie nicht gegeben (Elger 2017).

Behandlungsoptionen für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle bei Patienten mit idiopathischer generalisierter Epilepsie werden nicht weiter spezifiziert, sondern die Medikamente hinsichtlich ihres Zulassungsstatus (MT (=Monotherapie), Add-on (=Zusatztherapie), FE (=fokale Epilepsie) oder IGE (=idiopathisch generalisierte Epilepsie)) aufgelistet (Elger 2017).

Bei nur zwei Medikamenten findet sich in den Leitlinien explizit die Angabe „IGE“ und „Add-on“ - nämlich für LEV und für PER. Des Weiteren finden sich für folgende Medikamente Angaben zur Behandlungseignung explizit für IGE, allerdings ohne die Spezifizierung „Add-on“:

- Lamotrigin (MT, FE, IGE)
- Phenobarbital (MT, FE, IGE)
- Topiramat (MT, FE, IGE)
- Valproat (MT, FE, IGE)
- Bromid (MT, IGE)
- Mesuximid (MT, IGE, FE (Add-on))
- Primidon (MT, FE, IGE)

Abschließend werden Clobazam (CLB) und Clonazepam (CLZ) mit der Indikation für idiopathische generalisierte Epilepsien genannt, allerdings sind diese beiden Benzodiazepine der Gruppe II und damit den Akuttherapien zugeordnet (Elger 2017).

#### *Vorgehen bei Therapieversagen / Therapieresistenz*

Führt eine medikamentöse Ersttherapie (Monotherapie) nicht zu dem angestrebten Behandlungsziel, sollte verifiziert werden, ob sie sowohl angemessen als auch adäquat war. Angemessen bedeutet in diesem Zusammenhang, dass die Therapie in vorherigen, bevorzugt randomisierten, klinischen Studien geprüft wurde und den gewünschten klinischen Nutzen erbrachte (Kwan 2010a). Demgegenüber bedeutet adäquat, dass die Therapie bzgl. Dosis, Titrationsschema und Behandlungsdauer empfehlungsgemäß erfolgte (Kwan 2010a).

Bei Nichterreichen des angestrebten Behandlungsziels, trotz angemessener und adäquater Therapie, ist die zugrunde liegende Diagnose zu überprüfen (St. Louis 2009). Insbesondere der Ausschluss nicht-epileptischer (z. B. psychogener) Anfälle ist hierbei wichtig und relevant (Krumholz 1999).

Von Pharmakoresistenz bzw. einer arzneimittelresistenten Epilepsie wird gesprochen, wenn nach adäquaten Behandlungsversuchen mit zwei vertragenen, geeigneten und angemessen angewendeten AEDs (entweder als Monotherapie oder in Kombination) keine anhaltende Anfallsfreiheit erreicht wird. Eine Graduierung der Definition von Pharmakoresistenz in der Epilepsiebehandlung existiert nicht. Die DGfE empfiehlt, aufgrund der anfänglich begrenzten Erfahrungswerte mit neuen Medikamenten, dass der Einsatz von neu zugelassenen AEDs zunächst nur durch Experten in Epilepsiezentren oder DGfE-zertifizierten Schwerpunktpraxen oder Epilepsieambulanzen v.a. bei pharmakoresistenten Patienten erfolgen sollte (DGfE 2013). Bei Pharmakoresistenz sollte der Patient laut DGfE-Empfehlungen an ein Epilepsiezentrum oder eine DGfE-zertifizierte Schwerpunktpraxis oder Epilepsieambulanz überwiesen und hinsichtlich epilepsiechirurgischer Optionen überprüft werden. Erst wenn nicht-

medikamentöse Behandlungsoptionen nicht in Frage kommen, sei die weitere systematische medikamentöse Therapie anzustreben.

Brodie und Sills diskutieren zur Frage, welche Medikamente in Kombination eingesetzt werden sollten, u.a. den Aspekt der Möglichkeit zur Kombination von AEDs im Sinne einer rationalen Polytherapie basierend auf unterschiedlichen Wirkmechanismen. Es 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 2011; French 2009; Kwan 2006; Luciano 2007). Gemäß DGfE-Empfehlungen sind für die Behandlung pharmakoresistenter Epilepsien insbesondere solche Substanzen geeignet, die sich im Wirkmechanismus von den zuvor verwendeten unterscheiden (DGfE 2013). So besagt auch die deutsche Leitlinie, dass bei anscheinend pharmakoresistenten Patienten durch den Einsatz weiterer (moderner) Antikonvulsiva noch eine 10–15%-ige Chance besteht, zumindest passagere Anfallsfreiheit von 6–12 Monaten zu erreichen (Elger 2017).

### ***Charakterisierung der Zielpopulation***

Perampanel (Fycompa®) wird gemäß Fachinformation angewendet als “Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie“ (Eisai Europe Limited 2017). Daraus ergeben sich als Zielpopulation alle Epilepsiepatienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen im Alter von 12 Jahren und darüber mit idiopathischer generalisierter Epilepsie, bei denen eine Kombinationstherapie angezeigt ist. Dies sind in aller Regel die Patienten, bei denen ohne befriedigenden Erfolg mit zwei vertragenen, geeigneten und angemessen angewendeten AEDs (entweder als Monotherapie oder in Kombination) versucht wurde, Anfallsfreiheit oder zumindest eine relevante Reduktion der Anfallshäufigkeit zu erreichen, also pharmakoresistente Patienten.

In der klinischen Praxis wird ein neues AED erst spät im Behandlungszyklus eingesetzt, d.h. nach weitgehender Ausschöpfung anderer medikamentöser Alternativen. Trotz der Zulassung als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie wird daher auch Perampanel in der Praxis in den ersten Jahren nach erneutem Markteintritt nach wie vor nur spät in der Therapiekaskade zum Einsatz kommen. Dies zeigen sowohl die insgesamt langsame Marktdurchdringung und die niedrigen Versorgungsanteile der zuletzt in Deutschland eingeführten AEDs als auch longitudinale Rezeptdaten aus Deutschland, die den Einsatz von Perampanel für die Behandlung von fokalen Anfällen im ersten Jahr nach Markteinführung in 2012 zeigen (IMS Health 2013).

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

In Deutschland stehen AEDs zur Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie zur Verfügung, deren Wirksamkeit auf unterschiedlichen Wirkmechanismen beruht. 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 2012). In der Regel wird eine Kombinationstherapie erst nach zwei erfolglosen Monotherapien eingesetzt (DGN 2012), d.h. bei pharmakoresistenten Patienten.

Brodie et al. zeigten mit 1.098 behandlungsnaiven Patienten, dass ca. 40% der Patienten nach der zweiten Monotherapie nicht anfallsfrei waren (Brodie 2012). Etwa die Hälfte der 1.098 Patienten (49,5%) wurde 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). Weitere Literatur deutet darauf hin, dass 10–20% der Patienten durch den Einsatz vor allem neuer AEDs bei zuvor erfolglosen Therapieversuchen noch eine klinisch relevante Reduktion der Anfallshäufigkeit bzw. sogar Anfallsfreiheit erreichen können (Callaghan 2007; DGN 2012; Kwan 2010b; Luciano 2007; Schiller 2008).

Es gibt somit einen oben beschriebenen Anteil an Patienten, die mit den bisher verfügbaren AEDs nicht ausreichend wirksam behandelt werden können. Dies stellt für sich einen bedeutenden therapeutischen Bedarf dar, der umso größer wird, je länger die Pharmakoresistenz anhält und sich die Prognose für eine klinisch relevante Reduktion der Anfallshäufigkeit oder sogar Anfallsfreiheit verschlechtert (Schiller 2008).

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 2011; Brodie 2012; French 2009). Deshalb ist die Entwicklung von Medikamenten mit neuen Wirkmechanismen besonders wichtig für Patienten, die auf die bisher verfügbaren Substanzen nicht ansprechen. Nachweislich wirksame AEDs mit neuem Wirkmechanismus wie Perampanel sind in diesem Zusammenhang von besonderem Interesse.

Perampanel ist ein oral einzunehmender, 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 primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter 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 (Steinhoff 2014) (siehe auch 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 (NCGC 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 (EMA 2010). Speziell bei der antiepileptischen Zusatztherapie sollte gemäß dieser Leitlinie der Beurteilungszeitraum zur Bestimmung der Anfallshäufigkeit im Vorfeld definiert werden, z. B. Anzahl der Anfälle über vier Wochen. Dabei sollten zwei entscheidende Parameter in einem 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% (EMA 2010).

Es gibt ausreichend Evidenz, dass Häufigkeit und Schwere von Anfällen in erheblichem Maße Mortalität, Morbidität und Lebensqualität der Patienten beeinflussen (Betts 2003; Chung 2010; Faught 2008; Faught 2009; Ficker 2000; Lang 2014; Nei 2007; Sperling 2004; Strzelczyk 2014; Wiebe 2006). Zudem führen Einschränkungen in der Berufswahl und Mobilität sowie Stigmatisierung zu einer erheblichen Minderung der Lebensqualität (Jacoby 2008; Jacoby 2009). Epilepsiepatienten haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Verletzungs- und Erkrankungsrisiko, erhöhtes Risiko für (Auto-) Unfälle, Knochenbrüche, Kopfverletzungen und Verbrennungen (Nei 2007), sowie eine höhere Mortalität. Verglichen mit der Normalbevölkerung ist die Mortalitätsrate bei Epilepsie um das Zwei- bis Dreifache erhöht (Forsgren 2005b). Die Mortalität steht direkt im Zusammenhang mit Anfällen (Unfalltode als unmittelbare Folge eines Anfalls; plötzlicher unerwarteter Tod bei Epilepsie, engl. Sudden Unexpected Death in Epilepsy, SUDEP) oder indirekt mit Epilepsie oder kann mit Anfällen in Verbindung gebracht werden (insbesondere Suizide) (Faught 2008; Faught 2009; Perucca 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 2007; Sperling 2004; Wiebe 2006). Ziel der klinischen Versorgung ist

demnach die Verhinderung von Verletzungen und Unfällen, die insbesondere durch eine bessere Anfallskontrolle zu erreichen ist. Übereinstimmend zeigen Studiendaten eine Korrelation der Anfallsfrequenz bzw. dem Auftreten von generalisiert tonisch-klonischen Anfällen mit der Häufigkeit der Verletzungen und Unfälle (Beghi 2002; Buck 1997; Friedman 2010; Lawn 2004; Neufeld 1999). Eine signifikante Verbesserung der Anfallsfrequenz bei sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (Vergleich gegen eine patientenindividuelle Basistherapie mit AED, kontrolliert durch Placebo, in Phase III RCTs) konnte bislang nur von drei AEDs gezeigt werden: LCM, Perampanel und TPM (Hemery 2014).

Primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle treten ohne Vorboten auf. Die Patienten stürzen abrupt und mit großer Heftigkeit unkontrolliert zu Boden, so dass ein erhebliches Risiko für Verletzungen besteht (Lang 2014; Rating 2014). Durch die plötzliche, gewaltige Muskelkontraktion der langen Rückenstrecker kann es zu Deckplatteneinbrüchen, Vorderkantenabsprengung, selten auch Kompressionsfrakturen in Höhe der unteren Brustwirbelsäule und oberen Lendenwirbelsäule kommen. Auch Schulterluxationen und Unterkieferfrakturen werden beobachtet (Hacke 2010).

Die Verträglichkeit der medikamentösen Therapie bei Epilepsie wird von unerwünschten Ereignissen (UEs) vor allem in Bezug auf das zentrale Nervensystem 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 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 Nebenwirkungen auf das zentrale Nervensystem seltener, aber dafür umso schwerwiegender sind (Brodie 2001).

Es ist ein wichtiges Ziel der Entwicklung neuer 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 2010).

Perampanel ist bei therapierefraktären Patienten wirksam. In der Zusammenschau von UEs, schwerwiegenden UEs und UEs, die zum Studienabbruch führten, sowie einzeln betrachteten UEs ergibt sich außerdem, dass Perampanel als Zusatztherapie als sehr verträglich angesehen werden kann (siehe Modul 4). Somit kann Perampanel die wesentlichsten Ziele, die den bestehenden, bedeutenden therapeutischen Bedarf charakterisieren, erfüllen. Perampanel stellt eine wichtige neue Therapiemöglichkeit dar (EMA 2017).

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Weltweit leiden mehr als 50 Millionen Menschen (Erwachsene und Kinder) an einer Epilepsie (WHO 2017). Während bei Kindern im ersten Lebensjahr generalisierte Epilepsien im Vordergrund stehen (Freitag 2001), sind bei älteren Patienten fast ausschließlich Epilepsien fokaler Genese vorzufinden (Kotsopoulos 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.

#### Prävalenz und Inzidenz der Epilepsie in Deutschland

##### Prävalenz

Epidemiologische Daten für Deutschland sind sehr begrenzt. In einem Informationsblatt des Informationszentrums Epilepsie der DGfE 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 der 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 für die Erkrankung zwischen 3% und 4% liegt (Pfäfflin 2011).

Die bislang einzige repräsentative bundesweite Studie für Deutschland von Pfäfflin und May ergab eine Prävalenz von 4,7 pro 1.000 Personen (95%-KI [3,7; 5,6]) (Pfäfflin 2000). Da für diese Analyse Daten aus dem Jahr 1995 genutzt wurden, die unter Umständen nicht mehr den gegenwärtigen Gegebenheiten in Deutschland entsprechen, aber auch keine aktuelleren Studienergebnisse für Deutschland existieren, werden für die Herleitung der Prävalenz der primär generalisierten Anfälle in Deutschland auch internationale Studien und deren Publikationen referenziert.

Allerdings besteht eine große Spannbreite zwischen deren Ergebnissen, wonach die Prävalenz der Epilepsie bei erwachsenen Patienten in den Industrieländern zwischen 4,4 und 10 pro 1.000 Personen liegt (Forsgren 2005a; Ngugi 2010; Picot 2008; Sander 1996; Sander 2003).

Anhand einer internationalen Übersichtsarbeit von Forsgren aus dem Jahr 2005 liegt die Prävalenz der aktiven Epilepsie in europäischen Ländern bei 3,3 bis 7,8 pro 1.000 Personen (alle Altersgruppen) (Forsgren 2005a). Die eingeschlossenen Studien, die nur erwachsene Patienten  $\geq 18$  Jahre betrachteten, schätzen die Prävalenz der aktiven Epilepsie auf 5,3 bis 6,3 pro 1.000 Personen (Forsgren 2005a). Ein Review von Ngugi et al. zur Epilepsie aus dem Jahr 2010 mittels metaanalytischer Methodik ergab eine Prävalenz von 4,9 pro 1.000 Personen (5%–95%-Perzentil Intervall [2,3; 10,3]) für die ökonomisch starken Industrieländer. Die Breite des KIs lässt sich den Autoren zufolge auf die Heterogenität der Studien zurückführen, z. B. wiesen kleinere Studien ( $< 1.000$  Teilnehmer) eine statistisch signifikant höhere Prävalenz auf als größere Studien (Ngugi 2010). In einer neueren internationalen Übersichtsarbeit und Metaanalyse schließen Fiest et al. 222 Studien ein und benennen eine mediane Punktprävalenz der aktiven Epilepsie von 5,4 pro 1.000 Personen (Fiest 2017).

Wegen der Heterogenität zwischen den Studien und der daraus folgenden Spannbreite der entsprechenden KIs bei Forsgren et al., Ngugi et al. und Fiest et al. – trotz des Einschlusses von aktuelleren Studien im Vergleich zu Pfäfflin und May – und da die Prävalenzschätzer von Pfäfflin und May und den genannten Reviews ähnlich sind (4,7 in Pfäfflin und May vs. 5,2 in Forsgren et al. vs. 5,4 in Fiest et al. pro 1.000 Personen), erfolgt die Berechnung der Anzahl der Epilepsiepatienten in Deutschland basierend auf den von Pfäfflin und May genannten Zahlen (Pfäfflin 2000).

Unter Berücksichtigung der Schätzung von Pfäfflin und May von 4,7 pro 1.000 Personen (95%-KI [3,7; 5,6]) und ausgehend von einer Bevölkerung in Deutschland im Jahre 2015 von 82.175.684 Personen ist von ca. 345.637 Epilepsiepatienten (12 Jahre und älter) auszugehen (DeStatis 2017a; Pfäfflin 2000) (siehe Tabelle 3-A).

#### *Prävalenz der idiopathisch generalisierten Epilepsie*

Jallon et al. berichten einen Anteil der idiopathisch generalisierten Epilepsie in internationalen Kohorten von Kindern und Erwachsenen von 15–20% (Beydoun 2012; Jallon 2005).

#### *Prävalenz der primär generalisierten tonisch-klonischen Anfälle bei idiopathisch generalisierter Epilepsie*

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

Die Angaben zum Anteil primär generalisierter und fokaler Krampfanfälle variieren in populationsbasierten epidemiologischen Studien (Forsgren 2005a; Gallitto 2005; Guekht 2010; Hauser 1991; Josipovic-Jelic 2011; Luengo 2001; Oun 2003; Picot 2008; Sander 1990). In der europäischen Übersichtsarbeit von Forsgren et al. lag der Anteil von Patienten (alle Altersgruppen eingeschlossen) mit fokalen epileptischen Anfällen bei 33–65% und mit generalisierten Anfällen bei 17–60%. Im Kindesalter leiden 42–60% Patienten an fokalen und 30–58% an primär generalisierten Anfällen. Unter erwachsenen Patienten beträgt der Anteil von fokalen 55–83% und primär generalisierten Krampfanfällen 6–32% (Forsgren 2005a). 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 der Anteil fokaler Anfälle unterschätzt (Banerjee 2009; Sander 1996). Generell, gemäß der Ergebnisse von Forsgren et al., ist der Anteil der fokalen Anfälle größer sowohl im Kindesalter als auch besonders unter erwachsenen Patienten (Forsgren 2005a).

Genauere Angaben zu generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten mit idiopathisch generalisierten Epilepsien konnten nur in einer Arbeit von Picot identifiziert werden (Picot 2008). In dieser Studie lag der Anteil der primär generalisierten tonisch-klonischen Anfälle bei einer Prävalenz von 1,3 pro 1.000 Personen (Picot 2008).

### **Inzidenz**

In Deutschland sind 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 2001; Werhahn 2009). Durchschnittlich erkranken laut eines Schreibens des Informationszentrums Epilepsie der DGfE 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 Patienten, die oft die Epilepsiediagnose im Rahmen eines Schlaganfalls oder anderer Erkrankungen des zentralen Nervensystems 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 43–50 pro 100.000 Personen-Jahre (Forsgren 2005a; Hauser 1993; Ngugi 2011; Sander 2003). Auf die in Deutschland lebende Gesamtpopulation (im Jahr 2015) umgelegt, bedeutet dies zwischen ca. 35.336 und 41.088 Neuerkrankungen an Epilepsie pro Jahr (DeStatis 2017b). Der vom Informationszentrum Epilepsie der DGfE angegebene ungefähre Wert von 40.000 für Deutschland liegt innerhalb dieser Spanne (Pfäfflin 2011).

### *Inzidenz der primär generalisierten tonisch-klonischen Anfälle bei idiopathisch generalisierter Epilepsie*

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 mit einer europaweiten Analyse von Einzelstudien wurde ein Anteil generalisierter Epilepsien von 43–47 pro 100.000 Personen (alle Altersgruppen eingeschlossen) der inzidenten Epilepsie-Fälle berichtet (Forsgren 2005a). Die Verfügbarkeit der diagnostischen Methoden spielt eine wichtige Rolle für die Genauigkeit der Klassifikation. Insgesamt sind primär generalisierte und fokale Anfälle gleich häufig unter inzidenten Fällen im Kindesalter; unter erwachsenen Patienten ist der Anteil der diagnostizierten fokalen Anfälle bis zu 75% (Forsgren 2005a), also viel häufiger als generalisierte Anfälle mit ca. 15%. Ca. 10% aller Anfälle können nicht klassifiziert werden (Forsgren 2005a).

**Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Perampanel ist als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathisch generalisierter Epilepsie zugelassen. Für eine Kombinationstherapie sind gemäß den Ausführungen zur Charakterisierung der Zielpopulation pharmakoresistente Patienten vorzusehen. Die epidemiologischen Daten für die Epilepsie in Deutschland sind, wie oben ausgeführt, sehr begrenzt. Für die Berechnung der Patientenanzahl im Indikationsgebiet wurden neben den Prävalenz-Daten aus Deutschland (Pfäfflin 2000) auch aktuellere Ergebnisse aus internationalen epidemiologischen bevölkerungsbasierten Studien genutzt (Picot 2008). Die Studie von Picot et al. präsentiert den Anteil der Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und die Häufigkeit der idiopathischen generalisierten Epilepsie-Formen (Picot 2008). Unter Berücksichtigung der ähnlichen Situation und Qualität der medizinischen Versorgung in Deutschland und Frankreich ist eine Übertragung dieser strukturellen Charakteristika auf die deutsche Epilepsie-Population in Abwesenheit von genaueren deutschen Daten gerechtfertigt. In der Studie von Picot et al. beträgt der Anteil von Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen 88%. Dieser Anteil setzt sich zusammen aus Patienten mit generalisiert tonisch-klonischen Anfällen als führender Anfallsform, Patienten mit myoklonischen Anfällen als führender Anfallsform und weiterhin generalisiert tonisch-klonischen Anfällen und Patienten mit typischen Absencen als führender Anfallsform und weiterhin generalisiert tonisch-klonischen Anfällen (Picot 2008). Für die Berechnung der Patientenpopulation mit Zusatznutzen wurden, wie auch für die Berechnung der Patientenanzahl im Indikationsgebiet in Deutschland, neben den Prävalenz-Daten aus Deutschland (Pfäfflin 2000) die Ergebnisse bezüglich der Pharmakoresistenz und Struktur der pharmakoresistenten Subpopulation aus den Studien von Picot et al., Kwan & Brodie und Giussani genutzt (Giussani 2016; Kwan 2000; Picot 2008).

In der Studie von Picot et al. wurde die Pharmakoresistenz anhand von zwei Definitionen dargestellt. Definition (1): „Failure of at least two first-line AEDs to control seizures and the occurrence of seizures at an average frequency of at least one per month for 18 months“; Definition (2): „Failure of at least two first-line AEDs to control seizures and at least one seizure per year“. Für die Schätzung der Anzahl von Patienten mit pharmakoresistenten Epilepsien in Deutschland wurde die erste, konservativere Definition der Pharmakoresistenz verwendet. Der Anteil von pharmakoresistenten Patienten beträgt unter dieser Definition (1) 15,6% (Picot 2008). Die Prävalenz der Pharmakoresistenz wird in Kwan und Brodie für idiopathisch generalisierte Epilepsien mit 19% angegeben (Kwan 2000).

In einer aktuellen Publikation von Giussani et al. wird die Refraktärität der idiopathischen Genese mit einer Prävalenz von 9,3% angegeben (Giussani 2016).

Die einzelnen Schritte zur Berechnung der Subpopulation mit Zusatznutzen der Therapie mit Perampanel in Deutschland sind in der Tabelle 3-A aufgeführt.

Tabelle 3-A: Anzahl der Patienten in der Subpopulation mit Zusatznutzen in Deutschland

| Population                                                                                                           | Anzahl Patienten                       | Quelle                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------|
| Bevölkerung Deutschland insgesamt<br>(Stichtag 31.12.2015)                                                           | 82.175.684                             | (DeStatis 2017b)                          |
| Davon $\geq 12$ Jahre                                                                                                | 73.539.827                             | (DeStatis 2017a)                          |
| Mediane Prävalenz "Active epilepsy"<br>in Deutschland: 4,7 pro 1.000<br>(95%-KI [3,7; 5,6])                          | 345.637<br>(95%-KI [272.097; 411.823]) | (Pfäfflin 2000)                           |
| Anteil der Patienten mit idiopathisch generalisierten<br>Epilepsien: 15-20%                                          | 51.845–69.127                          | (Beydoun 2012; Jallon 2005)               |
| Davon Patienten mit primär generalisierten tonisch-<br>klonischen Anfällen: 88%                                      | 45.624–60.832                          | (Picot 2008)                              |
| Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie in der<br>Gruppe der Patienten mit generalisierter Epilepsie:<br>9,3-19% | 4.243–11.558                           | (Giussani 2016; Kwan 2000;<br>Picot 2008) |
| 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. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

### Erwartete Entwicklung in den nächsten fünf Jahren

Gemäß dem oben genannten Informationsblatt des Informationszentrums Epilepsie der DGfE zur Epidemiologie der Epilepsie scheint die Prävalenz bei Menschen, die aufgrund von Epilepsie in ärztlicher Behandlung sind, zwischen 1996 und 2010 von 0,47% auf 0,57% angestiegen zu sein (Pfäfflin 2011). Dies würde vor allem auf die Verbesserung der medizinischen Versorgung und Diagnosestellung, weniger auf demografische Verschiebungen zurückgeführt werden können. In der Literatur sind die fallende Inzidenz der Epilepsien bei Kindern und die steigende Rate in der älteren Population in entwickelten Ländern beschrieben (Casetta 2012; Cesnik 2013; Hauser 1996; Jallon 2002; Sander 1993; Tallis 1991).

Der erwartete Anstieg diagnostizierter Epilepsien aufgrund der verbesserten Gesundheitsversorgung, der höheren Lebenserwartung und einer sensibleren Diagnosestellung wird aufgewogen durch den zu beobachtenden Rückgang an Epilepsieerkrankungen im Kindes- und Jugendalter (Forsgren 2005a; Hauser 1996; Sander 2003).

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 refraktären primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen in den nächsten fünf Jahren stabil bleibt.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-1: Anzahl der Gesetzlichen Krankenversicherung-(GKV)-Patienten in der Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes Arzneimittel) | Anzahl der Patienten in<br>der Zielpopulation<br>(inklusive Angabe der<br>Unsicherheit) | Anzahl der GKV-Patienten<br>in der Zielpopulation<br>(inklusive Angabe der<br>Unsicherheit) |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Perampanel                                                | 4.243–11.558                                                                            | 3.672–10.003                                                                                |

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. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Der Anteil der Versicherten in der GKV wurde der aktuellsten Veröffentlichung des GKV-Spitzenverbands zu Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung entnommen (GKV-Spitzenverband 2017). Laut GKV-Spitzenverband beträgt der Anteil der Versicherten in der GKV aktuell 86,55%. Wird dieser Anteil auf die 4.243–11.558 Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven idiopathischen generalisierten Epilepsien mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (Berechnungsgrundlage Tabelle 3-A) übertragen, führt dies zu der geschätzten Anzahl von ca. 3.672–10.003 in der Zielpopulation.

### 3.2.5 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. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. 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                                             | Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei idiopathischer generalisierter Epilepsie | Hinweis auf einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen | 3.672–10.003                    |

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.

Die Anzahl der erwachsenen und jugendlichen GKV-Patienten ab 12 Jahren mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei idiopathischer generalisierter Epilepsie für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen bei der Behandlung Perampanel als Zusatztherapie besteht, beträgt unter Berücksichtigung der Angaben zu Prävalenz und Inzidenz im Abschnitt 3.2.3 und der Ausführungen in Abschnitt 3.2.4, insbesondere der Tabelle 3-A, 3.672–10.003.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

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)), des IQWiG ([www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)), der DGN ([www.dgn.org](http://www.dgn.org)), der DGfE ([www.dgfe.info](http://www.dgfe.info)) und der 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 bis 3.2.5 wurde eine orientierende Literaturrecherche zu einzelnen Themen (Beschreibung der Erkrankung, Therapie, therapeutischer Bedarf) in der Literaturdatenbank Medline durchgeführt. Die durch die orientierende Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden auf ihre Verwendbarkeit 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 primär generalisierten Anfälle, insbesondere unter dem Aspekt der Zusatztherapie
- Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung
- Epidemiologie der Epilepsien
- Aussagen zu Prävalenz und / oder Inzidenz in Deutschland und Europa
- Aussagen zu Prävalenz und / oder Inzidenz von Epilepsie im Allgemeinen und / oder primär generalisierten Anfällen im Besonderen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und darüber treffen

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. Zusätzlich wurden Daten des Statistischen Bundesamtes (DeStatis) herangezogen, die auf dessen Webseite veröffentlicht sind.

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Banerjee P. N., Filippi D. und Hauser W. A. 2009. *The descriptive epidemiology of epilepsy: A review*. *Epilepsy research* 85 (1), S. 31–45.
2. Bazil C. W. 2004. *Comprehensive Care of the Epilepsy Patient - Control, Comorbidity, and Cost*. *Epilepsia* 45 (Suppl. 6), S. 3–12.
3. Beghi E., Cornaggia C. und the RESt-1 Group 2002. *Morbidity and Accidents in Patients with Epilepsy: Results of a European Cohort Study*. *Epilepsia* 43 (9), S. 1076–1083.
4. Berg A. T., Berkovic S. F., Brodie M. J. et al. 2010. *Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009*. *Epilepsia* 51 (4), S. 676–685.
5. Betts T., Yarrow H., Greenhill L. et al. 2003. *Clinical experience of marketed Levetiracetam in an epilepsy clinic-a one year follow up study*. *Seizure: The journal of the British Epilepsy Association* 12 (3), S. 136–140.
6. Beydoun A. und D'Souza J. 2012. *Treatment of idiopathic generalized epilepsy – a review of the evidence*. *Expert opinion on pharmacotherapy* 13 (9), S. 1283–1298.
7. Brodie M. J. 2001. *Do we need any more new antiepileptic drugs?* *Epilepsy research* 45 (1-3), S. 3–6.
8. Brodie M. J., Barry S. J., Bamagous G. A. et al. 2012. *Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy*. *Neurology* 78 (20), S. 1548–1554.
9. Brodie M. J. und Sills G. J. 2011. *Combining antiepileptic drugs-rational polytherapy?* *Seizure: The journal of the British Epilepsy Association* 20 (5), S. 369–375.
10. Buck D., Baker G. A., Jacoby A. et al. 1997. *Patients' Experiences of Injury as a Result of Epilepsy*. *Epilepsia* 38 (4), S. 439–444.
11. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 2014. *Rote-Hand-Briefe und Informationsbriefe - Valproat: Rote-Hand-Brief zu Valproat und -verwandte Substanzen enthaltenden Arzneimittel: Risiken für das ungeborene Kind im Falle einer Exposition während der Schwangerschaft*. Verfügbar unter: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2014/rhb-valproat.html>, abgerufen am: 29.05.2017.
12. Callaghan B. C., Anand K., Hesdorffer D. et al. 2007. *Likelihood of Seizure Remission in an Adult Population with Refractory Epilepsy*. *Ann Neurol* 62 (4), S. 382–389.
13. Casetta I., Pugliattib M., Faggiolid R. et al. 2012. *Incidence of childhood and adolescence epilepsy: a community-based prospective study in the province of Ferrara and in Copparo, Italy, 1996-2005*. *European Journal of Neurology* 19 (2), S. 312–316.

14. Cesnik E., Pedelini F., Faggioli R. et al. 2013. *Incidence of epilepsy in Ferrara, Italy*. Neurol Sci 34 (12), S. 2167–2172.
15. Christensen J., Kjeldsen M. J., Andersen H. et al. 2005. *Gender Differences in Epilepsy*. Epilepsia 46 (6), S. 956–960.
16. Chung S., Sperling M. R., Biton V. et al. 2010. *Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: A randomized controlled trial*. Epilepsia 51 (6), S. 958–967.
17. Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) 2013. *Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) zur medikamentösen Behandlung fokaler Epilepsien im Erwachsenenalter, ergänzend zu den Leitlinien ‚Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter‘ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) von 2012*. Verfügbar unter: [http://www.izepilepsie.de/cweb2/cgi-bin-noauth/cache/VAL\\_BLOB/5038/5038/1355/Therapieempfehlungen%20Fokale%20Epilepsien%20DGfE%20250513-2.pdf](http://www.izepilepsie.de/cweb2/cgi-bin-noauth/cache/VAL_BLOB/5038/5038/1355/Therapieempfehlungen%20Fokale%20Epilepsien%20DGfE%20250513-2.pdf), abgerufen am: 23.04.2015.
18. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2012. *Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter (Fassung 2012)*. Data on File.
19. Eisai Europe Limited 2017. *Fachinformation Fycompa® Filmtabletten, Wirkstoff: Perampanel* Stand April 2017. Data on file.
20. Elger C. E. und Berkenfeld R. 2017. *S1-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter*. In: *Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Verfügbar unter: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-041l\\_S1\\_Erster-epileptischer-Anfall\\_Epilepsien\\_2017-07.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-041l_S1_Erster-epileptischer-Anfall_Epilepsien_2017-07.pdf), abgerufen am: 29.09.2017.
21. European Medicines Agency (EMA) 2010. *Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders*. Verfügbar unter: [http://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&frm=1&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CCEQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fema%2Fpages%2Fincludes%2Fdocument%2Fopen\\_document.jsp%3FwebContentId%3DWC500070043&ei=6\\_w4VcusJc7haqbGgbAG&usg=AFQjCNFaj0No7-E3BYK9yPuD-mbFBwj8jg&bvm=bv.91427555,d.bGg](http://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&frm=1&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CCEQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fema%2Fpages%2Fincludes%2Fdocument%2Fopen_document.jsp%3FwebContentId%3DWC500070043&ei=6_w4VcusJc7haqbGgbAG&usg=AFQjCNFaj0No7-E3BYK9yPuD-mbFBwj8jg&bvm=bv.91427555,d.bGg), abgerufen am: 23.04.2015.
22. European Medicines Agency (EMA) 2017. *PRAC PSUR Assessment Report, Active substance(s): perampanel, Procedure no.: EMEA/H/C/PSUSA/00009255/201701, Period covered by the PSUR: 23 July 2016 to 22 January 2017* EMA/PRAC/570025/2017. Data on file.
23. Faught E., Duh M. S., Weiner J. R. et al. 2008. *Nonadherence to antiepileptic drugs and increased mortality: Findings from the RANSOM Study*. Neurology 71 (20), S. 1572–1578.
24. Faught R. E., Weiner J. R., Guerin A. et al. 2009. *Impact of nonadherence to antiepileptic drugs on health care utilization and costs: Findings from the RANSOM study*. Epilepsia 50 (3), S. 501–509.

25. Ficker D. M. 2000. *Sudden Unexplained Death and Injury in Epilepsy*. Epilepsia 41 (Suppl. 2), S. 7–12.
26. Fiest K. M., Sauro K. M., Wiebe S. et al. 2017. *Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies*. Neurology 88 (3), S. 296–303.
27. Fisher R. S., Acevedo C., Arzimanoglou A. et al. 2014. *ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy*. Epilepsia 55 (4), S. 475–482.
28. Fisher R. S., Cross J. H., D'Souza C. et al. 2017a. *Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types*. Epilepsia 58 (4), S. 531–542.
29. Fisher R. S., Cross J. H., French J. A. et al. 2017b. *Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology*. Epilepsia 58 (4), S. 522–530.
30. Food and Drug Administration (FDA) 1997. *Guidelines for the clinical evaluation of Antiepileptic Drugs (Adults and Children)*. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071582.pdf>, abgerufen am: 09.10.2017.
31. Forsgren L., Beghi E., Oun A. et al. 2005a. *The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review*. European Journal of Neurology 12 (4), S. 245–253.
32. Forsgren L., Hauser W. A., Olafsson E. et al. 2005b. *Mortality of Epilepsy in Developed Countries: A Review*. Epilepsia 46 (Suppl.11), S. 18–27.
33. Freitag C. M., May T. W., Pfäfflin M. et al. 2001. *Incidence of Epilepsies and Epileptic Syndromes in Children and Adolescents: A Population-Based Prospective Study in Germany*. Epilepsia 42 (8), S. 979–985.
34. French J. A. und Faught E. 2009. *Rational polytherapy*. Epilepsia 50 (Suppl. 8), S. 63–68.
35. Friedman D. E. und Giliam F. G. 2010. *Seizure-related injuries are underreported in pharmacoresistant localization-related epilepsy*. Epilepsia 51 (1), S. 43–47.
36. Gallitto G., Serra S., La Spina P. et al. 2005. *Prevalence and Characteristics of Epilepsy in the Aeolian Islands*. Epilepsia 46 (11), S. 1828–1835.
37. Giussani G., Canelli V., Bianchi E. et al. 2016. *A population-based study of active and drug-resistant epilepsies in Northern Italy*. Epilepsy & behavior : E&B 55, S. 30–37.
38. GKV-Spitzenverband 2017. *Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung: zuletzt aktualisiert: September 2017*. Verfügbar unter: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv\\_kennzahlen/kennzahlen\\_gkv\\_2017\\_q2/GKV\\_Kennzahlen\\_Booklet\\_Q2-2017\\_300dpi\\_2017-09-14.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2017_q2/GKV_Kennzahlen_Booklet_Q2-2017_300dpi_2017-09-14.pdf), abgerufen am: 12.10.2017.
39. Guekht A., Hauser W. A., Milchakova L. et al. 2010. *The epidemiology of epilepsy in the Russian Federation*. Epilepsy research 92 (2-3), S. 209–218.

40. Hacke W. 2010. *Kapitel IV Krankheiten mit anfallsartigen Symptomen*, in: Springer Medizin Verlag Heidelberg (Hrsg.), *Neurologie*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, S. 363–390.
41. Hauser W. A., Annegers J. F. und Kurland L. T. 1991. *Prevalence of Epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980*. *Epilepsia* 32 (4), S. 429–445.
42. Hauser W. A., Annegers J. F. und Kurland L. T. 1993. *Incidence of Epilepsy and Unprovoked Seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984*. *Epilepsia* 34 (3), S. 453–468.
43. Hauser W. A., Annegers J. F. und Rocca W. A. 1996. *Descriptive Epidemiology of Epilepsy: Contributions of Population-Based Studies From Rochester, Minnesota*. *Mayo Clin Proc* 71 (6), S. 576–586.
44. Hemery C., Ryvlin P. und Rheims S. 2014. *Prevention of generalized tonic-clonic seizures in refractory focal epilepsy: A meta-analysis*. *Epilepsia* 55 (11), S. 1789–1799.
45. IMS Health 2013. *Actual medical care situation of epilepsy patients treated with FYCOMPA®* Stand 02.09.2013. Data on file.
46. International League Against Epilepsy (ILAE) 1981. *Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures*. *Epilepsia* 22 (4), S. 489–501.
47. International League Against Epilepsy (ILAE) 1989. *Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes*. *Epilepsia* 30 (4), S. 389–399.
48. Jacoby A. 2008. *Epilepsy and Stigma: An Update and Critical Review*. *Curr Neurol Neurosci Rep* 8 (4), S. 339–344.
49. Jacoby A., Snape D. und Baker G. A. 2009. *Determinants of quality of life in people with epilepsy*. *Neurol Clin* 27 (4), S. 843–863.
50. Jallon P. 2002. *Epilepsy and epileptic disorders, an epidemiological marker? Contribution of descriptive epidemiology*. *Epileptic Disord* 4 (1), S. 1–13.
51. Jallon P. und Latour P. 2005. *Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies*. *Epilepsia* 46 (Suppl 9), S. 10–14.
52. Josipovic-Jelic Z., Sonicki Z., Soljan I. et al. 2011. *Prevalence and socioeconomic aspects of epilepsy in the Croatian county of Sibenik-Knin: Community-based survey*. *Epilepsy & Behavior* 20 (4), S. 686–690.
53. Kotsopoulos I. A., Krom M. C., Kessels F. G. et al. 2005. *Incidence of epilepsy and predictive factors of epileptic and non-epileptic seizures*. *Seizure: The journal of the British Epilepsy Association* 14 (3), S. 175–182.
54. Krumholz A. 1999. *Nonepileptic seizures: diagnosis and management*. *Neurology* 53 (Suppl2), S. 76–83.
55. Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A. T. et al. 2010a. *Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies*. *Epilepsia* 51 (9), S. 1069–1077.

56. Kwan P. und Brodie M. J. 2000. *Early Identification of Refractory Epilepsy*. The new england journal of medicine 342 (5), S. 314–319.
57. Kwan P. und Brodie M. J. 2006. *Combination Therapy in Epilepsy: When and What to Use*. Drugs 66 (14), S. 1817–1829.
58. Kwan P., Lim S. H., Chinvarun Y. et al. 2010b. *Efficacy and safety of levetiracetam as adjunctive therapy in adult patients with uncontrolled partial epilepsy: The Asia SKATE II Study*. Epilepsy & Behavior 18 (1-2), S. 100–105.
59. Kwan P. und Sander J. W. 2004. *The natural history of epilepsy: an epidemiological view*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 75 (10), S. 1376–1381.
60. Lang J. D. und Hamer H. M. 2014. *Versorgungsmedizinische Aspekte der Epilepsien des höheren Lebensalters*. Zeitschrift für Epileptologie 27 (4), S. 272–275.
61. Lawn N. D., Bamlet W. R., Radhakrishnan K. et al. 2004. *Injuries due to seizures in persons with epilepsy: A population-based study*. Neurology 63 (9), S. 1565–1570.
62. Luciano A. L. und Shorvon S. D. 2007. *Results of Treatment Changes in Patients with Apparently Drug-Resistant Chronic Epilepsy*. Ann Neurol 62 (4), S. 375–381.
63. Luengo A., Parra J., Colás J. et al. 2001. *Prevalence of Epilepsy in Northeast Madrid*. Journal of neurology 248 (9), S. 762–767.
64. Meinardi H., Scott R. A., Reis R. et al. 2001. *The Treatment Gap in Epilepsy: The Current Situation and Ways Forward*. Epilepsia 42 (1), S. 136–149.
65. Meyer A. C., Dua T., Ma J. et al. 2010. *Global disparities in the epilepsy treatment gap: A systematic review*. Bull World Health Organ 88 (4), S. 260–266.
66. National Clinical Guideline Centre (NCGC) 2012. *The Epilepsies: The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Final. Methods, evidence and recommendations*. Verfügbar unter: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg137/resources/guidance-the-epilepsies-the-diagnosis-and-management-of-the-epilepsies-in-adults-and-children-in-primary-and-secondary-care-pdf>, abgerufen am: 24.04.2015.
67. Nei M. und Bagla R. 2007. *Seizure-related Injury and Death*. Curr Neurol Neurosci Rep 7 (4), S. 335–341.
68. Neufeld M. Y., Vishne T., Chistik V. et al. 1999. *Life-long history of injuries related to seizures*. Epilepsy research 34 (2-3), S. 123–127.
69. Ngugi A. K., Bottomley C., Kleinschmidt I. et al. 2010. *Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: A meta-analytic approach*. Epilepsia 51 (5), S. 883–890.
70. Ngugi A. K., Kariuki S. M., Bottomley C. et al. 2011. *Incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis*. Neurology 77 (10), S. 1005–1012.
71. Oun A., Haldre S. und Mägi M. 2003. *Prevalence of adult epilepsy in Estonia*. Epilepsy research 52 (3), S. 233–242.

72. Perucca E., Beghi E., Dulac O. et al. 2000. *Assessing risk to benefit ratio in antiepileptic drug therapy*. *Epilepsy research* 41 (2), S. 107–139.
73. Pfäfflin M. 2011. *Epidemiologie der Epilepsien*. Verfügbar unter: <http://www.izepilepsie.de/home/showdoc,id,387,aid,4163.html>, abgerufen am: 29.04.2015.
74. Pfäfflin M. und May T. 2000. *Wieviele Patienten mit Epilepsien gibt es in Deutschland und wer behandelt sie?* *Neurol Rehabil* 6 (2), S. 77–81.
75. Picot M. C., Baldy-Moulinier M., Daurès J.-P. et al. 2008. *The prevalence of epilepsy and pharmaco-resistant epilepsy in adults: A population-based study in a Western European country*. *Epilepsia* 49 (7), S. 1230–1238.
76. Rating D. 2014. *Epilepsien mit Grand-mal-Anfällen*. Verfügbar unter: [http://www.izepilepsie.de/cweb2/cgi-bin-noauth/cache/VAL\\_BLOB/394/394/145/Epilepsien-mit-GM-043--2014.pdf](http://www.izepilepsie.de/cweb2/cgi-bin-noauth/cache/VAL_BLOB/394/394/145/Epilepsien-mit-GM-043--2014.pdf), abgerufen am: 09.04.2015.
77. Sander J. W. 2003. *The epidemiology of epilepsy revisited*. *Curr Opin Neurol* 16 (2), S. 165–170.
78. Sander J. W., Cockerell O. C., Hart Y. M. et al. 1993. *Is the incidence of epilepsy falling in the UK?* *Lancet* 342 (8875), S. 874.
79. Sander J. W., Hart Y. M., Johnson A. L. et al. 1990. *National General Practice Study of Epilepsy: newly diagnosed epileptic seizures in a general population*. *Lancet* 336 (8726), S. 1267–1271.
80. Sander J. W. und Shorvon S. D. 1996. *Epidemiology of the epilepsies*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61 (-), S. 433–443.
81. Scheffer I. E., Berkovic S., Capovilla G. et al. 2017. *ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology*. *Epilepsia* 58 (4), S. 512–521.
82. Schiller Y. und Najjar Y. 2008. *Quantifying the response to antiepileptic drugs: Effect of past treatment history*. *Neurology* 70 (54), S. 54–65.
83. Schmitz B., Montouris G., Schauble B. et al. 2010. *Assessing the unmet treatment need in partial-onset epilepsy: Looking beyond seizure control*. *Epilepsia* 51 (11), S. 2231–2240.
84. Sillanpää M. und Schmidt D. 2006. *Natural history of treated childhood-onset epilepsy: prospective, long-term population-based study*. *Brain* 129 (Pt 3), S. 617–624.
85. Sperling M. R. 2004. *The Consequences of Uncontrolled Epilepsy*. *CNS Spectrums* 9 (2), S. 98–109.
86. St. Louis E. K. 2009. *Truly "Rational" Polytherapy: Maximizing Efficacy and Minimizing Drug Interactions, Drug Load, and Adverse Effects*. *Curr Neuropharmacol* 7 (2), S. 96–105.
87. Statistisches Bundesamt (DeStatis) 2017a. *Berechnung Data on file*.

88. Statistisches Bundesamt (DeStatis) 2017b. *Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre*. Verfügbar unter: [https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=81F54E4D5FAE7A1F42A3C491DF7DD389.tomcat\\_GO\\_1\\_1?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=1&levelid=1379338722171&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=12411-0005&auswahltext=&werteabruf=starten](https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=81F54E4D5FAE7A1F42A3C491DF7DD389.tomcat_GO_1_1?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=1&levelid=1379338722171&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=12411-0005&auswahltext=&werteabruf=starten), abgerufen am: 28.08.2017.
89. Steinhoff B. J., Bacher M., Bast T. et al. 2014. *First clinical experiences with perampanel: The Kork experience in 74 patients*. Epilepsia 55 (Suppl. 1), S. 16–18.
90. Strzelczyk A., Hermesen A., Oertel W. H. et al. 2014. *Epilepsiebedingte Verletzungen und Unfälle: Risikofaktoren und Häufigkeit*. Nervenheilkunde 33 (5), S. 331–334.
91. Tallis R., Hall G., Craig I. et al. 1991. *How Common are Epileptic Seizures in Old Age?* Age and Ageing 20, S. 442–448.
92. Werhahn K. 2009. *Altersepilepsie*. Dtsch Ärztebl Int 106 (9), S. 135–142.
93. Wiebe S. 2006. *Burden of Intractable Epilepsy*. Adv Neurol 97 (2), S. 1–4.
94. World Health Organization (WHO) 2017. *Epilepsy: Fact sheet N°999*. Verfügbar unter: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/index.html>, abgerufen am: 23.10.2017.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 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 sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

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 (ggf. Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                |                                                        |                                                       |
| Perampanel (Fycompa®)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie | 1 x täglich                                                                                                                                                    | Kontinuierlich                                         | 365                                                   |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                |                                                        |                                                       |
| Patientenindividuelle antiepileptische Therapie nach Wahl des Arztes                                                                                                                                                                                                                                                                   | Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei idiopathischer generalisierter Epilepsie                      | Patientenindividuell                                                                                                                                           |                                                        |                                                       |
| Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen:                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                |                                                        |                                                       |
| Perampanel (Fycompa®)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie | Es besteht keine Abweichung des Behandlungsmodus, da die Zielpopulation vollständig der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht. |                                                        |                                                       |
| Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden. |                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                |                                                        |                                                       |

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

Gemäß Fachinformation wird Perampanel angewendet als „Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie“ (Eisai 2017).

Die Angaben in Tabelle 3-3 basieren auf der Fachinformation von Perampanel, die als Grundlage für die weitere Kalkulation Berücksichtigung findet. Bei den Angaben und Berechnungen des vorliegenden Dossiers wird für das zu bewertende Arzneimittel eine jährliche Behandlungsdauer zugrunde gelegt.

Die kontinuierliche Behandlung erfolgt basierend auf der einmal täglichen oralen Einnahme von Perampanel. Die Berechnung der erforderlichen Dosis wird im Folgenden näher beschrieben.

Monotherapien werden nicht weiter berücksichtigt, da es sich bei Perampanel um eine Zusatztherapie handelt und lediglich diese in die Betrachtung mit einfließen.

Perampanel wird, wie in Abschnitt 3.1.2 dargestellt, als Zusatztherapie zu einer patientenindividuellen Basistherapie nach Wahl des Arztes verabreicht. Die Kosten der Basistherapie variieren stark aufgrund der Vielzahl an Therapieoptionen und Kombinationsmöglichkeiten. Die Mehrzahl der Patienten mit refraktärer Epilepsie werden mit einer Therapie aus zwei bis vier Präparaten behandelt (Brodie und Sills 2011; French und Faught 2009; Hamer et al. 2012). Hieraus ergibt sich eine sehr hohe Anzahl an Kombinationsmöglichkeiten. Alleine in der im Anwendungsgebiet durchgeführten Studie zu Perampanel wurden bei 163 eingeschlossenen Patienten im Rahmen der Basistherapie 73 AED-Therapieregime, davon 65 verschiedene Kombinationstherapien erfasst (Eisai 2014). Aufgrund dessen wurde im Sinne der bisherigen Spruchpraxis des G-BA auf eine Darstellung der Kosten der Basistherapie verzichtet (G-BA 2013, 2014).

Im Rahmen der Vollständigkeitsprüfung des Dossiers durch den G-BA wurde dennoch angemerkt, dass die Therapiekosten (und die Behandlungsdauer) der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargestellt wurden. Um diesem Prüfvermerk, werden die Angaben zum Behandlungsmodus für die Wirkstoffe Lamotrigin, Levetiracetam und Topiramat aufgeführt (Tabelle 3-B). Für diese Wirkstoffe liegt ein ausreichend ähnliches Anwendungsgebiet wie für Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, die im Rahmen von idiopathischer generalisierter Epilepsie auftreten, vor. Lamotrigin, Topiramat und Levetiracetam sind nicht alternativ einzusetzende Wirkstoffe im Sinne einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Vielmehr sind sie üblicherweise Teil einer Basistherapie bzw. einer bereits abgesetzten erfolglosen Vorthherapie (siehe Ausführungen in Abschnitt 3.1).

Tabelle 3-B: Angaben zum Behandlungsmodus für die Wirkstoffe Lamotrigin, Levetiracetam und Topiramat

| Bezeichnung der Therapie                                    | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe                                                                                 | Behandlungsmodus  | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Lamotrigin (Lamictal <sup>®</sup> , GlaxoSmithKline)        | Zusatztherapie bei Epilepsie mit partiellen und generalisierten Anfällen einschließlich tonisch-klonischer Anfälle ab 2 Jahren  | 1 bis 2 x täglich | Kontinuierlich                                         | 365                                                   |
| Levetiracetam (Levetiracetam UCB <sup>®</sup> , UCB Pharma) | Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen mit idiopathischer generalisierter Epilepsie ab 12 Jahren | 2 x täglich       | Kontinuierlich                                         | 365                                                   |
| Topiramat (Topamax <sup>®</sup> , Janssen-Cilag)            | Zusatztherapie bei Epilepsie mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen ab 2 Jahren                                 | 2 x täglich       | Kontinuierlich                                         | 365                                                   |

Die Angaben in Tabelle 3-B basieren auf den Fachinformationen von Lamotrigin, Levetiracetam und Topiramat, die als Grundlage für die weitere Kalkulation Berücksichtigung finden (GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG 2017; Janssen-Cilag GmbH 2015; UCB Pharma GmbH 2017). Es wurde eine jährliche Behandlungsdauer zugrunde gelegt. Die kontinuierliche Behandlung erfolgt basierend auf der ein- bis zweimal täglichen oralen Einnahme des Wirkstoffes Lamotrigin, sowie der zweimal täglichen oralen Einnahme der Wirkstoffe Levetiracetam und Topiramat (GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG 2017; Janssen-Cilag GmbH 2015; UCB Pharma GmbH 2017).

Die Berechnung der erforderlichen Dosis wird in Abschnitt 3.3.2 näher beschrieben. Im Folgenden wird lediglich auf eine antiepileptische Zusatztherapie abgestellt. Monotherapien werden nicht berücksichtigt. Zudem entfällt eine detaillierte Darstellung der Therapiekosten der Basistherapie gemäß der Spruchpraxis des G-BA (G-BA 2013, 2014).

*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, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel,<br>zweckmäßige<br>Vergleichstherapie)                                                                                                                                                                                                                                              | Bezeichnung der<br>Population bzw.<br>Patientengruppe                                                                                                                               | Behandlungsmodus                                                                                                                                                           | Behandlungstage<br>pro Patient pro<br>Jahr<br>(ggf. Spanne) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                            |                                                             |
| Perampanel<br>(Fycompa®)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Zusatztherapie bei primär<br>generalisierten tonisch-<br>klonischen Anfällen bei<br>Erwachsenen und<br>Jugendlichen ab 12 Jahren<br>mit idiopathischer<br>generalisierter Epilepsie | Kontinuierlich                                                                                                                                                             | 365                                                         |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                            |                                                             |
| Patientenindividuelle<br>antiepileptische Therapie<br>nach Wahl des Arztes                                                                                                                                                                                                                                                                      | Erwachsene und<br>Jugendliche ab 12 Jahren<br>mit primär generalisierten<br>tonisch-klonischen<br>Anfällen bei<br>idiopathischer<br>generalisierter Epilepsie                       | Patientenindividuell, i.d.R. kontinuierlich, 365<br>Behandlungstage pro Patient pro Jahr                                                                                   |                                                             |
| Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen:                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                            |                                                             |
| Perampanel<br>(Fycompa®)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Zusatztherapie bei primär<br>generalisierten tonisch-<br>klonischen Anfällen bei<br>Erwachsenen und<br>Jugendlichen ab 12 Jahren<br>mit idiopathischer<br>generalisierter Epilepsie | Es besteht keine Abweichung des<br>Behandlungsmodus, da die Zielpopulation<br>vollständig der Patientengruppe mit<br>therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen<br>entspricht. |                                                             |
| Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit,<br>durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann<br>sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende<br>Patientengruppe angegeben werden. |                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                            |                                                             |

Die Wirkstoffe Lamotrigin, Levetiracetam und Topiramate werden kontinuierlich an 365 Tagen pro Jahr eingenommen (GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG 2017; Janssen-Cilag GmbH 2015; UCB Pharma GmbH 2017).

### 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 in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. 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)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe                                                                                                                  | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)                | Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)<br>(DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>                                                     |                                                                                                                                                                  |                                                    |                                                 |                                                                                                                                                                                                        |
| Perampanel (Fycompa®)                                                                  | Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie | 365                                                | DDD: 8mg<br><br>Verbrauch pro Gabe: 4mg bis 8mg | 2.920mg                                                                                                                                                                                                |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>                                                  |                                                                                                                                                                  |                                                    |                                                 |                                                                                                                                                                                                        |
| Patienten-individuelle antiepileptische Therapie nach Wahl des Arztes                  | Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei idiopathischer generalisierter Epilepsie                      | Patientenindividuell                               |                                                 |                                                                                                                                                                                                        |

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).

Die Werte aus Tabelle 3-5 wurden der Dosierungsempfehlung der Fachinformation entnommen (Eisai 2017). Die Jahrestherapiekosten in Tabelle 3-10 werden auf Grundlage des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient und einer täglichen Einnahme berechnet. Der Behandlungsmodus wurde gemäß Dossievorlage als durchschnittlicher Tagesverbrauch (engl.

Defined Daily Dose, DDD) in mg angegeben und der „Anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt“ entnommen (WiDO et al. 2017). Prinzipiell steigt die Dosierung beginnend mit einer Initialdosis kontinuierlich bis die angestrebte Dosierung als Zusatztherapie erreicht wird. Die Titrationsphase bleibt in Anlehnung an die bisherige Spruchpraxis des G-BA unberücksichtigt, da diese patientenindividuell unterschiedlich erfolgt (G-BA 2013, 2014, 2016). Eine antiepileptische Zusatztherapie ist kontinuierlich notwendig.

Im Rahmen der Vollständigkeitsprüfung des Dossiers durch den G-BA wurde angemerkt, dass die Therapiekosten (und die Behandlungsdauer) der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargestellt wurden. Um diesem Prüfvermerk entgegenzukommen, werden die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für die Wirkstoffe Lamotrigin, Levetiracetam und Topiramat aufgeführt (Tabelle 3-C). Für diese Wirkstoffe liegt ein ausreichend ähnliches Anwendungsgebiet wie für Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, die im Rahmen von idiopathischer generalisierter Epilepsie auftreten, vor. Lamotrigin, Topiramat und Levetiracetam sind nicht alternativ einzusetzende Wirkstoffe im Sinne einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Vielmehr sind sie üblicherweise Teil einer Basistherapie bzw. einer bereits abgesetzten erfolglosen Vortherapie (siehe Ausführungen in Abschnitt 3.1).

Tabelle 3-C: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für die Wirkstoffe Lamotrigin, Levetiracetam und Topiramat

| Bezeichnung der Therapie                | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe                                                                                | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) <sup>a, b, c</sup>                                                                                                                                                                                    | Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lamotrigin (Lamictal®, GlaxoSmithKline) | Zusatztherapie bei Epilepsie mit partiellen und generalisierten Anfällen einschließlich tonisch-klonischer Anfälle ab 2 Jahren | 365                                                | DDD: 300mg<br><br>Verbrauch pro Gabe (Tag) (bis 12 Jahre <sup>b</sup> ): 46,9mg bis 400mg, verteilt auf ein bis zwei Einzeldosen<br><br>Verbrauch pro Gabe (Tag) (ab 13 Jahre): 100mg bis 400mg, verteilt auf ein bis zwei Einzeldosen | 109.500mg                                                                                                                                                                                          |

| Bezeichnung der Therapie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe                                                                                 | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) <sup>a, b, c</sup>                                                                                                                                                                          | Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)<br>(DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Levetiracetam (Levetiracetam UCB <sup>®</sup> , UCB Pharma)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen mit idiopathischer generalisierter Epilepsie ab 12 Jahren | 365                                                | DDD: 1.500mg<br><br>Verbrauch pro Gabe (Tag) (ab 12 Jahre): 1.000mg bis 3.000mg, verteilt auf zwei Einzeldosen                                                                                                               | 547.500mg                                                                                                                                                                                             |
| Topiramat (Topamax <sup>®</sup> , Janssen-Cilag)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Zusatztherapie bei Epilepsie mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen ab 2 Jahren                                 | 365                                                | DDD: 300mg<br><br>Verbrauch pro Gabe (Tag) (12 bis 17 Jahre <sup>c</sup> ): 234,5mg bis 603,9mg, verteilt auf zwei Einzeldosen<br><br>Verbrauch pro Gabe (Tag) (ab 18 Jahre): 200mg bis 400mg, verteilt auf zwei Einzeldosen | 109.500mg                                                                                                                                                                                             |
| <p>a: Die DDD wurden der anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt entnommen (WIdO et al. 2017).</p> <p>b: Die untere Dosierungsgrenze ist gewichtsabhängig und wird laut Fachinformation mit 1mg/kg/Tag angegeben. Grundlage der Kalkulation ist das Durchschnittsgewicht von 46,9kg von 12- bis unter 13-Jährigen Kindern (DeStatis 2013). Die Obergrenze wird als fixer Maximalwert mit 400mg/Tag angegeben (GlaxoSmithKline GmbH &amp; Co. KG 2017).</p> <p>c: Die empfohlene Gesamttagesdosis als Zusatztherapie bei pädiatrischen Patienten (Kinder ab 2 Jahren) liegt laut Fachinformation bei 5 bis 9mg/kg/Tag (Janssen-Cilag GmbH 2015). Grundlage der Kalkulation für pädiatrische Patienten ist das Durchschnittsgewicht von 46,9kg für 12- bis unter 13-jährige Kinder und 67,1kg für 17- bis unter 18-jährige Kinder (DeStatis 2013). Die untere Dosierungsgrenze für 12- bis 17-Jährige liegt auf Grundlage des Durchschnittsgewichts von 46,9kg für 12- bis unter 13-jährige Kinder und der unteren Dosierungsempfehlung von 5mg/kg/Tag bei rechnerisch 234,5mg/Tag. Die obere Dosierungsgrenze für 12- bis 17-Jährige auf Grundlage des Durchschnittsgewichts von 67,1kg für 17- bis unter 18-jährige Kinder und der oberen Dosierungsempfehlung von 9mg/kg/Tag beträgt rechnerisch 603,9mg/Tag.</p> <p>Quelle: (GlaxoSmithKline GmbH &amp; Co. KG 2017; Janssen-Cilag GmbH 2015; DeStatis 2013; UCB Pharma GmbH 2017; WIdO et al. 2017)</p> |                                                                                                                                 |                                                    |                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                       |

### 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. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. 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 SGB V 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<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel, zweckmäßige<br>Vergleichstherapie) | Kosten pro Packung<br>(Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke,<br>Darreichungsform und Packungsgröße, für<br>nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu<br>deren Vergütung aus GKV-Perspektive) | Kosten nach Abzug<br>gesetzlich<br>vorgeschriebener<br>Rabatte in Euro |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>                                                              |                                                                                                                                                                                                       |                                                                        |
| Perampanel (Fycompa®),<br>PZN 10709550                                                          | 35,41 € (2mg Filmtabletten, 7 Stück)                                                                                                                                                                  | 32,29 €                                                                |
| Perampanel (Fycompa®),<br>PZN 10709567                                                          | 108,68 € (2mg Filmtabletten, 28 Stück)                                                                                                                                                                | 101,50 €                                                               |
| Perampanel (Fycompa®),<br>PZN 10709596                                                          | 38,22 € (4mg Filmtabletten, 7 Stück)                                                                                                                                                                  | 34,94 €                                                                |
| Perampanel (Fycompa®),<br>PZN 10709604                                                          | 119,92 € (4mg Filmtabletten, 28 Stück)                                                                                                                                                                | 112,12 €                                                               |
| Perampanel (Fycompa®),<br>PZN 10709633                                                          | 392,25 € (4mg Filmtabletten, 98 Stück)                                                                                                                                                                | 369,37 €                                                               |
| Perampanel (Fycompa®),<br>PZN 10709656                                                          | 119,92 € (6mg Filmtabletten, 28 Stück)                                                                                                                                                                | 112,12 €                                                               |
| Perampanel (Fycompa®),<br>PZN 10709662                                                          | 392,25 € (6mg Filmtabletten, 98 Stück)                                                                                                                                                                | 369,37 €                                                               |
| Perampanel (Fycompa®),<br>PZN 10709679                                                          | 119,92 € (8mg Filmtabletten, 28 Stück)                                                                                                                                                                | 112,12 €                                                               |
| Perampanel (Fycompa®),<br>PZN 10709685                                                          | 392,25 € (8mg Filmtabletten, 98 Stück)                                                                                                                                                                | 369,37 €                                                               |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>                                                           |                                                                                                                                                                                                       |                                                                        |
| Patientenindividuelle<br>antiepileptische Therapie<br>nach Wahl des Arztes                      | -                                                                                                                                                                                                     |                                                                        |

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

In Tabelle 3-6 ist der Apothekenabgabepreis, sowie die der GKV tatsächlich entstehenden Kosten, für das zu bewertende Arzneimittel Perampanel dargestellt. Der Apothekenabgabepreis entspricht den Angaben in der Lauer-Taxe mit Preis- und Produktstand vom 01.12.2017 gemäß der am 13.11.2017 erfolgten Meldung durch die Eisai GmbH (Eisai GmbH 2017). Entsprechend der Angaben in der Dossiervorlage wurde für die Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV die zweckmäßigste, wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße aus Tabelle 3-6 gewählt.

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 sind der Lauer-Taxe zu entnehmen.

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittel Perampanel wurden der zum 01.12.2017 aktuelle Apothekenabgabepreis von Perampanel auf der Grundlage der größten Packung (98 Filmtabletten) in der Wirkstärke 8mg gemäß der am 13.11.2017 erfolgten Meldung zur Veröffentlichung am 01.12.2017 herangezogen. Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde von einer einmal täglichen Gabe von einer Filmtablette ausgegangen (Eisai 2017).

Im Rahmen der Vollständigkeitsprüfung des Dossiers durch den G-BA wurde angemerkt, dass die Therapiekosten (und die Behandlungsdauer) der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargestellt wurden. Um diesem Prüfvermerk entgegenzukommen, werden die Angaben zu Kosten für die Wirkstoffe Lamotrigin, Levetiracetam und Topiramat aufgeführt (Tabelle 3-D). Für diese Wirkstoffe liegt ein ausreichend ähnliches Anwendungsgebiet wie für Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, die im Rahmen von idiopathischer generalisierter Epilepsie auftreten, vor. Lamotrigin, Topiramat und Levetiracetam sind nicht alternativ einzusetzende Wirkstoffe im Sinne einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Vielmehr sind sie üblicherweise Teil einer Basistherapie bzw. einer bereits abgesetzten erfolglosen Vortherapie (siehe Ausführungen in Abschnitt 3.1).

Tabelle 3-D: Kosten für die Wirkstoffe Lamotrigin, Levetiracetam und Topiramamat

| Bezeichnung der Therapie       | Kosten pro Packung<br>(Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke,<br>Darreichungsform und Packungsgröße, für<br>nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu<br>deren Vergütung aus GKV-Perspektive) <sup>a</sup> | Kosten nach Abzug<br>gesetzlich<br>vorgeschriebener<br>Rabatte in Euro |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Lamotrigin (Festbetrag)        | 11,03 € (2mg Tabletten, 30 Stück)                                                                                                                                                                                  | 9,26 €                                                                 |
| Lamotrigin (Festbetrag)        | 11,20 € (5mg Tabletten, 42 Stück)                                                                                                                                                                                  | 9,41 €                                                                 |
| Lamotrigin (Festbetrag)        | 11,26 € (5mg Tabletten, 50 Stück)                                                                                                                                                                                  | 9,47 €                                                                 |
| Lamotrigin (Festbetrag)        | 11,71 € (5mg Tabletten, 100 Stück)                                                                                                                                                                                 | 9,88 €                                                                 |
| Lamotrigin (Festbetrag)        | 12,94 € (5mg Tabletten, 200 Stück)                                                                                                                                                                                 | 11,02 €                                                                |
| Lamotrigin (Festbetrag)        | 11,11 € (25mg Tabletten, 10 Stück)                                                                                                                                                                                 | 9,33 €                                                                 |
| Lamotrigin (Festbetrag)        | 12,15 € (25mg Tabletten, 42 Stück)                                                                                                                                                                                 | 10,29 €                                                                |
| Lamotrigin (Festbetrag)        | 12,48 € (25mg Tabletten, 50 Stück)                                                                                                                                                                                 | 10,59 €                                                                |
| Lamotrigin (Festbetrag)        | 14,98 € (25mg Tabletten, 98 Stück)                                                                                                                                                                                 | 12,89 €                                                                |
| Lamotrigin (Festbetrag)        | 15,10 € (25mg Tabletten, 100 Stück)                                                                                                                                                                                | 13,00 €                                                                |
| Lamotrigin (Festbetrag)        | 22,40 € (25mg Tabletten, 196 Stück)                                                                                                                                                                                | 19,73 €                                                                |
| Lamotrigin (Festbetrag)        | 22,78 € (25mg Tabletten, 200 Stück)                                                                                                                                                                                | 20,08 €                                                                |
| Lamotrigin (Festbetrag)        | 11,29 € (50mg Tabletten, 10 Stück)                                                                                                                                                                                 | 9,50 €                                                                 |
| Lamotrigin (Festbetrag)        | 13,45 € (50mg Tabletten, 42 Stück)                                                                                                                                                                                 | 11,49 €                                                                |
| Lamotrigin (Festbetrag)        | 14,16 € (50mg Tabletten, 50 Stück)                                                                                                                                                                                 | 12,14 €                                                                |
| Lamotrigin (Festbetrag)        | 19,86 € (50mg Tabletten, 98 Stück)                                                                                                                                                                                 | 17,39 €                                                                |
| Lamotrigin (Festbetrag)        | 20,12 € (50mg Tabletten, 100 Stück)                                                                                                                                                                                | 17,63 €                                                                |
| <b>Lamotrigin (Festbetrag)</b> | <b>35,64 € (50mg Tabletten, 196 Stück)</b>                                                                                                                                                                         | <b>31,92 €</b>                                                         |
| Lamotrigin (Festbetrag)        | 36,39 € (50mg Tabletten, 200 Stück)                                                                                                                                                                                | 32,61 €                                                                |
| Lamotrigin (Festbetrag)        | 16,35 € (100mg Tabletten, 42 Stück)                                                                                                                                                                                | 14,16 €                                                                |
| Lamotrigin (Festbetrag)        | 17,97 € (100mg Tabletten, 50 Stück)                                                                                                                                                                                | 15,65 €                                                                |
| Lamotrigin (Festbetrag)        | 30,17 € (100mg Tabletten, 98 Stück)                                                                                                                                                                                | 26,88 €                                                                |
| <b>Lamotrigin (Festbetrag)</b> | <b>30,74 € (100mg Tabletten, 100 Stück)</b>                                                                                                                                                                        | <b>27,41 €</b>                                                         |
| Lamotrigin (Festbetrag)        | 63,82 € (100mg Tabletten, 196 Stück)                                                                                                                                                                               | 57,87 €                                                                |
| Lamotrigin (Festbetrag)        | 65,41 € (100mg Tabletten, 200 Stück)                                                                                                                                                                               | 59,34 €                                                                |
| Lamotrigin (Festbetrag)        | 22,73 € (200mg Tabletten, 42 Stück)€                                                                                                                                                                               | 20,03 €                                                                |
| Lamotrigin (Festbetrag)        | 26,35 € (200mg Tabletten, 50 Stück)€                                                                                                                                                                               | 23,37 €                                                                |
| Lamotrigin (Festbetrag)        | 52,07 € (200mg Tabletten, 98 Stück)€                                                                                                                                                                               | 47,05 €                                                                |
| Lamotrigin (Festbetrag)        | 53,30 € (200mg Tabletten, 100 Stück)€                                                                                                                                                                              | 48,18 €                                                                |
| Lamotrigin (Festbetrag)        | 123,11 € (200mg Tabletten, 196 Stück)€                                                                                                                                                                             | 112,47 €                                                               |
| Lamotrigin (Festbetrag)        | 126,47 € (200mg Tabletten, 200 Stück)€                                                                                                                                                                             | 115,57 €                                                               |

| <b>Bezeichnung der Therapie</b>   | <b>Kosten pro Packung<br/>(Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke,<br/>Darreichungsform und Packungsgröße, für<br/>nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu<br/>deren Vergütung aus GKV-Perspektive)<sup>a</sup></b> | <b>Kosten nach Abzug<br/>gesetzlich<br/>vorgeschriebener<br/>Rabatte in Euro</b> |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Levetiracetam (Festbetrag)        | 18,48 € (250mg Filmtabletten, 50 Stück)                                                                                                                                                                                      | 16,12 €                                                                          |
| Levetiracetam (Festbetrag)        | 25,79 € (250mg Filmtabletten, 100 Stück)                                                                                                                                                                                     | 22,85 €                                                                          |
| Levetiracetam (Festbetrag)        | 40,20 € (250mg Filmtabletten, 200 Stück)                                                                                                                                                                                     | 36,12 €                                                                          |
| Levetiracetam (Festbetrag)        | 22,51 € (375mg Filmtabletten, 50 Stück)                                                                                                                                                                                      | 19,83 €                                                                          |
| Levetiracetam (Festbetrag)        | 55,87 € (375mg Filmtabletten, 200 Stück)                                                                                                                                                                                     | 50,55 €                                                                          |
| Levetiracetam (Festbetrag)        | 26,62 € (500mg Filmtabletten, 50 Stück)                                                                                                                                                                                      | 23,61 €                                                                          |
| Levetiracetam (Festbetrag)        | 41,85 € (500mg Filmtabletten, 100 Stück)                                                                                                                                                                                     | 37,64 €                                                                          |
| Levetiracetam (Festbetrag)        | 71,88 € (500mg Filmtabletten, 200 Stück)                                                                                                                                                                                     | 65,29 €                                                                          |
| Levetiracetam (Festbetrag)        | 35,03 € (750mg Filmtabletten, 50 Stück)                                                                                                                                                                                      | 31,36 €                                                                          |
| Levetiracetam (Festbetrag)        | 58,42 € (750mg Filmtabletten, 100 Stück)                                                                                                                                                                                     | 52,90 €                                                                          |
| <b>Levetiracetam (Festbetrag)</b> | <b>104,58 € (750mg Filmtabletten, 200 Stück)</b>                                                                                                                                                                             | <b>95,41 €</b>                                                                   |
| Levetiracetam (Festbetrag)        | 43,60 € (1.000mg Filmtabletten, 50 Stück)                                                                                                                                                                                    | 39,25 €                                                                          |
| Levetiracetam (Festbetrag)        | 75,34 € (1.000mg Filmtabletten, 100 Stück)                                                                                                                                                                                   | 68,48 €                                                                          |
| Levetiracetam (Festbetrag)        | 137,96 € (1.000mg Filmtabletten, 200 Stück)                                                                                                                                                                                  | 126,15 €                                                                         |
| Levetiracetam (Festbetrag)        | 52,31 € (1.250mg Filmtabletten, 50 Stück)                                                                                                                                                                                    | 47,27 €                                                                          |
| Levetiracetam (Festbetrag)        | 171,86 € (1.250mg Filmtabletten, 200 Stück)                                                                                                                                                                                  | 157,37 €                                                                         |
| Levetiracetam (Festbetrag)        | 61,13 € (1.500mg Granulat, 50 Stück)                                                                                                                                                                                         | 55,39 €                                                                          |
| Levetiracetam (Festbetrag)        | 109,90 € (1.500mg Granulat, 100 Stück)                                                                                                                                                                                       | 100,31 €                                                                         |
| Levetiracetam (Festbetrag)        | 206,17 € (1.500mg Granulat, 200 Stück)                                                                                                                                                                                       | 188,96 €                                                                         |
| Topiramat (Festbetrag)            | 16,71 € (15mg Filmtabletten, 50 Stück)                                                                                                                                                                                       | 14,49 €                                                                          |
| Topiramat (Festbetrag)            | 22,74 € (15mg Filmtabletten, 100 Stück)                                                                                                                                                                                      | 20,04 €                                                                          |
| Topiramat (Festbetrag)            | 14,53 € (25mg Filmtabletten, 20 Stück)                                                                                                                                                                                       | 12,85 €                                                                          |
| Topiramat (Festbetrag)            | 15,98 € (25mg Filmtabletten, 28 Stück)                                                                                                                                                                                       | 13,81 €                                                                          |
| Topiramat (Festbetrag)            | 16,36 € (25mg Filmtabletten, 30 Stück)                                                                                                                                                                                       | 14,16 €                                                                          |
| Topiramat (Festbetrag)            | 20,12 € (25mg Filmtabletten, 50 Stück)                                                                                                                                                                                       | 17,63 €                                                                          |
| Topiramat (Festbetrag)            | 22,02 € (25mg Filmtabletten, 60 Stück)                                                                                                                                                                                       | 19,38 €                                                                          |
| Topiramat (Festbetrag)            | 27,79 € (25mg Filmtabletten, 90 Stück)                                                                                                                                                                                       | 24,69 €                                                                          |
| Topiramat (Festbetrag)            | 29,73 € (25mg Filmtabletten, 100 Stück)                                                                                                                                                                                      | 26,48 €                                                                          |
| Topiramat (Festbetrag)            | 33,61 € (25mg Filmtabletten, 120 Stück)                                                                                                                                                                                      | 30,05 €                                                                          |
| Topiramat (Festbetrag)            | 45,43 € (25mg Filmtabletten, 180 Stück)                                                                                                                                                                                      | 40,94 €                                                                          |
| Topiramat (Festbetrag)            | 49,42 € (25mg Filmtabletten, 200 Stück)                                                                                                                                                                                      | 44,61 €                                                                          |
| Topiramat (Festbetrag)            | 20,41 € (50mg Filmtabletten, 28 Stück)                                                                                                                                                                                       | 17,89 €                                                                          |
| Topiramat (Festbetrag)            | 21,11 € (50mg Filmtabletten, 30 Stück)                                                                                                                                                                                       | 18,54 €                                                                          |

| Bezeichnung der Therapie                                                                                                                                                                                                                                                              | Kosten pro Packung<br>(Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke,<br>Darreichungsform und Packungsgröße, für<br>nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu<br>deren Vergütung aus GKV-Perspektive) <sup>a</sup> | Kosten nach Abzug<br>gesetzlich<br>vorgeschriebener<br>Rabatte in Euro |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Topiramat (Festbetrag)                                                                                                                                                                                                                                                                | 28,19 € (50mg Filmtabletten, 50 Stück)                                                                                                                                                                             | 25,06 €                                                                |
| Topiramat (Festbetrag)                                                                                                                                                                                                                                                                | 31,76 € (50mg Filmtabletten, 60 Stück)                                                                                                                                                                             | 28,35 €                                                                |
| Topiramat (Festbetrag)                                                                                                                                                                                                                                                                | 42,63 € (50mg Filmtabletten, 90 Stück)                                                                                                                                                                             | 38,36 €                                                                |
| Topiramat (Festbetrag)                                                                                                                                                                                                                                                                | 46,26 € (50mg Filmtabletten, 100 Stück)                                                                                                                                                                            | 41,70 €                                                                |
| Topiramat (Festbetrag)                                                                                                                                                                                                                                                                | 53,60 € (50mg Filmtabletten, 120 Stück)                                                                                                                                                                            | 48,46 €                                                                |
| Topiramat (Festbetrag)                                                                                                                                                                                                                                                                | 75,86 € (50mg Filmtabletten, 180 Stück)                                                                                                                                                                            | 68,96 €                                                                |
| <b>Topiramat (Festbetrag)</b>                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>83,34 € (50mg Filmtabletten, 200 Stück)</b>                                                                                                                                                                     | <b>75,85 €</b>                                                         |
| Topiramat (Festbetrag)                                                                                                                                                                                                                                                                | 28,75 € (100mg Filmtabletten, 28 Stück)                                                                                                                                                                            | 25,58 €                                                                |
| Topiramat (Festbetrag)                                                                                                                                                                                                                                                                | 30,07 € (100mg Filmtabletten, 30 Stück)                                                                                                                                                                            | 26,79 €                                                                |
| Topiramat (Festbetrag)                                                                                                                                                                                                                                                                | 43,38 € (100mg Filmtabletten, 50 Stück)                                                                                                                                                                            | 39,05 €                                                                |
| Topiramat (Festbetrag)                                                                                                                                                                                                                                                                | 50,10 € (100mg Filmtabletten, 60 Stück)                                                                                                                                                                            | 45,24 €                                                                |
| Topiramat (Festbetrag)                                                                                                                                                                                                                                                                | 70,54 € (100mg Filmtabletten, 90 Stück)                                                                                                                                                                            | 64,06 €                                                                |
| Topiramat (Festbetrag)                                                                                                                                                                                                                                                                | 77,42 € (100mg Filmtabletten, 100 Stück)                                                                                                                                                                           | 70,40 €                                                                |
| Topiramat (Festbetrag)                                                                                                                                                                                                                                                                | 91,24 € (100mg Filmtabletten, 120 Stück)                                                                                                                                                                           | 83,12 €                                                                |
| Topiramat (Festbetrag)                                                                                                                                                                                                                                                                | 133,13 € (100mg Filmtabletten, 180 Stück)                                                                                                                                                                          | 121,70 €                                                               |
| <b>Topiramat (Festbetrag)</b>                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>147,23 € (100mg Filmtabletten, 200 Stück)</b>                                                                                                                                                                   | <b>134,68 €</b>                                                        |
| Topiramat (Festbetrag)                                                                                                                                                                                                                                                                | 44,42 € (200mg Filmtabletten, 28 Stück)                                                                                                                                                                            | 40,01 €                                                                |
| Topiramat (Festbetrag)                                                                                                                                                                                                                                                                | 71,96 € (200mg Filmtabletten, 50 Stück)                                                                                                                                                                            | 65,37 €                                                                |
| Topiramat (Festbetrag)                                                                                                                                                                                                                                                                | 84,64 € (200mg Filmtabletten, 60 Stück)                                                                                                                                                                            | 77,04 €                                                                |
| Topiramat (Festbetrag)                                                                                                                                                                                                                                                                | 123,12 € (200mg Filmtabletten, 90 Stück)                                                                                                                                                                           | 112,48 €                                                               |
| Topiramat (Festbetrag)                                                                                                                                                                                                                                                                | 136,05 € (200mg Filmtabletten, 100 Stück)                                                                                                                                                                          | 124,39 €                                                               |
| Topiramat (Festbetrag)                                                                                                                                                                                                                                                                | 162,07 € (200mg Filmtabletten, 120 Stück)                                                                                                                                                                          | 148,35 €                                                               |
| Topiramat (Festbetrag)                                                                                                                                                                                                                                                                | 240,98 € (200mg Filmtabletten, 180 Stück)                                                                                                                                                                          | 221,02 €                                                               |
| Topiramat (Festbetrag)                                                                                                                                                                                                                                                                | 267,50 € (200mg Filmtabletten, 200 Stück)                                                                                                                                                                          | 245,44 €                                                               |
| a: Die Festbeträge mit Stand 15.11.2017 wurden der Festbetragsübersicht nach § 35 Abs. 8 SGB V des GKV-Spitzenverbands entnommen (GKV-Spitzenverband 2017)<br>Die für die Berechnung der Jahrestherapiekosten in Tabelle 3-G herangezogenen Festbeträge wurden in fett hervorgehoben. |                                                                                                                                                                                                                    |                                                                        |

In Tabelle 3-D sind die die Apothekenabgabepreise sowie die der GKV tatsächlich entstehenden Kosten für Lamotrigin, Levetiracetam und Topiramat dargestellt. Die Festbeträge mit Stand 01.10.2017 wurden den „Festbetragslinien für bekannte Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombinationen für alle Festbetragsgruppen nach § 35 SGB V“ des GKV-Spitzenverbands entnommen (GKV-Spitzenverband 2017). Falls Festbeträge vorhanden sind,

wurden diese mit aufgeführt. Sofern keine Festbeträge bestehen, wurde das günstigste Arzneimittel gewählt (nicht zutreffend).

Entsprechend der Angaben in der Dossievorlage wurde für die Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV die zweckmäßigste, wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße gewählt. Importarzneimittel wurden nicht berücksichtigt.

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 sind der Lauer-Taxe zu entnehmen. Für Festbeträge wurde nach §130a SGB V mit einem Herstellerrabatt in Höhe von 10% vom Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers und nach §130 SGB V mit einem Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € gerechnet.

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Lamotrigin wird von einer täglichen Gabe von insgesamt 300mg ausgegangen (WIdO et al. 2017). Da gemäß Fachinformation bei einer täglichen Gabe von 200mg bis 400mg eine Aufteilung auf zwei Einzeldosen pro Tag empfohlen wird, werden die Kosten von täglich vier Tabletten mit einer Wirkstärke von zweimal 100mg der Packungsgröße 100 Stück und zweimal 50mg der Packungsgröße 196 Stück pro Behandlungstag berücksichtigt (GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG 2017).

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Levetiracetam wird von einer täglichen Gabe von insgesamt 1.500mg ausgegangen (WIdO et al. 2017). Die Anwendung wird aufgeteilt auf zwei Gaben täglich. Es werden die Kosten von zwei Tabletten mit einer Wirkstärke von 750mg pro Behandlungstag und einer Packungsgröße von 200 Stück berücksichtigt (UCB Pharma GmbH 2017).

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Topiramaten wird von einer täglichen Gabe von insgesamt 300mg ausgegangen (WIdO et al. 2017). Die Anwendung erfolgt verteilt auf zwei Tagesdosen. Gemäß Fachinformation dürfen die Filmtabletten nicht zerteilt werden. Es werden die Kosten von insgesamt vier Tabletten mit einer Wirkstärke von zweimal 100mg und zweimal 50mg pro Behandlungstag und einer Packungsgröße von 200 Stück berücksichtigt (Janssen-Cilag GmbH 2015).

### 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 regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. 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. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

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 |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel                                                            |                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                |                                                                          |                                                                       |
| Perampanel (Fycompa®)                                                                  | Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie | Keine zusätzlichen GKV-Leistungen                                                                                                                              | -                                                                        | -                                                                     |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie                                                         |                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                |                                                                          |                                                                       |
| Patientenindividuelle antiepileptische Therapie nach Wahl des Arztes                   | Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei idiopathischer generalisierter Epilepsie                      | Patientenindividuell                                                                                                                                           |                                                                          |                                                                       |
| Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen:                           |                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                |                                                                          |                                                                       |
| Perampanel (Fycompa®)                                                                  | Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie | Es besteht keine Abweichung des Behandlungsmodus, da die Zielpopulation vollständig der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht. |                                                                          |                                                                       |

*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.*

Gemäß der Fachinformation zu Perampanel fallen keine regelmäßigen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (Eisai 2017).

Im Rahmen der Vollständigkeitsprüfung des Dossiers durch den G-BA wurde angemerkt, dass die Therapiekosten (und die Behandlungsdauer) der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargestellt wurden. Um diesem Prüfvermerk entgegenzukommen, werden die Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation für die Wirkstoffe Lamotrigin, Levetiracetam und Topiramat aufgeführt (Tabelle 3-E). Für diese Wirkstoffe liegt ein ausreichend ähnliches Anwendungsgebiet wie für Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, die im Rahmen von idiopathischer generalisierter Epilepsie auftreten, vor. Lamotrigin, Topiramat und Levetiracetam sind nicht alternativ einzusetzende Wirkstoffe im Sinne einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Vielmehr sind sie üblicherweise Teil einer Basistherapie bzw. einer bereits abgesetzten erfolglosen Vortherapie (siehe Ausführungen in Abschnitt 3.1).

Tabelle 3-E: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation für die Wirkstoffe Lamotrigin, Levetiracetam und Topiramat

| <b>Bezeichnung der Therapie</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> |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Lamotrigin (Lamictal®, GlaxoSmithKline)        | Zusatztherapie bei Epilepsie mit partiellen und generalisierten Anfällen einschließlich tonisch-klonischer Anfälle ab 2 Jahren  | Gewichtsüberwachung bei Kindern                  | Kontinuierlich                                                                  | In Fachinformation nicht spezifiziert                                        |
| Levetiracetam (Levetiracetam UCB®, UCB Pharma) | Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen mit idiopathischer generalisierter Epilepsie ab 12 Jahren | Keine zusätzlichen GKV-Leistungen                | -                                                                               | -                                                                            |
| Topiramat (Topamax®, Janssen-Cilag)            | Zusatztherapie bei Epilepsie mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen ab 2 Jahren                                 | Gewichtsüberwachung                              | Kontinuierlich                                                                  | In Fachinformation nicht spezifiziert                                        |

Gemäß Fachinformationen zu Lamotrigin und Topiramat soll das Gewicht kontinuierlich überwacht werden. Die Anzahl der zusätzlichen Leistungen ist gemäß Fachinformation nicht spezifiziert (GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG 2017; Janssen-Cilag GmbH 2015; UCB Pharma GmbH 2017).

Die Gewichtsüberwachung muss bei der Behandlung von Kindern mit Lamotrigin durchgeführt werden (GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG 2017). Diese Leistung ist im Rahmen der Grund- bzw. Versichertenpauschale je Quartal bereits abgegolten (KBV 2017). 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.

Die Gewichtsüberwachung muss bei der Behandlung mit Topiramat durchgeführt werden (Janssen-Cilag GmbH 2015). Diese Leistung ist im Rahmen der Grund- bzw. Versichertenpauschale je Quartal bereits abgegolten (KBV 2017). 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.

Gemäß der Fachinformationen zu Levetiracetam fallen keine regelmäßigen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (UCB Pharma GmbH 2017).

*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. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. 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 Leistung in Euro</b> |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Keine                                                      | -                                  |

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

Es fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

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 |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>                                                     |                                                                                                                                                                  |                                                     |                                           |                                                                        |
| Perampanel (Fycompa®)                                                                  | Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie | Keine zusätzlichen GKV-Leistungen                   | -                                         | -                                                                      |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>                                                  |                                                                                                                                                                  |                                                     |                                           |                                                                        |
| Patientenindividuelle antiepileptische Therapie nach Wahl des Arztes                   | Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei idiopathischer generalisierter Epilepsie                      | Patientenindividuell                                |                                           |                                                                        |

Tabelle 3-F: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für die Wirkstoffe Lamotrigin, Levetiracetam und Topiramate 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 |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Lamotrigin (Lamictal®, GlaxoSmithKline)                                                | Zusatztherapie bei Epilepsie mit partiellen und generalisierten Anfällen einschließlich tonisch-klonischer Anfälle ab 2 Jahren  | Gewichtsüberwachung bei Kindern                     | -                                         | -                                                                      |
| Levetiracetam (Levetiracetam UCB®, UCB Pharma)                                         | Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen mit idiopathischer generalisierter Epilepsie ab 12 Jahren | Keine zusätzlichen GKV-Leistungen                   | -                                         | -                                                                      |
| Topiramate (Topamax®, Janssen-Cilag)                                                   | Zusatztherapie bei Epilepsie mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen ab 2 Jahren                                 | Gewichtsüberwachung                                 | -                                         | -                                                                      |

### 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 3.2.5, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

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

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel, zweckmäßige<br>Vergleichstherapie)                                                                                                                                                                                                         | Bezeichnung der Population bzw.<br>Patientengruppe                                                                                                                           | Jahrestherapie<br>kosten pro<br>Patient in Euro                                                                                                                               | Jahrestherapie<br>kosten GKV<br>insgesamt in<br>Euro <sup>a</sup> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                               |                                                                   |
| Perampanel<br>(Fycompa®)                                                                                                                                                                                                                                                                                | Zusatztherapie bei primär<br>generalisierten tonisch-klonischen<br>Anfällen bei Erwachsenen und<br>Jugendlichen ab 12 Jahren mit<br>idiopathischer generalisierte Epilepsie  | 1.375,71 €                                                                                                                                                                    | 5.051.624,73 €<br>bis<br>13.761.275,10 €                          |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                               |                                                                   |
| Patientenindividuelle<br>antiepileptische Therapie<br>nach Wahl des Arztes                                                                                                                                                                                                                              | Erwachsene und Jugendliche ab<br>12 Jahren mit primär generalisierten<br>tonisch-klonischen Anfällen bei<br>idiopathischer generalisierter Epilepsie                         | Patientenindividuell                                                                                                                                                          |                                                                   |
| Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen:                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                               |                                                                   |
| Perampanel<br>(Fycompa®)                                                                                                                                                                                                                                                                                | Zusatztherapie bei primär<br>generalisierten tonisch-klonischen<br>Anfällen bei Erwachsenen und<br>Jugendlichen ab 12 Jahren mit<br>idiopathischer generalisierter Epilepsie | Es besteht keine Abweichung des<br>Behandlungsmodus, da die<br>Zielpopulation vollständig der<br>Patientengruppe mit therapeutisch<br>bedeutsamem Zusatznutzen<br>entspricht. |                                                                   |
| 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 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                               |                                                                   |

Im Rahmen der Vollständigkeitsprüfung des Dossiers durch den G-BA wurde angemerkt, dass die Therapiekosten (und die Behandlungsdauer) der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargestellt wurden. Um diesem Prüfvermerk entgegenzukommen, werden die Angaben Jahrestherapiekosten für die GKV für die Wirkstoffe Lamotrigin, Levetiracetam und Topiramat aufgeführt (Tabelle 3-F). Für diese Wirkstoffe liegt ein ausreichend ähnliches Anwendungsgebiet wie für Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, die im Rahmen von idiopathischer generalisierter Epilepsie auftreten, vor. Lamotrigin, Topiramat und Levetiracetam sind nicht alternativ einzusetzende Wirkstoffe im Sinne einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Vielmehr sind sie üblicherweise Teil einer Basistherapie bzw. einer bereits abgesetzten erfolglosen Vortherapie (siehe Ausführungen in Abschnitt 3.1).

Tabelle 3-G: Jahrestherapiekosten für die GKV für die Wirkstoffe Lamotrigin, Levetiracetam und Topiramate

| Bezeichnung der Therapie                                                                                                                                                                                                                                                                                | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe                                                                                 | Jahrestherapie kosten pro Patient in Euro | Jahrestherapie kosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Lamotrigin (Lamictal <sup>®</sup> , GlaxoSmithKline)                                                                                                                                                                                                                                                    | Zusatztherapie bei Epilepsie mit partiellen und generalisierten Anfällen einschließlich tonisch-klonischer Anfälle ab 2 Jahren  | 319,12 €                                  | 1.171.806,80 € bis 3.192.152,36 €                        |
| Levetiracetam (Levetiracetam UCB <sup>®</sup> , UCB Pharma)                                                                                                                                                                                                                                             | Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen mit idiopathischer generalisierter Epilepsie ab 12 Jahren | 348,25 €                                  | 1.278.761,15 € bis 3.483.509,74 €                        |
| Topiramate (Topamax <sup>®</sup> , Janssen-Cilag)                                                                                                                                                                                                                                                       | Zusatztherapie bei Epilepsie mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen ab 2 Jahren                                 | 768,43 €                                  | 2.821.691,48 € bis 7.686.650,30 €                        |
| 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 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. |                                                                                                                                 |                                           |                                                          |

### 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 sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aus Absatzdaten der Datenbasis IMS DPM ergeben sich 1.943 mit Perampanel in Dauertherapie behandelte Patienten im Jahr 2013 (IMS Health 2014). Zu diesem Zeitpunkt war Fycompa<sup>®</sup> ausschließlich als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Epilepsie, nicht aber als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie zugelassen. Im Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Perampanel vom 6. November 2014 (G-BA 2014),

wurde die Anzahl der für die Behandlung infrage kommenden Patienten mit ca. 70.600–106.800 angegeben. Damit lag der rechnerische Versorgungsanteil von Perampanel zwischen 2–3%.

Perampanel wurde am 01.07.2013 außer Vertrieb genommen. Daraufhin stellte Eisai auf eigene Kosten die Versorgung der bereits auf Perampanel eingestellten Patienten über ein Importprogramm sicher. Dieses Verfahren wurde zum 1. April 2016 auf etablierte Importverfahren gemäß § 73 Abs. 1 AMG umgestellt. Aufgrund der prinzipiellen Verfügbarkeit von Perampanel über einen Import bestand also grundsätzlich die Möglichkeit, dass Patienten auch neu auf Perampanel eingestellt werden. Aufgrund des zwischenzeitlichen Aussetzens des herkömmlichen Vertriebswegs und der damit verbundenen beschränkten Verfügbarkeit von Perampanel, wird allerdings davon ausgegangen, dass nur in begrenztem Maße Patienten neu eingestellt wurden. Daten, die Rückschlüsse auf die Versorgungsanteile von Perampanel in Deutschland in dem Zeitraum erlauben, in denen es importiert wurde, liegen nicht vor. Damit gibt es keine Anhaltspunkte, wie sich die Versorgungsanteile von Perampanel in Deutschland als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierte Epilepsie entwickeln könnten.

Mit Indikationserweiterung und Einschluss der primär generalisierten tonisch-klonischen Anfälle mit idiopathischer generalisierter Epilepsie, steigt die absolute Anzahl der Perampanel Patienten.

### **Kontraindikation**

Es bestehen keine Kontraindikationen gegen Perampanel, die über Unverträglichkeit des Wirkstoffs oder eines sonstigen Bestandteils von Perampanel hinausgehen (Eisai 2017).

### **Therapieabbrüche**

Informationen zu Studien- bzw. Therapieabbrüchen ergeben sich aus den in Modul 4 zur Darstellung der klinischen Effektivität und Sicherheit herangezogen Zulassungsstudien. Der Grund für den Abbruch der Studie bei neun Patienten (11,1%) aus der Gruppe, die Perampanel und eine Basistherapie erhielt und bei fünf Patienten (6,1%), aus der Gruppe, die Placebo und eine Basistherapie erhielt, waren UEs.

### **Patientenpräferenzen**

Die Einnahme von Perampanel erfolgt einmal täglich. Aufgrund des kontinuierlichen Charakters der Epilepsitherapie ist davon auszugehen, dass Patienten Wirkstoffe mit niedriger Einnahmefrequenz bevorzugen. Wissenschaftliche Untersuchungen zu Patientenpräferenzen bei der Epilepsitherapie zeigen, dass die einmalige Einnahmehäufigkeit von AEDs gegenüber häufiger einzunehmenden AEDs als Vorteil im Hinblick auf erhöhte Compliance zu sehen ist (Cramer et al. 1989; Cramer et al. 2002; Gollwitzer 2016). Dieser Vorteil trifft auch auf Perampanel zu. 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 einer begrenzten Zahl von Fällen 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 Epilepsiebehandlung über die Titration hinaus denkbar. Aufgrund mangelnder Datenverfügbarkeit lässt sich die Häufigkeit dieser Fälle jedoch nicht abschätzen. Über alle Epilepsiepatienten hinweg, benennen Pfäfflin und May beispielsweise den Anteil an Patienten, die von Neurologen an Epilepsiezentren überwiesen werden, mit 4% (Pfäfflin und May 2000). Spezifische Zahlen für das Anwendungsgebiet werden nicht erhoben.

Unter Berücksichtigung der therapeutischen Bedeutung der Reduktion der Anfallshäufigkeit und insbesondere der Anfallsfreiheit von den für den Patienten gefährlichsten primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, für die ein dringender Therapiebedarf besteht und des in diesem Zusammenhang für Perampanel belegten erheblichen Zusatznutzens, schätzt Eisai die Anzahl der mit Perampanel behandelten Patienten für das Jahr 2018 auf ca. 500.

*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.*

Da die geschätzte Anzahl der mit Perampanel behandelten Patienten für das Jahr 2018 mit ca. 500 nur einen entsprechend kleinen Anteil der in der Tabelle 3-2 abgeleiteten, als Spanne beschriebenen Anzahl der Patienten in der GKV, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, darstellt, ändern sich die in Abschnitt 3.3.5, Tabelle 3-10 beschriebenen Jahrestherapiekosten im selben Verhältnis im Sinne einer Verringerung.

**3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen*

*berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Abschnitte 3.3.1 und 3.3.2: Angaben zum Behandlungsmodus und Tagesdosis von Perampanel wurde der aktuell gültigen Fachinformation von Perampanel mit Stand April 2017 entnommen (Eisai 2017). Angaben zum Behandlungsmodus und Tagesdosis von Lamotrigin, Levetiracetam und Topiramat wurden den aktuell gültigen Fachinformationen der Originalpräparate entnommen (GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG 2017; Janssen-Cilag GmbH 2015; UCB Pharma GmbH 2017).

Abschnitt 3.3.3: Der Preis- und Produktstand von Perampanel ist der 01.12.2017. Die Berechnungsgrundlage der gesetzlichen Rabatte basiert auf §§ 130 und 130a SGB V. Die aufgeführten Festbeträge für Lamotrigin, Levetiracetam und Topiramat entsprechen der offiziellen Liste der Festbetragsarzneimittel nach §35 SGB V des GKV-Spitzenverbandes mit Stand vom 01.10.2017 (GKV-Spitzenverband 2017).

Abschnitt 3.3.4: Für die Ermittlung der eventuell zusätzlich notwendigen Leistungen wurden die Angaben in der Fachinformation von Perampanel mit Stand April 2017 überprüft (Eisai 2017). Für die Ermittlung der eventuell zusätzlich notwendigen Leistungen für die Wirkstoffe Lamotrigin, Levetiracetam und Topiramat wurden die Angaben der aktuell gültigen Fachinformationen der Originalpräparate überprüft (GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG 2017; Janssen-Cilag GmbH 2015; UCB Pharma GmbH 2017).

Abschnitt 3.3.5: Die Angaben ergeben sich aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.2.4 und 3.3.1 bis 3.3.4.

Abschnitt 3.3.6: Den Angaben liegen eigene Berechnungen zugrunde.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Brodie M. J. und Sills G. J. 2011. *Combining antiepileptic drugs-rational polytherapy?* Seizure: The journal of the British Epilepsy Association 20 (5), S. 369–375.
2. Cramer J. A., Glassman M. und Rienzi V. 2002. *The relationship between poor medication compliance and seizures.* Epilepsy & Behavior 3 (4), S. 338–342.
3. Cramer J. A., Mattson R., Prevey M. et al. 1989. *How Often Is Medication Taken as Prescribed? A Novel Assessment Technique.* JAMA 261 (22), S. 3273–3277.
4. Eisai Europe Limited (Eisai) 2017. *Fachinformation Fycompa® Filmtabletten, Wirkstoff: Perampanel* Stand April 2017. Data on file.
5. Eisai GmbH 2017. *IFA-Meldung Fycompa®: Auftragsdeckblatt und Anlage B1 für die Neuaufnahme von Arzneimitteln* 13.11.2017. Data on file.
6. Eisai Inc., Eisai Ltd., Europe und Eisai Co., Ltd. 2014. *Combinations of Antiepileptic Drugs at Baseline, Safety Analysis Set, Table 16.1.4.2.5.1 (003), E2007-G000-332 core study.* Data on file.
7. French J. A. und Faught E. 2009. *Rational polytherapy.* Epilepsia 50 (Suppl. 8), S. 63–68.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Perampanel.* Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2214/2013-03-07\\_AM-RL-XII\\_Perampanel\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2214/2013-03-07_AM-RL-XII_Perampanel_TrG.pdf), abgerufen am: 19.06.2017.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Perampanel.* Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2997/2014-11-06\\_AM-RL-XII\\_Perampanel\\_2014-05-15-D-106\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2997/2014-11-06_AM-RL-XII_Perampanel_2014-05-15-D-106_TrG.pdf), abgerufen am: 15.05.2017.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Brivaracetam.* Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3924/2016-08-04\\_AM-RL-XII\\_Brivaracetam\\_D-208\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3924/2016-08-04_AM-RL-XII_Brivaracetam_D-208_TrG.pdf), abgerufen am: 13.09.2017.
11. GKV-Spitzenverband 2017. *Festbeträge und Zuzahlungsfreistellungsgrenzen, Stand 01.10.2017.* Verfügbar unter: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/arzneimittel\\_festbeträge\\_1/festbeträge\\_weitere\\_uebersichten/Linien\\_20171001\\_sort\\_FB-Gruppe.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/arzneimittel_festbeträge_1/festbeträge_weitere_uebersichten/Linien_20171001_sort_FB-Gruppe.pdf), abgerufen am: 24.10.2017. GKV-Spitzenverband.

12. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG 2017. *Fachinformation: Lamictal®* Stand Januar 2017. Data on file. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 23.11.2017.
13. Gollwitzer S., Kostev K., Hagge M. et al. 2016. *Nonadherence to antiepileptic drugs in Germany: A retrospective, population-based study*. *Neurology* 87 (5), S. 466–472.
14. Hamer H. M., Dodel R., Strzelczyk A. et al. 2012. *Prevalence, utilization, and costs of antiepileptic drugs for epilepsy in Germany - a nationwide population-based study in children and adults*. *Journal of neurology* 259 (11), S. 2376–2384.
15. IMS Health 2014. *Perampanel Units - DPM Daten 05-2013*. Data on File.
16. Janssen-Cilag GmbH 2015. *Fachinformation Topamax® 25, 50, 100, 200 mg Filmtabletten* Stand Oktober 2015. Data on file. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 23.11.2017.
17. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2017. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM)*. Verfügbar unter: [http://kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_\\_\\_Stand\\_1.\\_Quartal\\_2017.pdf](http://kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt___Stand_1._Quartal_2017.pdf), abgerufen am: 29.11.2017.
18. Pfäfflin M. und May T. 2000. *Wieviele Patienten mit Epilepsien gibt es in Deutschland und wer behandelt sie?* *Neurol Rehabil* 6 (2), S. 77–81.
19. Statistisches Bundesamt (DeStatis) 2013. *Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht*. Verfügbar unter: [http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd\\_init?gbe.isgbetol/xs\\_start\\_neu/&p\\_aid=i&p\\_aid=46829057&nummer=223&p\\_sprache=D&p\\_indsp=-&p\\_aid=38711769](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=46829057&nummer=223&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=38711769), abgerufen am: 22.11.2017.
20. UCB Pharma GmbH 2017. *Fachinformation Levetiracetam UCB® Filmtabletten* Stand Januar 2017. Data on file. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 23.11.2017.
21. Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO), Fricke U., Günther J. et al. 2017. *Anatomisch-therapeutischchemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt: ATC-Index mit DDD-Angaben*. Verfügbar unter: [https://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/zip-Arzneimittel/wido\\_arz\\_atc-methodik\\_0517.zip](https://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/zip-Arzneimittel/wido_arz_atc-methodik_0517.zip), abgerufen am: 19.06.2017.

### 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 2017).

Es kann zu Interaktionen mit anderen Arzneimitteln kommen. Es besteht die Möglichkeit, dass Perampanel die Wirksamkeit gestagenhaltiger oraler Kontrazeptiva reduziert. Zusätzlich kommt es zur Reduktion der Perampanel-Konzentration bei gleichzeitiger Einnahme von enzyminduzierenden Antiepileptika (Carbamazepin, Phenytoin, Oxcarbazepin). Auch bei gleichzeitiger Einnahme von Topiramat ist die Clearance von Perampanel erhöht (Eisai 2017).

Der Einfluss von Perampanel auf die Konzentration anderer Antiepileptika (Clonazepam, Levetiracetam, Phenobarbital, Phenytoin, Topiramat, Zonisamid, Carbamazepin, Clobazam, Lamotrigin und Valproinsäure) ist nicht klinisch relevant. Die Clearance von Oxcarbazepin wird durch Perampanel vermindert (Eisai 2017).

Perampanel wird unabhängig von anderen AEDs entsprechend der klinischen Wirkung dosiert (Eisai 2017).

#### **Dosierung und Art der Anwendung (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation)**

##### 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.

*Fokale Anfälle*

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 der Fachinformation), 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 der Fachinformation), sollte nicht häufiger als in 1-wöchigen Abständen titriert werden.

*Primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle*

Perampanel ist in der Behandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle in Dosen von bis zu 8mg/Tag nachweislich wirksam. Die Behandlung mit Fycompa sollte mit einer Dosis von 2mg/Tag begonnen werden. Die Dosis kann je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit schrittweise um jeweils 2mg bis auf eine Erhaltungsdosis von bis zu 8mg/Tag erhöht werden. Je nach individuellem klinischem Ansprechen und Verträglichkeit der Dosis von 8mg/Tag kann die Dosis schrittweise bis auf 12mg/Tag erhöht werden, was bei manchen Patienten wirksam sein kann (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, welche die Halbwertszeit von Perampanel nicht verkürzen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation), 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 der Fachinformation), sollte nicht häufiger als in 1-wöchigen Abständen titriert werden.

*Absetzen*

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

*Vergessene Einnahme*

Bei einmalig vergessener Einnahme sollte der Patient 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 der Fachinformation)), 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 Potenzial für Arzneimittelinteraktionen zu berücksichtigen ist (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

#### *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 der Fachinformation). 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.

**Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation)**

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

**Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)**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 der Fachinformation).

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 der Fachinformation).

Stürze

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

Aggression

Es liegen Berichte über Fälle von Aggression und feindseligem Verhalten bei Patienten unter Perampanel-Therapie vor. Bei Patienten, die im Rahmen von klinischen Studien mit Perampanel behandelt wurden, waren Berichte über das Auftreten von Aggression, Wut und Reizbarkeit unter höheren Dosen häufiger. Die meisten dieser Ereignisse waren leicht oder mäßig ausgeprägt und bildeten sich entweder spontan oder nach Dosisanpassung wieder zurück. Jedoch wurden bei einigen Patienten (<1% in klinischen Studien mit Perampanel) Gedanken, wie anderen Menschen Schaden zuzufügen, körperliche Angriffe oder

Drohverhalten beobachtet. Patienten und Betreuern sollte daher geraten werden, bei auffälligen Veränderungen der Stimmungslage oder Verhaltensmuster sofort einen Arzt oder eine medizinische Fachkraft zu verständigen. Wenn solche Symptome auftreten, sollte die Dosierung von Perampanel reduziert werden, und bei schweren Symptomen sollte das Arzneimittel sofort abgesetzt werden.

#### 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 CYP3A-induzierenden Antiepileptika

Die Ansprechraten nach zusätzlicher Gabe von Perampanel in fixen Dosen waren geringer, wenn die Patienten gleichzeitig CYP3A-induzierende Antiepileptika (Carbamazepin, Phenytoin, Oxcarbazepin) erhielten, als bei Patienten, die gleichzeitig mit nicht-enzyminduzierenden Antiepileptika behandelt wurden. 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 der Fachinformation).

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

Wenn CYP450-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.

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

#### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation)**

Fycompa gilt nicht als starker Induktor oder Inhibitor von CYP450- oder UGT-Enzymen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

#### 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 (Intrauterinpressar (IUP), Kondom) anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

#### 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, u.a. an Patienten mit fokalen und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. 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 um das 2,75-Fache                             | <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 um das 1,9-Fache                              | 35%ige Zunahme <sup>1)</sup>                          |
| Phenobarbital                        | Kein Einfluss                                         | Kein Einfluss                                         |
| Phenytoin                            | Abnahme um das 1,7-Fache                              | Kein Einfluss                                         |
| Topiramat                            | 19%ige Abnahme                                        | Kein Einfluss                                         |
| Valproinsäure                        | Kein Einfluss                                         | <10%ige Abnahme                                       |
| Zonisamid                            | Kein Einfluss                                         | Kein Einfluss                                         |

<sup>1)</sup> Der aktive Metabolit Monohydroxycarbamazepin wurde nicht untersucht.

Für einige als Induktoren des Enzyms CYP450 3A bekannte Antiepileptika (Carbamazepin, Phenytoin, Oxcarbazepin) wurde gezeigt, dass sie die Perampanel-Clearance erhöhen und folglich die Plasmakonzentrationen von Perampanel vermindern. Im umgekehrten Fall ist bei Absetzen eines gleichzeitig angewendeten Induktors des Enzyms CYP450 3A ein Anstieg der Perampanel-Plasmakonzentrationen zu erwarten und es kann eine Dosisreduktion erforderlich sein.

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, und von Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, die in placebokontrollierten klinischen Studien Perampanel in einer Dosierung von bis zu 8mg/Tag erhielten. Die Gesamtclearance von Fycompa war erhöht, wenn es zusammen mit Carbamazepin (2,75-fach), Phenytoin (1,7-fach) und Oxcarbazepin (1,9-fach), bekannte Induktoren von Metabolisierungsenzymen, angewendet wurde (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). 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 CYP450-Induktoren auf die Pharmakokinetik von Perampanel

Bei starken Induktoren von CYP450 wie Rifampicin und Hypericum ist mit einer Abnahme der Perampanel-Konzentrationen zu rechnen. Felbamate vermindert nachweislich die Konzentrationen bestimmter Arzneistoffe und könnte auch die Perampanel-Konzentrationen vermindern.

#### Einfluss von CYP450-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.

*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 der Fachinformation). Diese Wirkungen können unter Umständen auch beobachtet werden, wenn Fycompa in Kombination mit anderen Substanzen, die das zentrale Nervensystem 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.

## **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation)**

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

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

### Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) 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 der Fachinformation). 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 (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). 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 Östruszyklen 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 Fachinformation). Der Einfluss von Perampanel auf die menschliche Fertilität ist nicht gesichert.

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (siehe Abschnitt 4.7 der Fachinformation)**

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 der Fachinformation).

### **Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation)**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In allen kontrollierten und unkontrollierten Studien bei Patienten mit fokalen Anfällen erhielten insgesamt 1.639 Patienten Perampanel, von denen 1.147 über 6 Monate und 703 länger als 12 Monate behandelt wurden.

In der kontrollierten und nicht kontrollierten klinischen Studie an Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erhielten 114 Patienten Perampanel; 68 dieser Patienten wurden 6 Monate lang behandelt und 36 länger als 12 Monate.

In den kontrollierten klinischen Studien der Phase 3 zu fokalen Anfällen 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.

In der kontrollierten klinischen Studie der Phase 3 zu primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen lag die nebenwirkungsbedingte Abbruchrate bei Patienten, die auf eine Behandlung mit 8mg Perampanel randomisiert worden waren, bei 4,9% und bei den auf Placebo randomisierten Patienten bei 1,2%. Die am häufigsten zum Therapieabbruch führende

Nebenwirkung ( $\geq 2\%$  in der Perampanel-Gruppe und häufiger als unter Placebo) war Schwindel.

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In oben stehender 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. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen wurde folgendermaßen klassifiziert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

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

#### Kinder und Jugendliche

Nach dem Datenbestand aus klinischen Studien zu 196 Jugendlichen, die in Doppelblindstudien wegen fokaler Anfälle und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen mit Perampanel

behandelt wurden, war das Gesamtsicherheitsprofil von Jugendlichen mit demjenigen von Erwachsenen vergleichbar, mit Ausnahme von Aggressionen, die bei Jugendlichen häufiger beobachtet wurden als bei Erwachsenen.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn (Website: <http://www.bfarm.de>) anzuzeigen.

#### **Überdosierung (siehe Abschnitt 4.9 der Fachinformation)**

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.

*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.

Weitere ausführliche Informationen sind bitte der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation zu entnehmen. Die Fachinformation ist bei einer Behandlung mit Perampanel unbedingt zu beachten. Die für den Stand dieses Nutzendossiers (Stand: April 2017) relevante Fachinformation ist Modul 5 beigelegt (Eisai 2017).

#### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Perampanel unterliegt der Verschreibungspflicht (EMA 2015).

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

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

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

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. 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 (EMA 2015).

*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 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.*

Da der European Public Assessment Report (EPAR) in einer Version vom 21.05.2015 (EMA 2015) vorliegt und sich auf den EU Risk Management Plan (RMP) Version 3.2 bezieht (Eisai 2015), sind nachfolgend als aktuelle Informationen die Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß der Zusammenfassung in Tabelle 97 aus dem derzeit gültigen EU RMP Version 4.2 vom 11. März 2016 (Eisai 2016) aufgeführt (Tabelle 3-H).

Tabelle 3-H: Zusammenfassung des Risiko-Management-Plans

| Sicherheitsbedenken                                                                                      | Routineaktivitäten zur Risikominimierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Zusatzaktivitäten zur Risikominimierung |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| <b>Wichtige identifizierte Risiken</b>                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                         |
| Schwindel                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4 der Fachinformation: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Erkrankungen des Nervensystems</li> <li>• Abschnitt 4.7 der Fachinformation: Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen</li> <li>• Abschnitt 4.8 der Fachinformation: Nebenwirkungen: Zusammenfassung des Sicherheitsprofils</li> <li>• In der Gebrauchsinformation beschrieben (EMA 2017).</li> </ul> | Keine                                   |
| Somnolenz                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4 der Fachinformation: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Erkrankungen des Nervensystems</li> <li>• Abschnitt 4.7 der Fachinformation: Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen</li> <li>• Abschnitt 4.8 der Fachinformation: Nebenwirkungen: Zusammenfassung des Sicherheitsprofils</li> <li>• In der Gebrauchsinformation beschrieben (EMA 2017).</li> </ul> | Keine                                   |
| Aggressionen                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4 der Fachinformation: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Aggressionen</li> <li>• Abschnitt 4.8 der Fachinformation: Nebenwirkungen</li> <li>• In der Gebrauchsinformation beschrieben (EMA 2017).</li> </ul>                                                                                                                                                                                               | Keine                                   |
| Gleichgewichtsstörungen, Ataxie und Stürze (insbesondere bei älteren Patienten)                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4 der Fachinformation: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Stürze</li> <li>• Abschnitt 4.8 der Fachinformation: Nebenwirkungen</li> <li>• In der Gebrauchsinformation beschrieben (EMA 2017).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                     | Keine                                   |
| Wechselwirkung mit Levonorgestrel enthaltenden Kontrazeptiva und ungewollte Schwangerschaftsexpositionen | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4 der Fachinformation: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Orale Kontrazeptiva</li> <li>• Abschnitt 4.5 der Fachinformation: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen: Orale Kontrazeptiva</li> <li>• In der Gebrauchsinformation beschrieben (EMA 2017).</li> </ul>                                                                                                         | Keine                                   |
| Gewichtszunahme                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.8 der Fachinformation: Nebenwirkungen</li> <li>• In der Gebrauchsinformation beschrieben (EMA 2017).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Keine                                   |
| Verschwommenes Sehen                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.8 der Fachinformation: Nebenwirkungen</li> <li>• In der Gebrauchsinformation beschrieben (EMA 2017).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Keine                                   |
| Suizidalität                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4 der Fachinformation: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Suizidgedanken</li> <li>• Abschnitt 4.8 der Fachinformation: Nebenwirkungen</li> <li>• In der Gebrauchsinformation beschrieben (EMA 2017).</li> </ul>                                                                                                                                                                                             | Keine                                   |

| Sicherheitsbedenken                                                                                                                                                                      | Routineaktivitäten zur Risikominimierung                                                                                                                                                                                                    | Zusatzaktivitäten zur Risikominimierung |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| <b>Wichtige potenzielle Risiken</b>                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                             |                                         |
| Missbrauch, Abhängigkeit und Entzug des Medikaments                                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4 der Fachinformation: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Missbrauchspotenzial</li> <li>• In der Gebrauchsinformation beschrieben (EMA 2017).</li> </ul> | Keine                                   |
| Zulassungsüberschreitende Anwendung                                                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Fachinformation und die Gebrauchsinformation enthalten klare Informationen und Hinweise zu der zugelassenen Indikation für die Patientenzielgruppe.</li> </ul>                                 | Keine                                   |
| Lichtempfindlichkeit der Haut                                                                                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul>                                                                                                                                                                                   | Keine                                   |
| Fehlanwendung                                                                                                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.2 der Fachinformation: Dosierung und Art der Anwendung</li> <li>• In der Gebrauchsinformation beschrieben (EMA 2017).</li> </ul>                                                       | Keine                                   |
| <b>Wichtige fehlende Informationen</b>                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                             |                                         |
| Anwendung bei Patienten <12 Jahren                                                                                                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.2 der Fachinformation: Dosierung und Art der Anwendung</li> <li>• In der Gebrauchsinformation beschrieben (EMA 2017).</li> </ul>                                                       | Keine                                   |
| Auswirkung auf Kognition und Wachstum in der pädiatrischen Population.                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.2 der Fachinformation: Dosierung und Art der Anwendung</li> <li>• In der Gebrauchsinformation beschrieben (EMA 2017).</li> </ul>                                                       | Keine                                   |
| Langzeitsicherheit bei Jugendlichen und Erwachsenen                                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul>                                                                                                                                                                                   | Keine                                   |
| Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit                                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.6 der Fachinformation: Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</li> <li>• In der Gebrauchsinformation beschrieben (EMA 2017).</li> </ul>                                             | Keine                                   |
| Langzeitwirkungen der Perampanel-Bindung an Elastin, Melanin und Leberzellen                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul>                                                                                                                                                                                   | Keine                                   |
| Anwendung bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, Hypertonie, Stauungsinsuffizienz, Vorgeschichte mit Myokardinfarkt oder Anzeichen für Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul>                                                                                                                                                                                   | Keine                                   |
| Anwendung bei Patienten mit einer Vorgeschichte von psychotischen Störungen oder Selbstmordverhalten in den vorausgegangenen 2 Jahren                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul>                                                                                                                                                                                   | Keine                                   |

| Sicherheitsbedenken                                                                                                                                                       | Routineaktivitäten zur Risikominimierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Zusatzaktivitäten zur Risikominimierung |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Anwendung bei Patienten mit Leberinsuffizienz, unabhängig davon, ob dieser Umstand durch Begleitmedikamente oder durch eine zugrunde liegende Lebererkrankung bedingt ist | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.2 der Fachinformation: Dosierung und Art der Anwendung: Eingeschränkte Leberfunktion</li> <li>• Abschnitt 5.2 der Fachinformation: Pharmakokinetische Eigenschaften</li> <li>• In der Gebrauchsinformation beschrieben (EMA 2017).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                               | Keine                                   |
| Anwendung bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Drogen- oder Alkoholmissbrauch                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4 der Fachinformation: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Missbrauchspotenzial</li> <li>• Abschnitt 4.5 der Fachinformation: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen: Alkohol</li> <li>• Abschnitt 5.1 der Fachinformation: Pharmakodynamische Eigenschaften</li> <li>• In der Gebrauchsinformation beschrieben (EMA 2017).</li> </ul>                                                                                                       | Keine                                   |
| Anwendung bei Patienten, die Vigabatrin einnehmen                                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Keine                                   |
| Anwendung bei Patienten mit klinisch signifikanten Nieren- oder Atemwegserkrankungen                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.2 der Fachinformation: Dosierung und Art der Anwendung: Eingeschränkte Nierenfunktion</li> <li>• Abschnitt 5.2 der Fachinformation: Pharmakokinetische Eigenschaften: Eingeschränkte Nierenfunktion</li> <li>• In der Gebrauchsinformation beschrieben (EMA 2017).</li> <li>• 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.</li> </ul> | Keine                                   |
| Anwendung bei älteren Menschen mit Epilepsie mit Überwachung insbesondere auf Schwindel, Gleichgewichtsstörungen und Stürze                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.2 der Fachinformation: Dosierung und Art der Anwendung: Ältere Patienten (ab 65 Jahren)</li> <li>• Abschnitt 4.4 der Fachinformation: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Stürze</li> <li>• In der Gebrauchsinformation beschrieben (EMA 2017).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                     | Keine                                   |
| Idiosynkratische Reaktionen in Verbindung mit reaktionsfähigen Zwischenprodukten                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Keine                                   |

*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 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.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Fachinformation (Eisai 2017), der CHMP Assessment Report (EPAR) (EMA 2015) und der EU-Risk Management Plan (Eisai 2016) liegen dem pharmazeutischen Hersteller vor.

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Eisai Europe Limited (Eisai) 2015. *Risk Management Plan Fycompa, Version 3.2, Date of this Plan: 15 Apr 2015.* Data on file.
2. Eisai Europe Limited (Eisai) 2016. *EU Risk Management Plan, Fycompa, Version 4.2, Date of this Plan: 11 March 2016.* Data on file.
3. Eisai Europe Limited (Eisai) 2017. *Fachinformation Fycompa® Filmtabletten, Wirkstoff: Perampanel* Stand April 2017. Data on file.
4. European Medicines Agency (EMA) 2017. *Gebrauchsinformation: Information für Patienten, Fycompa 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg und 12 mg Filmtabletten Perampanel.* Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002434/WC500130815.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002434/WC500130815.pdf), abgerufen am: 21.10.2017.
5. European Medicines Agency (EMA) 2015. *Assessment Report Fycompa. 2015 (EPAR) Procedure No. EMEA/H/C/002434/II/0016* EMA/518002/2015. Data on file.