



IQWiG-Berichte – Nr. 1079

**Perampanel
(Epilepsie, 4 bis < 12 Jahre,
fokale Anfälle) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A20-117
Version: 1.0
Stand: 11.03.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Perampanel (Epilepsie, 4 bis < 12 Jahre, fokale Anfälle) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

14.12.2020

Interne Auftragsnummer

A20-117

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Ulrike Mikulić
- Katharina Biester
- Gertrud Egger
- Ulrich Grouven
- Marco Knelangen
- Christopher Kunigkeit
- Daniela Preukschat
- Corinna ten Thoren

Schlagwörter: Perampanel, Epilepsien – Partielle, Kind, Nutzenbewertung

Keywords: Perampanel, Epilepsies – Partial, Child, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	6
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	6
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	10
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	11
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	12
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2)	12
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	12
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	12
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	16
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3)	16
3.2.1 Behandlungsdauer	17
3.2.2 Verbrauch	17
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	18
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	19
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	19
3.2.6 Versorgungsanteile	20
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	21
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	21
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	21

4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	22
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	23
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	25
5	Literatur	27
Anhang A	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	31

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Perampanel.....	3
Tabelle 3: Perampanel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	5
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Perampanel.....	6
Tabelle 5: Perampanel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	11
Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	12
Tabelle 7: Perampanel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	21
Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	22
Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient.....	23

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ILAE	International League Against Epilepsy
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Perampanel gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.12.2020 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhang. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Perampanel gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.12.2020 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Zusatztherapie bei Kindern im Alter von 4 bis < 12 Jahren mit Epilepsie mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung.

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung zur Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Perampanel

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Kindern im Alter von 4 bis < 12 Jahren mit Epilepsie	eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Berücksichtigung folgender Wirkstoffe: Eslicarbazepin ^b , Gabapentin ^c , Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin ^c , Topiramate, Valproinsäure ^d , Zonisamid ^c , Brivaracetam
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. für Kinder über 6 Jahren c. für Kinder ab 6 Jahren d. Valproinsäure kommt für die Zusatzbehandlung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 11 Jahren aufgrund von potenziell auftretenden Leberschäden und der Teratogenität nicht regelhaft infrage. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

Der pU folgt weitgehend der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, schließt den Wirkstoff Valproinsäure jedoch als Therapieoption aus. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht, da alle vom G-BA genannten Wirkstoffe für eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie infrage kommen können. Die Nutzenbewertung erfolgt daher gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Dabei wird eine Mindestdauer der Erhaltungstherapie von 12 Wochen vorausgesetzt.

Ergebnisse

Die Überprüfung des Studienpools ergab in Übereinstimmung mit dem pU keine relevante RCT für einen direkten oder adjustierten indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pU schließt in seine Bewertung die nicht vergleichenden, 1-armigen Studien E2007-G000-311 und E2007-G000-232 zu Perampanel ein. Der pU führt keine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durch und legt entsprechend keine Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel wären aber vergleichende Daten notwendig. Für die Studie E2007-G000-232 kommt hinzu, dass die 4-wöchige Erhaltungsphase deutlich zu kurz ist. Die vom pU vorgelegte Evidenz ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

Unbenommen dessen, dass der pU, wie oben beschrieben, keinen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegt, sind die Rückschlüsse des pU, der Ergebnisse zu Studienende und Baselinephase vergleicht, auch deshalb nicht sachgerecht, weil für die Baselinephase patientenindividuelle Anpassungen der bisherigen antiepileptischen Therapie nicht erlaubt waren. Somit ist die zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne einer patientenindividuellen Zusatztherapie unter Berücksichtigung der vom G-BA genannten Wirkstoffe auch in der Baselinephase der Studien nicht abgebildet.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern im Alter von 4 bis < 12 Jahren mit Epilepsie mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung liegen keine geeigneten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Perampanel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Perampanel.

Tabelle 3: Perampanel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Kindern im Alter von 4 bis < 12 Jahren mit Epilepsie	eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Berücksichtigung folgender Wirkstoffe: Eslicarbazepin ^b , Gabapentin ^c , Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin ^c , Topiramat, Valproinsäure ^d , Zonisamid ^c , Brivaracetam	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. für Kinder über 6 Jahren</p> <p>c. für Kinder ab 6 Jahren</p> <p>d. Valproinsäure kommt für die Zusatzbehandlung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 11 Jahren aufgrund von potenziell auftretenden Leberschäden und der Teratogenität nicht regelhaft infrage. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Zusatztherapie bei Kindern im Alter von 4 bis < 12 Jahren mit Epilepsie mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung.

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung zur Nutzenbewertung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Perampanel

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Kindern im Alter von 4 bis < 12 Jahren mit Epilepsie	eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Berücksichtigung folgender Wirkstoffe: Eslicarbazepin ^b , Gabapentin ^c , Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin ^c , Topiramat, Valproinsäure ^d , Zonisamid ^c , Brivaracetam
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. für Kinder über 6 Jahren c. für Kinder ab 6 Jahren d. Valproinsäure kommt für die Zusatzbehandlung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 11 Jahren aufgrund von potenziell auftretenden Leberschäden und der Teratogenität nicht regelhaft infrage. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

Der pU folgt weitgehend der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, schließt den Wirkstoff Valproinsäure jedoch als Therapieoption aus. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht, da alle vom G-BA genannten Wirkstoffe für eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie infrage kommen können. Die Nutzenbewertung erfolgt daher gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Dabei wird eine Mindestdauer der Erhaltungstherapie von 12 Wochen vorausgesetzt. Dies entspricht nicht den Einschlusskriterien des pU, der keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer vornimmt.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Perampanel (Stand zum 05.10.2020)
- bibliografische Recherchen zu Perampanel (letzte Suche am 23.09.2020)

- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Perampanel (letzte Suche am 30.09.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Perampanel (letzte Suche am 30.09.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Perampanel (letzte Suche am 18.12.2020)

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung des Studienpools keine relevante RCT für einen direkten oder adjustierten indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Auf einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien verzichtet der pU. Als Begründung führt er an, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen und somit als Basis für eine Zusatznutzenbewertung üblicherweise nicht geeignet seien.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Der pU legt im Abschnitt „Weitere Untersuchungen“ des Dossiers 2 nicht vergleichende, 1-armige Studien vor, E2007-G000-311 [3] und E2007-G000-232 [4]. Diese Studien waren die Grundlage für die Zulassung von Perampanel im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die vom pU vorgelegten Daten eignen sich nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Perampanel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies wird im Folgenden begründet.

Studie E2007-G000-311

Bei der Studie E2007-G000-311 handelt es sich um eine 1-armige Studie, in der Perampanel zusätzlich zur bestehenden Basistherapie verabreicht wurde. Insgesamt wurden 180 Kinder im Alter von 4 bis < 12 Jahren mit einer diagnostizierten Epilepsie mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung oder mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen in die Studie eingeschlossen. Von den 180 Kindern hatten 149 Kinder eine Epilepsie mit fokalen Anfällen. Die Patientinnen und Patienten sollten laut Einschlusskriterium der Studie in den 12 Wochen vor Beginn der Behandlungsphase (4 Wochen in Japan) trotz ihrer bisherigen antiepileptischen Therapie mindestens 1 fokalen oder primär generalisierten tonisch-klonischen Anfall gehabt haben.

Die Studie E2007-G000-311 bestand aus einer 4-wöchigen Vorbehandlungsphase (im folgenden Baselinephase genannt), in der unter anderem die Anfallshäufigkeit bei den Patientinnen und Patienten unter ihrer bisherigen antiepileptischen Therapie erfasst wurde. Es folgte eine 11-wöchige Titrationsphase und darauf dann eine 12-wöchige Erhaltungsphase. In den beiden Studienphasen erhielten die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten Perampanel zusätzlich zu ihrer bisherigen antiepileptischen Therapie. Anschließend folgte entweder eine 4-wöchige Nachbeobachtungsphase (ohne Behandlung mit Perampanel) oder der

Wechsel in eine 1-armige Anschlussstudie. In der Titrationsphase wurde die Dosis von Perampanel in wöchentlichen Schritten beginnend mit 2 mg/Tag auf bis zu 8 mg/Tag gesteigert. Bei Kindern, deren Basistherapie ein enzyminduzierendes Antiepileptikum enthielt, lag die Anfangsdosis bei 4 mg/Tag und wurde auf 12 mg/Tag gesteigert. Die maximale Tagesdosis konnte bei guter Verträglichkeit und unter der Annahme, dass das jeweilige Kind von einer weiteren Dosiserhöhung profitierte, überschritten werden (maximal 12 mg/Tag bzw. 16 mg/Tag bei Koadministration eines enzyminduzierenden Antiepileptikums).

Die in der Studie vorgenommene Titration entspricht aus mehreren Gründen nicht den Vorgaben der Fachinformation von Perampanel [5]. So soll die Einnahme enzyminduzierender Antiepileptika bei den Titrationsschritten berücksichtigt werden, allerdings nicht über die Höhe der täglichen Dosis, sondern über den zeitlichen Abstand der Titrationsschritte (statt wöchentlich alle 2 Wochen). Bei Kindern mit enzyminduzierenden Antiepileptika in der Basistherapie wurden die in der Fachinformation empfohlenen Anfangs- und Höchstdosen in den Vorgaben der Studie überschritten (4 und maximal 16 mg statt 2 und maximal 12 mg). Zudem soll die Dosierung bei Kindern gewichtsadaptiert nach festen Vorgaben erfolgen (< 20 kg, 20 kg bis < 30 kg und \geq 30 kg), was in der Studie E2007-G000-311 nicht umgesetzt ist.

Während des Studienverlaufs erhielten die Patientinnen und Patienten ihre bisherige antiepileptische Therapie weiter. Gemäß Einschlusskriterium der Studie sollte diese Therapie aus 1 bis 3 Antiepileptika bestehen. Patientenindividuelle Dosisänderungen, die Hinzunahme oder das Absetzen von Wirkstoffen waren während des gesamten Studienverlaufs nicht erlaubt. Die Dosierungen der bisherigen antiepileptischen Therapie mussten zudem bereits mindestens 4 Wochen vor Beginn der Baselinephase stabil gewesen sein. Für den Fall, dass vor Beginn der Baselinephase ein neues antiepileptisches Regime eingeleitet worden war, verlängerte sich der Zeitraum, in dem die Dosis stabil gewesen sein musste, auf mindestens 8 Wochen.

Primäres Ziel der Studie war die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Perampanel, weitere Ziele waren u. a. die Erfassung der Anfallshäufigkeit.

Studie E2007-G000-232

Bei der Studie E2007-G000-232 handelt es sich, wie bei der oben beschriebenen Studie, um eine 1-armige Studie, in der Perampanel zusätzlich zur bestehenden Basistherapie verabreicht wurde. In die Studie wurden Kinder im Alter von 2 bis < 12 Jahren mit einer diagnostizierten Epilepsie unabhängig von der Art des Krampfanfalls eingeschlossen. Laut Einschlusskriterium der Studie, sollten in den 4 Wochen vor Studienbeginn die Patientinnen und Patienten trotz ihrer bisherigen antiepileptischen Therapie mindestens 1 Anfall gehabt haben. Von den 50 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern hatten 31 Epilepsie mit fokalen Anfällen und waren zwischen 4 und < 12 Jahren alt.

Nach einer 2-wöchigen Baselinephase, in der unter anderem die Anfallshäufigkeit erfasst wurde, begann die Behandlungsphase der Studie. In dieser Phase erhielten die eingeschlossenen

Patientinnen und Patienten Perampanel zusätzlich zu ihrer bisherigen antiepileptischen Therapie. Die Behandlungsphase bestand aus einer 7-wöchigen Titrationsphase und einer 4-wöchigen Erhaltungsphase. Anschließend folgte entweder eine 4-wöchige Nachbeobachtungsphase oder der Wechsel in eine 1-armige Anschlussstudie. In der Titrationsphase wurde die Dosis von Perampanel, beginnend mit einer Tagesdosis von 0,015 mg/kg, in wöchentlichen Schritten auf eine maximale Tagesdosis von 0,18 mg/kg oder bis zum Erreichen der maximalen patientenindividuell tolerierten Dosis gesteigert. Die Dosierung wurde anhand der Dosierung für Erwachsene mit einem Körpergewicht von 70 kg als Referenz berechnet. Die maximal erlaubte Tagesdosis betrug 12 mg. Die Titration von Perampanel entspricht aus mehreren Gründen nicht den Vorgaben der Fachinformation. Abweichend von den bereits oben genannten Gewichtsspannen erfolgte die Titration in der Studie E2007-G000-232 pro kg Körpergewicht. Die Startdosis in der Studie liegt mit 0,015 mg/kg deutlich unter der in der Fachinformation vorgegebenen Startdosis von 1 mg/Tag bzw. 2 mg bei einem Körpergewicht ab 30 kg. Ferner soll die Dosissteigerung laut Fachinformation nur dann in wöchentlichen Schritten erfolgen, wenn gleichzeitig enzyminduzierende Antiepileptika eingenommen werden. Dies findet in den Vorgaben zur Dosierung in der Studie keine Berücksichtigung.

Während des Studienverlaufs erhielten die Patientinnen und Patienten ihre bisherige antiepileptische Therapie weiter, die laut Einschlusskriterien aus 1 bis 3 Antiepileptika bestehen sollte. Patientenindividuelle Dosisänderungen, die Hinzunahme oder das Absetzen von Wirkstoffen waren während der gesamten Studie nicht erlaubt. Die Behandlung mit der bisherigen antiepileptischen Therapie musste zudem seit mindestens 2 Monaten vor Beginn der Baselinephase bestehen und die (jeweilige) Dosis musste seit mindestens 4 Wochen konstant sein.

Primäres Ziel der Studie war die Evaluierung der Pharmakokinetik von Perampanel als orale Suspension, weitere Ziele waren u. a. die Erfassung der Anfallshäufigkeit sowie die Erhebung unerwünschter Ereignisse.

pU legt keinen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor

Die vom pU vorgelegte Evidenz (ausschließlich 1-armige Studien) ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Der pU führt keine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durch und legt auch keine Daten vor, welche die Wirksamkeit oder Verträglichkeit der zweckmäßigen Vergleichstherapie beschreiben. Er begründet sein Vorgehen, wie oben beschrieben, mit der fehlenden Validität eines Vergleichs einzelner Arme aus verschiedenen Studien. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel wären aber vergleichende Daten notwendig.

Der pU leitet auf Basis der beiden 1-armigen Studien E2007-G000-311 und E2007-G000-232 einen Zusatznutzen von Perampanel ab, indem er Ergebnisse zum Studienende gegenüber der Baselinephase betrachtet. Der pU argumentiert über eine Verbesserung des Anfallgeschehens,

Verbesserung der Krankheitssymptomatik und dem Fehlen einer Beeinträchtigung der altersgemäßen Entwicklung durch Perampanel. Zu Nebenwirkungen zieht der pU keinen Vergleich zur Baselinephase, sondern beschreibt, dass die unter Behandlung mit Perampanel aufgetretenen Ereignisse den erwarteten und für den Wirkstoff Perampanel bekannten unerwünschten Ereignissen entsprechen. Unbenommen dessen, dass der pU, wie oben beschrieben, keinen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegt, sind die Rückschlüsse des pU auch deshalb nicht sachgerecht, weil weder in der Baselinephase noch im gesamten Studienverlauf patientenindividuelle Anpassungen der bisherigen antiepileptischen Therapie erlaubt waren. Somit ist die zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne einer patientenindividuellen Zusatztherapie unter Berücksichtigung der vom G-BA genannten Wirkstoffe auch in der Baselinephase der Studien nicht abgebildet. Es liegen außerdem auch keine Hinweise vor, dass zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Therapieoptimierung durch eine individuelle Zusatztherapie mit einer der möglichen Vergleichstherapien z. B. wegen einer Pharmakoresistenz oder Unverträglichkeit nicht mehr infrage gekommen wäre. So wurde circa die Hälfte der Kinder (55 % in E2007-G000-311 und 56 % in E2007-G000-232) zu Studienbeginn mit 2 Antiepileptika behandelt und nur rund ein Viertel bekam die maximal mögliche Anzahl von 3 gleichzeitig eingenommenen Antiepileptika. Zu früheren Therapien (vor Studieneinschluss) liegen keine Angaben vor.

Unabhängig von den genannten Punkten gibt es auch keinerlei Hinweise darauf, dass in den 1-armigen Studien Effekte von Perampanel in einer Größenordnung vorliegen könnten, als dass sie nicht allein durch systematische Verzerrung zu erklären wären. Für die Studie E2007-G000-232 kommt hinzu, dass die nur 4-wöchige Erhaltungsphase deutlich zu kurz ist. In der vorliegenden Indikation wird in Übereinstimmung mit den Leitlinien der EMA zu klinischen Studien bei Epilepsie [6] für die Nutzenbewertung eine Mindestdauer der Erhaltungsphase von 12 Wochen vorausgesetzt.

Die in der vorliegenden Bewertung genannten Kritikpunkte (fehlender Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, fehlende Umsetzung der Vorgaben zur patientenindividuellen Zusatztherapie und zu kurze Dauer der Erhaltungsphase) wurden bereits in früheren Dossierbewertungen im Indikationsgebiet adressiert [7,8].

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern im Alter von 4 bis < 12 Jahren mit Epilepsie mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung liegen keine geeigneten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Perampanel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Perampanel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Kindern im Alter von 4 bis < 12 Jahren mit Epilepsie	eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Berücksichtigung folgender Wirkstoffe: Eslicarbazepin ^b , Gabapentin ^c , Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin ^c , Topiramamat, Valproinsäure ^d , Zonisamid ^c , Brivaracetam	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. für Kinder über 6 Jahren c. für Kinder ab 6 Jahren d. Valproinsäure kommt für die Zusatzbehandlung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 11 Jahren aufgrund von potenziell auftretenden Leberschäden und der Teratogenität nicht regelhaft infrage. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 C (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Epilepsie stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Laut Fachinformation wird Perampanel angewendet als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patientinnen und Patienten ab 4 Jahren [5,9]. Der pU beschreibt im Rahmen der Charakterisierung der Zielpopulation korrekt, dass im vorliegenden Verfahren ausschließlich die Patientinnen und Patienten im Alter von 4 bis 11 Jahren zu betrachten sind.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt die Belastungen, denen die von einer Epilepsie betroffenen Kinder und ihre Familien ausgesetzt sind. Es gäbe einen bedeutenden therapeutischen Bedarf, da bei einem Teil der Patientinnen und Patienten weder mit einer initialen noch einer weiteren Monotherapie Anfallsfreiheit erreicht werden könne. Die Entwicklung neuer Therapieoptionen sei besonders wichtig für Patientinnen und Patienten, die auf die bisher verfügbaren Substanzen nicht ansprechen. Laut pU ist das Ziel einer medikamentösen antiepileptischen Behandlung neben der Anfallsfreiheit auch eine unbeeinträchtigte Entwicklung des Kindes. Außerdem solle die Behandlung mit keinen bzw. mit nur geringen Nebenwirkungen einhergehen.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in mehreren Schritten, die in Tabelle 6 zusammengefasst dargestellt sind und nachfolgend beschrieben werden.

Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Kinder im Alter von 4 bis 11 Jahren	5 993 152
2	davon diejenigen, die an Epilepsie leiden (3,2 Fälle–5,5 Fälle pro 1000 Kinder)	19 178–32 962
3	davon diejenigen, die von fokalen Anfällen betroffen sind (42–55,5 %)	8055–18 294
4	davon diejenigen, die eine Zusatztherapie erhalten (41,7 %)	3359–7629
5	davon diejenigen in der GKV (87,84 %)	2950–6701

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: Kinder im Alter von 4 bis 11 Jahren

Ausgehend von der Gesamtbevölkerung Deutschlands am 31.12.2019 auf Grundlage der Fortschreibung des Bevölkerungsstandes durch das Statistische Bundesamt gibt der pU eine Anzahl von 5 993 152 Kindern an, die zwischen 4 und 11 Jahre alt sind [10].

Schritt 2: Kinder, die an Epilepsie leiden

Zur Bestimmung der Anzahl der Kinder, die von einer Epilepsie betroffen sind, zieht der pU eine unsystematische Übersichtsarbeit von Camfield und Camfield aus dem Jahr 2015 heran [11]. Gemäß dieser Arbeit liegt die Prävalenz der Epilepsie zwischen 3,2 und 5,5 pro 1000 Kinder. Für den Wert der Untergrenze verweisen Camfield und Camfield auf eine andere Übersichtsarbeit Forsgren et al. (2005) [12], der zufolge der Wert auf einer Untersuchung aus Finnland und dem Jahr 1973 basiert und sich auf aktive Epilepsie und Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 0 und 15 Jahren bezieht. Die Obergrenze stammt hingegen ursprünglich aus einer Untersuchung zur Periodenprävalenz der Epilepsie (aktive Epilepsie oder Epilepsie unter Behandlung in Remission) für den Zeitraum vom 01.01.2002 bis 31.12.2013 bei 0- bis 19-Jährigen aus British Columbia [13].

Die für die Prävalenz genannte Spanne überträgt der pU auf die in Schritt 1 genannte Anzahl der 4- bis 11-Jährigen.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit fokalen Anfällen

Zur Quantifizierung des Anteils mit fokalen Anfällen stützt sich der pU zunächst auf die unsystematische Übersichtsarbeit Forsgren et al. (2005) [12], in der angegeben ist, dass Studien zufolge 42 % bis 60 % der Kinder mit Epilepsie von fokalen Anfällen betroffen sind. Des Weiteren zieht der pU eine Publikation von Aaberg et al. zur norwegischen Epilepsy in Young Children-Studie, einer landesweiten Kohortenstudie, heran [14]. Laut der Publikation wurden gemäß der Definition der International League Against Epilepsy [ILAE] aus dem Jahr 2014 in der Untersuchung 606 zwischen 1999 und 2009 geborene Kinder mit Epilepsie eingeschlossen, deren Alter zum Ende des Follow-up (Dezember 2012) zwischen 3 und 13 Jahren lag. Davon waren 416 (ca. 69 %) von fokalen Anfällen betroffen (sowohl gemäß der ILAE-Klassifikation der Anfallstypen von 1981 als auch der von 2017), wobei darauf hinzuweisen ist, dass ein Teil der Kinder aus der Untersuchung unter mehreren Anfallsformen litt [14]. Laut pU ergibt sich unter Einbezug der beiden Quellen eine Anteilsspanne von 42 % bis 69 % für Kinder mit Epilepsie, die von fokalen Anfällen betroffen sind. Er weist darauf hin, dass bei der Ermittlung dieses Anteils nicht klassifizierbare Anfälle unberücksichtigt bleiben.

Des Weiteren findet im Rahmen der vorliegenden Berechnung der Anteil der Patientinnen und Patienten mit primär generalisierten Anfällen Berücksichtigung. Diesen bestimmt der pU analog zur Vorgehensweise bei den fokalen Anfällen und zieht dazu erneut die beiden zuvor beschriebenen Quellen heran [12,14]. Laut Forsgren et al. leiden Studien zufolge 30 % bis 58 % der Kinder mit Epilepsie unter primär generalisierten Anfällen [12]. Der entsprechende Anteil aus Aaberg et al. (2017) liegt mit ca. 43 % (auch hier sowohl gemäß ILAE 1981 als auch ILAE

2017) innerhalb dieser Spanne [14], sodass der pU für generalisierte Anfälle von einem Anteil von 30 % bis 58 % ausgeht.

Auf Grundlage der Anteile mit fokalen Anfällen bzw. mit primär generalisierten Anfällen beschreibt der pU, dass es aus seiner Sicht durch die Addition der beiden Obergrenzen zu einer Doppelzählung von Patientinnen und Patienten käme. Aus diesem Grund vollzieht er einen Rechenschritt um zu gewährleisten, dass sich die beiden Obergrenzen zu 100 % addieren. Dazu berechnet er zunächst den Mittelwert aus Unter- und Obergrenze der Patientinnen und Patienten mit fokalen Anfällen von 55,5 % ($= [69 \% + 42 \%] \div 2$). Für die Obergrenze primär generalisierter Anfälle geht der pU dann von 44,5 % ($= 100 \% - 55,5 \%$) aus.

Als Resultat von Schritt 3 nimmt der pU eine Anteilsspanne von 42 % bis 55,5 % für Kinder mit Epilepsie an, die von fokalen Anfällen betroffen sind.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten, die eine Zusatztherapie erhalten

Als nächstes berechnet der pU, wie viele der von fokalen Anfällen betroffenen Kinder eine Zusatztherapie erhalten. Hierzu zieht er eine Sekundärdatenauswertung von Hamer et al. heran [15]. Dieser ist zu entnehmen, dass 41,7 % der Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren, deren Epilepsie im Jahr 2009 mit antiepileptischen Arzneimitteln behandelt wurde, eine Behandlung mit mindestens 2 antiepileptischen Arzneimitteln erhielten.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Im letzten Schritt berücksichtigt der pU den Anteil der Patientinnen und Patienten in der GKV. Er geht davon aus, dass dieser 87,84 % beträgt [10,16].

Aus der Berechnung des pU resultiert eine Anzahl von 2950 bis 6701 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (siehe Tabelle 6).

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Angaben des pU sind rechnerisch nachvollziehbar, es liegen jedoch methodische Schwächen und Unsicherheitsfaktoren vor. In der Gesamtschau liegt die vom pU ermittelte Untergrenze der Patientenzahl trotz bestehender Unsicherheiten in einer weitgehend plausiblen Größenordnung, die Obergrenze kann allerdings insbesondere basierend auf Angaben in einer vom pU selbst herangezogenen Quelle [14] auch höher ausfallen.

Die wesentlichen Gründe für diese Bewertung sind im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 2

Die vom pU für die Prävalenz der Epilepsie veranschlagten Werte von 3,2 bis 5,5 Fälle pro 1000 Kindern liegen in einer vergleichbaren Größenordnung wie im Dossier zum Verfahren von Brivaracetam [7,17], in dem es um Patientinnen und Patienten mit Epilepsie im Alter von 4 bis 6 Jahren ging (4,5 bis 5,2 pro 1000 Kinder und Jugendliche).

Die Untergrenzen aus dem vorliegenden Dossier und aus dem früheren Verfahren basieren beide auf der Übersichtsarbeit von Forsgren et al. [12]. Der diesmal herangezogene Wert von 3,2 pro 1000 Kindern ist der geringste Wert für Kinder und Jugendliche aus den in der Übersichtsarbeit einbezogenen Einzelstudien, während der Wert von 4,5 pro 1000 Kindern und Jugendlichen eine Schätzung für Europa auf Grundlage der altersspezifischen Prävalenzangaben aus den Einzelstudien darstellt. Insgesamt ist es aufgrund der bestehenden Unsicherheiten nachvollziehbar, wenn eine breitere Anteilsspanne angesetzt wird.

Es gibt allerdings Aspekte, die darauf hindeuten, dass die Obergrenze von 5,5 pro 1000 Kindern aus dem aktuellen Dossier möglicherweise überschätzt ist. Dies folgt aus dem Bezug der Prävalenzangabe auf die Altersgruppe von 0 bis 19 Jahren und einen 2-jährigen Zeitraum, in dem nicht nur Patientinnen und Patienten mit aktiver Epilepsie betrachtet wurden [13]. Eine geringere Angabe ergab sich aus der Sekundärdatenanalyse von Hamer et al. [15], die für die Obergrenze von 5,2 pro 1000 Kindern und Jugendlichen im Dossier zu Brivaracetam herangezogen wurde [7,17]. Hierbei ist allerdings zu beachten, dass ausschließlich medikamentös behandelte Patientinnen und Patienten betrachtet wurden.

Zu Schritt 3

Die Vorgehensweise des pU zur Ermittlung der Obergrenze des Anteils fokaler Anfälle, unter Mitberücksichtigung des Anteils primär generalisierter Anfälle, ist nicht nachvollziehbar. Es ist davon auszugehen, dass die Gruppen der Patientinnen und Patienten mit fokalen Anfällen (mit und ohne sekundäre Generalisierung) und diejenigen mit idiopathischer generalisierter Epilepsie mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen nicht trennscharf voneinander abgrenzbar sind. Dies entspricht auch dem Vorgehen aus früheren, auf eine andere Altersgruppe bezogenen Verfahren zu Perampanel [8,18].

Dennoch liegt die vom pU für fokale Anfälle ermittelte Obergrenze von 55,5 % in einer ähnlichen Größenordnung wie die Obergrenze von 60 % aus der Übersichtsarbeit von Forsgren et al. [12]. Diese wurde schon im zuvor bereits erwähnten früheren Dossier zu Brivaracetam angesetzt [7,17]. Der pU nennt selbst eine noch höhere mögliche Obergrenze für den Anteil fokaler Anfälle von 69 % auf Grundlage der Publikation von Aaberg et al. [14]. Die Ursache für die abweichenden Anteilswerte geht vermutlich auf unterschiedliche Kriterien bei der Erfassung einer Epilepsie bzw. der Klassifikation von Anfällen zurück: Der höhere Wert aus der Publikation von Aaberg et al. bezieht sich auf die Anzahl der Kinder aus der Untersuchung mit mindestens 1 als fokal klassifiziertem Anfall [14]. Darüber hinaus wurden in die Untersuchung nicht nur Kinder mit mindestens 2 epileptischen Anfällen eingeschlossen, sondern auch Kinder mit 1 Anfall, wenn die Kriterien für ein definiertes epileptisches Syndrom erfüllt waren oder ein mindestens 60 % Risiko für wiederholte Anfälle bestand. Bei den Studien, die der in Forsgren et al. (2005) [12] genannten Anteilsspanne zugrunde liegen, basierte eine Epilepsiediagnose hingegen überwiegend auf dem Kriterium „mindestens 2 dokumentierte Anfälle“. Daneben beziehen sich die Angaben häufig eher auf den Anteil der Kinder mit Epilepsie, die vorwiegend von fokalen Anfällen betroffen sind bzw. denen ein bestimmter Epilepsie-Typ oder ein bestimmtes Syndrom zugeordnet wird (vergleiche die in der

Übersichtsarbeit für die Anteilsspanne zitierten Studien [19-25]). Bei ausschließlicher Betrachtung des Anteils der Kinder mit fokalen Anfällen kann eine Obergrenze von 69 % der bestehenden Unsicherheit besser Rechnung tragen. In diesem Berechnungsschritt liegt somit eine Unterschätzung vor.

Die vom pU veranschlagte Untergrenze (42 %) liegt in einer ähnlichen Größenordnung wie im Dossier zu Brivaracetam (35 % [7,17]).

Zu Schritt 4

Da Perampanel ausschließlich als Zusatztherapie zugelassen ist, berechnet der pU in Schritt 4 die Anzahl derjenigen, die eine Therapie mit mindestens 2 antiepileptischen Arzneimitteln erhalten. Dies ist nachvollziehbar, wengleich darauf hinzuweisen ist, dass die von ihm herangezogene, auf Arzneimittelverordnungen basierende Analyse von Hamer et al. sich auf das Jahr 2009 bezieht [15]. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich seitdem der Anteil der Patientinnen und Patienten, die mindestens 2 antiepileptische Arzneimittel erhalten, verändert hat. Beispielsweise ist mittlerweile Brivaracetam als Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern ab 4 Jahren zugelassen [26,27], was in der Analyse von Hamer et al. noch keine Berücksichtigung finden konnte.

Ferner bezieht sich der Anteil von 41,7 % nicht auf Kinder, die von fokalen Anfällen betroffen sind, sondern auf Kinder und Jugendliche (bis unter 18 Jahren) mit Epilepsie unabhängig von der Klassifikation der von ihnen erlittenen Anfälle [15]. Es ist möglich, dass sich der Anteil zwischen den beiden Populationen unterscheidet.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht auf Grundlage einer epidemiologischen Studie aus Großbritannien davon aus, dass die Inzidenz der Epilepsie bei Kindern leicht rückläufig ist [28]. Laut pU ergibt sich unter Einbezug der stabilen Geburtenrate [29] eine leicht abnehmende Inzidenz und Prävalenz der Epilepsie bei Kindern in Deutschland.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 7 in Verbindung mit Tabelle 8.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 C (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für die Zusatztherapie bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter von 4 bis 11 Jahren mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung folgende zweckmäßige Vergleichstherapie vorgegeben:

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

Eslicarbazepin¹, Gabapentin², Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin², Topiramamat, Valproinsäure, Zonisamid² oder Brivaracetam.

Der G-BA stellt weiterhin dar, dass Valproinsäure für die Zusatzbehandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 11 Jahren aufgrund von potenziell auftretenden Leberschäden und der Teratogenität nicht regelhaft infrage kommt. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen.

Abweichend hierzu versteht der pU seiner Aussage in Modul 3 C des Dossiers Valproinsäure nicht als eine Therapieoption im Sinne der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und stellt die Kosten für diesen Wirkstoff nicht dar.

Ebenfalls nicht berücksichtigt sind bei der Kostenberechnung die Suspension mit dem Wirkstoff Zonisamid [30] sowie die Hartkapseln mit dem Wirkstoff Topiramamat [31].

Für die anderen Wirkstoffe macht der pU Angaben zu den Kosten und differenziert dabei nach verschiedenen Darreichungsformen. Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf die Spanne der Jahrestherapiekosten unter Berücksichtigung der verschiedenen Darreichungsformen für die jeweiligen Wirkstoffe.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [5,26,27,30-42]. Es wird bei allen Wirkstoffen eine kontinuierliche Therapie mit täglicher Gabe angenommen.

3.2.2 Verbrauch

Der Verbrauch der Wirkstoffe Perampanel sowie der vom pU dargestellten zweckmäßigen Vergleichstherapien richtet sich überwiegend nach dem Körpergewicht. Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht entnimmt der pU den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 (18,4 kg für die Altersgruppe 4 bis unter 5 Jahre; 23,6 kg für die Altersgruppe 6 bis unter 7 Jahren und 42,1 kg für die Altersgruppe 11 bis unter 12 Jahre als obere Grenze der Verbrauchsspanne [43]).

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Perampanel ergeben sich überwiegend aus der Fachinformation [5,9]. Der pU nimmt einen täglichen Verbrauch von 4 mg bis 8 mg im Rahmen

¹ für Kinder über 6 Jahren

² für Kinder ab 6 Jahren

einer Erhaltungstherapie an. Laut Fachinformation kann die untere Dosierungsgrenze für Kinder zwischen 4 und 11 Jahren mit einem Gewicht von unter 20 kg allerdings auch 2 mg pro Tag im Rahmen einer Erhaltungstherapie betragen.

Die Angaben des pU in Modul 3 B des Dossiers zum Verbrauch von Brivaracetam [26,27], Gabapentin [35], Lacosamid [36,37], Lamotrigin [38], Oxcarbazepin [41,42], Topiramamat [31] und Zonisamid (Hartkapseln [30]) entsprechen der Erhaltungsdosis laut jeweiliger Fachinformation.

Bei Brivaracetam als Lösung ist jedoch teilweise für die ermittelte Einzeldosis eine Rundung angepasst an die skalierte Applikationshilfe erforderlich, die der pU nicht entsprechend berücksichtigt.

Zudem liegt bei Brivaracetam [26,27] der therapeutische Dosisbereich zwischen 1 bis 4 mg/kg pro Tag, wodurch sich eine größere Verbrauchsspanne ergeben kann.

Bei Eslicarbazepin [33,34] wird der Verbrauch nach dem Körpergewicht berechnet, wobei die Höchstdosis maximal 1200 mg beträgt. Der pU legt für den minimalsten Verbrauch das Gewicht für Kinder der Altersgruppe 6 bis unter 7 Jahren zugrunde. Eslicarbazepin ist jedoch für Kinder über 6 Jahren zugelassen, sodass das Gewicht für Kinder der Altersgruppe 7 bis unter 8 Jahren für die Berechnung angemessener ist. Hierdurch ergibt sich ein höherer Verbrauch in der Untergrenze.

Für Lamotrigin nimmt der pU teilweise eine Aufrundung für den ermittelten Verbrauch vor. Laut Fachinformationen sollte die berechnete Dosis von Lamotrigin für die Behandlung von Kindern mit Epilepsie abgerundet werden, wenn sie nicht mit ganzen [38] oder halben [44] Tabletten verabreicht werden kann.

Bei Levetiracetam ist der vom pU ermittelte minimalste Verbrauch (2-mal 12,5 mg/kg Körpergewicht/Tag) nicht den Fachinformationen [39,40] zu entnehmen und daher nicht nachvollziehbar. Für einen maximalen Verbrauch legt der pU eine Dosis von 2-mal 750 mg Levetiracetam zugrunde, die sich aus der Fachinformation der Tabletten [40] für Kinder ab 25 kg Körpergewicht ergibt. Aus der Fachinformation der Lösung [39] lässt sich für Kinder ab 25 kg Körpergewicht mit einer Empfehlung von maximal 2-mal täglich 30 mg Wirkstoff pro kg Körpergewicht auch ein höherer Verbrauch ermitteln.

Bei Zonisamid rundet der pU für den maximalen Verbrauch von 336,8 mg/Tag auf Grundlage der Hartkapseln die ermittelte Dosis auf 350 mg/Tag auf. Hier ist eine Abrundung auf 325 mg/Tag angemessener.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU legt der Kostenberechnung den zum Zeitpunkt der Dossiererstellung gültigen Mehrwertsteuersatz von 16 % zugrunde.

Die Angaben des pU zu den Kosten von Perampanel entsprechen mit Datenstand vom 15.09.2020 den Angaben in der Lauer-Taxe.

Die Kostenangaben zu Brivaracetam, Eslicarbazepin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Topiramat und Zonisamid (Hartkapseln) entsprechen ebenfalls dem Stand der Lauer-Taxe vom 15.09.2020.

Bei Gabapentin berücksichtigt der pU in der Obergrenze (Gabapentin Suspension) abzugsfähige Herstellerrabatte nicht korrekt.

Bei Oxcarbazepin-Tabletten sind die vom pU angegebenen Kosten pro Packung nicht nachvollziehbar. Daneben werden abzugsfähige Herstellerrabatte nicht korrekt berücksichtigt.

Die Kostenangaben für Zonisamid (Suspension [30]) und Topiramat (Hartkapseln [45]) fehlen.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt keine zusätzlichen GKV-Leistungen. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU gibt für Perampanel Jahrestherapiekosten in Höhe von 658,29 € bis 1316,58 € an. Diese Angabe enthält ausschließlich Arzneimittelkosten und ist für die Obergrenze plausibel. Die Angabe der Untergrenze ist überschätzt, da der Verbrauch auch geringer ausfallen kann.

Angaben zu den Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien finden sich in Tabelle 9.

Die Angaben für Brivaracetam sind in der Größenordnung plausibel. Der pU legt der Kostenberechnung die empfohlene Erhaltungsdosis zugrunde [26,27]. Der therapeutische Dosisbereich kann aber zwischen 1 bis 4 mg/kg pro Tag liegen, wodurch sich eine weitere Spanne der Jahrestherapiekosten ergeben kann.

Bei Eslicarbazepin liegt in der Untergrenze aufgrund des zu gering angesetzten Verbrauchs eine Unterschätzung vor. Die Angaben des pU zur Obergrenze sind plausibel.

Bei Gabapentin sind die Berechnungen der Obergrenze zu den Jahrestherapiekosten nicht nachvollziehbar; die Angabe ist unterschätzt. Die Angabe zur Untergrenze ist plausibel.

Bei Lacosamid ist die abschließende Berechnung der Jahrestherapiekosten des pU für den Sirup nicht korrekt. Die Jahrestherapiekosten sind hierdurch insgesamt unterschätzt.

Die Angabe für Lamotrigin ist für die Untergrenze plausibel. Zur Erreichung einer individuellen Zieldosis, bei denen Kombinationen von Tabletten mit unterschiedlichen Wirkstoffstärken erforderlich sind, können sich für die Obergrenze höhere Kosten ergeben.

Bei Levetiracetam ist die Angabe zur Untergrenze der Jahrestherapiekosten dennoch plausibel. Der pU legt bei der Berechnung einen Verbrauch von 2 mal 250 mg pro Tag als Tabletten zugrunde. Die Tabletten können laut Fachinformation für Kinder ab 6 Jahren und einem Gewicht ab 25 kg infrage kommen [40]. Die Angabe zur Obergrenze des pU beruht auf der Lösung als Darreichungsform und auf einer Dosierung von 2-mal 750 mg pro Tag. Die Fachinformation der Lösung [39] empfiehlt für Kinder ab 25 kg Körpergewicht maximal 2-mal täglich 30 mg Wirkstoff pro kg Körpergewicht. Daraus können sich auch ein höherer Verbrauch und höhere Kosten für die Obergrenze der Jahrestherapiekosten ergeben.

Bei Oxcarbazepin stellen die Angaben des pU zur Untergrenze der Jahrestherapiekosten aufgrund einer fehlerhaften Kostenangabe pro Packung eine Unterschätzung dar, die Obergrenze ist hingegen plausibel.

Bei Topiramate ist die Angabe zur Untergrenze plausibel. Die Angabe der Obergrenze berücksichtigt nicht die Hartkapseln, die zu höheren Jahrestherapiekosten führen.

Bei Zonisamid fehlen die Kostenangaben für die Darreichungsform Suspension. Bei Berücksichtigung dieser Darreichungsform ergeben sich in der Obergrenze höhere Jahrestherapiekosten. Die Angabe zur Untergrenze ist plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Nach Aussage des pU ist eine seriöse, fundierte Abschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile und / oder ihrer Veränderungen nicht möglich. Der pU geht aber davon aus, dass die tatsächliche Anzahl der mit Perampanel behandelten Patientinnen und Patienten dieses Anwendungsgebiets deutlich geringer ist als die angegebene Zielpopulation. Als Gründe hierfür führt der pU an, dass im Therapieverlauf grundsätzlich zunächst Präparate zum Einsatz kommen, für die bereits seit längerer Zeit eine Marktzulassung besteht und bei denen die behandelnden Ärzte auf Erfahrung im Umgang mit dem therapeutischen Dosierungsbereich und dem Nebenwirkungsspektrum zurückgreifen können. Dementsprechend führt dies nach Aussage des pU dazu, dass neuere Antiepileptika erst bei solchen Betroffenen eingesetzt werden, bei denen herkömmliche Antiepileptika nicht wirksam oder unverträglich waren.

Der pU macht weiterhin Aussagen zu Kontraindikationen (u. a. Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff), Therapieabbrüchen und Patientenpräferenzen.

Er geht davon aus, dass die Versorgung mit Perampanel voraussichtlich fast ausschließlich im ambulanten Bereich erfolgt.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Perampanel wird angewendet als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patientinnen und Patienten ab 4 Jahren und bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patientinnen und Patienten ab 7 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie.

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel im neuen Anwendungsgebiet der Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Kindern im Alter von 4 bis < 12 Jahren.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Perampanel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Kindern im Alter von 4 bis < 12 Jahren mit Epilepsie	eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Berücksichtigung folgender Wirkstoffe: Eslicarbazepin ^b , Gabapentin ^c , Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin ^c , Topiramamat, Valproinsäure ^d , Zonisamid ^c , Brivaracetam	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. für Kinder über 6 Jahren c. für Kinder ab 6 Jahren d. Valproinsäure kommt für die Zusatzbehandlung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 11 Jahren aufgrund von potenziell auftretenden Leberschäden und der Teratogenität nicht regelhaft infrage. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Perampanel	Kinder im Alter von 4 bis < 12 Jahre mit Epilepsie und mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung, für die eine Zusatztherapie infrage kommt	2950–6701	In der Gesamtschau liegt die vom pU ermittelte Untergrenze der Patientenzahl trotz bestehender Unsicherheiten in einer weitgehend plausiblen Größenordnung, die Obergrenze kann allerdings insbesondere basierend auf Angaben in einer vom pU selbst herangezogenen Quelle [14] auch höher ausfallen.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^{a, b}	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^{a, b}	Kommentar
Zu bewertendes Arzneimittel						
Perampanel	Kinder im Alter von 4 bis < 12 Jahre mit Epilepsie und mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung (als Zusatztherapie)	658,29–1316,58	0	0	658,29–1316,58	Diese Angabe der Obergrenze ist plausibel. Die Angabe der Untergrenze ist überschätzt, da der Verbrauch auch geringer ausfallen kann.
Zweckmäßige Vergleichstherapien						
Brivaracetam	Kinder im Alter von 4 bis < 12 Jahre mit Epilepsie und mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung (als Zusatztherapie)	467,54–3246,41	0	0	467,54–3246,41	Die Angabe ist bei Berechnung auf Grundlage der empfohlenen Erhaltungsdosis laut Fachinformation [26,27] in der Größenordnung plausibel. Bei Berechnung auf Grundlage des therapeutischen Dosisbereichs kann sich eine weitere Spanne der Jahrestherapiekosten ergeben.
Eslicarbazepin ^c		642,46–4274,00	0	0	642,46–4274,00	In der Untergrenze liegt aufgrund des zu gering angesetzten Verbrauchs eine Unterschätzung vor. Die Angaben des pU zur Obergrenze sind plausibel.
Gabapentin ^d		223,71–776,91	0	0	223,71–776,91	Die Angabe der Untergrenze ist plausibel, bei der Angabe zur Obergrenze der Jahrestherapiekosten liegt eine Unterschätzung vor.
Lacosamid		777,89–3072,21	0	0	777,89–3072,21	Die Angaben sind unterschätzt, da die abschließende Berechnung der Jahrestherapiekosten nicht korrekt ist.

Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^{a, b}	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^{a, b}	Kommentar
Lamotrigin	Kinder im Alter von 4 bis < 12 Jahre mit Epilepsie und mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung (als Zusatztherapie)	14,90–387,75	0	0	14,90–387,75	Die Angabe der Untergrenze ist plausibel. Zur Erreichung einer individuellen Zieldosis, bei denen Kombinationen von Tabletten mit unterschiedlichen Wirkstoffstärken erforderlich sind, können sich für die Obergrenze höhere Kosten ergeben.
Levetiracetam		108,55–1414,19	0	0	108,55–1414,19	Die Angabe der Untergrenze ist plausibel. Für die Obergrenze ergeben sich höhere Kosten, wenn die Dosierungsempfehlungen der Fachinformation der Lösung [39] herangezogen werden.
Oxcarbazepin ^d		339,47–1994,48	0	0	339,47–1994,48	Bei Oxcarbazepin stellen die Angaben zur Untergrenze der Jahrestherapiekosten aufgrund einer fehlerhaften Kostenangabe pro Packung eine Unterschätzung dar, die Obergrenze ist hingegen plausibel.
Topiramamat		269,37–871,44	0	0	269,37–871,44	Die Angabe zur Untergrenze ist plausibel. Die Angabe zur Obergrenze berücksichtigt nicht die Hartkapseln, die zu höheren Jahrestherapiekosten führen.
Zonisamid ^d		927,49–1975,90	0	0	927,49–1975,90	Die Angabe zur Untergrenze ist plausibel. Bei der Obergrenze liegt eine Unterschätzung vor, da die Darreichungsform Suspension nicht berücksichtigt wurde.
<p>a. Angaben des pU b. Die Angaben beruhen auf einem Mehrwertsteuersatz von 16 %. c. zur Anwendung bei Kindern über 6 Jahren d. zur Anwendung bei Kindern ab 6 Jahren</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Ausführliche Informationen zur Anwendung von Perampanel sind bitte den vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformationen zu Fycompa® Filmtabletten und Fycompa® Suspension zum Einnehmen zu entnehmen. Die jeweilige Fachinformation ist bei einer Behandlung mit Perampanel unbedingt zu beachten. Die für den Stand dieses Nutzendossiers relevanten Fachinformationen (Stand: November 2020) sind Modul 5 beigelegt.“

Tabelle 1-13: Maßnahmen zur Risikominimierung aus dem EU Risk-Management-Plan

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken	
Aggression	<p>Standard-Risikokommunikation:</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.4, in dem Empfehlungen für eine Dosisreduktion oder das Absetzen von Perampanel gegeben werden.</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.8</p> <p>Gebrauchsinformation Abschnitt 2, Abschnitt 4</p> <p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, bei denen spezifische klinische Maßnahmen empfohlen werden, um dem Risiko entgegenzuwirken:</p> <p>Die Empfehlungen, bei Auftreten von Aggressionssymptomen die Dosis von Perampanel zu verringern und bei schweren Symptomen die Behandlung sofort abzubrechen, sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation aufgeführt.</p> <p>Sonstige Routinemaßnahmen zur Risikominimierung neben den Angaben in der Produktinformation: Keine.</p>
Wechselwirkung mit Kontrazeptiva, die Levonorgestrel enthalten, und das Risiko einer ungewollten Schwangerschaft	<p>Standard-Risikokommunikation:</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.4, Abschnitt 4.5, Abschnitt 4.6</p> <p>Gebrauchsinformation Abschnitt 2</p> <p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, bei denen spezifische klinische Maßnahmen empfohlen werden, um dem Risiko entgegenzuwirken: nicht zutreffend</p> <p>Sonstige Routinemaßnahmen zur Risikominimierung neben den Angaben in der Produktinformation: Keine.</p>

Suizidalität	<p>Standard-Risikokommunikation: Fachinformation Abschnitt 4.4, Abschnitt 4.8 Gebrauchsinformation Abschnitt 4</p> <p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, bei denen spezifische klinische Maßnahmen empfohlen werden, um dem Risiko entgegenzuwirken: Die Empfehlungen, Patienten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen zu überwachen und eine geeignete Behandlung in Erwägung zu ziehen, sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation aufgeführt.</p> <p>Sonstige Routinemaßnahmen zur Risikominimierung neben den Angaben in der Produktinformation: Keine.</p>
Wichtige potenzielle Risiken	
Hepatische Erkrankungen (außer durch SCARs verursachte hepatische Erkrankungen)	<p>Standard-Risikokommunikation: Fachinformation Abschnitt 4.4 Gebrauchsinformation Abschnitt 2</p> <p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, bei denen spezifische klinische Maßnahmen empfohlen werden, um dem Risiko entgegenzuwirken: nicht zutreffend</p> <p>Sonstige Routinemaßnahmen zur Risikominimierung neben den Angaben in der Produktinformation: Keine.</p>
Fehlende Informationen	
Auswirkungen auf Kognition und Wachstum in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe	<p>Standard-Risikokommunikation: Fachinformation Abschnitt 4.8 und 5.1</p> <p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, bei denen spezifische klinische Maßnahmen empfohlen werden, um dem Risiko entgegenzuwirken: nicht zutreffend</p> <p>Sonstige Routinemaßnahmen zur Risikominimierung neben den Angaben in der Produktinformation: Keine.</p>
Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit	<p>Standard-Risikokommunikation: Fachinformation Abschnitt 4.6 Gebrauchsinformation Abschnitt 2</p> <p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, bei denen spezifische klinische Maßnahmen empfohlen werden, um dem Risiko entgegenzuwirken: nicht zutreffend</p> <p>Sonstige Routinemaßnahmen zur Risikominimierung neben den Angaben in der Produktinformation: Keine.</p>
SCARs: severe cutaneous adverse reactions; schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen	

Gegenwärtig sind keine von der Fachinformation oder dem Risk-Management-Plan abweichende weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung zu benennen.

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.“

5 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Fogarasi A, Flamini R, Milh M et al. Open-label study to investigate the safety and efficacy of adjunctive perampanel in pediatric patients (4 to <12 years) with inadequately controlled focal seizures or generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsia* 2020; 61(1): 125-137. <https://dx.doi.org/10.1111/epi.16413>.
4. Renfro JB, Mintz M, Davis R et al. Adjunctive Perampanel Oral Suspension in Pediatric Patients From ≥ 2 to <12 Years of Age With Epilepsy: Pharmacokinetics, Safety, Tolerability, and Efficacy. *J Child Neurol* 2019; 34(5): 284-294. <https://dx.doi.org/10.1177/0883073819827407>.
5. Eisai. Fycompa 0,5 mg/ml Suspension zum Einnehmen [online]. 2020 [Zugriff: 03.02.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
6. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders [online]. 2010 [Zugriff: 08.02.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-epileptic-disorders-revision-2_en.pdf.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Brivaracetam (Epilepsie bei Kindern und Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 12.11.2018]. URL: https://www.iqwig.de/download/A18-48_Brivaracetam_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Perampanel (Epilepsie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 26.03.2018]. URL: https://www.iqwig.de/download/A17-61_Perampanel_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
9. Eisai. Fycompa Filmtabletten [online]. 2020 [Zugriff: 03.02.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
10. Statistisches B. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre. 2020. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=1&levelid=1601372879646&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12411-0005&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb>.

11. Camfield P, Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disord* 2015; 17(2): 117-123. <https://dx.doi.org/10.1684/epd.2015.0736>.
12. Forsgren L, Beghi E, Öun A et al. The epidemiology of epilepsy in Europe – A systematic review. *Eur J Neurol* 2005; 12(4): 245-253. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2004.00992.x>.
13. Schiariti V, Farrell K, Houbé JS et al. Period prevalence of epilepsy in children in BC: a population-based study. *Can J Neurol Sci* 2009; 36(1): 36-41. <https://dx.doi.org/10.1017/s0317167100006284>.
14. Aaberg KM, Surén P, Søråas CL et al. Seizures, syndromes, and etiologies in childhood epilepsy: The International League Against Epilepsy 1981, 1989, and 2017 classifications used in a population-based cohort. *Epilepsia* 2017; 58(11): 1880-1891. <https://dx.doi.org/10.1111/epi.13913>.
15. Hamer HM, Dodel R, Strzelczyk A et al. Prevalence, utilization, and costs of antiepileptic drugs for epilepsy in Germany--a nationwide population-based study in children and adults. *J Neurol* 2012; 259(11): 2376-2384. <https://dx.doi.org/10.1007/s00415-012-6509-3>.
16. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln [online]. 2020. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2020Bund_Juli_2020.pdf.
17. UCB Pharma. Brivaracetam (Briviact): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2018 [Zugriff: 05.11.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/378/#tab/dossier>.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Perampanel – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2014 [Zugriff: 19.08.2014]. URL: https://www.iqwig.de/download/A14-16_Perampanel_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
19. Beilmann A, Napa A, Sööt A et al. Prevalence of childhood epilepsy in Estonia. *Epilepsia* 1999; 40(7): 1011-1019. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1157.1999.tb00811.x>.
20. Cavazzuti GB. Epidemiology of different types of epilepsy in school age children of Modena, Italy. *Epilepsia* 1980; 21(1): 57-62. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1157.1980.tb04044.x>.
21. Endziniene M, Pauza V, Miseviciene I. Prevalence of childhood epilepsy in Kaunas, Lithuania. *Brain Dev* 1997; 19(6): 379-387. [https://dx.doi.org/10.1016/s0387-7604\(97\)00035-1](https://dx.doi.org/10.1016/s0387-7604(97)00035-1).
22. Eriksson KJ, Koivikko MJ. Prevalence, classification, and severity of epilepsy and epileptic syndromes in children. *Epilepsia* 1997; 38(12): 1275-1282. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1157.1997.tb00064.x>.

23. Sidenvall R, Forsgren L, Heijbel J. Prevalence and characteristics of epilepsy in children in northern Sweden. *Seizure* 1996; 5(2): 139-146. [https://dx.doi.org/10.1016/s1059-1311\(96\)80108-7](https://dx.doi.org/10.1016/s1059-1311(96)80108-7).
24. Sillanpää M, Jalava M, Shinnar S. Epilepsy syndromes in patients with childhood-onset seizures in Finland. *Pediatr Neurol* 1999; 21(2): 533-537. [https://dx.doi.org/10.1016/s0887-8994\(99\)00031-4](https://dx.doi.org/10.1016/s0887-8994(99)00031-4).
25. Waaler PE, Blom BH, Skeidsvoll H et al. Prevalence, classification, and severity of epilepsy in children in western Norway. *Epilepsia* 2000; 41(7): 802-810.
26. UCB. Briviact 10 mg/25 mg/50 mg/75 mg/100 mg Filmtabletten [online]. 2020 [Zugriff: 08.01.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
27. UCB. Briviact 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen [online]. 2020 [Zugriff: 15.01.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
28. Meeraus WH, Petersen I, Chin RF et al. Childhood epilepsy recorded in primary care in the UK. *Arch Dis Child* 2013; 98(3): 195-202. <https://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2012-302237>.
29. Statistisches B. Geburten. 2019.
30. Desitin. Zonisol 20 mg/ml Suspension zum Einnehmen [online]. 2020 [Zugriff: 26.01.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
31. Janssen-Cilag. Fachinformation: Topiramate-Janssen 25 mg/50 mg/100 mg/200 mg Filmtabletten [online]. 2019 [Zugriff: 26.01.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
32. Eisai. Fycompa Filmtabletten [online]. 2020 [Zugriff: 08.01.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
33. Bial. Zebinix 50 mg/ml Suspension zum Einnehmen [online]. 2020 [Zugriff: 26.01.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
34. Bial. Zebinix 200 mg/800 mg Tabletten [online]. 2020 [Zugriff: 26.01.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
35. Pfizer. Neurontin 100 mg/300 mg/400 mg Hartkapseln [online]. 2020 [Zugriff: 26.01.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
36. UCB. Vimpat 10 mg/ml Sirup [online]. 2019. URL: <https://www.fachinfo.de>.
37. UCB. Vimpat 50 mg/ 100 mg/ 150 mg/ 200 mg. 2019. URL: <https://www.fachinfo.de>.
38. GlaxoSmithKline. Fachinformation: Lamictal [online]. 2020 [Zugriff: 26.01.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
39. UCB. Keppra 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen [online]. 2020 [Zugriff: 26.01.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
40. UCB. Keppra 250 mg/500 mg/750 mg/1000 mg Filmtabletten [online]. 2020 [Zugriff: 26.01.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

41. Novartis Pharma. Trileptal 150 mg/300 mg/600 mg Filmtabletten [online]. 2020 [Zugriff: 26.01.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
42. Novartis Pharma. Trileptal Suspension [online]. 2020 [Zugriff: 26.01.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
43. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht; Jahr: 2017 [online]. 2020. URL: <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=223:36609247D>.
44. Heumann. Lamotrigin Heumann 25 mg/ 50 mg/ 100 mg/ 200 mg Tabletten [online]. 2020 [Zugriff: 10.02.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
45. Janssen. Topamax 25 mg/50 mg Hartkapseln [online]. 2019 [Zugriff: 10.02.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

Anhang A Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Anonym, Deutsche Epilepsievereinigung e. V.	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?