

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

*Perampanel (Fycompa®)*

Eisai GmbH

### **Modul 3 C**

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

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>Abbildungsverzeichnis .....</b>                                                                                                                                              | <b>4</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>                                                                                                                                               | <b>5</b> |
| <b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen .....</b>                                                                                                                               | <b>6</b> |
| 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....                                                                                                                        | 7        |
| 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....                                                                                                                       | 7        |
| 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....                                                                                                          | 8        |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....                                                                                                          | 12       |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....                                                                                                                                      | 12       |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....                                                                                                       | 14       |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....                                                                                                 | 14       |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....                                                                                                                     | 22       |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....                                                                                                                | 24       |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....                                                                                                                           | 31       |
| 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem<br>Zusatznutzen.....                                                                                        | 32       |
| 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....                                                                                                          | 33       |
| 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....                                                                                                                                      | 34       |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....                                                                                                           | 40       |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....                                                                                                                                         | 40       |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die<br>zweckmäßige Vergleichstherapie .....                                                                  | 47       |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen<br>Vergleichstherapie.....                                                                        | 53       |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....                                                                                                          | 58       |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....                                                                                                                                     | 66       |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....                                                                                                                                       | 84       |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....                                                                                                          | 87       |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....                                                                                                                                      | 88       |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....                                                                                                                   | 93       |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....                                                                                                                               | 93       |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....                                                                                                                                | 119      |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz<br>des Arzneimittels.....                                                                         | 119      |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....                                                                                                                              | 120      |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....                                                                                                         | 122      |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....                                                                                                          | 122      |
| 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....                                                                                                                                      | 122      |
| 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen<br>Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b<br>Satz 5 SGB V ..... | 123      |
| 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....                                                                                                                                      | 130      |

**Tabellenverzeichnis**

|                                                                                                                                                                                                           | <b>Seite</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Tabelle 3-1: Prävalenz der Epilepsie bei Kindern und Jugendlichen aus verschiedenen Quellen .....                                                                                                         | 25           |
| Tabelle 3-2: Inzidenz der Epilepsie bei Kindern und Jugendlichen aus verschiedenen Quellen .....                                                                                                          | 26           |
| Tabelle 3-3: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation – Teilpopulation C1 (POS) .....                                                                                                    | 28           |
| Tabelle 3-4: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation – Teilpopulation C2 (PGTC) .....                                                                                                   | 29           |
| Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....                                                                                                                                         | 31           |
| Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....                              | 32           |
| Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Teilpopulation C1 (POS) .....                                                                | 41           |
| Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Teilpopulation C2 (PGTC) .....                                                               | 43           |
| Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Teilpopulation C1 (POS) .....                                                        | 44           |
| Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Teilpopulation C2 (PGTC) .....                                                      | 46           |
| Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Teilpopulation C1 (POS) .....                                                                | 47           |
| Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Teilpopulation C2 (PGTC) .....                                                               | 51           |
| Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Teilpopulation C1 (POS) .....                                                                             | 54           |
| Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Teilpopulation C2 (PGTC) .....                                                                            | 57           |
| Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Teilpopulation C1 (POS) .....  | 59           |
| Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Teilpopulation C2 (PGTC) ..... | 62           |
| Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit – Teilpopulation C1 (POS) .....                                                                                                   | 64           |
| Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit – Teilpopulation C2 (PGTC) .....                                                                                                  | 64           |

|                                                                                                                                                                                                                                                                 |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 3-19: 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) – Teilpopulation C1 (POS)...    | 65  |
| Tabelle 3-20: 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) – Teilpopulation C2 (PGTC)..... | 66  |
| Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) – Teilpopulation C1 (POS) .....                                                                                          | 67  |
| Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) – Teilpopulation C2 (PGTC).....                                                                                          | 80  |
| Tabelle 3-23: Empfohlenen Dosierungen (Fycompa Filmtabletten) für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 4 Jahren in der Behandlung fokaler Anfälle.....                                                                                                         | 94  |
| Tabelle 3-24: Empfohlenen Dosierungen (Fycompa Filmtabletten) für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 4 Jahren in der Behandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle .....                                                                      | 96  |
| Tabelle 3-25: Auswirkungen der Wechselwirkungen zwischen Fycompa Filmtabletten und anderen Antiepileptika (AED) auf die durchschnittliche Steady-State-Konzentration ..                                                                                         | 104 |
| Tabelle 3-26: Empfohlenen Dosierungen (Fycompa Suspension) für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 4 Jahren in der Behandlung fokaler Anfälle.....                                                                                                            | 106 |
| Tabelle 3-27: Empfohlenen Dosierungen (Fycompa Suspension) für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 4 Jahren in der Behandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle .....                                                                         | 109 |
| Tabelle 3-28: Auswirkungen der Wechselwirkungen zwischen Fycompa Suspension und anderen Antiepileptika (AED) auf die durchschnittliche Steady-State-Konzentration .....                                                                                         | 117 |
| Tabelle 3-29: Maßnahmen zur Risikominimierung aus dem EU Risk-Management-Plan....                                                                                                                                                                               | 120 |
| Tabelle 3-30: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation von Perampanel zu seiner Anwendung angeführt sind – Teilpopulation C1 (POS).....                                                                                           | 124 |
| Tabelle 3-31: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind – Teilpopulation C2 (PGTC).....                                                                        | 126 |

## Abbildungsverzeichnis

### Seite

Abbildung 1: Algorithmus zur Vorgehensweise bei einem ersten epileptischen Anfall ..... 19

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                                             |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| AE               | Antiepileptikum                                                                              |
| AED              | Antiepileptic Drug (Antiepileptikum)                                                         |
| AEDs             | Antiepileptic Drugs (Antiepileptika)                                                         |
| AM-NutzenV       | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung                                                      |
| AWG              | Anwendungsgebiet                                                                             |
| CHMP             | Committee for Medicinal Products for Human Use                                               |
| DGfE             | Deutschen Gesellschaft für Epileptologie                                                     |
| DGN              | Deutschen Gesellschaft für Neurologie                                                        |
| EEG              | Elektroenzephalogramm                                                                        |
| EMA              | European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)                                  |
| EPAR             | European Public Assessment Report                                                            |
| EU               | Europäische Union                                                                            |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss                                                                  |
| GKV              | Gesetzliche Krankenversicherung                                                              |
| HKP              | Hartkapsel(n)                                                                                |
| ILAE             | International League Against Epilepsy (Internationale Liga gegen Epilepsie)                  |
| IQWiG            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen                             |
| IU               | International Unit                                                                           |
| MRT              | Magnetresonanztomographie                                                                    |
| PGTC             | Primary generalized tonic-clonic seizures (Primär generalisierte, tonisch-klonische Anfälle) |
| POS              | Partial-onset seizures (Fokale/lokale/partielle Anfälle)                                     |
| RCT              | Randomized controlled trial (Randomisierte kontrollierte Studie)                             |
| SGB              | Sozialgesetzbuch                                                                             |
| SUS              | Suspension                                                                                   |
| TBL              | Tablette(n)                                                                                  |
| TSE              | Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen                                      |
| WHO              | World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)                                      |
| ZVT              | Zweckmäßige Vergleichstherapie                                                               |

### 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. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für den Wirkstoff Perampanel (Fycompa®) im Anwendungsgebiet (AWG) als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung (partial-onset seizures, POS) bei Patienten ab 4 Jahren (Eisai GmbH 2020) wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) 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 bestimmt: Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Topiramat, Valproinsäure<sup>1</sup>, Zonisamid, Brivaracetam (G-BA 2019b).

Für das angegebene AWG als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (primary generalized tonic-clonic seizures, PGTC) bei Patienten ab 7 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (Eisai GmbH 2020) wurde vom G-BA als ZVT 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 bestimmt: Lamotrigin, Topiramat, Valproinsäure<sup>2</sup>, Clobazam (G-BA 2019a).

Wie im folgenden Abschnitt 3.1.2 ausführlich begründet, teilt Eisai die Rationale des G-BA für die Bestimmung von Valproinsäure sowie Clobazam als ZVT nicht. Valproinsäure und Clobazam werden von Eisai nicht als Therapieoption im Sinne der ZVT-Bestimmung verstanden.

### 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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Perampanel wurde am 23.07. 2012 zentral durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Epilepsie zugelassen. Die Einführung in Deutschland erfolgte am 15.09.2012. Am 22.06.2015 erfolgte die Zulassung der EMA für ein weiteres AWG von Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie.

---

<sup>1</sup> Valproinsäure kommt für die Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von zwei bis 11 Jahren aufgrund von potenziell auftretenden Leberschäden und der Teratogenität nicht regelhaft in Frage. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen.

<sup>2</sup> Valproinsäure kommt für die Zusatzbehandlung von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von zwei bis 11 Jahren aufgrund von potenziell auftretenden Leberschäden und der Teratogenität nicht regelhaft in Frage. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen.

In der Niederschrift des G-BA vom 31.07.2019 zum Beratungsgespräch vom 27.06.2019 im Zusammenhang mit der von Eisai bei der EMA am 12.02.2019 beantragten Zulassungserweiterung (Type-II-Variation) für Perampanel bei pädiatrischen Patienten in den beiden zugelassenen AWG stellte der G-BA fest, dass für die bereits zugelassenen AWG „Beschlüsse zu Perampanel (06.11.2014 (fokale Epilepsie) und 17.05.2018 (generalisierte Epilepsie))“ vorliegen (Vorgangsnummern 2014-05-15-D-106 und 2017-12-01-D-325) und sich diese auf Patienten ab 12 Jahren beziehen (G-BA 2019a). Des Weiteren stellte der G-BA fest, dass eine Nutzenbewertung für das neue, bisher nicht bewertete AWG durchgeführt wird und demzufolge die Darstellung der Patientenpopulation der pädiatrischen Patienten zum Nachweis des Zusatznutzens ausreichend ist (G-BA 2019a).

Das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) formulierte im Rahmen der Indikationserweiterung für die pädiatrische Population im Interesse einer einfacheren und besseren Lesbarkeit die Angaben unter „4.1. Anwendungsgebiete“ der Fachinformation wie folgt:

Fycompa (Perampanel) wird angewendet als Zusatztherapie bei

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

Entsprechend bezieht sich das vorliegende Dossier mit der Kodierung C ausschließlich auf die Indikationserweiterung für pädiatrische Patienten im Alter von 4 bis 11 Jahren mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung und pädiatrische Patienten im Alter von 7 bis 11 Jahren mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE).

Dies wird durchgängig in den Modulen 1C, 2C, 3C und 4C bei der Angabe des AWG und der Patientenpopulation so berücksichtigt.

In den Modulabschnitten, in denen eine Trennung der Teilpopulationen mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung (partial-onset seizures, POS) und mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (primary generalized tonic-clonic seizures, PGTC) sinnvoll ist, werden pädiatrische Patienten im Alter von 4 bis einschließlich 11 Jahren mit fokalen (partiellen) Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung mit Epilepsie über alle Modulabschnitte hinweg als „Teilpopulation C1 (POS)“ und pädiatrische Patienten im Alter von 7 bis einschließlich 11 Jahren mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE) als „Teilpopulation C2 (PGTC)“ bezeichnet.

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) wurde in Anspruch genommen und fand am 27.06.2019 mit der Vorgangsnummer 2019-B-091 sowie der Vorgangsnummer 2019-B-090 in der Geschäftsstelle des G-BA statt (G-BA 2019a, 2019b). Vom G-BA wurde, für das zum Zeitpunkt der Beratung geplante AWG, jeweils folgende ZVT bestimmt:

„Die ZVT für die Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis 11 Jahren mit Epilepsie ist 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, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Topiramat, Valproinsäure<sup>3</sup>, Zonisamid, Brivaracetam“ (G-BA 2019b).

Die Zulassung für Perampanel erfolgte als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 Jahren (Eisai GmbH 2020a, 2020b). Durch die Einschränkung des AWG – ab 4 Jahren statt ab 2 Jahren – ergeben sich keine Änderungen der ZVT.

„Die ZVT für die Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie ist 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: Lamotrigin, Topiramat, Valproinsäure<sup>4</sup>, Clobazam“ (G-BA 2019a).

Die Zulassung für Perampanel erfolgte als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE) (Eisai GmbH 2020a, 2020b). Durch die Einschränkung des AWG – ab 7 Jahren statt ab 2 Jahren – ergeben sich keine Änderungen der ZVT.

Mit Schreiben vom 28.06.2019 übermittelte der G-BA Eisai die vorläufige Fassung der Niederschriften zu dem Beratungsgespräch. Änderungswünsche und Kommentare wurden von Eisai mit Schreiben vom 24.07.2019 zurückgesandt (Eisai GmbH 2019d). Die Darstellungen der Position von Eisai wurden an einigen Stellen ergänzt und die finale Fassung der Niederschriften mit Schreiben des G-BA vom 31.07.2019 an Eisai geschickt (G-BA 2019a, 2019b).

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die im Beratungsgespräch mit dem G-BA festgelegte ZVT (G-BA 2019a, 2019b).

Davon ausgenommen ist sowohl in der ZVT für die Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 Jahren als auch in der ZVT für die

---

<sup>3</sup> Valproinsäure kommt für die Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 11 Jahren aufgrund von potenziell auftretenden Leberschäden und der Teratogenität nicht regelhaft in Frage. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen.

<sup>4</sup> Valproinsäure kommt für die Zusatzbehandlung von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 11 Jahren aufgrund von potenziell auftretenden Leberschäden und der Teratogenität nicht regelhaft in Frage. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen

Zusatztherapie der primär generalisierten tonisch-klonischen Anfälle bei Patienten ab 7 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE), der Wirkstoff Valproinsäure. Darüber hinaus wird der Wirkstoff Clobazam in der ZVT für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle bei Patienten ab 7 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE) nicht als Therapieoption im Sinne der ZVT-Bestimmung verstanden.

Aufgrund der erheblichen Einschränkung in der Anwendung, durch die dem Wirkstoff Valproinsäure innewohnende Teratogenität, der Hepatotoxizität, den metabolischen und hormonellen Störungen sowie aufgrund des Fehlens einer modernen Evidenzbasis anhand von Endpunktstudien im AWG, wird Valproinsäure von Eisai nicht als Therapieoption im Sinne der ZVT-Bestimmung verstanden (Eisai GmbH 2019d; G-BA 2019a, 2019b).

Hinzu kommt, dass das Risiko für das tödlich verlaufende Leberversagen unter der Behandlung mit Valproinsäure bei Kindern im Alter von null bis 10 Jahren besonders hoch zu sein scheint (Dreifuss 1989; Eisai GmbH 2019d; König 1999; König 2002).

Die vom G-BA zitierte Leitlinie des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) weist außerdem darauf hin, dass Valproinsäure nicht bei Mädchen (auch vor dem Alter der Pubertät) und Frauen anzuwenden ist (Eisai GmbH 2019d; NICE 2018).

Weder für Clobazam, noch für Valproinsäure ist aktuell relevante Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT) im AWG von Perampanel als Zusatztherapie von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, die im Rahmen einer idiopathischen generalisierten Epilepsie auftreten, verfügbar. Es fehlt somit die Evidenzbasis anhand von Endpunktstudien im AWG. Außerdem ist das Risiko der Abhängigkeitsentwicklung auch bei therapeutischer Dosierung so weit einschränkend, dass Clobazam nicht als gleichrangige Therapieoption im Sinne der ZVT gesehen werden kann (Eisai GmbH 2019a).

Auch eine durch die Abteilung Fachberatung Medizin des G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie durchgeführte Evidenzrecherche (Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V – Vorgang: 2017-12-01-D-325 Perampanel – Stand: Dezember 2017) weist unmissverständlich auf die unzureichende Evidenzlage für Clobazam hin, indem die einzige identifizierte Studie von Aucamp, die darin referenziert wird, als von sehr minderwertiger Qualität charakterisiert ist (Aucamp 1985; Eisai GmbH 2019d; G-BA 2017).

Die Studie von Aucamp ist eine in der diesem Nutzendossier zugrundeliegenden Patientenpopulation der Patienten mit PGTC zwischen sieben und 11 Jahren irrelevante Betrachtung von 12 Patienten im Alter von 17 bis 53 Jahren. Es liegt somit keine Evidenz im AWG bei pädiatrischen Patienten im Alter von zwei bis 11 Jahren vor. Clobazam kann demnach nicht als ZVT im AWG primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle gesehen werden (Aucamp 1985; Eisai GmbH 2019d).

*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 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV mit dem G-BA wurde in Anspruch genommen und fand am 27.06.2019 mit der Vorgangsnummer 2019-B-091 sowie der Vorgangsnummer 2019-B-090 in der Geschäftsstelle des G-BA statt (G-BA 2019a, 2019b).

### **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 wurden die Dokumente aus der Informationsbeschaffung für die G-BA-Anfrage (Vorgang 2019-B-090 und Vorgang 2019-B-091) verwendet. Datenbanken und Suchstrategien sind in den Anhängen der Beratungsanträge aufgeführt (Eisai GmbH 2019a, 2019b, 2019c). Darüber hinaus wurden das Dokument zu den Änderungsvorschlägen zur vorläufigen Niederschrift zum Beratungsgespräch sowie die finalen Niederschriften des G-BA als Quellen herangezogen (Eisai GmbH 2019d; G-BA 2019a, 2019b).

### **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. Aucamp A. K. 1985. Clobazam as adjunctive therapy in uncontrolled epileptic patients. Current Therapeutic Research 37 (6), S. 1098–1103.
2. Dreifuss F. E., Langer D. H., Moline K. A. et al. 1989. Valproic acid hepatic fatalities. II. US experience since 1984. Neurology 39 (2 Pt 1), S. 201–207.
3. Eisai GmbH 2019a. Anforderung für eine Beratung für Perampanel (Fycompa®) als Zusatztherapie zur Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis 11 Jahren mit Epilepsie

*und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie 2019-B-090 und 2019-B-91. Data on file.*

4. Eisai GmbH 2019b. *G-BA Beratung nach § 7 VerfO Anhang 1: Zugelassene Anwendungsgebiete ausgewählter Wirkstoffe.* Data on file.
5. Eisai GmbH 2019c. *G-BA Beratung nach § 7 VerfO Anhang 2: Leitlinienrecherche.* Data on file.
6. Eisai GmbH 2019d. *Änderungsvorschläge zur vorläufigen Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV.* Data on file.
7. Eisai GmbH 2020a. *Fachinformation Fycompa® Filmtabletten: Wirkstoff Perampanel.* Stand November 2020. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 04.12.2020.
8. Eisai GmbH 2020b. *Fachinformation Fycompa® Suspension zum Einnehmen: Wirkstoff Perampanel.* Stand November 2020. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 04.12.2020.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. *Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2017-12-01-D-325 Perampanel* Stand: Dezember 2017. Data on file.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-090 Perampanel zur Behandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle.* Data on file.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-091 Perampanel zur Behandlung von fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung.* Data on file.
12. König S. A. und König I. 2002. *Nebenwirkungen von Valproinsäure an Leber, Pankreas und am blutbildenden System.* S. 367–380: in: Krämer G. und Walden J. (Hrsg.), *Valproinsäure*, 2. Aufl. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg.
13. König S. A., Elger C. E., Vasella F. et al. 1999. *Empfehlungen zu Blutuntersuchungen und der klinischen Überwachung zur Früherkennung des Valproat-assoziierten Leberversagens Ergebnisse einer Konsensus-Konferenz vom 9.5.–11.5.1997 in Berlin.* Monatsschrift Kinderheilkunde 147 (8), S. 718–723.
14. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2018. *Epilepsies: diagnosis and management (CG137).* Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137>, abgerufen am: 06.10.2020.

### 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**

Die Epilepsie ist eine durch unprovokierte, wiederholt auftretende Anfälle gekennzeichnete Erkrankung des Gehirns (Elger 2017). Der Begriff „Epilepsie“ umfasst eine Reihe von Störungen, die auf vorübergehende, plötzliche Dysfunktionen des zentralen Nervensystems zurückzuführen sind, die unterschiedliche Ursachen haben können und nicht durch die Behandlung eines temporären Zustandes eliminierbar sind (Fisher 2005).

Die Diagnose einer Epilepsie kann bereits gestellt werden, wenn mindestens ein epileptischer Anfall aufgetreten ist und ein hohes Rezidivrisiko vorliegt (Elger 2017; Fisher 2005). Den Anfällen dürfen zur Diagnosestellung keine unmittelbar provozierenden Faktoren vorangehen. Die Anfallssemiotik erstreckt sich von Veränderungen, die für andere unkenntlich sind (z. B. Abwesenheitszustände / Absenzen), bis hin zu tonisch-klonischen „Grand mal“-Anfällen mit extensiven Muskelkontraktionen. Pathophysiologisch beruhen epileptische Anfälle auf zwei entscheidenden Mechanismen, zum einen der pathologischen Erregung in Gruppen von Nervenzellen und zum anderen der fehlenden Erregungsbegrenzung, die eine Ausbreitung der pathologischen Entladungen ermöglicht (Hacke 2010). Entweder entsteht die epileptische Erregung in der Hirnrinde oder in subkortikalen Strukturen (Hacke 2010). In der Regel dauern epileptische Anfälle nicht länger als zwei Minuten und versetzen den Patienten in den sog. iktalen (iktalen) Zustand (Elger 2017). Demgegenüber kann die einem Anfall folgende Nachphase (postiktaler / postiktaler Zustand) länger andauern (Elger 2017). Obwohl Nervenzellen (Neurone) in der Nachphase keine exzessiven Entladungen aufweisen, kann es trotzdem zu Sprachstörungen, Lähmungen, Gedächtnisstörungen oder auch zu psychischen Störungen, wie z. B. Depression, selten zu psychotischen Episoden oder gesteigerter Aggressivität kommen (Elger 2017). Eins von vier Kindern mit Epilepsie und hier insbesondere bei therapieschwieriger Epilepsie leidet an Depressionen, mit den entsprechenden negativen psychosozialen Konsequenzen (Cushner-Weinstein 2008). Viele der häufig berichteten neuropsychologischen Defizite von Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie haben direkten Einfluss auf deren schulische Leistung und Ausbildung (Baker 2008).

## Ätiologie

Epilepsien und die damit verbundenen Anfälle haben eine Vielzahl von Ursachen, die von genetischen Dispositionen über verschiedene Stoffwechseldefekte, angeborene und perinatal erworbene Hirnschäden, Entzündungs- und Traumafolgen bis hin zu Hirntumoren und vaskulären Läsionen reichen (Elger 2017).

Epilepsien werden differenzialätiologisch in symptomatische, idiopathische oder kryptogene Epilepsien eingeteilt (Elger 2017):

- symptomatisch (strukturell / metabolisch):  
eine identifizierbare strukturelle Grunderkrankung im zentralen Nervensystem, 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

## Klassifikationen der Internationalen Liga gegen Epilepsie (*International League Against Epilepsy, ILAE*)

Die Kommission der ILAE zur Klassifikation und Terminologie hat in 2017 eine überarbeitete Version zur Terminologie der Anfälle und Epilepsien veröffentlicht (Fisher 2017a; Fisher 2017b; Scheffer 2017).

Trotz der Bemühungen, die Klassifikation von Anfällen und Epilepsien entscheidend zu überarbeiten, hat sich die aktuelle Empfehlung der ILAE bislang noch nicht in der Breite durchgesetzt (Elger 2017).

In der neuen Klassifikation epileptischer Anfälle werden weiterhin generalisiert oder fokal beginnende sowie unklassifizierbare Anfälle unterschieden. Als neue Kategorie wurden Anfälle mit unklarem Beginn hinzugefügt. Damit soll die Möglichkeit gegeben werden, eine vorläufige Einteilung vorzunehmen, wenn aufgrund einer insuffizienten Eigen- und / oder Fremdanamnese keine eindeutige Einteilung erfolgen kann (Fisher 2017a).

In den verschiedenen internationalen Leitlinien, inklusive der gültigen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), werden weiterhin vorrangig die Vorgängerversionen dieser Klassifikation benutzt. Sie dienen auch als Referenzen für die vom G-BA festgelegte ZVT und werden daher auch in diesem Dokument angewendet (Elger 2017; ILAE 1981, 1989).

Es wird prinzipiell 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).

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

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

#### *Fokale Epilepsien oder Epilepsiesyndrome*

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

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

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

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

#### *Generalisierte Epilepsien oder Epilepsiesyndrome*

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

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

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

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

Des Weiteren gibt es generalisierte Epilepsien mit unspezifischer Ätiologie, z. B. frühe myoklonische Enzephalopathie und frühe infantile epileptische Enzephalopathie mit Burst-Suppression, sowie spezifische Syndrome, bei denen epileptische Anfälle auftreten oder als führendes Symptom vorhanden sind.

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

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

### *Spezielle Syndrome*

- Fieberkrämpfe
- einzelne Anfälle oder ein einzelner Status epilepticus, Anfälle bei akutem metabolischem oder toxischem Anlass

### ***Klassifikation von epileptischen Anfällen***

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

Die internationale Klassifikation der ILAE nimmt folgende Untereinteilung von lokalisationsbezogenen und generalisierten Krampfanfällen vor (ILAE 1981):

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

**Natürlicher Verlauf**

Aufgrund des generell frühzeitigen Einsatzes (meist direkt nach dem ersten oder zweiten Anfall) von vor allem langjährig verfügbaren Antiepileptika (Antiepileptic Drugs, AEDs) sind in den Industrieländern keine verlässlichen Daten zum natürlichen Verlauf der Epilepsie verfügbar (Kwan 2004).

**Altersabhängige Besonderheiten**

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

Eine norwegische, populationsbasierte Studie untersuchte 112.744 Kinder im Alter zwischen drei und 13 Jahren, davon hatten 606 Kinder Epilepsie. Die Studie zeigte, dass die Verteilung der Anfallsarten mit dem Alter bei Erkrankungsbeginn variiert. Bei Patienten mit Erkrankungsbeginn innerhalb der ersten zwei Lebensjahre war das Verhältnis von generalisierten zu fokalen Anfällen ausgeglichen, bei späterem Erkrankungsbeginn dominierten die fokalen Anfälle (Aaberg 2017b; Cross 2013).

Bei der Behandlung von epileptischen Anfällen mit AEDs sind altersabhängige Besonderheiten in der Pharmakokinetik und dem Ansprechen auf die medikamentöse Therapie zu beachten (Perucca 1995). Die Körperzusammensetzung unterliegt einer altersbedingten Veränderung, die auch das Verteilungsvolumen von Pharmaka beeinflussen kann. Der Körperwasseranteil reduziert sich von etwa 80 % bei Neugeborenen auf etwa 60 % bei Einjährigen und 55 % bei Erwachsenen. Bei pädiatrischen Epilepsiepatienten bis zu 12 Jahren ist die Gesamtkörperclearance um etwa 30 % höher als bei erwachsenen Epilepsiepatienten (Greiner 2011).

Insbesondere bei Jugendlichen ist die Sicherstellung einer möglichst hohen Compliance von großer Bedeutung. Gerade die häufigen Epilepsiesyndrome können durch geregelte Lebensführung und die Vermeidung von Schlafentzug positiv beeinflusst werden (Hahn 2018).

**Geschlechtsspezifische Besonderheiten**

Mädchen und Jungen sind gleichermaßen betroffen. Die Behandlung von Kindern stellt aufgrund der Entwicklung des Hormonsystems eine besondere Herausforderung dar. Während der Pubertät kann es zu Veränderungen der Anfallshäufigkeit und Anfallsschwere kommen. Neben körperlichen Beeinträchtigungen haben auch psychosoziale Komponenten Auswirkungen auf die Lebensqualität der Heranwachsenden. Mädchen sind davon stärker betroffen als Jungen; sie leiden häufiger an Angststörungen und einem negativen Selbstbild (Morrell 2002).

Aufgrund der oft jahrzehntelang notwendigen Therapie mit AED sollten für die Ersteinstellung oder nachfolgende Umstellungen der antiepileptischen Medikation von Mädchen im vorpubertären Alter die teratogenen Risiken sowie das Risiko hormoneller Störungen, die durch AEDs wie Valproinsäure hervorgerufen werden können, bereits frühzeitig bei der Medikamentenauswahl beachtet werden (NICE 2018).

## Diagnostik

Da fokale Anfälle in definierten Regionen des Gehirns entstehen, erfolgt die Bestimmung der Lokalisation im klinischen Alltag sowohl auf Basis der Phänomenologie des / der jeweiligen Anfalls / Anfälle als auch mittels apparativer diagnostischer Verfahren (vor allem Elektroenzephalogramm (EEG) und Magnetresonanztomographie (MRT)) (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 (Elger 2017). Da gerade beim ersten Anfall oft nur wenige Informationen vorliegen, erfolgt die Diagnose anhand charakteristischer Symptome und postiktualer / postiktaler Phänomene, die dann durch technische Untersuchungen vervollständigt wird. Das gegenwärtig empfohlene Vorgehen ist in der folgenden Abbildung (Abbildung 1) dargestellt.

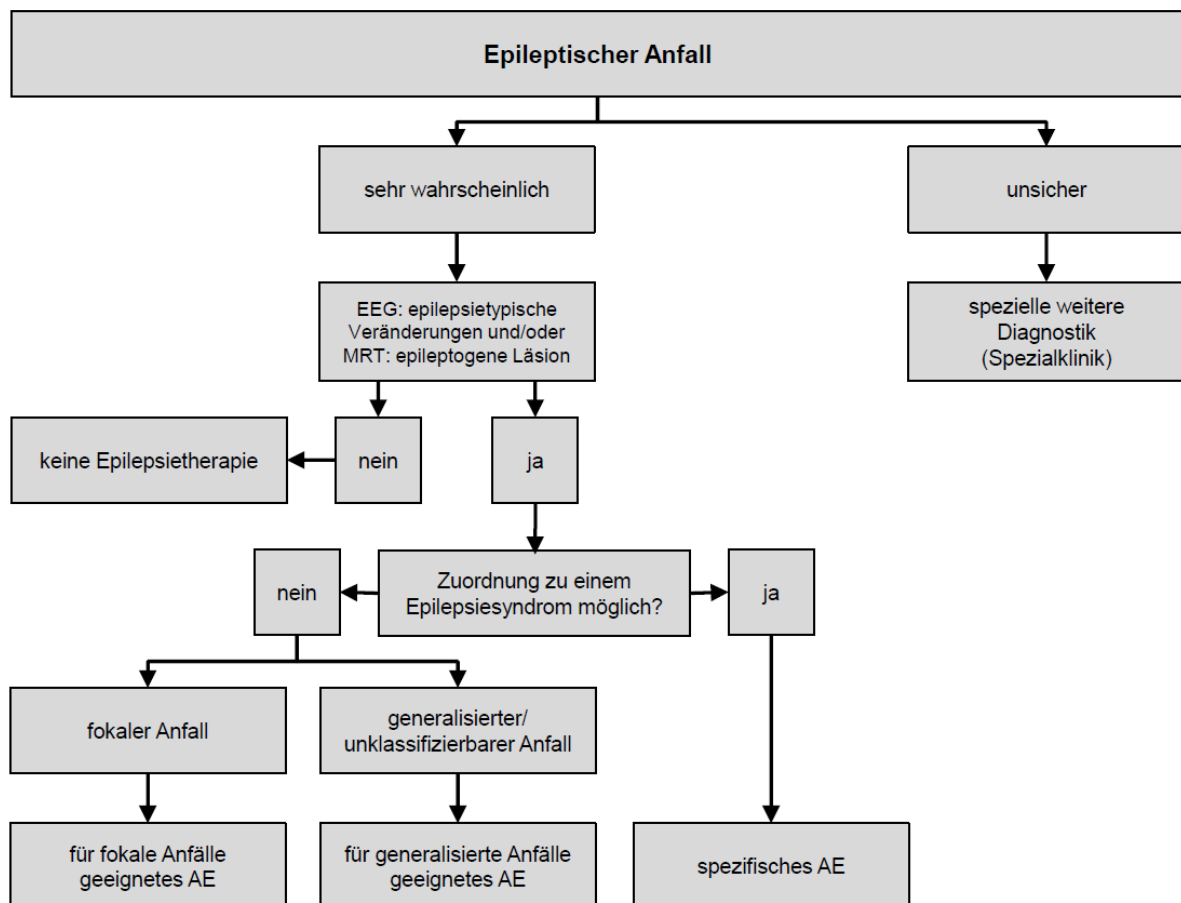


Abbildung 1: Algorithmus zur Vorgehensweise bei einem ersten epileptischen Anfall (Elger 2017)

AE: Antiepileptikum (lt. Quelle, sonst wird im Dossier AED als Abkürzung verwendet);

EEG: Elektroenzephalogramm

### ***Therapie***

Generell empfehlen die Leitlinien der DGN und der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE), nach dem ersten Anfall mit einer Therapie zu beginnen (Elger 2017; Siemes 2009). Spätestens aber nach mehreren Anfällen ist eine Therapie indiziert, da von einer chronischen Anfallsdisposition ausgegangen werden muss. Dabei steht die medikamentöse Behandlung mit einem AED (siehe Abbildung 1) generell im Vordergrund (Elger 2017; Siemes 2009).

### ***Behandlungsziel***

Die Behandlungsziele einer Epilepsie im Kindesalter sind neben der Anfallsfreiheit durch eine medikamentöse antiepileptische Behandlung ohne bzw. mit nur geringen Nebenwirkungen, eine unbeeinträchtigte Entwicklung des Kindes entsprechend seinen Fähigkeiten und seiner Begabung und möglichst geringe Einschränkungen für die Aktivitäten des täglichen Lebens (DGfE 2008; Elger 2017; French 2009; Kwan 2010; May 2001).

Für viele Patienten, die im Kindes- oder Jugendalter erkranken, ist die Diagnose Epilepsie gleichbedeutend mit der Notwendigkeit einer lebenslangen Therapie. Dies muss, wie bereits oben angesprochen, in Bezug auf mögliche Nebenwirkungen bedacht werden. Eine Epilepsie, auch wenn sie gut einstellbar ist, hat erhebliche Auswirkungen auf die weitere Lebensgestaltung von Kindern und Jugendlichen. Eine erfolgreiche Anfallskontrolle ist entscheidend, um später ein selbstbestimmtes Leben ohne Einschränkungen führen zu können (Mula 2015). Dies gilt insbesondere für Kinder, die in ihrer Sozialisierung, ihrer körperlichen und geistigen Entwicklung und in Schule und Ausbildung durch die Erkrankung und deren Behandlung möglichst wenig beeinträchtigt werden sollten (Blüters-Sawatzki 2006; DGfE 2008).

Wenn eine vollständige Anfallsfreiheit nicht erreicht werden kann, wird eine relevante Reduktion der Anfallshäufigkeit bei möglichst geringen Nebenwirkungen und Einschränkungen für die Aktivitäten des täglichen Lebens angestrebt (DGfE 2008).

Die Reduktion der Anfallshäufigkeit ist ein allgemein akzeptierter und auch in den pivotalen Studien zu Perampanel verwendeter Endpunkt (EMA 2010; FDA 1981). Angewendet werden dabei zwei Hauptparameter, zum einen die Anzahl der Responder, d.h. der Anteil von Patienten, bei denen ein im Vorfeld definierter Rückgang der Anfallshäufigkeit eintrat. Die Europäische Arzneimittelagentur (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***

Der Begriff „AED“ ist im Grunde nicht angebracht, da die Medikamente nicht der den Anfällen zugrunde liegenden Ätiologie, also der Epilepsie, sondern deren Symptomen, den Anfällen (oder Konvulsionen), entgegenwirken. 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 und AEDs verwendet.

Die Auswahl der medikamentösen Therapie bei neu diagnostizierten Patienten wird, unabhängig von der Epilepsieform, individuell für jeden Patienten getroffen. Es ist weiterhin Konsens, dass als Erstes eine Monotherapie eingesetzt werden sollte (Elger 2017; French 2009; Glauser 2016; Sillanpää 2006; St. Louis 2009). Die Entscheidung, welcher Wirkstoff zur Ersttherapie eingesetzt wird, hängt sowohl von der antiepileptischen Wirksamkeit als auch von Faktoren wie Verträglichkeit, Sicherheit und spezifischen Patientenbedürfnissen (Komedikation, Begleiterkrankungen etc.) ab (Hacke 2010; Sillanpää 2006). Sowohl in Deutschland als auch international gibt es keine verbindlichen Vorgaben.

#### *Vorgehen bei Therapieversagen / Pharmakoresistenz*

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 (Elger 2017).

Der Begriff „adäquat“ bezieht sich auf eine angemessene Verabreichungsdauer, Wirkstärke und Dosierung der Medikation, während unter dem Begriff „angemessen“ die Eignung der Medikation für die Anfallsformen und den Epilepsietyp des Patienten verstanden wird (Kwan 2010).

Bei etwa 20 bis 35 % der Kinder kann weder mit einer initialen noch einer weiteren Monotherapie Anfallsfreiheit erzielt werden, sodass eine Kombinationstherapie notwendig wird (DGfE 2008).

Es gibt somit einen Anteil an Patienten, die mit bisherigen 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). Hinzu kommt, dass sich sowohl epileptische Anfälle als auch deren Behandlung im Kindesalter negativ auf die kognitive Entwicklung auswirken können. Es besteht Bedarf für ein Medikament, das Anfälle verhindert ohne kognitive Nebenwirkungen zu induzieren, mindestens aber eine gute Balance zwischen Anfallskontrolle und Nebenwirkungen bietet (Baker 2008; Smith 2002). Ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkmechanismus wie Perampanel birgt das Potential bei einem Teil der bislang therapierefraktären Patienten einen klinisch relevanten Effekt zu erzielen.

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

Perampanel ist gemäß der aktuellen Fachinformationen angezeigt als Zusatztherapie bei

- fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 Jahren.
- primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE) (Eisai GmbH 2020b, 2020c).

Daraus ergeben sich als Zielpopulation alle Epilepsiepatienten mit fokalen Anfällen im Alter von vier bis 11 Jahren sowie alle Epilepsiepatienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen im Alter von sieben bis 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie, bei denen eine Kombinationstherapie angezeigt ist. Wie im G-BA Beratungsgespräch am 27.06.2019 bestätigt und in der finalen Niederschrift des G-BA ausgeführt, soll ausschließlich die zu untersuchende Patientenpopulation des neu zugelassenen AWG der pädiatrischen Patienten ab vier (Teilpopulation C1 (POS)) bzw. sieben (Teilpopulation C2 (PGTC)) bis 11 Jahre abgebildet werden, wodurch die Zielpopulation entsprechend charakterisiert wird (G-BA 2019a, 2019b). Dies sind in aller Regel Kinder, bei denen ohne befriedigenden Erfolg mit mindestens zwei in Monotherapie- oder Kombinationstherapie verabreichten AEDs angemessen und adäquat versucht wurde, Anfallsfreiheit zu erreichen (Pharmakoresistenz).

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, 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 die Angabe von Quellen.*

Epilepsie schränkt die Lebensqualität betroffener Patienten erheblich ein, sie beeinflusst Mortalität und Morbidität und stellt auch für die Psyche eine enorme Belastung dar (Garcia 2015; Sperling 2004; Villanueva 2013; Wiebe 2006). Kinder, die unter einer frühkindlichen Epilepsie leiden, haben ein hohes Risiko für Komorbiditäten, insbesondere aus den Bereichen Bewegungsstörungen (infantile Zerebralparese), kognitive Entwicklungs- und Teilleistungsstörungen und Verhaltensauffälligkeiten. Je nach Literatur sind davon 20 bis 40 % der Kinder mit frühkindlicher Epilepsie betroffen (Davis 2010; Fegert 2012).

Epilepsie ist „eine stigmatisierende Erkrankung par Excellence“ (Baker 2008). Eins von vier Kindern mit Epilepsie leidet unter Depressionen, im Vergleich zu einem Kind von 25 in der Allgemeinbevölkerung (Cushner-Weinstein 2008). Die emotionalen Auswirkungen können groß sein: Ein Drittel der Kinder / Teenager verheimlichen ihre Epilepsie vor anderen, aus Angst, anders behandelt zu werden. Viele der häufig berichteten neuropsychologischen Defizite von Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie haben direkten Einfluss auf deren schulische Leistung und Ausbildung. Baker et. al berichten, dass 65 % der Kinder mit Epilepsie angeben, dass sie wegen Anfällen Fehltage in der Schule haben (Baker 2008).

Kranke Kinder erhöhen den Stress und belasten die Familien mehr, als dies bei normaler Entwicklung der Fall wäre. Dies gilt insbesondere für Kinder mit Epilepsie. 40 bis 65 % der Eltern von Kindern mit schwer behandelbarer Epilepsie leiden im Rahmen der Erziehung unter erhöhtem Stress, gepaart mit erheblichen Sorgen aufgrund der Diagnose, den Komorbiditäten,

den Behandlungsfolgen (Auswirkung der Anfälle auf das Gehirn, Verhaltensauffälligkeiten) und dem Umgang mit der Krankheit (z. B. zukünftige Anfälle, Änderungen in der Lebensführung) (Baker 2008). Bis zu einem Drittel der Kinder / Heranwachsenden benötigt Vollzeit- bzw. Teilzeitpflege, die üblicherweise von der Kernfamilie geleistet wird. Geschwister haben das Risiko, wegen der familiären Belastung durch das an Epilepsie erkrankte Geschwisterkind häufiger Verhaltensauffälligkeiten zu entwickeln (Baker 2008; Modi 2009).

Die Behandlungsziele einer Epilepsie im Kindesalter sind daher neben der Anfallsfreiheit durch eine medikamentöse antiepileptische Behandlung ohne bzw. mit nur geringen Nebenwirkungen auch eine unbeeinträchtigte Entwicklung des Kindes (DGfE 2008; Elger 2017; May 2001).

In Deutschland stehen AEDs zur Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Kindern mit Epilepsie zur Verfügung, deren Wirksamkeit auf unterschiedlichen Wirkmechanismen beruht (Elger 2017). 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; DGfE 2008). Eine Kombinationstherapie ist nach zwei erfolglosen Monotherapien angezeigt (Elger 2017). Wie bereits oben erwähnt, kann bei etwa 20 bis 35 % der Kinder weder mit einer initialen noch einer weiteren Monotherapie Anfallsfreiheit erreicht werden, sodass eine Kombinationstherapie notwendig wird (DGfE 2008). Es gibt somit einen bedeutenden therapeutischen Bedarf, 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).

Perampanel ist der erste Wirkstoff, der die glutamaterge Signalübertragung selektiv am  $\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, 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).

Ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkmechanismus wie Perampanel birgt das Potential bei einem Teil der bislang therapierefraktären Patienten einen klinisch relevanten Effekt zu erzielen (Brodie 2011; Brodie 2012; French 2009). Die Entwicklung und Verfügbarkeit von Medikamenten mit neuen Wirkmechanismen sind 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.

### 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 Fachinformation 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

#### **Prävalenz**

Weltweit leiden mehr als 50 Millionen Menschen (Erwachsene und Kinder) an einer Epilepsie (WHO 2019). Die Datenlage zur Prävalenz der Epilepsie bei Kindern ist heterogen und die epidemiologischen Daten für Deutschland sind sehr begrenzt. Deshalb werden für die Herleitung der Prävalenz auch internationale Studien und deren Publikationen referenziert.

Anhand einer internationalen Übersichtsarbeit liegt die Prävalenz für Kinder und Jugendliche in europäischen Ländern bei 4,5 bis 5,0 pro 1.000 Personen (Forsgren 2005). Die mediane Prävalenzrate für Kinder liegt bei 4,3 pro 1.000 Kindern (Forsgren 2005). Ein Review zur Prävalenz der Epilepsie aus dem Jahr 2010 mittels metaanalytischer Methodik ergab eine mediane Lebenszeitprävalenz von Epilepsie bei Kindern von 4,7 pro 1.000 Kindern in Industrieländern (Ngugi 2010). Camfield und Camfield fassen die Häufigkeiten aus veröffentlichten, peer-reviewed Publikationen zusammen und schlussfolgern daraus eine Prävalenz von 3,2 bis 5,5 pro 1.000 Kinder in industrialisierten Ländern (Camfield 2015; Forsgren 2005). Zusammenfassend reicht die Spannweite der Prävalenz von Epilepsie in industrialisierten Ländern von 3,2 bis 5,5 pro 1.000 Kinder (Aaberg 2017a; Baker 2008; Camfield 2015; Forsgren 2005; Ngugi 2010).

Eine aktuelle norwegische Studie ermittelte die Prävalenz der aktiven Epilepsie bei Kindern anhand unterschiedlicher Definitionen. Nach der Definition von Anfällen innerhalb der letzten fünf Jahre und / oder der laufenden AED-Behandlung betrug die Prävalenz 4,7 pro 1.000 Kinder. Bei der Definition von Anfällen innerhalb der letzten zwei Jahre und / oder der laufenden AED-Behandlung betrug die Prävalenz 3,9 pro 1.000 Kinder (Aaberg 2017a). Die Ergebnisse einer deutschen Studie basieren auf Verschreibungsdaten von 83,6 % aller GKV-Versicherten. Demnach liegt die Prävalenz der Epilepsie bei unter 18-Jährigen bei 5,2 pro 1.000 Kinder und befindet sich innerhalb der internationalen Spannweite (Hamer 2012).

Unter Berücksichtigung der angegebenen Spannweiten ergibt sich aus dem niedrigsten und dem höchsten Wert eine Prävalenz von Epilepsie von 3,2 bis 5,5 pro 1.000 Kinder.

Tabelle 3-1: Prävalenz der Epilepsie bei Kindern und Jugendlichen aus verschiedenen Quellen

| Quelle                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Land            | Methodik / Stichprobe                                                                                     | Errechnete Prävalenz in 1/1.000                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Aaberg 2017a                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Norwegen        | Norwegische Mutter-Kind-Kohortenstudie                                                                    | 3,9 <sup>a</sup><br>(0 bis 10 Jahre)<br>4,7 <sup>b</sup><br>(0 bis 10 Jahre) |
| Baker 2008                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Industrieländer | Befragung von Kindern / Jugendlichen, Eltern, Betreuern und medizinischem Fachpersonal mittels Fragebögen | 3,6 bis 4,2                                                                  |
| Camfield 2015                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Industrieländer | Aufarbeitung der Fachliteratur mit Fokus auf systematischer Übersichtsliteratur                           | 3,2 bis 5,5                                                                  |
| Forsgren 2005                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Europa          | Aufarbeitung der Fachliteratur mit Fokus auf systematischer Übersichtsliteratur                           | 4,5 bis 5,0                                                                  |
| Hamer 2012                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Deutschland     | Verschreibungsdaten gesetzlich Krankenversicherter (ca. 83,6 % aller GKV-Versicherten)                    | 5,2<br>(< 18 Jahre)                                                          |
| Ngugi 2010                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Industrieländer | Aufarbeitung der Fachliteratur mit Fokus auf systematischer Übersichtsliteratur                           | 4,7                                                                          |
| a: Aktive Epilepsie ist definiert als Epilepsie mit Anfällen innerhalb der letzten zwei Jahre und / oder laufender Behandlung mit AEDs<br>b: Aktive Epilepsie ist definiert als Epilepsie mit Anfällen innerhalb der letzten fünf Jahre und / oder laufender Behandlung mit AEDs<br>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung |                 |                                                                                                           |                                                                              |

**Inzidenz**

In Deutschland ist die Neuerkrankungsrate (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).

Zur genaueren Betrachtung wurden hier aufgrund der sehr begrenzten Verfügbarkeit epidemiologischer Daten für Deutschland ebenfalls internationale Studien herangezogen. Gemäß Camfield und Camfield beträgt die Inzidenz in Industrieländern bei Kindern und Jugendlichen etwa 33 bis 82 pro 100.000 Kinder (Camfield 2015). Die kumulative Inzidenz der Epilepsie liegt gemäß einer Geburten-Kohortenstudie zur medizinischen Grundversorgung, die einen repräsentativen Ausschnitt der britischen Grundversorgung widerspiegelt, bei einem

Alter von fünf Jahren zwischen 0,38 % und 0,68 %. Das entspricht wiederum einer Inzidenz von 71 bis 116 pro 100.000 Kinder. Insgesamt zeigte sich dabei eine rückläufige Inzidenz der Epilepsie bei Kindern (Meeraus 2013). Diese Spanne liegt etwas über den, in weiteren Studien aufgezeigten, Inzidenzen von Epilepsie in Industrieländern von etwa 60 bis 70 pro 100.000 Kinder (Aaberg 2017a; Forsgren 2005; Freitag 2001).

Tabelle 3-2: Inzidenz der Epilepsie bei Kindern und Jugendlichen aus verschiedenen Quellen

| Quelle        | Land            | Methodik / Stichprobe                                                                                                                                                                     | Jahresinzidenz in 1/100.000 |
|---------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Aaberg 2017a  | Norwegen        | Norwegische Mutter-Kind-Kohortenstudie                                                                                                                                                    | 70<br>(0 bis 10 Jahre)      |
| Camfield 2015 | Industrieländer | Aufarbeitung der Fachliteratur mit Fokus auf systematischer Übersichtsliteratur                                                                                                           | 33 bis 82                   |
| Forsgren 2005 | Europa          | Aufarbeitung der Fachliteratur mit Fokus auf systematischer Übersichtsliteratur                                                                                                           | 70                          |
| Freitag 2001  | Deutschland     | Prospektive Studie von neu diagnostizierten Epilepsiepatienten im Alter von einem Monat bis 15 Jahren                                                                                     | 60                          |
| Meeraus 2013  | UK              | Geburten-Kohortenstudie unter Verwendung von Primärversorgungsdaten aus dem Health Improvement Network, das eine repräsentative Stichprobe der britischen Bevölkerung von ca. 5 % umfasst | 71 bis 116                  |

### Anfallsarten

In der europäischen Übersichtsarbeit von Forsgren et al. lag der Anteil von Kindern mit fokalen Anfällen bei 42 % bis 60 %. Für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle wurde ein Anteil von 30 % bis 58 % ermittelt (Forsgren 2005). Aaberg et al. ermittelten in ihrer Übersichtsarbeit gemäß ILAE 1981 einen Anteil fokaler Anfälle von 69 %. Generalisierte Anfälle traten bei 43 % der Kinder auf (Aaberg 2017b). Wie bereits in Abschnitt 3.2.1 dargestellt, hängt die Klassifizierung eines Anfalls stark von der Genauigkeit der Anamnese, der Verfügbarkeit diagnostischer Methoden sowie der Altersstruktur in der Region ab. Sind weniger hochentwickelte diagnostische Verfahren verfügbar, wird gemäß der Ergebnisse von Banerjee et al. der Anteil fokaler Anfälle unterschätzt (Banerjee 2009).

Bei konservativer Berechnung ohne Berücksichtigung der nicht klassifizierbaren Anfälle ergibt sich ein Anteil von 42 % bis 69 % für fokale Anfälle bzw. Epilepsien. Für primär generalisierte Epilepsien wird ein Anteil von 30 % bis 58 % für die weiteren Betrachtungen herangezogen (Aaberg 2017b; Forsgren 2005).

Durch die Addition der aus den jeweiligen Obergrenzen resultierenden Patientenzahl für fokale (69 %) und primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle (58 %) kommt es zu einer Doppelzählung eines nicht zu vernachlässigenden Anteils von Patienten mit Epilepsie in der Zielpopulation. Um dem entgegenzuwirken, wurde eine Harmonisierung der beiden Obergrenzen vorgenommen, sodass die Addition der beiden Obergrenzen für fokale und primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle 100 % und somit die Obergrenze der Patienten mit Epilepsie in der Zielpopulation nicht übersteigt.

Hierfür wurde der Mittelwert der jeweiligen Spannbreiten sowohl für den Anteil von Patienten mit fokaler Epilepsie als auch für den Anteil der Patienten mit primär generalisierter Epilepsie gebildet. Daraus ergibt sich ein Anteil von Patienten mit fokaler Epilepsie von 42 % bis 55,5 %. Für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle ergibt sich somit ein Anteil von 30 % bis 44,5 %:

- Mittelwert aus Unter- und Obergrenze für fokale Anfälle:  
 $(0,69 + 0,42) / 2 = 55,5 \%$   
- daraus resultiert ein Anteil von Patienten mit fokaler Epilepsie von: 42 % bis 55,5 %
- Obergrenze für primär generalisierte Anfälle:  
 $1,00 - 55,5 = 44,5 \%$   
- daraus resultiert ein Anteil von Patienten mit primär generalisierter Epilepsie von:  
30 % bis 44,5 %

Anhand der besten verfügbaren epidemiologischen Daten lässt sich die Anzahl der Patienten im Alter von vier bis 11 Jahren für Perampanel in Deutschland wie folgt abschätzen:

Tabelle 3-3: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation – Teilpopulation C1 (POS)

| Population                                                                | Anzahl            | Quellen                       |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------|
| Gesamtbevölkerung D (2019)                                                | 83.166.711        | (DeStatis 2020)               |
| Bevölkerung $\geq 4$ Jahre und $< 12$ Jahre D (2019)                      | 5.993.152         | (DeStatis 2020)               |
| - davon Patienten mit Epilepsie (zwischen 3,2/1.000 und 5,5/1.000)        | 19.178 bis 32.962 | (Camfield 2015)               |
| - davon mit fokaler Epilepsie (42 % bis 55,5 %)                           | 8.055 bis 18.294  | (Aaberg 2017b; Forsgren 2005) |
| - davon mit einer Zusatztherapie behandelt (41,7 %)                       | 3.359 bis 7.629   | (Hamer 2012)                  |
| - davon GKV-Versicherte (87,84 % in 2020)                                 | 2.950 bis 6.701   | (BMG 2020; DeStatis 2020)     |
| D: Deutschland; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; POS: Fokale Anfälle |                   |                               |

Die Datengrundlage für die Bevölkerungszahlen Deutschlands stellen die aktuellen Angaben des Statistischen Bundesamtes (DeStatis) dar. Zum Stichtag 31.12.2019 wird darin eine Bevölkerungsanzahl von 83.166.711 angegeben (DeStatis 2020). Anhand der Aufschlüsselung der Bevölkerungszahlen nach Alter wurde die Gesamtzahl der Bevölkerungsgruppe der Vier- bis 11-Jährigen ermittelt. Daraus ergeben sich für die Bevölkerungsgruppe der Vier- bis 11-Jährigen 5.993.152 Personen (DeStatis 2020).

Aus den in Tabelle 3-1 angegebenen Daten zur Prävalenz von Epilepsie bei Kindern ergibt sich unter Berücksichtigung der Schätzung von Camfield und Camfield eine Spanne von 3,2 bis 5,5 pro 1.000 Kinder (Camfield 2015). Aus diesen Werten ergibt sich eine Spanne von 19.178 bis 32.962 Epilepsiepatienten im Alter von vier bis 11 Jahren (Camfield 2015; DeStatis 2020). Gemäß der Fachliteratur kann nach Harmonisierung der Obergrenzen bei 42 % bis 55,5 % dieser Patienten (8.055 bis 18.294) ein fokaler Ursprung der Erkrankung angenommen werden (Aaberg 2017b; Forsgren 2005).

Zur Berechnung des Anteils der Epilepsiepatienten, die mit einer Zusatztherapie behandelt werden, wurde eine Studie von Hamer et al. herangezogen. Gemäß den publizierten Daten werden 41,7 % der Epilepsiepatienten unter 18 Jahren mit einer Zusatztherapie behandelt (3.359 bis 7.629) (Hamer 2012).

Auf Basis der deutschen Gesamtbevölkerung im Jahr 2019 von 83.166.711 und einer Anzahl der in der GKV-Versicherten von 73.053.000 ergibt sich ein GKV-Versichertenanteil von 87,84 % (BMG 2020; DeStatis 2020). Demzufolge ist für das neue AWG von Perampanel als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab vier Jahren und als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen

bei Patienten ab sieben Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE) eine GKV-Zielpopulation von 2.950 bis 6.701 Patienten zu erwarten.

Tabelle 3-4 stellt die äquivalenten Rechenschritte zur Ermittlung der GKV-Zielpopulation entsprechend der Indikation von Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei pädiatrischen Patienten im Alter von sieben bis 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie dar.

Tabelle 3-4: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation – Teilpopulation C2 (PGTC)

| Population                                                                                                  | Anzahl            | Quellen                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------------|
| Gesamtbevölkerung D (2019)                                                                                  | 83.166.711        | DeStatis 2020                             |
| Bevölkerung $\geq 7$ Jahre und $< 12$ Jahre D (2019)                                                        | 3.695.576         | DeStatis 2020                             |
| - davon Patienten mit Epilepsie (zwischen 3,2/1.000 und 5,5/1.000)                                          | 11.826 bis 20.326 | Camfield 2015                             |
| - davon Patienten mit idiopathisch generalisierter Epilepsie (15 % bis 20 %)                                | 1.774 bis 4.065   | Jallon 2005                               |
| - davon mit primär generalisierten Anfällen (30 % bis 44,5 %)                                               | 532 bis 1.809     | Forsgren 2005                             |
| - davon mit einer Zusatztherapie behandelt (41,7 %)                                                         | 222 bis 754       | Hamer 2012                                |
| - davon GKV-Versicherte (87,84 % in 2020)                                                                   | 195 bis 663       | BMG 2020; DeStatis 2020; Eisai GmbH 2020a |
| D: Deutschland; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PGTC: Primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle |                   |                                           |

Äquivalent zur Herleitung der Anzahl der Zielpopulation für fokale Anfälle liegt der Berechnung die Bevölkerungsanzahl zum Stichtag 31.12.2019 von 83.166.711 zugrunde. Für die Sieben- bis 11-Jährigen ergibt sich eine Bevölkerungsgruppe von 3.695.576 Personen (DeStatis 2020).

Aus den in Tabelle 3-1 angegebenen Daten zur Prävalenz von Epilepsie bei Kindern ergibt sich unter Berücksichtigung der Schätzung von Camfield und Camfield eine Spanne von 3,2 bis 5,5 pro 1.000 Kinder (Camfield 2015). Aus diesen Werten ergibt sich eine Spanne von 11.826 bis 20.326 Epilepsiepatienten im Alter von sieben bis 11 Jahren (Camfield 2015; DeStatis 2020). Gemäß der Fachliteratur kann bei 15 % bis 20 % dieser Patienten (1.774 bis 4.065) ein idiopathisch generalisierter Ursprung der Erkrankung angenommen werden (Jallon 2005). Bei 30 % bis 44,5 % (gemäß der Harmonisierung der Obergrenzen) der auftretenden Anfälle handelt es sich um primär generalisierte Anfälle (532 bis 1.809). Da sich Forsgren et al. nicht nur auf Epilepsiepatienten mit idiopathisch generalisierter Epilepsie, sondern auf

Epilepsiepatienten im Allgemeinen beziehen, ist eine Unter- bzw. Überschätzung in der Einschränkung der Patienten mit idiopathisch generalisierter Epilepsie auf Patienten mit primär generalisierten Anfällen möglich (Forsgren 2005).

Zur Berechnung des Anteils der Epilepsiepatienten, die mit einer Zusatztherapie behandelt werden, wurde eine Studie von Hamer et al. herangezogen. Gemäß den publizierten Daten werden 41,7 % der Epilepsiepatienten unter 18 Jahren mit einer Zusatztherapie behandelt (195 bis 663) (Hamer 2012).

Auf Basis der deutschen Gesamtbevölkerung im Jahr 2019 von 83.166.711 und einer Anzahl der in der GKV-Versicherten von 73.053.000 ergibt sich ein GKV-Versichertenanteil von 87,84 % (BMG 2020; DeStatis 2020). Demzufolge ist für das neue AWG von Perampanel als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab vier Jahren und als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab sieben Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE) eine GKV-Zielpopulation von 195 bis 663 Patienten zu erwarten.

*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 die Angabe von Quellen.*

Zuletzt stellten Meeraus et al. im Rahmen einer Geburten-Kohortenstudie einen Rückgang der an Epilepsie neu erkrankten Kinder fest. Demnach war die kumulierte Inzidenz für Kinder, die zwischen 2003 und 2005 geboren wurden, um 33 % geringer als die Inzidenz für Kinder, die zwischen 1994 und 1996 geboren wurden (Meeraus 2013). Die jährliche Inzidenz sank dabei zwischen 2001 und 2008 nach Adjustierung nach Alter, Geschlecht und Sozialfaktoren um 4 % (Meeraus 2013). Ein leichter Rückgang der Inzidenz für Kinder und Jugendliche wurde auch bereits in anderen Untersuchungen beobachtet (Casetta 2012; Cesnik 2013; Hauser 1993; Kotsopoulos 2002; Sander 2003; Sillanpää 2011).

Unter Einbezug der stabilen Geburtenrate ergibt sich daraus eine leicht sinkende Prävalenz und Inzidenz der Epilepsie für Kinder und Jugendliche in Deutschland (DeStatis 2019).

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

| <b>Bezeichnung der Therapie<br/>(zu bewertendes Arzneimittel)</b> | <b>Anzahl der Patienten in<br/>der Zielpopulation<br/>(inklusive Angabe der<br/>Unsicherheit)</b> | <b>Anzahl der GKV-Patienten<br/>in der Zielpopulation<br/>(inklusive Angabe der<br/>Unsicherheit)</b> |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Perampanel<br>(Fycompa®)                                          | 3.581 bis 8.383                                                                                   | 3.145 bis 7.364                                                                                       |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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.

In Deutschland sind 73.053.000 Personen (Stand: Juli 2020) gesetzlich krankenversichert (BMG 2020). Bezogen auf die Gesamtbevölkerung entspricht dies einem GKV-Versichertenanteil von 87,84 %.

Wird dieser Anteil auf die 3.581 bis 8.383 pädiatrischen Patienten mit fokalen oder primär generalisierten Epilepsien (Berechnungsgrundlage Eisai GmbH 2020a, Tabelle 3-3 und Tabelle 3-4) übertragen, ergibt sich eine Spanne von 3.145 bis 7.364 Patienten in der Zielpopulation.

Grundsätzlich kommen im Therapieverlauf zunächst Präparate zum Einsatz, 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. Dieses Vorgehen spiegelt die Empfehlungen der DGfE wider, das im

Umkehrschluss dazu führt, dass neuere AEDs insbesondere erst bei solchen Patienten eingesetzt werden, bei denen herkömmliche AEDs nicht wirksam oder unverträglich waren (DGfE 2013).

Dem folgend ist davon auszugehen, dass die tatsächliche Anzahl der Patienten, die mit Perampanel in dem diesem Nutzendossier zugrunde liegenden AWG behandelt werden, deutlich geringer ist, als die in Tabelle 3-5 dargestellte Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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 3-6: 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                                             | Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 bis 11 Jahren                                           | Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen | 2.950 bis 6.701                 |
| Perampanel                                             | Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 bis 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE) | Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen | 195 bis 663                     |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 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 pädiatrischen Patienten in der GKV ab 4 bis 11 Jahren mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung oder Patienten ab 7 bis 11 Jahren mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE), für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen bei der Behandlung mit 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, insgesamt 3.145 bis 7.364 Patienten.

### 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. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*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/)).

Zur Bearbeitung der Abschnitte 3.2.1 bis 3.2.5 wurde eine orientierende Literaturrecherche zu einzelnen Themen (Beschreibung der Erkrankung, Therapie, therapeutischer Bedarf) durchgeführt. Eine systematische Literaturrecherche wurde nicht 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 von POS und PGTC, 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, im Speziellen für POS und PGTC bei Kindern

Die Dokumente aus der Recherche wurden von einem Reviewer hinsichtlich ihrer 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 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. Aaberg K. M., Gunnes N., Bakken I. J. et al. 2017a. *Incidence and Prevalence of Childhood Epilepsy: A Nationwide Cohort Study*. Pediatrics 139 (5), S. 1–9.
2. Aaberg K. M., Surén P., Søråas C. L. et al. 2017b. *Seizures, syndromes, and etiologies in childhood epilepsy: The International League Against Epilepsy 1981, 1989, and 2017 classifications used in a population-based cohort*. Epilepsia 58 (11), S. 1880–1891.
3. Baker G., Hargis E., Hsieh M. M. et al. 2008. *Perceived impact of epilepsy in teenagers and young adults: An international survey*. Epilepsy Behav 2008 (12), S. 395–401.
4. Banerjee P. N., Filippi D. und Allen Hauser W. 2009. *The descriptive epidemiology of epilepsy – A review*. Epilepsy research 85 (1), S. 31–45.
5. Blütters-Sawatzki R. 2006. *Onkologie*, in: Stier B., Weissenrieder N. (Hrsg.), *Jugendmedizin: Gesundheit und Gesellschaft*.
6. Brodie M. J., Barry S. J. E., Bamagous G. A. et al. 2012. *Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy*. Neurology 78 (20), S. 1548–1554.
7. Brodie M. J. und Sills G. J. 2011. *Combining antiepileptic drugs – Rational polytherapy?* Seizure 20 (5), S. 369–375.

8. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2020. *Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln* -. Verfügbar unter:  
[https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2020Bund\\_Juli\\_2020.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2020Bund_Juli_2020.pdf), abgerufen am: 29.09.2020.
9. Camfield P. und Camfield C. 2015. *Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children*. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape* 17 (2), S. 117–123.
10. Casetta I., Pugliatti M., Faggioli 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.
11. Cesnik E., Pedelini F., Faggioli R. et al. 2013. *Incidence of epilepsy in Ferrara, Italy*. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 34 (12), S. 2167–2172.
12. Cross J. H., Kluger G. und Lagae L. 2013. *Advancing the management of childhood epilepsies*. *Eur J Paediatr Neurol* 2013 (17), S. 334–347.
13. Cushner-Weinstein S., Dassoulas K., Salpekar J. A. et al. 2008. *Parenting stress and childhood epilepsy: The impact of depression, learning, and seizure-related factors*. *Epilepsy Behav* 2008 (13), S. 109–114.
14. Davis S. M., Katusic S. K., Barbaresi W. J. et al. 2010. *Epilepsy in Children with ADHD: A Population-Based Study*. *Pediatric neurology* 42 (5), S. 325–330.
15. Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V. (DGfE) 2008. *Aktuelle Epilepsiebehandlung im Kindes- und Jugendalter*. Verfügbar unter:  
<http://www.dgfe.org/home/showdoc?id,400,aid,2805.html>, abgerufen am: 16.04.2019.
16. Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V. (DGfE) 2013. *Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) für die Nutzenbewertung und den praktischen Einsatz neu zugelassener Antiepileptika (AED)*. Verfügbar unter:  
[http://www.dgfe.info/cweb2/cgi-bin-noauth/cache/VAL\\_BLOB/5037/5037/1354/Empfehlung%20Nutzenbewertung%20neue%20Antiepileptika%20DGfE%2025052013.pdf](http://www.dgfe.info/cweb2/cgi-bin-noauth/cache/VAL_BLOB/5037/5037/1354/Empfehlung%20Nutzenbewertung%20neue%20Antiepileptika%20DGfE%2025052013.pdf), abgerufen am: 09.10.2020.
17. Eisai GmbH 2020a. *Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation. Data on file*.
18. Eisai GmbH 2020b. *Fachinformation Fycompa® Filmtabletten, Wirkstoff Perampanel. Stand November 2020*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 04.12.2020.
19. Eisai GmbH 2020c. *Fachinformation Fycompa® Suspension zum Einnehmen, Wirkstoff Perampanel. Stand November 2020*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 04.12.2020.
20. Elger C. E., Berkenfeld R., Bast T. et al. 2017. *S1-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter, Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Leitlinien für*

*Diagnostik und Therapie in der Neurologie, Gültig bis: 29. April 2022. Aktuelle Neurologie 44 (09), S. 603–636.*

21. European Medicines Agency (EMA) 2010. *Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders, CHMP/EWP/566/98 Rev.2/Corr.* Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-epileptic-disorders-revision-2\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-epileptic-disorders-revision-2_en.pdf), abgerufen am: 06.10.2020.
22. Fegert J. M., Eggers C. und Resch F. 2012. *Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters*, 2. Aufl. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg.
23. 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.
24. 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.
25. Fisher R. S., van Emde Boas W., Blume W. et al. 2005. *Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE).* *Epilepsia* 46 (4), S. 470–472.
26. Food and Drug Administration (FDA) 1981. *Guidelines for the clinical evaluation of Antiepileptic Drugs (Adults and Children), Guidance for Industry.* Verfügbar unter: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071582.pdf>, abgerufen am: 06.10.2020.
27. Forsgren L., Beghi E., Öun A. et al. 2005. *The epidemiology of epilepsy in Europe – A systematic review.* *European journal of neurology* 12 (4), S. 245–253.
28. Freitag C. M., May T. W., Pfafflin 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.
29. French J. A. und Faught E. 2009. *Rational polytherapy.* *Epilepsia* 50 (Suppl. 8), S. 63–68.
30. Garcia M. E., Garcia-Morales I. und Gil-Nagel A. 2015. *Prevalence of depressive symptoms and their impact on quality of life in patients with drug-resistant focal epilepsy (IMDYVA study).* *Epilepsy research* 2015 (110), S. 157–165.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019a. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-090 Perampanel zur Behandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle.* Data on file.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019b. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-091 Perampanel zur Behandlung von fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung.* Data on file.

33. Glauser T., Shinnar S., Gloss D. et al. 2016. *Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society*. *Epilepsy currents* 16 (1), S. 48–61.
34. Greiner C. 2011. *Verteilungsvolumen – Wie sich Substanzen im Körper verteilen, Interaktionslexikon Teil 9 NeuroTransmitter 3/2011*. Verfügbar unter: [http://www.unimedizin-mainz.de/fileadmin/kliniken/ps/Dokumente/Klinische\\_Pharmazie/verteilungsvol.pdf](http://www.unimedizin-mainz.de/fileadmin/kliniken/ps/Dokumente/Klinische_Pharmazie/verteilungsvol.pdf), abgerufen am: 06.10.2020.
35. Hacke W. 2010. *Neurologie*, 13. Aufl. Springer-Verlag, Heidelberg, S. 842.
36. Hahn A. und Langner C. 2018. *Epilepsien bei Jugendlichen, Kapitel 16*, in: Stier B., Weissenrieder N., Schwab K. (Hrsg.), *Jugendmedizin*. S. 195–203. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg.
37. 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.
38. 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.
39. International League Against Epilepsy (ILAE) 1981. *Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures, From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy*. *Epilepsia* 1981 (22), S. 489–501.
40. International League Against Epilepsy (ILAE) 1989. *Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes, Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy*. *Epilepsia* 30 (4), S. 389–399.
41. Jallon P. und Latour P. 2005. *Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies*. *Epilepsia* 46 (Suppl. 9), S. 10–14.
42. Kotsopoulos I., Krom M. de, Kessels F. et al. 2005. *Incidence of epilepsy and predictive factors of epileptic and non-epileptic seizures*. *Seizure* 14 (3), S. 175–182.
43. Kotsopoulos I. A. W., van Merode T., Kessels F. G. H. et al. 2002. *Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures*. *Epilepsia* 43 (11), S. 1402–1409.
44. Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A. T. et al. 2010. *Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies*. *Epilepsia* 51 (6), S. 1069–1077.
45. Kwan P. und Sander J. W. 2004. *The natural history of epilepsy: an epidemiological view*. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 75 (10), S. 1376–1381.
46. May T. W., Pfafflin M. und Cramer J. A. 2001. *Psychometric Properties of the German Translation of the QOLIE-31*. *Epilepsy & behavior : E&B* 2001 (2), S. 106–114.

47. Meeraus W. H., Petersen I., Chin R. F. et al. 2013. *Childhood epilepsy recorded in primary care in the UK*. Archives of disease in childhood 98 (3), S. 195–202.
48. Modi A. C. 2009. *The impact of a new pediatric epilepsy diagnosis on parents: parenting stress and activity patterns*. Epilepsy Behav 14 (1), S. 237–242.
49. Morrell M. 2002. *Epilepsy in women*. Am Fam Physician 66 (8), S. 1489–1494.
50. Mula M. und Cock H. R. 2015. *More than seizures: improving the lives of people with refractory epilepsy*. European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies 22 (1), S. 24–30.
51. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2018. *Epilepsies: diagnosis and management (CG137)*. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137>, abgerufen am: 06.10.2020.
52. 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.
53. Perucca E. 1995. *Pharmacological problems in the management of epilepsy in children*. Seizure 4 (2), S. 139–143.
54. Sander J. W. 2003. *The epidemiology of epilepsy revisited*. Current opinion in neurology 16 (2), S. 165–170.
55. 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.
56. Schiller Y. und Najjar Y. 2008. *Quantifying the response to antiepileptic drugs: Effect of past treatment history*. Neurology 70 (1), S. 54–65.
57. Siemes H. 2009. *Leitlinien der Diagnostik und Therapie der Epilepsien im Kindesalter (5a)*. Verfügbar unter: <http://www.dgfe.org/home/showdoc,id,400,aid,70.html>, abgerufen am: 06.10.2020.
58. Sillanpää M., Lastunen S., Helenius H. et al. 2011. *Regional differences and secular trends in the incidence of epilepsy in Finland: A nationwide 23-year registry study*. Epilepsia 52 (10), S. 1857–1867.
59. Sillanpää M. und Schmidt D. 2006. *Natural history of treated childhood-onset epilepsy: prospective, long-term population-based study*. Brain : a journal of neurology 129 (Pt 3), S. 617–624.
60. Smith M. L., Elliott I. M. und Lach L. 2002. *Cognitive skills in children with intractable epilepsy: Comparison of surgical and nonsurgical candidates*. Epilepsia 43 (6), S. 631–637.
61. Sperling M. R. 2004. *The consequences of uncontrolled epilepsy*. CNS spectrums 9 (2), S. 98-101, 106-9.

62. St. Louis E. K. 2009. *Truly “Rational” Polytherapy: Maximizing Efficacy and Minimizing Drug Interactions, Drug Load, and Adverse Effects*. *Current Neuropharmacology* 2009 (7), S. 96–105.
63. Statistisches Bundesamt (DeStatis) 2019. *Geburten. Data on File*.
64. Statistisches Bundesamt (DeStatis) 2020. *Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre, Code 12411-0005*. Verfügbar unter: <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>, abgerufen am: 29.09.2020.
65. 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.
66. Villanueva V., Girón J. M., Martín J. et al. 2013. *Quality of life and economic impact of refractory epilepsy in Spain: The ESPERA study*. *Neurologia (Barcelona, Spain)* 28 (4), S. 195–204.
67. Werhahn K. J. 2009. *Altersepilepsie [Epilepsy in the elderly]*. *Deutsches Arzteblatt international* 106 (9), S. 135–142.
68. Wiebe S. 2006. *Burden of intractable epilepsy*. *Advances in neurology* 97 (n.a.), S. 1–4.
69. World Health Organization (WHO) 2019. *Epilepsy, Key facts*. Verfügbar unter: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/index.html>, abgerufen am: 06.10.2020.

### 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 mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

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 3-7 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 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Teilpopulation C1 (POS)

| 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) |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>                                                    |                                                                                                                                                        |                                               |                                                        |                                                       |
| Perampanel (Fycompa®)                                                                  | Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 bis 11 Jahren                                        | Kontinuierlich, einmal täglich oral           | 365                                                    | 365 Tage                                              |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>                                                 |                                                                                                                                                        |                                               |                                                        |                                                       |
| Brivaracetam                                                                           | Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie           | Kontinuierlich, zweimal täglich oral          | 365                                                    | 365 Tage                                              |
| Eslicarbazepinacetat                                                                   | Begleittherapie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 6 Jahren mit partiellen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung | Kontinuierlich, einmal täglich oral           | 365                                                    | 365 Tage                                              |
| Gabapentin                                                                             | Zusatztherapie bei Erwachsenen und Kindern von 6 Jahren und älter mit partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung                       | Kontinuierlich, dreimal täglich oral          | 365                                                    | 365 Tage                                              |
| Lacosamid                                                                              | Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie           | Kontinuierlich, zweimal täglich oral          | 365                                                    | 365 Tage                                              |
| Lamotrigin                                                                             | Zusatztherapie bei partiellen und generalisierten Anfällen einschließlich tonisch-klonischer Anfälle                                                   | Kontinuierlich, ein- bis zweimal täglich oral | 365                                                    | 365 Tage                                              |

| 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) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Levetiracetam                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Zusatzbehandlung partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat mit Epilepsie                                | Kontinuierlich, zweimal täglich oral | 365                                                    | 365 Tage                                              |
| Oxcarbazepin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Zur Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Zur Monotherapie oder Kombinationstherapie von Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren | Kontinuierlich, zweimal täglich oral | 365                                                    | 365 Tage                                              |
| Topiramat                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Zusatztherapie bei Kindern ab 2 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung oder primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen | Kontinuierlich, zweimal täglich oral | 365                                                    | 365 Tage                                              |
| Zonisamid                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Zusatztherapie für die Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren                                       | Kontinuierlich, einmal täglich oral  | 365                                                    | 365 Tage                                              |
| 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 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

### Teilpopulation C1 (POS)

Die Angaben in Tabelle 3-7 basieren auf den Fachinformationen von Perampanel (Eisai GmbH 2020a, 2020b), Brivaracetam (UCB 2018a, 2018b), Eslicarbazepinacetat (Bial 2018a, 2018b), Gabapentin (ALIUD Pharma GmbH 2017; Infectopharm Arzneimittel und Consilium GmbH 2019; Pfizer 2018; Wörwag Pharma GmbH & Co. KG 2017), Lacosamid (UCB 2018e, 2018f), Lamotrigin (Aristo Pharma GmbH 2018; Aurobindo Pharma GmbH 2018; axcount Generika GmbH 2019; GSK 2018), Levetiracetam (AAA-Pharma GmbH 2014; UCB 2018c, 2018d), Oxcarbazepin (Hexal AG 2018; neuraxpharm Arzneimittel GmbH 2019; Novartis 2018), Topiramat (Janssen-Cilag 2017) und Zonisamid (Eisai GmbH 2018; neuraxpharm Arzneimittel GmbH 2017).

Die kontinuierliche Behandlung erfolgt basierend auf der einmal täglichen oralen Einnahme von Perampanel, Eslicarbazepinacetat und Zonisamid; der ein- bis zweimal täglichen oralen Einnahme von Lamotrigin, beziehungsweise der zweimal täglichen oralen Einnahme von Brivaracetam, Lacosamid, Levetiracetam, Oxcarbazepin und Topiramat sowie der dreimal täglichen oralen Einnahme von Gabapentin.

Bei den Angaben und Berechnungen des vorliegenden Dossiers wird für das zu bewertende Arzneimittel sowie für alle betrachteten AEDs der ZVT eine Behandlungsdauer von einem Jahr zugrunde gelegt.

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

Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Teilpopulation C2 (PGTC)

| Bezeichnung der Therapie<br>(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) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                            |                                               |                                                        |                                                       |
| Perampanel (Fycompa®)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 bis 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE)                                  | Kontinuierlich, einmal täglich oral           | 365                                                    | 365 Tage                                              |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                            |                                               |                                                        |                                                       |
| Lamotrigin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Zusatztherapie bei partiellen und generalisierten Anfällen einschließlich tonisch-klonischer Anfälle (2 bis 12 Jahre)                                                                      | Kontinuierlich, ein- bis zweimal täglich oral | 365                                                    | 365 Tage                                              |
| Topiramat                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Zusatztherapie bei Kindern ab 2 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung oder primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen | Kontinuierlich, zweimal täglich oral          | 365                                                    | 365 Tage                                              |
| 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 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

**Teilpopulation C2 (PGTC)**

Die Angaben in Tabelle 3-8 basieren auf den Fachinformationen von Perampanel (Eisai GmbH 2020a, 2020b), Lamotrigin (Aristo Pharma GmbH 2018; Aurobindo Pharma GmbH 2018; axcount Generika GmbH 2019; GSK 2018), Topiramat (Janssen-Cilag 2017). Die kontinuierliche Behandlung erfolgt basierend auf der einmal täglichen oralen Einnahme von Perampanel, beziehungsweise der ein- bis zweimal täglichen oralen Einnahme von Lamotrigin sowie der zweimal täglichen oralen Einnahme von Topiramat.

Bei den Angaben und Berechnungen des vorliegenden Dokuments wird für das zu bewertende Arzneimittel sowie für alle betrachteten AEDs der ZVT eine jährliche Behandlungsdauer zugrunde gelegt.

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 und Tabelle 3-10 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 3-7 und Tabelle 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Teilpopulation C1 (POS)

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel, zweckmäßige<br>Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw.<br>Patientengruppe                                                                                           | Behandlungs-<br>modus                | Behandlungstage<br>pro Patient pro<br>Jahr<br>(ggf. Spanne) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>                                                             |                                                                                                                                              |                                      |                                                             |
| Perampanel (Fycompa®)                                                                           | Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 bis 11 Jahren                              | Kontinuierlich, einmal täglich oral  | 365 Tage                                                    |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>                                                          |                                                                                                                                              |                                      |                                                             |
| Brivaracetam                                                                                    | Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie | Kontinuierlich, zweimal täglich oral | 365 Tage                                                    |

| <b>Bezeichnung der Therapie<br/>(zu bewertendes<br/>Arzneimittel, zweckmäßige<br/>Vergleichstherapie)</b>                                                                                                                                                                                                                                     | <b>Bezeichnung der Population bzw.<br/>Patientengruppe</b>                                                                                                                                  | <b>Behandlungs-<br/>modus</b>                 | <b>Behandlungstage<br/>pro Patient pro<br/>Jahr<br/>(ggf. Spanne)</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Eslicarbazepinacetat                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Begleittherapie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 6 Jahren mit partiellen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung                                      | Kontinuierlich, einmal täglich oral           | 365 Tage                                                              |
| Gabapentin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Zusatztherapie bei Erwachsenen und Kindern von 6 Jahren und älter mit partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung                                                            | Kontinuierlich, dreimal täglich oral          | 365 Tage                                                              |
| Lacosamid                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie                                                | Kontinuierlich, zweimal täglich oral          | 365 Tage                                                              |
| Lamotrigin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Zusatztherapie bei partiellen und generalisierten Anfällen einschließlich tonisch-klonischer Anfälle (2 bis 12 Jahre)                                                                       | Kontinuierlich, ein- bis zweimal täglich oral | 365 Tage                                                              |
| Levetiracetam                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Zusatzbehandlung partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat mit Epilepsie                                 | Kontinuierlich, zweimal täglich oral          | 365 Tage                                                              |
| Oxcarbazepin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Zur Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Zur Monotherapie oder Kombinationstherapie von Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren  | Kontinuierlich, zweimal täglich oral          | 365 Tage                                                              |
| Topiramat                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Zusatztherapie bei Kindern ab 2 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung oder primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. | Kontinuierlich, zweimal täglich oral          | 365 Tage                                                              |
| Zonisamid                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Zusatztherapie für die Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren                                        | Kontinuierlich, einmal täglich oral           | 365 Tage                                                              |
| <i>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.</i> |                                                                                                                                                                                             |                                               |                                                                       |

**Teilpopulation C1 (POS)**

Die Wirkstoffe Perampanel, Brivaracetam, Eslicarbazepinacetat, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Topiramat und Zonisamid werden kontinuierlich an 365 Tagen pro Jahr eingenommen (AAA-Pharma GmbH 2014; ALIUD Pharma GmbH 2017; Bial 2018a, 2018b; Eisai GmbH 2018, 2020a, 2020b; Hexal AG 2018; Infectopharm Arzneimittel und Consilium GmbH 2019; Janssen-Cilag 2017; neuraxpharm Arzneimittel GmbH 2017, 2019; Novartis 2018; Pfizer 2018; UCB 2018a, 2018b, 2018c, 2018d, 2018e, 2018f; Wörwag Pharma GmbH & Co. KG 2017).

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Teilpopulation C2 (PGTC)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)                                                                                                                                                                                                                                                        | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe                                                                                                                                            | Behandlungsmodus                              | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                            |                                               |                                                    |
| Perampanel (Fycompa®)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 bis 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE)                                  | Kontinuierlich, einmal täglich oral           | 365 Tage                                           |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                            |                                               |                                                    |
| Lamotrigin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Zusatztherapie bei partiellen und generalisierten Anfällen einschließlich tonisch-klonischer Anfälle (2 bis 12 Jahre)                                                                      | Kontinuierlich, ein- bis zweimal täglich oral | 365 Tage                                           |
| Topiramat                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Zusatztherapie bei Kindern ab 2 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung oder primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen | Kontinuierlich, zweimal täglich oral          | 365 Tage                                           |
| <i>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.</i> |                                                                                                                                                                                            |                                               |                                                    |

**Teilpopulation C2 (PGTC)**

Die Wirkstoffe Perampanel, Lamotrigin und Topiramat werden kontinuierlich an 365 Tagen pro Jahr eingenommen (Aristo Pharma GmbH 2018; Aurobindo Pharma GmbH 2018; axcount Generika GmbH 2019; Eisai GmbH 2020a, 2020b; GSK 2018; Janssen-Cilag 2017).

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 und Tabelle 3-12 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Teilpopulation C1 (POS)

| 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)                        | Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)<br>(gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>                                                    |                                                                                                                                                        |                                                    |                                                         |                                                                                                                                                                                                         |
| Perampanel (Fycompa®)                                                                  | Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 bis 11 Jahren                                        | 365 Tage                                           | Täglich:<br>1 x 4 mg<br>bis<br>1 x 8 mg                 | 4 mg x 365 = 1,46 g<br>8 mg x 365 = 2,92 g<br><br><b>1,46 g bis 2,92 g</b>                                                                                                                              |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>                                                 |                                                                                                                                                        |                                                    |                                                         |                                                                                                                                                                                                         |
| Brivaracetam                                                                           | Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie           | 365 Tage                                           | Täglich:<br>2 x 1 mg/kg/Tag                             | 2 mg x 18,5 kg x 365 = 13,51 g<br>2 mg x 42,1 kg x 365 = 30,73 g<br><br><b>13,51 g bis 30,73 g</b>                                                                                                      |
| Eslicarbazepinacetat                                                                   | Begleittherapie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 6 Jahren mit partiellen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung | 365 Tage                                           | Täglich:<br>1 x 10 mg/kg/Tag<br>bis<br>1 x 1.200 mg/Tag | 10 mg x 23,6 kg x 365 = 86,14 g<br>10 mg x 42,1 kg x 365 = 153,67 g<br>1.200 mg x 365 = 438,00 g<br><br><b>86,14 g bis 438,00 g</b>                                                                     |

| <b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b> | <b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>                                                                                       | <b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b> | <b>Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)</b>                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)<br/>(gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)</b>                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gabapentin                                                                                    | Zusatztherapie bei Erwachsenen und Kindern von 6 Jahren und älter mit partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung             | 365 Tage                                                  | Täglich:<br>3 x 8,33 mg/kg/Tag<br>bis<br>3 x<br>11,67 mg/kg/Tag                                                                                                                                                                                                                           | $25 \text{ mg} \times 23,6 \text{ kg} \times 365 = 215,35 \text{ g}$<br>$25 \text{ mg} \times 42,1 \text{ kg} \times 365 = 384,16 \text{ g}$<br>$35 \text{ mg} \times 23,6 \text{ kg} \times 365 = 301,49 \text{ g}$<br>$35 \text{ mg} \times 42,1 \text{ kg} \times 365 = 537,83 \text{ g}$<br><b>215,35 g bis 537,83 g</b>                                                                                 |
| Lacosamid                                                                                     | Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie | 365 Tage                                                  | Täglich:<br>Körpergewicht $\leq 20 \text{ kg}$ :<br>1 x 4 mg/kg/Tag<br>bis 2 x 6 mg/kg/Tag<br><br>(Körpergewicht 20 bis $\leq 30 \text{ kg}$ :<br>2 x 4 mg/kg/Tag<br>bis<br>2 x 5 mg/kg/Tag)<br><br>Körpergewicht 30 bis $\leq 50 \text{ kg}$ :<br>1 x 4 mg/kg/Tag<br>bis 2 x 4 mg/kg/Tag | Körpergewicht $\leq 20 \text{ kg}$ :<br>$4 \text{ mg} \times 18,5 \text{ kg} \times 365 = 27,01 \text{ g}$<br>$12 \text{ mg} \times 18,5 \text{ kg} \times 365 = 81,03 \text{ g}$<br>Körpergewicht 30 bis $\leq 50 \text{ kg}$ :<br>$4 \text{ mg} \times 42,1 \text{ kg} \times 365 = 61,47 \text{ g}$<br>$8 \text{ mg} \times 42,1 \text{ kg} \times 365 = 122,93 \text{ g}$<br><b>27,01 g bis 122,93 g</b> |

| 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)                                                                                                                                       | Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)<br>(gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lamotrigin                                                                             | Zusatztherapie bei partiellen und generalisierten Anfällen einschließlich tonisch-klonischer (2 bis 12 Jahre)                                                                              | 365 Tage                                           | Täglich:<br>1 x 1 mg/kg/Tag<br>bis<br>1 x 15 mg/kg/Tag<br>oder<br><br>Täglich:<br>2 x 0,5 mg/kg/Tag<br>bis<br>2 x 200 mg/Tag<br><br>Maximale Tagesdosis:<br>400 mg/Tag | 1 mg x 18,5 kg x 365 = 6,75 g<br>1 mg x 42,1 kg x 365 = 15,37 g<br>15 mg x 18,5 kg x 365 = 101,29 g<br><u>42,1 kg</u> : 400 mg x 365 = 146,00 g<br><br><b>6,75 g bis 146,00 g</b>                       |
| Levetiracetam                                                                          | Zusatzbehandlung partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat mit Epilepsie                                | 365 Tage                                           | Täglich:<br>2 x 12,5 mg/kg/Tag<br>bis<br>2 x 750 mg/Tag                                                                                                                | 25 mg x 18,5 kg x 365 = 168,81 g<br>500 mg x 365 = 182,50 g<br>50 mg x 18,5 kg x 365 = 337,63 g<br>1.500 mg x 365 = 547,50 g<br><br><b>168,81 g bis 547,50 g</b>                                        |
| Oxcarbazepin                                                                           | Zur Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Zur Monotherapie oder Kombinationstherapie von Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren | 365 Tage                                           | Täglich:<br>2 x 15 mg/kg/Tag<br>bis<br>2 x 23 mg/kg/Tag                                                                                                                | 30 mg x 23,6 kg x 365 = 258,42 g<br>30 mg x 42,1 kg x 365 = 461,00 g<br>46 mg x 23,6 kg x 365 = 396,24 g<br>46 mg x 42,1 kg x 365 = 706,86 g<br><br><b>258,42 g bis 706,86 g</b>                        |

| 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)                          | Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)<br>(gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Topiramat                                                                              | Zusatztherapie bei Kindern ab 2 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung oder primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen | 365 Tage                                           | Täglich:<br>2 x 2,5 mg/kg/Tag<br>bis<br>2 x 4,5 mg/kg/Tag | $5 \text{ mg} \times 18,5 \text{ kg} \times 365 = 33,76 \text{ g}$<br>$5 \text{ mg} \times 42,1 \text{ kg} \times 365 = 76,83 \text{ g}$<br>$9 \text{ mg} \times 18,5 \text{ kg} \times 365 = 60,77 \text{ g}$<br>$9 \text{ mg} \times 42,1 \text{ kg} \times 365 = 138,30 \text{ g}$<br><br><b>33,76 g bis 138,30 g</b> |
| Zonisamid                                                                              | Zusatztherapie für die Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren                                       | 365 Tage                                           | Täglich:<br>1 x 6 mg/kg/Tag<br>bis<br>1 x 8 mg/kg/Tag     | $6 \text{ mg} \times 23,6 \text{ kg} \times 365 = 51,68 \text{ g}$<br>$6 \text{ mg} \times 42,1 \text{ kg} \times 365 = 92,20 \text{ g}$<br>$8 \text{ mg} \times 23,6 \text{ kg} \times 365 = 68,91 \text{ g}$<br>$8 \text{ mg} \times 42,1 \text{ kg} \times 365 = 122,93 \text{ g}$<br><br><b>51,68 g bis 122,93 g</b> |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 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).

### Teilpopulation C1 (POS)

Basis für den Jahresverbrauch pro Patienten waren die Angaben zur Dosierung in den aktuell gültigen Fachinformationen der zu berücksichtigenden Arzneimittel und die aus der angenommenen Behandlungsdauer abgeleiteten Behandlungstage pro Patienten und Jahr (AAA-Pharma GmbH 2014; ALIUD Pharma GmbH 2017; Bial 2018a, 2018b; Eisai GmbH 2018, 2020a, 2020b; Hexal AG 2018; Infectopharm Arzneimittel und Consilium GmbH 2019; Janssen-Cilag 2017; neuraxpharm Arzneimittel GmbH 2017, 2019; Novartis 2018; Pfizer 2018; UCB 2018a, 2018b, 2018c, 2018d, 2018e, 2018f; Wörwag Pharma GmbH & Co. KG 2017).

Die Jahrestherapiekosten in Tabelle 3-21 werden auf Grundlage des Jahresverbrauchs pro Patient und einer täglichen Einnahme berechnet.

Für Brivaracetam, Eslicarbazepinacetat, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Topiramat und Zonisamid, welche individuell entsprechend dem Körpergewicht dosiert werden, wurde das durchschnittliche Körpergewicht für Kinder ab 4 Jahren bis 11 Jahren in Deutschland den Daten des Informationssystems der Gesundheitsberichterstattung des Bundes entnommen (GBE 2020). Danach beträgt das durchschnittliche Körpergewicht eines 4-jährigen Kindes 18,5 kg und das Gewicht eines 11-Jährigen 42,1 kg. Im Fall der Zulassung einzelner Wirkstoffe ab 4 bzw. 6 Jahren erfolgte die Berechnung analog auf Grundlage des durchschnittlichen Körpergewichtes in diesem Alter, dem folgend 18,5 kg bzw. 23,6 kg. Die Annahme eines einheitlichen durchschnittlichen Körpergewichts folgt ebenfalls der Spruchpraxis des G-BA, zu Zwecken der Standardisierung keine Differenzierung des Körpergewichts in Abhängigkeit von der Erkrankung oder des Geschlechts zu berücksichtigen.

Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Teilpopulation C2 (PGTC)

| 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)        | Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)<br>(gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen 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 Patienten ab 7 bis 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE) | 365 Tage                                           | Täglich:<br>1 x 4 mg<br>bis<br>1 x 8 mg | 4 mg x 365 = 1,46 g<br>8 mg x 365 = 2,92 g<br><br><b>1,46 g bis 2,92 g</b>                                                                                                                              |

| 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)                                                                                                                                            | Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)<br>(gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>                                                 |                                                                                                                                                                                            |                                                    |                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                         |
| Lamotrigin                                                                             | Zusatztherapie bei partiellen und generalisierten Anfällen einschließlich tonisch-klonischer Anfälle (2 bis 12 Jahre)                                                                      | 365 Tage                                           | Täglich:<br>1 x 1 mg/kg/Tag<br>bis<br>1 x 15 mg/kg/Tag<br>oder<br><br>Täglich:<br>2 x<br>0,5 mg/kg/Tag<br>bis<br>2 x 200 mg/Tag<br><br>Maximal<br>Tagesdosis:<br>400 mg/Tag | 1 mg x 26,6 kg x 365 = 9,71 g<br>1 mg x 42,1 kg x 365 = 15,37 g<br>15 mg x 18,5 kg x 365 = 145,64,29 g<br><u>42,1 kg:</u> 400 mg x 365 = 146,00 g<br><br><b>9,71 g bis 146,00 g</b>                     |
| Topiramamat                                                                            | Zusatztherapie bei Kindern ab 2 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung oder primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen | 365 Tage                                           | Täglich:<br>2 x 2,5 mg/kg/Tag<br>bis<br>2 x 4,5 mg/kg/Tag                                                                                                                   | 5 mg x 26,6 kg x 365 = 48,55 g<br>5 mg x 42,1 kg x 365 = 76,83 g<br>9 mg x 26,6 kg x 365 = 87,38 g<br>9 mg x 42,1 kg x 365 = 138,30 g<br><br><b>48,55 g bis 138,30 g</b>                                |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 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).

### Teilpopulation C2 (PGTC)

Basis für den Jahresverbrauch pro Patienten waren die Angaben zur Dosierung in den aktuell gültigen Fachinformationen der zu berücksichtigenden Arzneimittel und die aus der angenommenen Behandlungsdauer abgeleiteten Behandlungstage pro Patienten und Jahr (Aristo Pharma GmbH 2018; Aurobindo Pharma GmbH 2018; axcount Generika GmbH 2019; Eisai GmbH 2020a, 2020b; GSK 2018; Janssen-Cilag 2017).

Die Jahrestherapiekosten in Tabelle 3-22 werden auf Grundlage des Jahresverbrauchs pro Patient und einer täglichen Einnahme berechnet.

Für Lamotrigin und Topiramat, welche individuell entsprechend dem Körpergewicht dosiert werden, wurde das durchschnittliche Körpergewicht für Kinder ab 7 Jahren bis 11 Jahren in Deutschland aus den Daten des Informationssystems der Gesundheitsberichtserstattung des Bundes entnommen (GBE 2020). Danach beträgt das durchschnittliche Körpergewicht eines 7-jährigen Kindes 26,6 kg und das Gewicht eines 11-Jährigen 42,1 kg. Die Annahme eines einheitlichen durchschnittlichen Körpergewichts folgt ebenfalls der Spruchpraxis des G-BA, zu Zwecken der Standardisierung keine Differenzierung des Körpergewichts in Abhängigkeit von der Erkrankung oder des Geschlechts zu berücksichtigen.

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

*Geben Sie in Tabelle 3-13 und Tabelle 3-14 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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Teilpopulation C1 (POS)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>                                                    |                                                                                                                                                                                                                         |                                                               |
| Perampanel (FYCOMPA <sup>®</sup> , Eisai), PZN 10709633                                | 341,53 (4 mg Perampanel Filmtabletten, 98 Stück)                                                                                                                                                                        | 320,97<br>[1,77 <sup>1</sup> ; 18,792]                        |
| Perampanel (FYCOMPA <sup>®</sup> , Eisai), PZN 10709685                                | 341,53 (8 mg Perampanel Filmtabletten, 98 Stück)                                                                                                                                                                        | 320,97<br>[1,77 <sup>1</sup> ; 18,792]                        |
| Perampanel (FYCOMPA <sup>®</sup> , Eisai), PZN 15269340                                | 82,49 (Perampanel 0,5 mg Suspension zum Einnehmen, 340 ml)                                                                                                                                                              | 76,65<br>[1,77 <sup>1</sup> ; 4,072]                          |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>                                                 |                                                                                                                                                                                                                         |                                                               |
| Brivaracetam (BRIVIACT <sup>®</sup> , UCB), PZN 12482470                               | 34,23 (Brivaracetam 10 mg Filmtabletten, 14 Stück)                                                                                                                                                                      | 31,13<br>[1,77 <sup>1</sup> ; 1,33 <sup>2</sup> ]             |
| Brivaracetam (BRIVIACT <sup>®</sup> , UCB), PZN 12482636                               | 292,35 (Brivaracetam 100 mg Filmtabletten, 168 Stück)                                                                                                                                                                   | 274,59<br>[1,77 <sup>1</sup> ; 15,99 <sup>2</sup> ]           |
| Brivaracetam (BRIVIACT <sup>®</sup> , UCB), PZN 12482642                               | 111,34 (Brivaracetam 10 mg Lösung zum Einnehmen, 300 ml)                                                                                                                                                                | 103,86<br>[1,77 <sup>1</sup> ; 5,71 <sup>2</sup> ]            |
| Eslicarbazepinacetat (ZEBINIX <sup>®</sup> , Eisai), PZN 06940477                      | 625,52 (Eslicarbazepinacetat 800 mg Tabletten, 90 Stück)                                                                                                                                                                | 588,83<br>[1,77 <sup>1</sup> ; 34,92 <sup>2</sup> ]           |
| Eslicarbazepinacetat (ZEBINIX <sup>®</sup> , Eisai), PZN 13333074                      | 113,20 (Eslicarbazepinacetat 200 mg Tabletten, 60 Stück)                                                                                                                                                                | 105,61<br>[1,77 <sup>1</sup> ; 5,82 <sup>2</sup> ]            |
| Eslicarbazepinacetat (ZEBINIX <sup>®</sup> , Eisai), PZN 13889802                      | 104,68 (Eslicarbazepinacetat 50 mg Suspension zum Einnehmen, 200 ml)                                                                                                                                                    | 97,58<br>[1,77 <sup>1</sup> ; 5,33 <sup>2</sup> ]             |
| Gabapentin (Festbetrag, 400 mg Hartkapseln)                                            | 71,56 (Gabapentin 400 mg Hartkapseln, 200 Stück), FB: 66,38                                                                                                                                                             | 60,10<br>[1,77 <sup>1</sup> ; 4,51 <sup>2</sup> ]             |
| Gabapentin (Festbetrag, 100 mg Hartkapseln)                                            | 19,48 (Gabapentin 100 mg Hartkapseln, 200 Stück), FB: 23,21                                                                                                                                                             | 20,34<br>[1,77 <sup>1</sup> ; 1,01 <sup>2</sup> ]             |
| Gabapentin (GabaLiquid GeriaSan <sup>®</sup> , Infectopharm), PZN 11090897             | 180,38 (Gabapentin 300 mg Lösung zum Einnehmen, 450 ml)                                                                                                                                                                 | 159,64<br>[1,77 <sup>1</sup> ; 0,00 <sup>2</sup> ]            |
| Lacosamid (VIMPAT <sup>®</sup> , UCB), PZN 01174156                                    | 605,39 (Lacosamid 150 mg Filmtabletten, 168 Stück)                                                                                                                                                                      | 569,85<br>[1,77 <sup>1</sup> ; 33,77 <sup>2</sup> ]           |
| Lacosamid (VIMPAT <sup>®</sup> , UCB), PZN 01174185                                    | 750,83 (Lacosamid 200 mg Filmtabletten, 168 Stück)                                                                                                                                                                      | 707,03<br>[1,77 <sup>1</sup> ; 42,03 <sup>2</sup> ]           |
| Lacosamid (VIMPAT <sup>®</sup> , UCB), PZN 09391887                                    | 76,55 (Lacosamid 10 mg/ml Sirup, 200 ml)                                                                                                                                                                                | 71,04<br>[1,77 <sup>1</sup> ; 3,74 <sup>2</sup> ]             |
| Lamotrigin (Festbetrag, 25 mg Tabletten)                                               | 18,75 (Lamotrigin 25 mg Tabletten, 200 Stück), FB: 18,75                                                                                                                                                                | 16,33<br>[1,77 <sup>1</sup> ; 0,65 <sup>2</sup> ]             |
| Lamotrigin (Festbetrag, 200 mg Tabletten)                                              | 39,38 (Lamotrigin 200 mg Tabletten, 100 Stück), FB: 38,99                                                                                                                                                               | 34,93<br>[1,77 <sup>1</sup> ; 2,29 <sup>2</sup> ]             |

| <b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>                                               | <b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b> | <b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Lamotrigin (Festbetrag, 2 mg Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen)                                                       | 10,79 (Lamotrigin 2 mg Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, 30 Stück), FB: 10,79                                                                                                                           | 9,02<br>[1,77 <sup>1</sup> ; 0,00 <sup>2</sup> ]                     |
| Lamotrigin (Festbetrag, 5 mg Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen)                                                       | 11,01 (Lamotrigin 5 mg Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, 60 Stück), FB: 11,01                                                                                                                           | 9,22<br>[1,77 <sup>1</sup> ; 0,02 <sup>2</sup> ]                     |
| Lamotrigin (Festbetrag, 200 mg Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen)                                                     | 20,89 (Lamotrigin 200 mg Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, 50 Stück), FB: 20,89                                                                                                                         | 18,30<br>[1,77 <sup>1</sup> ; 0,82 <sup>2</sup> ]                    |
| Levetiracetam (Festbetrag, 100 mg Lösung, 300 ml)                                                                                           | 151,59 (Levetiracetam 100 mg Lösung, 300 ml), FB: 85,31                                                                                                                                                                        | 77,49<br>[1,77 <sup>1</sup> ; 6,05 <sup>2</sup> ]                    |
| Levetiracetam (Festbetrag, 250 mg Filmtabletten)                                                                                            | 204,94 (Levetiracetam 250 mg Filmtabletten, 200 Stück), FB: 33,34                                                                                                                                                              | 29,74<br>[1,77 <sup>1</sup> ; 1,83 <sup>2</sup> ]                    |
| Levetiracetam (Festbetrag, 750 mg Filmtabletten)                                                                                            | 87,17 (Levetiracetam 750 mg Filmtabletten, 200 Stück), FB: 87,17                                                                                                                                                               | 79,20<br>[1,77 <sup>1</sup> ; 6,20 <sup>2</sup> ]                    |
| Oxcarbazepin (Oxcarbazepin-neuraxpharm® Neuraxpharm), PZN 09519465                                                                          | 50,83 (Oxcarbazepin 150 mg Filmtabletten, 200 Stück)                                                                                                                                                                           | 37,71<br>[1,77 <sup>1</sup> ; 0,00 <sup>2</sup> ]                    |
| Oxcarbazepin (Oxcarbazepin-neuraxpharm® Neuraxpharm), PZN 09519502                                                                          | 89,54 (Oxcarbazepin 300 mg Filmtabletten, 200 Stück)                                                                                                                                                                           | 74,15<br>[1,77 <sup>1</sup> ; 0,00 <sup>2</sup> ]                    |
| Oxcarbazepin (Oxcarbazepin HEXAL®, Hexal), PZN 09338812                                                                                     | 49,49 (Oxcarbazepin 60 mg Suspension zum Einnehmen, 250 ml)                                                                                                                                                                    | 42,69<br>[1,77 <sup>1</sup> ; 5,03 <sup>2</sup> ]                    |
| Oxcarbazepin (Oxcarbazepin-neuraxpharm®, Neuraxpharm), PZN 09519548                                                                         | 167,26 (Oxcarbazepin 600 mg Filmtabletten, 200 Stück)                                                                                                                                                                          | 147,30<br>[1,77 <sup>1</sup> ; 0,00 <sup>2</sup> ]                   |
| Topiramat (Festbetrag, 200 mg Filmtabletten)                                                                                                | 260,81 (Topiramat 200 mg Filmtabletten, 200 Stück), FB: 260,81                                                                                                                                                                 | 238,75<br>[1,77 <sup>1</sup> ; 20,29 <sup>2</sup> ]                  |
| Topiramat (Festbetrag, 50 mg Filmtabletten)                                                                                                 | 81,29 (Topiramat 50 mg Filmtabletten, 200 Stück), FB: 81,29                                                                                                                                                                    | 73,80<br>[1,77 <sup>1</sup> ; 5,72 <sup>2</sup> ]                    |
| Zonisamid (Festbetrag, 100 mg Hartkapseln)                                                                                                  | 307,32 (Zonisamid 100 mg Hartkapseln, 196 Stück), FB: 307,32                                                                                                                                                                   | 281,49<br>[1,77 <sup>1</sup> ; 24,06 <sup>2</sup> ]                  |
| Zonisamid (Festbetrag, 50 mg Hartkapseln)                                                                                                   | 118,82 (Zonisamid 50 mg Hartkapseln, 98 Stück), FB: 118,82                                                                                                                                                                     | 108,28<br>[1,77 <sup>1</sup> ; 8,77 <sup>2</sup> ]                   |
| 1: Rabatt nach § 130 SGB V<br>2: Rabatt nach § 130a SGB V<br>FB: Festbetrag; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer |                                                                                                                                                                                                                                |                                                                      |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

**Teilpopulation C1 (POS)**

Die Angaben in Tabelle 3-13 zeigen die derzeit aktuellen Apothekenabgabepreise und beziehen sich auf die aktuell günstigsten Apothekenabgabepreis der jeweiligen Packungsgröße und Wirkstärke gemäß den Angaben in der Lauer-Taxe mit Preis- und Produktstand vom 15.09.2020 (Lauer Fischer 2020). Zwischen dem 01.07.2020 und dem 31.07.2020 wird die Mehrwertsteuerabsenkung von 19 % auf 16 % gesenkt. Von dieser temporären Anpassung sind auch Arzneimittel betroffen. Infolgedessen wird bei der Angabe des Apothekenabgabepreises und der Kosten für die GKV der aktuell geltende Mehrwertsteuersatz von 16 % berücksichtigt. Parallel- und Re-Importe wurden hierbei nicht berücksichtigt. Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten vom jeweiligen Apothekenverkaufspreis (AVP) abgezogen:

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers, 6 % für nicht festbetragsgeregelte Produkte in Kombination mit dem Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium),
- Herstellerrabatt bzw. Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (10 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) und
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 Euro für verschreibungspflichtige Präparate).

Sofern Festbeträge vorhanden sind, werden diese angegeben und für die standardisierte Kostenberechnung herangezogen. Im Einzelfall kann der AVP niedriger liegen, wie z. B. bei LAMOTRIGIN<sup>®</sup>, Aristo Pharma 200 mg Tabletten.

Bei generischen Festbetragsarzneimitteln wurde standardmäßig ausgehend vom Festbetrag neben dem Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 Euro der 10 %ige Abschlag vom Herstellerabgabepreis nach § 130a Abs. 3b SGB V abgezogen, auch wenn dieser Herstellerrabatt für manche festbetragsgeregelte Arzneimittel in der Realität entfällt.

Entsprechend der Angaben in der Dossiervorlage wurde für die Berechnung der Jahrestherapiekosten die für die GKV zweckmäßigste, wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße gewählt.

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Teilpopulation C2 (PGTC)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)                                                      | Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                         |                                                               |
| Perampanel (FYCOMPA®, Eisai), PZN 10709633                                                                                                  | 341,53 (Perampanel 4 mg Filmtabletten, 98 Stück)                                                                                                                                                                        | 320,97 [1,77 <sup>1</sup> ; 18,79 <sup>2</sup> ]              |
| Perampanel (FYCOMPA®, Eisai), PZN 10709685                                                                                                  | 341,53 (Perampanel 8 mg Filmtabletten, 98 Stück)                                                                                                                                                                        | 320,97 [1,77 <sup>1</sup> ; 18,79 <sup>2</sup> ]              |
| Perampanel (FYCOMPA®, Eisai), PZN 15269340                                                                                                  | 82,49 (Perampanel 0,5 mg Suspension zum Einnehmen, 340 ml)                                                                                                                                                              | 76,65 [1,77 <sup>1</sup> ; 4,07 <sup>2</sup> ]                |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                         |                                                               |
| Lamotrigin (Festbetrag, 25 mg Tabletten)                                                                                                    | 18,75 (Lamotrigin 25 mg Tabletten, 200 Stück), FB: 18,75                                                                                                                                                                | 16,33 [1,77 <sup>1</sup> ; 0,65 <sup>2</sup> ]                |
| Lamotrigin (Festbetrag, 200 mg Tabletten)                                                                                                   | 39,38 (Lamotrigin 200 mg Tabletten, 100 Stück), FB: 38,99                                                                                                                                                               | 34,93 [1,77 <sup>1</sup> ; 2,29 <sup>2</sup> ]                |
| Lamotrigin (Festbetrag, 2 mg Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen)                                                       | 10,79 (Lamotrigin 2 mg Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, 30 Stück), FB: 10,79                                                                                                                    | 9,02 [1,77 <sup>1</sup> ; 0,00 <sup>2</sup> ]                 |
| Lamotrigin (Festbetrag, 5 mg Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen)                                                       | 11,01 (Lamotrigin 5 mg Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, 60 Stück), FB: 11,01                                                                                                                    | 9,22 [1,77 <sup>1</sup> ; 0,02 <sup>2</sup> ]                 |
| Lamotrigin (Festbetrag, 200 mg Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen)                                                     | 20,89 (Lamotrigin 200 mg Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, 50 Stück), FB: 20,89                                                                                                                  | 18,30 [1,77 <sup>1</sup> ; 1,22 <sup>2</sup> ]                |
| Topiramamat (Festbetrag, 200 mg Filmtabletten)                                                                                              | 260,81 (Topiramamat 200 mg Filmtabletten, 200 Stück), FB: 260,81                                                                                                                                                        | 238,75 [1,77 <sup>1</sup> ; 20,29 <sup>2</sup> ]              |
| Topiramamat (Festbetrag, 50 mg Filmtabletten)                                                                                               | 81,29 (Topiramamat 50 mg Filmtabletten, 200 Stück), FB: 81,29                                                                                                                                                           | 73,80 [1,77 <sup>1</sup> ; 5,72 <sup>2</sup> ]                |
| 1: Rabatt nach § 130 SGB V<br>2: Rabatt nach § 130a SGB V<br>FB: Festbetrag; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer |                                                                                                                                                                                                                         |                                                               |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

### Teilpopulation C2 (PGTC)

Die Angaben in Tabelle 3-14 zeigen die derzeit aktuellen Apothekenabgabepreise und beziehen sich auf die aktuell günstigsten Apothekenabgabepreis der jeweiligen Packungsgröße und Wirkstärke gemäß den Angaben in der Lauer-Taxe mit Preis- und Produktstand vom 15.09.2020 (Lauer Fischer 2020). Zwischen dem 01.07.2020 und dem 31.07.2020 wird die

Mehrwertsteuerabsenkung von 19 % auf 16 % gesenkt. Von dieser temporären Anpassung sind auch Arzneimittel betroffen. Infolgedessen wird bei der Angabe des Apothekenabgabepreises und der Kosten für die GKV der aktuell geltende Mehrwertsteuersatz von 16 % berücksichtigt. Parallel- und Re-Importe wurden hierbei nicht berücksichtigt. Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten vom jeweiligen AVP abgezogen:

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers, 6 % für nicht festbetragsgeregelte Produkte in Kombination mit dem Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium),
- Herstellerrabatt bzw. Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (10 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) und
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 Euro für verschreibungspflichtige Präparate).

Sofern Festbeträge vorhanden sind, werden diese angegeben und für die standardisierte Kostenberechnung herangezogen. Im Einzelfall kann der AVP niedriger liegen, wie z. B. bei Lamotrigin Aristo, Aristo Pharma 200 mg Tabletten.

Bei generischen Festbetragsarzneimitteln wurde standardmäßig ausgehend vom Festbetrag neben dem Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 Euro der 10 %ige Abschlag vom Herstellerabgabepreis nach § 130a Abs. 3b SGB V abgezogen, auch wenn dieser Herstellerrabatt für manche festbetragsgeregelte Arzneimittel in der Realität entfällt.

Entsprechend der Angaben in der Dossiervorlage wurde für die Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV die zweckmäßigste, wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße gewählt.

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

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 und Tabelle 3-16 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 Fachinformation 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 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Teilpopulation C1 (POS)

| 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 |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>                                                    |                                                                                                                                                        |                                           |                                                                          |                                                                       |
| Perampanel (Fycompa®)                                                                  | Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 bis 11 Jahren                                        | keine                                     | -                                                                        | -                                                                     |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>                                                 |                                                                                                                                                        |                                           |                                                                          |                                                                       |
| Brivaracetam                                                                           | Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie           | keine                                     | -                                                                        | -                                                                     |
| Eslicarbazepinacetat                                                                   | Begleittherapie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 6 Jahren mit partiellen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung | keine                                     | -                                                                        | -                                                                     |
| Gabapentin                                                                             | Zusatztherapie bei Erwachsenen und Kindern von 6 Jahren und älter mit partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung                       | keine                                     | -                                                                        | -                                                                     |
| Lacosamid                                                                              | Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie           | keine                                     | -                                                                        | -                                                                     |

| 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 |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Lamotrigin                                                                             | Zusatztherapie bei partiellen und generalisierten Anfällen einschließlich tonisch-klonischer Anfälle (2 bis 12 Jahre)                                                                                                                                        | keine                                     | -                                                                        | -                                                                     |
| Levetiracetam                                                                          | Zusatzbehandlung partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat mit Epilepsie                                                                                                  | keine                                     | -                                                                        | -                                                                     |
| Oxcarbazepin                                                                           | Zur Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Zur Monotherapie oder Kombinationstherapie von Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren                                                                   | keine                                     | -                                                                        | -                                                                     |
| Zonisamid                                                                              | Kombinationsbehandlung bei anderen Anfallsformen, z. B. fokalen Anfällen mit einfacher und komplexer Symptomatik sowie fokalen Anfällen mit sekundärer Generalisation, wenn diese Anfallsformen auf die übliche antiepileptische Behandlung nicht ansprechen | keine                                     | -                                                                        | -                                                                     |
| GKV: Gesetzliche Krankenversicherung                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                              |                                           |                                                                          |                                                                       |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

### Teilpopulation C1 (POS)

Zur Ermittlung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden die aktuell gültigen Fachinformationen für Perampanel sowie die aktuell gültigen Fachinformationen der Wirkstoffe der ZVT auf Vorgaben und Empfehlungen des jeweiligen Herstellers hin untersucht. Als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden solche Vorgaben und Empfehlungen betrachtet, die die notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder die Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV nach sich ziehen und damit bei einer großen Mehrzahl der Patienten zwingend notwendig sind.

Gemäß der Fachinformationen zu Perampanel fallen keine regelmäßigen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (Eisai GmbH 2020a, 2020b).

Für die Wirkstoffe Brivaracetam, Eslicarbazepinacetat, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Topiramat und Zonisamid wurden ebenfalls die verfügbaren Fachinformationen herangezogen.

Die Wirkstoffe Brivaracetam, Eslicarbazepinacetat, Lacosamid und Oxcarbazepin sind generisch und unterliegen zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Dokuments nicht dem Festbetrag. Daher wurde die Fachinformation des jeweils günstigsten Herstellers sowie des Originalherstellers herangezogen (Bial 2018a, 2018b; Hexal AG 2018; neuraxpharm Arzneimittel GmbH 2019; Novartis 2018; UCB 2018a, 2018b, 2018e, 2018f).

Die Wirkstoffe Gabapentin, Lamotrigin, Levetiracetam, Topiramat und Zonisamid unterliegen dem Festbetrag. Daher wurden die Fachinformationen des jeweils meist verordneten Generikums sowie des Originalpräparats herangezogen (AAA-Pharma GmbH 2014; ALIUD Pharma GmbH 2017; Aristo Pharma GmbH 2018; Aurobindo Pharma GmbH 2018; axcount Generika GmbH 2019; Eisai GmbH 2018; GSK 2018; Janssen-Cilag 2017; neuraxpharm Arzneimittel GmbH 2017; Pfizer 2018; Schwabe 2020; UCB 2018c, 2018d; Wörwag Pharma GmbH & Co. KG 2017). Davon ausgenommen ist Gabapentin (Gabapentin 50 mg Lösung zum Einnehmen, 450 ml, PZN 11090897), das zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Dokuments nicht dem Festbetrag unterliegt (Infectopharm Arzneimittel und Consilium GmbH 2019).

Die notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder die Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV für schwangere Epilepsie-Patientinnen wurden im Folgenden nicht betrachtet, da eine Schwangerschaft während der Epilepsie-Behandlung nur für einen gewissen Teil der Zielpopulation, der nicht eine Mehrheit repräsentiert und zu eher wenigen Zeitpunkten innerhalb der Behandlungsdauer in Frage kommt. Die entsprechende Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder die Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV sind damit nicht für die große Mehrzahl der Epilepsie-Patienten notwendig.

Gemäß Fachinformationen zu Lamotrigin, Topiramat, und Zonisamid soll das Gewicht kontinuierlich überwacht werden. Die Anzahl der zusätzlichen Leistungen ist gemäß Fachinformation nicht spezifiziert (Aristo Pharma GmbH 2018; Aurobindo Pharma GmbH 2018; axcount Generika GmbH 2019; Eisai GmbH 2018; GSK 2018; Janssen-Cilag 2017; neuraxpharm Arzneimittel GmbH 2017). Diese Leistung ist im Rahmen der Grund- bzw. Versichertenpauschale je Quartal bereits abgegolten (KBV 2020). 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.

Gemäß der aktuell gültigen Fachinformationen zu Brivaracetam, Eslicarbazepinacetat, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Topiramat und Zonisamid fallen keine regelmäßigen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (AAA-Pharma GmbH 2014; ALIUD Pharma GmbH 2017; Aristo Pharma GmbH 2018; Aurobindo Pharma GmbH 2018; axcount Generika GmbH 2019; Bial 2018a, 2018b; Eisai GmbH 2018; GSK 2018; Hexal

AG 2018; Infectopharm Arzneimittel und Consilium GmbH 2019; Janssen-Cilag 2017; neuraxpharm Arzneimittel GmbH 2017, 2019; Novartis 2018; Pfizer 2018; UCB 2018a, 2018b, 2018c, 2018d, 2018e, 2018f; Wörwag Pharma GmbH & Co. KG 2017).

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

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Teilpopulation C2 (PGTC)

| 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 |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>                                                    |                                                                                                                                                                                            |                                           |                                                                          |                                                                       |
| Perampanel (Fycompa®)                                                                  | Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 bis 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE)                                  | keine                                     | -                                                                        | -                                                                     |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>                                                 |                                                                                                                                                                                            |                                           |                                                                          |                                                                       |
| Lamotrigin                                                                             | Zusatztherapie bei partiellen und generalisierten Anfällen einschließlich tonisch-klonischer Anfälle (2 bis 12 Jahre)                                                                      | keine                                     | -                                                                        | -                                                                     |
| Topiramat                                                                              | Zusatztherapie bei Kindern ab 2 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung oder primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen | keine                                     | -                                                                        | -                                                                     |
| GKV: Gesetzliche Krankenversicherung                                                   |                                                                                                                                                                                            |                                           |                                                                          |                                                                       |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

### Teilpopulation C2 (PGTC)

Zur Ermittlung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden die Fachinformationen für Perampanel sowie die Fachinformationen der Wirkstoffe der ZVT auf Vorgaben und Empfehlungen des jeweiligen Herstellers hin untersucht, die zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung des Arzneimittels entsprechend der Fachinformation erfordern. Als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden solche Vorgaben und Empfehlungen betrachtet, die die notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder die

Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV nach sich ziehen und damit bei einer großen Mehrzahl der Patienten zwingend notwendig sind.

Gemäß der aktuell gültigen Fachinformationen zu Perampanel fallen keine regelmäßigen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (Eisai GmbH 2020a, 2020b).

Für die Wirkstoffe Lamotrigin und Topiramat wurden die verfügbaren Fachinformationen herangezogen.

Die Wirkstoffe Lamotrigin und Topiramat unterliegen dem Festbetrag. Daher wurden die Fachinformationen des jeweils meist verordneten Generikums sowie des Originalpräparats herangezogen (Aristo Pharma GmbH 2018; Aurobindo Pharma GmbH 2018; axcount Generika GmbH 2019; GSK 2018; Janssen-Cilag 2017).

Die notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder die Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV für schwangere Epilepsie-Patientinnen wurden im Folgenden nicht betrachtet, da eine Schwangerschaft während der Epilepsie-Behandlung nur für einen gewissen Teil der Zielpopulation, der nicht eine Mehrheit repräsentiert und zu eher wenigen Zeitpunkten innerhalb der Behandlungsdauer in Frage kommt. Die entsprechende Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder die Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV sind damit nicht für die große Mehrzahl der Epilepsie-Patienten notwendig.

Gemäß Fachinformationen zu Lamotrigin und Topiramat soll das Gewicht kontinuierlich überwacht werden. Die Anzahl der zusätzlichen Leistungen ist gemäß Fachinformation nicht spezifiziert (Aristo Pharma GmbH 2018; Aurobindo Pharma GmbH 2018; axcount Generika GmbH 2019; GSK 2018; Janssen-Cilag 2017). Diese Leistung ist im Rahmen der Grund- bzw. Versichertenpauschale je Quartal bereits abgegolten (KBV 2020). 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.

Gemäß der Fachinformationen zu Lamotrigin und Topiramat fallen keine regelmäßigen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (Aristo Pharma GmbH 2018; Aurobindo Pharma GmbH 2018; axcount Generika GmbH 2019; GSK 2018; Janssen-Cilag 2017).

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 und Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 und Tabelle 3-16 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 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit – Teilpopulation C1 (POS)

| Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung                    | Kosten pro Leistung in Euro |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Es fallen keine regelmäßigen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. | -                           |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

### Teilpopulation C1 (POS)

Wie in Tabelle 3-17 dargestellt, fallen keine regelmäßigen zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen an. Die Angaben dazu wurden aus der Fachinformation des jeweiligen Wirkstoffs entnommen (AAA-Pharma GmbH 2014; ALIUD Pharma GmbH 2017; Bial 2018a, 2018b; Eisai GmbH 2018, 2020a, 2020b; Hexal AG 2018; Infectopharm Arzneimittel und Consilium GmbH 2019; Janssen-Cilag 2017; neuraxpharm Arzneimittel GmbH 2017, 2019; Novartis 2018; Pfizer 2018; UCB 2018a, 2018b, 2018c, 2018d, 2018e, 2018f; Wörwag Pharma GmbH & Co. KG 2017).

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit – Teilpopulation C2 (PGTC)

| Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung                    | Kosten pro Leistung in Euro |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Es fallen keine regelmäßigen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. | -                           |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

### Teilpopulation C2 (PGTC)

Wie in Tabelle 3-18 dargestellt, fallen keine regelmäßigen zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen an. Die Angaben dazu wurden der Fachinformation des jeweiligen Wirkstoffs entnommen (Aristo Pharma GmbH 2018; Aurobindo Pharma GmbH 2018; axcount Generika GmbH 2019; Eisai GmbH 2020a, 2020b; GSK 2018; Janssen-Cilag 2017).

Geben Sie in Tabelle 3-19 und Tabelle 3-20 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 und Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-17 und Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: 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) – Teilpopulation C1 (POS)

| 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 |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>                                                    |                                                                                                                                                                                            |                                                     |                                           |
| Perampanel (Fycompa®)                                                                  | Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 bis 11 Jahren                                                                            | keine                                               | 0,00                                      |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>                                                 |                                                                                                                                                                                            |                                                     |                                           |
| Brivaracetam                                                                           | Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie                                               | keine                                               | 0,00                                      |
| Eslicarbazepinacetat                                                                   | Begleittherapie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 6 Jahren mit partiellen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung                                     | keine                                               | 0,00                                      |
| Gabapentin                                                                             | Zusatztherapie bei Erwachsenen und Kindern von 6 Jahren und älter mit partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung                                                           | keine                                               | 0,00                                      |
| Lacosamid                                                                              | Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie                                               | keine                                               | 0,00                                      |
| Lamotrigin                                                                             | Zusatztherapie bei partiellen und generalisierten Anfällen einschließlich tonisch-klonischer Anfälle (2 bis 12 Jahre)                                                                      | keine                                               | 0,00                                      |
| Levetiracetam                                                                          | Zusatzbehandlung partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat mit Epilepsie                                | keine                                               | 0,00                                      |
| Oxcarbazepin                                                                           | Zur Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Zur Monotherapie oder Kombinationstherapie von Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren | keine                                               | 0,00                                      |
| Zonisamid                                                                              | Zusatztherapie für die Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren                                       | keine                                               | 0,00                                      |
| GKV: Gesetzliche Krankenversicherung                                                   |                                                                                                                                                                                            |                                                     |                                           |

Tabelle 3-20: 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) – Teilpopulation C2 (PGTC)

| 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 |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>                                                    |                                                                                                                                                                                            |                                                     |                                           |
| Perampanel (Fycompa®)                                                                  | Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 bis 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE)                                  | keine                                               | 0,00                                      |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>                                                 |                                                                                                                                                                                            |                                                     |                                           |
| Lamotrigin                                                                             | Zusatztherapie bei partiellen und generalisierten Anfällen einschließlich tonisch-klonischer Anfälle (2 bis 12 Jahre)                                                                      | keine                                               | 0,00                                      |
| Topiramate                                                                             | Zusatztherapie bei Kindern ab 2 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung oder primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen | keine                                               | 0,00                                      |
| GKV: Gesetzliche Krankenversicherung                                                   |                                                                                                                                                                                            |                                                     |                                           |

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-21 und Tabelle 3-22 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 dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) – Teilpopulation C1 (POS)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe                                                                                                        | Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>                                                    |                                                                                                                                                        |                                                 |                                                                              |                                                                                   |                                          |
| Perampanel (Fycompa®) SUS                                                              | Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r)                                                                                         | 658,29 bis 1.316,58                             | 0,00                                                                         | 0,00                                                                              | 658,29 bis 1.316,58                      |
| Perampanel (Fycompa®) TBL                                                              | Generalisierung bei Patienten ab 4 bis 11 Jahren                                                                                                       | 1.195,45 bis 1.195,45                           | 0,00                                                                         | 0,00                                                                              | 1.195,45 bis 1.195,45                    |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>                                                 |                                                                                                                                                        |                                                 |                                                                              |                                                                                   |                                          |
| Brivaracetam SUS                                                                       | Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie           | 467,54 bis 1.063,98                             | 0,00                                                                         | 0,00                                                                              | 467,54 bis 1.063,98                      |
| Brivaracetam TBL                                                                       |                                                                                                                                                        | 596,58 bis 3.246,41                             | 0,00                                                                         | 0,00                                                                              | 596,58 bis 3.246,41                      |
| Eslicarbazepinacetat SUS                                                               | Begleittherapie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 6 Jahren mit partiellen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung | 890,42 bis 4.274,00                             | 0,00                                                                         | 0,00                                                                              | 890,42 bis 4.274,00                      |
| Eslicarbazepinacetat TBL                                                               |                                                                                                                                                        | 642,46 bis 3.582,05                             | 0,00                                                                         | 0,00                                                                              | 642,46 bis 3.582,05                      |
| Gabapentin SUS                                                                         | Zusatztherapie bei Erwachsenen und Kindern von 6 Jahren und älter mit partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung                       | 388,46 bis 776,91                               | 0,00                                                                         | 0,00                                                                              | 388,46 bis 776,91                        |
| Gabapentin HKP                                                                         |                                                                                                                                                        | 223,71 bis 440,90                               | 0,00                                                                         | 0,00                                                                              | 223,71 bis 440,90                        |
| Lacosamid SIR                                                                          | Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie           | 777,89 bis 1.037,18                             | 0,00                                                                         | 0,00                                                                              | 777,89 bis 1.037,18                      |
| Lacosamid TBL                                                                          |                                                                                                                                                        | 2.476,13 bis 3.072,21                           | 0,00                                                                         | 0,00                                                                              | 2.476,13 bis 3.072,21                    |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)                                       | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe                                                                                                                                            | Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro | Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Lamotrigin TSE                                                                                                               | Zusatztherapie bei partiellen und generalisierten Anfällen einschließlich tonisch-klonischer Anfälle                                                                                       | 387,75 bis 267,18                               | 0,00                                                                         | 0,00                                                                              | 387,75 bis 267,18                         |
| Lamotrigin TBL                                                                                                               |                                                                                                                                                                                            | 14,90 bis 254,99                                | 0,00                                                                         | 0,00                                                                              | 14,90 bis 254,99                          |
| Levetiracetam SUS                                                                                                            | Zusatzbehandlung partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat mit Epilepsie                                | 377,12 bis 1.414,19                             | 0,00                                                                         | 0,00                                                                              | 377,12 bis 1.414,19                       |
| Levetiracetam TBL                                                                                                            |                                                                                                                                                                                            | 108,55 bis 289,08                               | 0,00                                                                         | 0,00                                                                              | 108,55 bis 289,08                         |
| Oxcarbazepin SUS                                                                                                             | Zur Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Zur Monotherapie oder Kombinationstherapie von Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren | 747,93 bis 1.994,48                             | 0,00                                                                         | 0,00                                                                              | 747,93 bis 1.994,48                       |
| Oxcarbazepin TBL                                                                                                             |                                                                                                                                                                                            | 339,47 bis 877,11                               | 0,00                                                                         | 0,00                                                                              | 339,47 bis 877,11                         |
| Topiramate TBL                                                                                                               | Zusatztherapie bei Kindern ab 2 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung oder primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen | 269,37 bis 871,44                               | 0,00                                                                         | 0,00                                                                              | 269,37 bis 871,44                         |
| Zonisamid HKP                                                                                                                | Zusatztherapie für die Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren                                       | 927,49 bis 1.975,90                             | 0,00                                                                         | 0,00                                                                              | 927,49 bis 1.975,90                       |
| HKP: Hartkapseln; SIR: Sirup; SUS: Suspension; TBL: Tabletten; TSE: Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen |                                                                                                                                                                                            |                                                 |                                                                              |                                                                                   |                                           |

**Teilpopulation C1 (POS)**

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels sowie der ZVT wurden die Dosierungen an einigen Stellen auf die nächst höhere oder niedrigere darstellbare Dosierung gerundet, die näher an der errechneten Dosierung lag. Dies ist notwendig, da insbesondere die unteren Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts nicht exakt darstellbar sind. Die nachfolgend gewählten Dosierungen wurden auf Basis der aktuell gültigen Fachinformationen sowie der zur Verfügung stehenden Wirkstoffstärken gemäß Lauer-Taxe gewählt (Lauer Fischer 2020).

Die Auswahl der für die Berechnung betrachteten Packungsgrößen erfolgte durch Festlegung einer therapie- und patientengerechten Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination. Der Fokus liegt dabei insbesondere auf der Realisierung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts der pädiatrischen Patienten. Darauf basierend erfolgt die Auswahl und Darstellung der niedrigsten Arzneimittelkosten je Behandlungstag.

Die gesamte Darstellung der Kosten orientiert sich an der Versorgung im ambulanten Bereich. Dementsprechend erfolgt die Auswahl der Darreichungsformen in Anbetracht einer Verabreichung im ambulanten Bereich. Dabei gilt es zu beachten, dass nicht alle Darreichungsformen gleichermaßen für alle Altersgruppen geeignet sind. Bei dem hier vorliegenden besonderen, da pädiatrischen Patientenkollektiv, obliegt darüber hinaus grundsätzlich die Entscheidung dem behandelnden Arzt, welche die in Abhängigkeit von Körpergewicht und Dosis am besten geeignete Darreichungsform für den jeweiligen Patienten ist. Im Folgenden wird die Spanne der Jahrestherapiekosten pro Wirkstoff sowohl in fester als auch, sofern verfügbar, in flüssiger Darreichungsform dargestellt. Aufgrund der kontinuierlichen Dauertherapie von Patienten mit einer chronischen Erkrankung wie Epilepsie wird im Folgenden mit genauen Packungsangaben und nicht mit Verwurf gerechnet.

***Perampanel SUS***

Sowohl die untere als auch die obere Dosierung von Perampanel von 4 mg pro Gabe (4 mg pro Tag) bzw. 8 mg pro Gabe (8 mg pro Tag) werden in Form einer Suspension zum Einnehmen (0,5 mg/ml 340 ml; 1 Flasche; PZN 15269340) realisiert. Bei der Berechnung wird eine einmal tägliche Gabe zugrunde gelegt (Eisai GmbH 2020b).

Untere Dosierung (4 mg/Tag):

- $0,5 \text{ mg/ml} \times 8 = 4 \text{ mg} \triangleq 8 \text{ ml}$
- $1 \times 8 \text{ ml} \times 365 \text{ Tage} = 2.920 \text{ ml}$
- $(2.920 \text{ ml} / 340 \text{ ml}) \times 76,65 \text{ €} = 658,29 \text{ €}$

Obere Dosierung (8 mg/Tag):

- $0,5 \text{ mg/ml} \times 16 = 8 \text{ mg} \triangleq 16 \text{ ml}$
- $1 \times 16 \text{ ml} \times 365 \text{ Tage} = 5.840 \text{ ml}$
- $(5.840 \text{ ml} / 340 \text{ ml}) \times 76,65 \text{ €} = 1.316,58 \text{ €}$

Bei einem GKV-Preis von 76,65 Euro pro Flasche ergeben sich Jahrestherapiekosten von 658,29 Euro bis 1.316,58 Euro pro Patient.

### ***Perampanel TBL***

Die untere Dosierung von Perampanel von 4 mg pro Gabe (4 mg pro Tag) werden in Form von Filmtabletten (4 mg; 98 Stück; PZN 10709633) realisiert. Bei der Berechnung wird eine einmal tägliche Gabe zugrunde gelegt (Eisai GmbH 2020a).

- $(1 \text{ TBL } [\hat{=} 4 \text{ mg}] \times 365 \text{ Tage}) / 98 \text{ Stück} \times 320,97 \text{ €} = 1.195,45 \text{ €}$

Bei einem GKV-Preis von 320,97 Euro pro Packung ergeben sich Jahrestherapiekosten von 1.195,45 Euro pro Patient.

Die Kosten, die für die obere Dosierung von 8 mg pro Gabe (8 mg pro Tag) entstehen, werden in Form von einer Tablette mit der Wirkstärke von 8 mg pro Behandlungstag und einer Packungsgröße von 98 Tabletten berücksichtigt (8 mg; 98 Stück; PZN 10709685). Bei der Berechnung wird eine einmal tägliche Gabe zugrunde gelegt (Eisai GmbH 2020a).

- $(1 \text{ TBL } [\hat{=} 8 \text{ mg}] \times 365 \text{ Tage}) / 98 \text{ Stück} \times 320,97 \text{ €} = 1.195,45 \text{ €}$

Bei einem GKV-Preis von 320,97 Euro pro Packung ergeben sich Jahrestherapiekosten von 1.195,45 Euro pro Patient.

### ***Brivaracetam SUS***

Bei der Berechnung wird jeweils eine zweimal tägliche Gabe zugrunde gelegt. Die untere Dosierung von 18,5 mg pro Gabe (37 mg pro Tag) wird in Form einer Lösung zum Einnehmen (10 mg/ml; 300 ml; PZN 12482642) realisiert (UCB 2018b).

- $10 \text{ mg/ml} \times 3,7 = 37 \text{ mg} \triangleq 3,7 \text{ ml}$
- $3,7 \text{ ml} \times 365 \text{ Tage} = 1.350,5 \text{ ml}$
- $(1.350,5 \text{ ml} / 300 \text{ ml}) \times 103,86 \text{ €} = 467,54 \text{ €}$

Bei einem GKV-Preis von 103,86 Euro/Lösung ergeben sich 467,54 Euro Jahrestherapiekosten pro Patient.

Die Kosten, die für die obere Dosierung von 42,1 mg pro Gabe (84,2 mg pro Tag) entstehen, werden in Form einer Lösung zum Einnehmen (10 mg/ml; 300 ml; PZN 12482642) realisiert (UCB 2018b).

- $10 \text{ mg/ml} \times 8,42 = 84,2 \text{ mg} \triangleq 8,42 \text{ ml}$
- $8,42 \text{ ml} \times 365 \text{ Tage} = 3.073,3 \text{ ml}$
- $(3.073,3 \text{ ml} / 300 \text{ ml}) \times 103,86 \text{ €} = 1.063,98 \text{ €}$

Bei einem GKV-Preis von 103,86 Euro/Lösung ergeben sich 1.063,98 Euro Jahrestherapiekosten pro Patient.

### ***Brivaracetam TBL***

Bei der Berechnung wird jeweils eine zweimal tägliche Gabe zugrunde gelegt. Die Kosten, die für die untere Dosierung von 18,5 mg pro Gabe (37 mg pro Tag) entstehen, werden in Form von vier Tabletten mit der Wirkstärke von 10 mg pro Behandlungstag und einer Packungsgröße von 14 Tabletten berücksichtigt (10 mg; 14 Stück; PZN 12482470). Es wird von 18,5 mg auf 20 mg aufgerundet (UCB 2018a).

- $(4 \text{ TBL } [\hat{=} 10 \text{ mg}] \times 365 \text{ Tage}) / 14 \text{ Stück} \times 31,13 \text{ €} = 3.246,41 \text{ €}$

Bei einem GKV-Preis von 31,13 Euro pro Packung ergeben sich Jahrestherapiekosten von 3.246,41 Euro pro Patient.

Die Kosten, die für die obere Dosierung von 42,1 mg pro Gabe (84,2 mg pro Tag) entstehen, werden in Form von einer Tablette mit der Wirkstärke von 100 mg pro Behandlungstag und einer Packungsgröße von 168 Tabletten berücksichtigt (100 mg; 168 Stück; PZN 12482636). Es wird von 42,1 mg auf 50 mg aufgerundet (UCB 2018a).

- $(1 \text{ TBL } [\hat{=} 100 \text{ mg}] \times 365 \text{ Tage}) / 168 \text{ Stück} \times 274,59 \text{ €} = 596,58 \text{ €}$

Bei einem GKV-Preis von 247,59 Euro pro Packung ergeben sich Jahrestherapiekosten von 596,58 Euro pro Patient.

### ***Eslicarbazepinacetat SUS***

Sowohl die untere als auch die obere Dosierung von Eslicarbazepinacetat von 236 mg pro Gabe (236 mg pro Tag) bzw. 1.200 mg pro Gabe (1.200 mg pro Tag) werden in Form einer Suspension zum Einnehmen (50 mg/ml 200 ml; 1 Flasche; PZN 13889802) realisiert. Die untere Dosierung wird auf 250 mg pro Gabe (250 mg pro Tag) aufgerundet. Bei der Berechnung wird eine einmal tägliche Gabe zugrunde gelegt (Bial 2018a).

Untere Dosierung (250 mg/Tag):

- $50 \text{ mg/ml} \times 5 = 250 \text{ mg} \triangleq 5 \text{ ml}$
- $1 \times 5 \text{ ml} \times 365 \text{ Tage} = 1.825 \text{ ml}$
- $(1.825 \text{ ml} / 200 \text{ ml}) \times 97,58 \text{ €} = 890,42 \text{ €}$

Obere Dosierung (1.200 mg/Tag):

- $50 \text{ mg/ml} \times 24 = 1.200 \text{ mg} \triangleq 24 \text{ ml}$
- $1 \times 24 \text{ ml} \times 365 \text{ Tage} = 8.760 \text{ ml}$
- $(8.760 \text{ ml} / 200 \text{ ml}) \times 97,58 \text{ €} = 4.274,00 \text{ €}$

Bei einem GKV-Preis von 97,58 Euro pro Flasche ergeben sich Jahrestherapiekosten von 890,42 Euro bis 4.274,00 Euro pro Patient.

### ***Eslicarbazepinacetat TBL***

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten für die untere Dosierung von Eslicarbazepinacetat von 236 mg pro Gabe (236 mg pro Tag) wird die Dosierung auf 200 mg pro Gabe (200 mg pro Tag) abgerundet. Es werden die Kosten von einer Tablette mit einer Wirkstärke von 200 mg pro Behandlungstag und einer Packungsgröße von 60 Tabletten berücksichtigt (200 mg; 60 Stück; PZN 13333074). Dabei wird zur Berechnung der Jahrestherapiekosten eine einmal tägliche Gabe zugrunde gelegt (Bial 2018b).

- $(1\text{TBL} [\text{à } 200 \text{ mg}] \times 365 \text{ Tage}) / 60 \text{ Stück} \times 105,61 \text{ €} = 642,46 \text{ €}$

Bei einem GKV-Preis von 105,61 Euro pro Packung ergeben sich Jahrestherapiekosten von 642,46 Euro pro Patient.

Die Kosten, die für die obere Dosierung von 1.200 mg pro Gabe (1.200 mg pro Tag) entstehen, werden in Form von 1,5 Tabletten mit der Wirkstärke 800 mg pro Behandlungstag und einer Packungsgröße von 90 Tabletten berücksichtigt (800 mg; 90 Stück; PZN 06940477). Da die 800 mg Tablette über eine Bruchkerbe verfügt, ist die Gabe einer halben Tablette möglich. Bei der Berechnung wird eine einmal tägliche Gabe zugrunde gelegt (Bial 2018b).

- $(1,5 \text{ TBL} [\text{à } 800 \text{ mg}] \times 365 \text{ Tage}) / 90 \text{ Stück} \times 588,83 \text{ €} = 3.582,05 \text{ €}$

Bei einem GKV-Preis von 588,83 Euro pro Packung ergeben sich Jahrestherapiekosten von 3.582,05 Euro pro Patient.

### ***Gabapentin SUS***

Sowohl die untere als auch die obere Dosierung von Gabapentin von 196,67 mg pro Gabe (590 mg pro Tag) bzw. 491,17 mg pro Gabe (1.473,5 mg pro Tag) werden in Form einer Suspension zum Einnehmen (300 mg/ml; 450 ml; 1 Flasche; PZN 11090897) realisiert. Die

untere Dosierung wird auf 200 mg pro Gabe (600 mg pro Tag), die obere Dosierung auf 500 mg pro Gabe (1.500 mg pro Tag) aufgerundet. Bei der Berechnung wird eine dreimal tägliche Gabe zugrunde gelegt (Infectopharm Arzneimittel und Consilium GmbH 2019).

Untere Dosierung (600 mg/Tag):

- $300 \text{ mg} / 450 \text{ ml} \times 2 = 600 \text{ mg} \triangleq 900 \text{ ml}$   
(1 Flasche [à 450 ml] x 3 Gaben x 365 Tage / 450 ml) x 159,64 € = 388,46 €

Obere Dosierung (1.500 mg/Tag):

- $300 \text{ mg} / 450 \text{ ml} \times 5 = 1.500 \text{ mg} \triangleq 2.250 \text{ ml}$   
(2 Flaschen [à 450 ml] x 3 Gaben x 365 Tage / 450 ml) x 159,64 € = 776,91 €

Bei einem GKV-Preis von 159,64 Euro pro Flasche ergeben sich Jahrestherapiekosten von 388,46 Euro bis 776,91 Euro pro Patient.

### ***Gabapentin HKP***

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten für die untere Dosierung von Gabapentin von 196,67 mg pro Gabe (590 mg pro Tag) werden die Kosten von sechs Hartkapseln (HKP) mit einer Wirkstärke von 100 mg pro Behandlungstag und einer Packungsgröße von 200 Hartkapseln berücksichtigt (100 mg; 200 Stück; Festbetrag). Die Dosierung wird somit auf 200 mg pro Gabe (600 mg pro Tag) aufgerundet. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wird eine dreimal tägliche Gabe à zwei Hartkapseln zugrunde gelegt (Wörwag Pharma GmbH & Co. KG 2017).

- $(6 \text{ HKP [à 100 mg]} \times 365 \text{ Tage}) / 200 \text{ Stück} \times 20,43 \text{ €} = 223,71 \text{ €}$

Bei einem GKV-Preis von 20,43 Euro pro Packung ergeben sich Jahrestherapiekosten von 223,71 Euro pro Patient.

Die Kosten, die für die obere Dosierung von 491,17 mg pro Gabe (1.473,5 mg pro Tag) entstehen, werden in Form von jeweils drei Hartkapseln mit der Wirkstärke 400 mg und 100 mg pro Behandlungstag und einer Packungsgröße von jeweils 200 Hartkapseln berücksichtigt (400 mg; 200 Stück; Festbetrag / 100 mg; 200 Stück; Festbetrag). Pro Gabe wird die Dosierung auf 500 mg (1.500 mg pro Tag) aufgerundet. Um den Wert zu realisieren, wird für die Berechnung davon ausgegangen, dass der Patient pro Tag drei Hartkapseln à 400 mg und drei Hartkapseln à 100 mg einnimmt. Bei der Berechnung wird eine dreimal tägliche Gabe zugrunde gelegt (ALIUD Pharma GmbH 2017; Wörwag Pharma GmbH & Co. KG 2017).

- $(3 \text{ HKP [à 400 mg]} \times 365 \text{ Tage}) / 200 \text{ Stück} \times 60,10 \text{ €} +$   
 $(3 \text{ HKP [à 100 mg]} \times 365 \text{ Tage}) / 200 \text{ Stück} \times 20,43 \text{ €} = 440,90 \text{ €}$

Bei einem GKV-Preis von 60,10 Euro (400 mg) bzw. 20,43 Euro (100 mg) pro Packung ergeben sich Jahrestherapiekosten von 440,90 Euro pro Patient.

**Lacosamid SIR**

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wird eine zweimal tägliche Gabe zugrunde gelegt. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten für die untere Dosierung von Lacosamid von 111 mg pro Gabe (222 mg pro Tag) werden die Kosten von 11 ml (110 mg) Sirup mit einer Wirkstärke von 50 mg und einer Packungsgröße von 200 ml berücksichtigt (50 mg/ml; 200 ml; PZN 09391887). Die Dosierung wird somit auf 110 mg pro Gabe (220 mg pro Tag) abgerundet (UCB 2018e). Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wird der zu deckende Verbrauch pro Gabe von 110 mg, nicht der Gesamtverbrauch pro Tag berücksichtigt.

- $50 \text{ mg} / 200 \text{ ml} \times 3 = 1.50 \text{ mg} \triangleq 600 \text{ ml}$
- $(3 \text{ Flaschen } [\hat{=} 200 \text{ ml}] \times 2 \text{ Gaben pro Tag} \times 365 \text{ Tage} / 200 \text{ ml}) \times 71,04 = 777,89 \text{ €}$
- Bei einem GKV-Preis von 71,04 Euro pro Packung ergeben sich 777,89 Euro Jahrestherapiekosten pro Patient.

Die obere Dosierung von 168,4 mg pro Gabe (336,8 mg pro Tag) wird ebenfalls in Form eines Sirups zum Einnehmen (50 mg/ml; 200 ml; PZN 09391887) realisiert. Die Dosierung wird auf 170 mg pro Gabe (340 mg pro Tag) aufgerundet. Bei der Berechnung werden somit die Kosten von 17 ml (170 mg) Sirup mit einer Wirkstärke von 50 mg/ml und einer Packungsgröße von 200 ml berücksichtigt. Bei der Berechnung wird eine zweimal tägliche Gabe zugrunde gelegt (UCB 2018e).

- $50 \text{ mg} / 200 \text{ ml} \times 4 = 200 \text{ mg} \triangleq 800 \text{ ml}$
- $(2 \text{ Gaben pro Tag} \times 4 \text{ Flaschen } [\hat{=} 200 \text{ ml}] \times 365 \text{ Tage}) / 200 \text{ ml} \times 71,04 \text{ €} = 1.037,18 \text{ €}$
- Bei einem GKV-Preis von 71,04 Euro pro Packung ergeben sich 1.037,18 Euro Jahrestherapiekosten pro Patient.

**Lacosamid TBL**

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wird jeweils eine zweimal tägliche Gabe zugrunde gelegt. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten für die untere Dosierung von Lacosamid von 111 mg pro Gabe (222 mg pro Tag) werden die Kosten von zwei Filmtabletten mit einer Wirkstärke von 150 mg und einer Packungsgröße von 168 Stück berücksichtigt (150 mg; 168 Stück; PZN 01174156). Die Dosierung wird somit auf 150 mg pro Gabe (300 mg pro Tag) aufgerundet (UCB 2018f).

- $(2 \text{ TBL } [\hat{=} 150 \text{ mg}] \times 365 \text{ Tage}) / 168 \text{ Stück} \times 569,85 \text{ €} = 2.476,13 \text{ €}$

Bei einem GKV-Preis von 569,85 Euro pro Packung ergeben sich 2.476,13 Euro Jahrestherapiekosten pro Patient.

Die obere Dosierung von 168,4 mg pro Gabe (336,8 mg pro Tag) wird ebenfalls in Form von zwei Filmtabletten (200 mg; 168 Stück; PZN 01174185) realisiert. Die Dosierung wird auf 200 mg pro Gabe (400 mg pro Tag) aufgerundet (UCB 2018f).

- $(2 \text{ TBL } [\text{à } 200 \text{ mg}] \times 365 \text{ Tage}) / 168 \text{ Stück} \times 707,03 \text{ €} = 3.072,21 \text{ €}$

Bei einem GKV-Preis von 707,03 Euro pro Packung ergeben sich 3.072,21 Euro Jahrestherapiekosten pro Patient.

### ***Lamotrigin TSE***

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten für die untere Dosierung von Lamotrigin von 18,5 mg pro Gabe (18,5 mg pro Tag) werden die Kosten von je drei Tabletten mit einer Wirkstärke von 5 mg und zwei Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen mit einer Wirkstärke von 2 mg pro Behandlungstag berücksichtigt. Die Packungsgröße beträgt 60 Tabletten (5 mg) und 30 Tabletten (2 mg) (5 mg; 60 Stück; Festbetrag / 2 mg; 30 Stück; Festbetrag). Pro Gabe wird die Dosierung somit auf 19 mg (19 mg pro Tag) aufgerundet. Um den Wert zu realisieren, wird für die Berechnung davon ausgegangen, dass der Patient pro Tag drei Tabletten à 5 mg und zwei Tabletten à 2 mg einnimmt. Die Wahl des Behandlungsmodus einmal oder zweimal täglich hat hier keinen Einfluss auf die Bestimmung der Jahrestherapiekosten. Für die Berechnung wird eine einmal tägliche Gabe zugrunde gelegt (GSK 2018).

- $(3 \text{ TBL } [\text{à } 5 \text{ mg}] \times 365 \text{ Tage}) / 60 \text{ Stück} \times 9,22 \text{ €} + (2 \text{ TBL } [\text{à } 2 \text{ mg}] \times 365 \text{ Tage}) / 30 \text{ Stück} \times 9,02 \text{ €} = 387,75 \text{ €}$

Bei einem GKV-Preis von 9,22 Euro (5 mg) bzw. 9,02 Euro (2 mg) pro Packung ergeben sich Jahrestherapiekosten von 387,75 Euro pro Patient.

Die Kosten, die für die obere Dosierung von 400 mg pro Gabe (400 mg pro Tag) entstehen, werden in Form von jeweils zwei Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen mit einer Wirkstärke von 200 mg pro Behandlungstag und einer Packungsgröße von 50 Tabletten berücksichtigt (200 mg; 50 Stück; Festbetrag). Die Wahl des Behandlungsmodus einmal oder zweimal täglich hat hier keinen Einfluss auf die Bestimmung der Jahrestherapiekosten. Für die Berechnung wird eine einmal tägliche Gabe zugrunde gelegt (Aristo Pharma GmbH 2018).

- $(2 \text{ TBL } [\text{à } 200 \text{ mg}] \times 365 \text{ Tage}) / 50 \text{ Stück} \times 18,30 \text{ €} = 267,18 \text{ €}$

Bei einem GKV-Preis von 18,30 Euro pro Packung ergeben sich Jahrestherapiekosten von 267,18 Euro pro Patient.

### ***Lamotrigin TBL***

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten für die untere Dosierung von Lamotrigin von 18,5 mg pro Gabe (18,5 mg pro Tag) werden die Kosten von einer halben Tablette mit einer Wirkstärke von 25 mg pro Behandlungstag berücksichtigt. Die Packungsgröße beträgt 200 Tabletten

(25 mg) (25 mg; 200 Stück; Festbetrag). Pro Gabe wird die Dosierung somit auf 12,5 mg (12,5 mg pro Tag) abgerundet. Für die Berechnung wird eine einmal tägliche Gabe zugrunde gelegt (Aurobindo Pharma GmbH 2018).

- $(0,5 \text{ TBL } [\hat{=} 25 \text{ mg}] \times 365 \text{ Tage}) / 200 \text{ Stück} \times 16,33 \text{ €} = 14,90 \text{ €}$

Bei einem GKV-Preis von 16,33 Euro (25 mg) pro Packung ergeben sich Jahrestherapiekosten von 14,90 Euro pro Patient.

Die Kosten, die für die obere Dosierung von 400 mg pro Gabe (400 mg pro Tag) entstehen, werden in Form von jeweils zwei Tabletten mit einer Wirkstärke von 200 mg pro Behandlungstag und einer Packungsgröße von 100 Tabletten berücksichtigt (200 mg; 50 Stück; Festbetrag). Die Wahl des Behandlungsmodus einmal oder zweimal täglich hat hier keinen Einfluss auf die Bestimmung der Jahrestherapiekosten. Für die Berechnung wird eine einmal tägliche Gabe zugrunde gelegt (axcount Generika GmbH 2019).

- $(2 \text{ TBL } [\hat{=} 200 \text{ mg}] \times 365 \text{ Tage}) / 100 \text{ Stück} \times 34,93 \text{ €} = 254,99 \text{ €}$

Bei einem GKV-Preis von 34,93 Euro pro Packung ergeben sich Jahrestherapiekosten von 254,99 Euro pro Patient.

### ***Levetiracetam SUS***

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wird eine zweimal tägliche Gabe zugrunde gelegt. Sowohl die untere als auch die obere Dosierung von Levetiracetam von 231,35 mg pro Gabe (462,5 mg pro Tag) bzw. 750 mg pro Gabe (1.500 mg pro Tag) werden in Form einer Suspension zum Einnehmen (100 mg/ml; 300 ml; Festbetrag) realisiert. Die untere Dosierung wird auf 200 mg pro Gabe (400 mg pro Tag) abgerundet (UCB 2018c).

Untere Dosierung (400 mg pro Tag):

- $100 \text{ mg/ml} \times 2 = 200 \text{ mg} \hat{=} 2 \text{ ml}$
- $2 \times 2 \text{ ml} \times 365 \text{ Tage} = 1.460 \text{ ml}$
- $(1.460 \text{ ml} / 300 \text{ ml}) \times 77,49 \text{ €} = 377,12 \text{ €}$

Obere Dosierung (1.500 mg pro Tag):

- $100 \text{ mg/ml} \times 15 = 1.500 \text{ mg} \hat{=} 15 \text{ ml}$
- $2 \times 7,5 \text{ ml} \times 365 \text{ Tage} = 5.475 \text{ ml}$
- $(5.475 \text{ ml} / 300 \text{ ml}) \times 77,49 \text{ €} = 1.414,19 \text{ €}$

Bei einem GKV-Preis von 77,49 Euro pro Flasche ergeben sich Jahrestherapiekosten von 377,12 Euro bis 1.414,19 Euro pro Patient.

**Levetiracetam TBL**

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wird eine zweimal tägliche Gabe zugrunde gelegt. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten für die untere Dosierung von Levetiracetam von 231,25 mg pro Gabe (462,5 mg pro Tag) werden die Kosten von zwei Tabletten mit einer Wirkstärke von 250 mg und einer Packungsgröße von 200 Tabletten berücksichtigt (250 mg; 200 Tabletten; Festbetrag). Die Dosierung wird somit auf 250 mg pro Gabe (500 mg pro Tag) aufgerundet (AAA-Pharma GmbH 2014).

- $(2 \text{ TBL } [\text{à } 250 \text{ mg}] \times 365 \text{ Tage}) / 200 \text{ Stück} \times 29,74 \text{ €} = 108,55 \text{ €}$

Bei einem GKV-Preis von 29,74 Euro pro Packung ergeben sich 108,55 Euro Jahrestherapiekosten pro Patient.

Die Kosten, die für die obere Dosierung von 750 mg pro Gabe (1.500 mg pro Tag) entstehen, werden in Form von zwei Tabletten mit der Wirkstärke 750 mg pro Behandlungstag und einer Packungsgröße von 200 Tabletten berücksichtigt (750 mg; 200 Stück; Festbetrag). Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wird eine zweimal tägliche Gabe zugrunde gelegt (AAA-Pharma GmbH 2014).

- $(2 \text{ TBL } [\text{à } 750 \text{ mg}] \times 365 \text{ Tage}) / 200 \text{ Stück} \times 79,20 \text{ €} = 289,08 \text{ €}$

Bei einem GKV-Preis von 79,20 Euro pro Packung ergeben sich Jahrestherapiekosten von 289,08 Euro pro Patient.

**Oxcarbazepin SUS**

Bei der Berechnung wird eine zweimal tägliche Gabe zugrunde gelegt. Sowohl die untere als auch die obere Dosierung von Oxcarbazepin von 354 mg pro Gabe (708 mg pro Tag) bzw. 968,3 mg pro Gabe (1.936,6 mg pro Tag) werden in Form einer Suspension zum Einnehmen (60 mg/ml; 250 ml; 1 Flasche; PZN 09338812) realisiert. Gemäß Fachinformation werden zur Realisierung einer Dosierung von 346 mg bis 375 mg 6 ml, für eine Dosierung von 946 mg bis 975 mg 16,0 ml der Suspension, verabreicht (Hexal AG 2018).

Untere Dosierung (708 mg pro Tag):

- $2 \times 6 \text{ ml} \times 365 \text{ Tage} = 4.380 \text{ ml}$
- $(4.380 \text{ ml} / 250 \text{ ml}) \times 42,69 \text{ €} = 747,93 \text{ €}$

Obere Dosierung (1.936,6 mg pro Tag):

- $2 \times 16 \text{ ml} \times 365 \text{ Tage} = 11.680 \text{ ml}$
- $(11.680 \text{ ml} / 250 \text{ ml}) \times 42,69 \text{ €} = 1.994,48 \text{ €}$

Bei einem GKV-Preis von 42,69 Euro pro Flasche ergeben sich Jahrestherapiekosten von 747,93 Euro bis 1.994,48 Euro pro Patient.

**Oxcarbazepin TBL**

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wird jeweils eine zweimal tägliche Gabe zugrunde gelegt. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten für die untere Dosierung von Oxcarbazepin von 354 mg pro Gabe (708 mg pro Tag) werden die Kosten von zwei Tabletten mit der Wirkstärke 300 mg und einer Tablette mit der Wirkstärke von 150 mg pro Behandlungstag berücksichtigt. Die Packungsgröße beträgt 200 Tabletten (300 mg) und 200 Tabletten (150 mg) (300 mg; 200 Stück; PZN 09519502 / 150 mg; 200 Stück; PZN 09519465). Pro Gabe wird die Dosierung somit auf 375 mg (750 mg pro Tag) aufgerundet. Aufgrund der Bruchkerbe der 150 mg Tabletten ist der Verbrauch pro Gabe von einer halben Tablette möglich. Um den Wert zu realisieren, wird für die Berechnung davon ausgegangen, dass der Patient pro Tag zwei Tabletten à 300 mg und eine Tabletten à 150 mg einnimmt (neuraxpharm Arzneimittel GmbH 2019).

- $(2 \text{ TBL } [\text{à } 300 \text{ mg}] \times 365 \text{ Tage}) / 200 \text{ Stück} \times 74,15 \text{ €} +$   
 $(2 \times 0,5 \text{ TBL } [\text{à } 150 \text{ mg}] \times 365 \text{ Tage}) / 200 \text{ Stück} \times 37,71 \text{ €} = 339,47 \text{ €}$

Bei einem GKV-Preis von 74,15 Euro (300 mg) bzw. 37,71 Euro (150 mg) pro Packung ergeben sich Jahrestherapiekosten von 339,47 Euro pro Patient.

Die Kosten, die für die obere Dosierung der Oxcarbazepin von 968,3 mg pro Gabe (1936,6 mg pro Tag) entstehen, basieren auf einer Kombination von drei Wirkstärken. Pro Gabe wird jeweils eine Tablette mit einer Wirkstärke von 600 mg, eine Tablette mit einer Wirkstärke von 300 mg und eine halbe Tablette mit einer Wirkstärke von 150 mg (75 mg) berücksichtigt. Die Packungsgröße beträgt für alle Wirkstärken 200 Tabletten (600 mg; 200 Stück; PZN 09519548 / 300 mg, 200 Stück, PZN 09519502 / 150 mg; 200 Stück; PZN 09519465). Pro Gabe wird die Dosierung somit auf 975 mg (1.950 mg pro Tag) aufgerundet. Aufgrund der Bruchkerbe der 150 mg Tabletten ist der Verbrauch pro Gabe von einer halben Tablette möglich. Um den Wert zu realisieren, wird für die Berechnung davon ausgegangen, dass der Patient pro Tag zwei Tabletten à 600 mg sowie zwei Tabletten à 300 mg und eine Tablette à 150 mg einnimmt.

- $(2 \text{ TBL } [\text{à } 600 \text{ mg}] \times 365 \text{ Tage}) / 200 \text{ Stück} \times 147,30 \text{ €} +$   
 $(2 \text{ TBL } [\text{à } 300 \text{ mg}] \times 365 \text{ Tage}) / 200 \text{ Stück} \times 74,15 \text{ €} +$   
 $(2 \times 0,5 \text{ TBL } [\text{à } 150 \text{ mg}] \times 365 \text{ Tage}) / 200 \text{ Stück} \times 37,71 \text{ €} = 877,11 \text{ €}$

Bei einem GKV-Preis von 147,30 Euro (600 mg), 74,15 Euro (300 mg) bzw. 37,71 Euro (150 mg) pro Packung ergeben sich Jahrestherapiekosten von 877,11 Euro pro Patient.

**Topiramat TBL**

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wird jeweils eine zweimal tägliche Gabe zugrunde gelegt. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten für die untere Dosierung der ZVT Topiramat von 46,25 mg pro Gabe (92,5 mg pro Tag) werden die Kosten von zwei Tabletten mit einer Wirkstärke von 50 mg pro Behandlungstag und einer Packungsgröße von 200 Tabletten berücksichtigt (50 mg; 200 Stück; Festbetrag). Die Dosierung wird somit auf 50 mg pro Gabe (100 mg pro Tag) aufgerundet (Janssen-Cilag 2017).

- $(2 \text{ TBL } [\text{à } 50 \text{ mg}] \times 365 \text{ Tage}) / 200 \text{ Stück} \times 73,80 \text{ €} = 269,37 \text{ €}$

Bei einem GKV-Preis von 73,80 Euro pro Packung ergeben sich 269,37 Euro Jahrestherapiekosten pro Patient.

Die Kosten, die für die obere Dosierung von 189,45 mg pro Gabe (378,9 mg pro Tag) entstehen, werden in Form von zwei Tabletten mit der Wirkstärke 200 mg pro Behandlungstag und einer Packungsgröße von 200 Tabletten berücksichtigt (200 mg; 200 Stück; Festbetrag). Die Dosierung wird somit auf 200 mg pro Gabe (400 mg pro Tag) aufgerundet (Janssen-Cilag 2017).

- $(2 \text{ TBL } [\text{à } 200 \text{ mg}] \times 365 \text{ Tage}) / 200 \text{ Stück} \times 238,75 \text{ €} = 871,44 \text{ €}$

Bei einem GKV-Preis von 238,75 Euro pro Packung ergeben sich Jahrestherapiekosten von 871,44 Euro pro Patient.

### **Zonisamid HKP**

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten für die untere Dosierung der ZVT Zonisamid von 141,6 mg pro Gabe (141,6 mg pro Tag) werden die Kosten von zwei Hartkapseln mit einer Wirkstärke von jeweils 100 mg und 50 mg pro Behandlungstag und einer Packungsgröße von 196 Hartkapseln (100 mg) bzw. 98 Hartkapseln (50 mg) berücksichtigt (100 mg; 196 Stück; Festbetrag / 50 mg; 98 Stück; Festbetrag). Die Dosierung wird somit auf 150 mg pro Gabe (150 mg pro Tag) aufgerundet. Um den Wert zu realisieren, wird für die Berechnung davon ausgegangen, dass der Patient pro Tag eine Hartkapsel à 100 mg und eine Hartkapsel à 50 mg einnimmt. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wird eine einmal tägliche Gabe zugrunde gelegt (Eisai GmbH 2018; neuraxpharm Arzneimittel GmbH 2017).

- $(1 \text{ HKP } [\text{à } 100 \text{ mg}] \times 365 \text{ Tage}) / 196 \text{ Stück} \times 281,49 \text{ €} +$   
 $(1 \text{ HKP } [\text{à } 50 \text{ mg}] \times 365 \text{ Tage}) / 98 \text{ Stück} \times 108,28 \text{ €} = 927,49 \text{ €}$

Bei einem GKV-Preis von 281,49 Euro (100 mg) bzw. 108,28 Euro (50 mg) pro Packung ergeben sich Jahrestherapiekosten von 927,49 Euro pro Patient.

Die Kosten, die für die obere Dosierung von 336,8 mg pro Gabe (336,8 mg pro Tag) entstehen, werden in Form von vier Hartkapseln mit einer Wirkstärke von dreimal 100 mg und einmal 50 mg pro Behandlungstag und einer Packungsgröße von 196 Hartkapseln (100 mg) bzw. 98 Hartkapseln (50 mg) berücksichtigt (100 mg; 196 Stück; Festbetrag / 50 mg; 98 Stück; Festbetrag). Die Dosierung wird somit auf 350 mg pro Gabe (350 mg pro Tag) aufgerundet. Um den Wert zu realisieren, wird für die Berechnung davon ausgegangen, dass der Patient pro Tag drei Hartkapseln à 100 mg und eine Hartkapsel à 50 mg einnimmt. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wird eine einmal tägliche Gabe zugrunde gelegt (Eisai GmbH 2018; neuraxpharm Arzneimittel GmbH 2017).

- $(3 \text{ HKP } [\text{à } 100 \text{ mg}] \times 365 \text{ Tage}) / 196 \text{ Stück} \times 281,49 \text{ €} +$   
 $(1 \text{ HKP } [\text{à } 50 \text{ mg}] \times 365 \text{ Tage}) / 98 \text{ Stück} \times 108,28 \text{ €} = 1.975,90 \text{ €}$

Bei einem GKV-Preis von 281,49 Euro (100 mg) bzw. 108,28 Euro (50 mg) pro Packung ergeben sich Jahrestherapiekosten von 1.975,90 Euro pro Patient.

Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) – Teilpopulation C2 (PGTC)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)                                       | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe                                                                                                                                            | Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>                                                                                          |                                                                                                                                                                                            |                                                 |                                                                              |                                                                                   |                                          |
| Perampanel (Fycompa®) SUS                                                                                                    | Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 bis 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE)                                  | 658,29 bis 1.316,58                             | 0,00                                                                         | 0,00                                                                              | 658,29 bis 1.316,58                      |
| Perampanel (Fycompa®) TBL                                                                                                    | Anfällen bei Patienten ab 7 bis 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE)                                                                                               | 1.195,45 bis 1.195,45                           | 0,00                                                                         | 0,00                                                                              | 1.195,45 bis 1.195,45                    |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>                                                                                       |                                                                                                                                                                                            |                                                 |                                                                              |                                                                                   |                                          |
| Lamotrigin TSE                                                                                                               | Zusatztherapie bei partiellen und generalisierten Anfällen einschließlich tonisch-klonischer Anfälle                                                                                       | 390,19 bis 267,18                               | 0,00                                                                         | 0,00                                                                              | 390,19 bis 267,18                        |
| Lamotrigin TBL                                                                                                               | Anfällen einschließlich tonisch-klonischer Anfälle                                                                                                                                         | 29,80 bis 254,99                                | 0,00                                                                         | 0,00                                                                              | 29,80 bis 254,99                         |
| Topiramamat TBL                                                                                                              | Zusatztherapie bei Kindern ab 2 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung oder primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen | 269,37 bis 871,44                               | 0,00                                                                         | 0,00                                                                              | 269,37 bis 871,44                        |
| HKP: Hartkapseln; SIR: Sirup; SUS: Suspension; TBL: Tabletten; TSE: Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen |                                                                                                                                                                                            |                                                 |                                                                              |                                                                                   |                                          |

### Teilpopulation C2 (PGTC)

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels sowie der ZVT wurden die Dosierungen an einigen Stellen auf die nächst höhere oder niedrigere darstellbare Dosierung gerundet, die näher an der errechneten Dosierung lag. Dies ist notwendig, da insbesondere die unteren Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts nicht exakt darstellbar sind. Die nachfolgend gewählten Dosierungen wurden auf Basis der aktuell gültigen

Fachinformationen sowie der zur Verfügung stehenden Wirkstoffstärken gemäß Lauer-Taxe gewählt (Lauer Fischer 2020).

Die Auswahl der für die Berechnung betrachteten Packungsgrößen erfolgte durch Festlegung einer therapie- und patientengerechten Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination. Der Fokus liegt dabei insbesondere auf der Realisierung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts der pädiatrischen Patienten. Darauf basierend erfolgt die Auswahl und Darstellung der niedrigsten Arzneimittelpreise je Behandlungstag.

Die gesamte Darstellung der Kosten orientiert sich an der Versorgung im ambulanten Bereich. Dementsprechend erfolgt die Auswahl der Darreichungsformen in Anbetracht einer Verabreichung im ambulanten Bereich. Dabei gilt es zu beachten, dass nicht alle Darreichungsformen gleichermaßen für alle Altersgruppen geeignet sind. Bei dem hier vorliegenden besonderen, da pädiatrischen Patientenkollektiv, obliegt darüber hinaus die Entscheidung grundsätzlich dem behandelnden Arzt, welche die in Abhängigkeit des Körpergewichts und Dosis am besten geeignete Darreichungsform für den jeweiligen Patienten ist. Im Folgenden wird die Spanne der Jahrestherapiekosten pro Wirkstoff sowohl in fester als auch, sofern verfügbar, in flüssiger Darreichungsform dargestellt. Aufgrund der kontinuierlichen Dauertherapie von Patienten mit einer chronischen Erkrankung wie Epilepsie wird im Folgenden mit genauen Packungsangaben, und nicht mit Verwurf, gerechnet.

### ***Perampanel SUS***

Sowohl die untere als auch die obere Dosierung von Perampanel von 4 mg pro Gabe (4 mg pro Tag) bzw. 8 mg pro Gabe (8 mg pro Tag) werden in Form einer Suspension zum Einnehmen (0,5 mg/ml 340 ml; 1 Flasche; PZN 15269340) realisiert. Bei der Berechnung wird eine einmal tägliche Gabe zugrunde gelegt (Eisai GmbH 2020b).

Untere Dosierung (4 mg/Tag):

- $0,5 \text{ mg/ml} \times 8 = 4 \text{ mg} \triangleq 8 \text{ ml}$
- $1 \times 8 \text{ ml} \times 365 \text{ Tage} = 2.920 \text{ ml}$
- $(2.920 \text{ ml} / 340 \text{ ml}) \times 76,65 \text{ €} = 658,29 \text{ €}$

Obere Dosierung (8 mg/Tag):

- $0,5 \text{ mg/ml} \times 16 = 8 \text{ mg} \triangleq 16 \text{ ml}$
- $1 \times 16 \text{ ml} \times 365 \text{ Tage} = 5.840 \text{ ml}$
- $(5.840 \text{ ml} / 340 \text{ ml}) \times 76,65 \text{ €} = 1.316,58 \text{ €}$

Bei einem GKV-Preis von 76,65 Euro pro Flasche ergeben sich Jahrestherapiekosten von 658,29 Euro bis 1.316,58 Euro pro Patient.

**Perampanel TBL**

Die untere Dosierung von Perampanel von 4 mg pro Gabe (4 mg pro Tag) werden in Form von Filmtabletten (4 mg; 98 Stück; PZN 10709633) realisiert. Bei der Berechnung wird eine einmal tägliche Gabe zugrunde gelegt (Eisai GmbH 2020a).

- $(1 \text{ TBL } [\text{à } 4 \text{ mg}] \times 365 \text{ Tage}) / 98 \text{ Stück} \times 320,97 \text{ €} = 1.195,45 \text{ €}$

Bei einem GKV-Preis von 320,97 Euro pro Packung ergeben sich Jahrestherapiekosten von 1.195,45 Euro pro Patient.

Die Kosten, die für die obere Dosierung von 8 mg pro Gabe (8 mg pro Tag) entstehen, werden in Form von einer Tablette mit der Wirkstärke von 8 mg pro Behandlungstag und einer Packungsgröße von 98 Tabletten berücksichtigt (8 mg; 98 Stück; PZN 10709685). Bei der Berechnung wird eine einmal tägliche Gabe zugrunde gelegt (Eisai GmbH 2020a).

- $(1 \text{ TBL } [\text{à } 8 \text{ mg}] \times 365 \text{ Tage}) / 98 \text{ Stück} \times 320,97 \text{ €} = 1.195,45 \text{ €}$

Bei einem GKV-Preis von 320,97 Euro pro Packung ergeben sich Jahrestherapiekosten von 1.195,45 Euro pro Patient.

**Lamotrigin TSE**

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten für die untere Dosierung von Lamotrigin von 26,6 mg pro Gabe (26,6 mg pro Tag) werden die Kosten von je fünf Tabletten mit einer Wirkstärke von 5 mg und 1 Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen mit einer Wirkstärke von 2 mg pro Behandlungstag berücksichtigt. Die Packungsgröße beträgt 60 Tabletten (5 mg) und 30 Tabletten (2 mg) (5 mg; 60 Stück; Festbetrag / 2 mg; 30 Stück; Festbetrag). Pro Gabe wird die Dosierung somit auf 27 mg (27 mg pro Tag) aufgerundet. Um den Wert zu realisieren, wird für die Berechnung davon ausgegangen, dass der Patient pro Tag fünf Tabletten à 5 mg und eine Tabletten à 2 mg einnimmt. Die Wahl des Behandlungsmodus einmal oder zweimal täglich hat hier keinen Einfluss auf die Bestimmung der Jahrestherapiekosten. Für die Berechnung wird eine einmal tägliche Gabe zugrunde gelegt (GSK 2018).

- $(5 \text{ TBL } [\text{à } 5 \text{ mg}] \times 365 \text{ Tage}) / 60 \text{ Stück} \times 9,22 \text{ €} + (1 \text{ TBL } [\text{à } 2 \text{ mg}] \times 365 \text{ Tage}) / 30 \text{ Stück} \times 9,02 \text{ €} = 390,19 \text{ €}$

Bei einem GKV-Preis von 9,22 Euro (5 mg) bzw. 9,02 Euro (2 mg) pro Packung ergeben sich Jahrestherapiekosten von 390,19 Euro pro Patient.

Die Kosten, die für die obere Dosierung von 400 mg pro Gabe (400 mg pro Tag) entstehen, werden in Form von jeweils zwei Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen mit einer Wirkstärke von 200 mg pro Behandlungstag und einer Packungsgröße von 50 Tabletten berücksichtigt (200 mg; 50 Stück; Festbetrag). Die Wahl des Behandlungsmodus einmal oder zweimal täglich hat hier keinen Einfluss auf die Bestimmung der Jahrestherapiekosten. Für die Berechnung wird eine einmal tägliche Gabe zugrunde gelegt (Aristo Pharma GmbH 2018).

- $(2 \text{ TBL } [\text{à } 200 \text{ mg}] \times 365 \text{ Tage}) / 50 \text{ Stück} \times 18,30 \text{ €} = 267,18 \text{ €}$

Bei einem GKV-Preis von 18,30 Euro pro Packung ergeben sich Jahrestherapiekosten von 267,18 Euro pro Patient.

### ***Lamotrigin TBL***

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten für die untere Dosierung von Lamotrigin von 26,6 mg pro Gabe (26,6 mg pro Tag) werden die Kosten von einer Tablette mit einer Wirkstärke von 25 mg pro Behandlungstag berücksichtigt. Die Packungsgröße beträgt 200 Tabletten (25 mg) (25 mg; 200 Stück; Festbetrag). Pro Gabe wird die Dosierung somit auf 25 mg (25 mg pro Tag) abgerundet. Für die Berechnung wird eine einmal tägliche Gabe zugrunde gelegt (Aurobindo Pharma GmbH 2018).

- $(1 \text{ TBL } [\text{à } 25 \text{ mg}] \times 365 \text{ Tage}) / 200 \text{ Stück} \times 16,33 \text{ €} = 29,80 \text{ €}$

Bei einem GKV-Preis von 16,33 Euro (25 mg) pro Packung ergeben sich Jahrestherapiekosten von 29,80 Euro pro Patient.

Die Kosten, die für die obere Dosierung von 400 mg pro Gabe (400 mg pro Tag) entstehen, werden in Form von jeweils zwei Tabletten mit einer Wirkstärke von 200 mg pro Behandlungstag und einer Packungsgröße von 100 Tabletten berücksichtigt (200 mg; 100 Stück; Festbetrag). Die Wahl des Behandlungsmodus einmal oder zweimal täglich hat hier keinen Einfluss auf die Bestimmung der Jahrestherapiekosten. Für die Berechnung wird eine einmal tägliche Gabe zugrunde gelegt (axcount Generika GmbH 2019).

- $(2 \text{ TBL } [\text{à } 200 \text{ mg}] \times 365 \text{ Tage}) / 100 \text{ Stück} \times 34,93 \text{ €} = 254,99 \text{ €}$

Bei einem GKV-Preis von 34,93 Euro pro Packung ergeben sich Jahrestherapiekosten von 254,99 Euro pro Patient.

### ***Topiramat TBL***

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wird eine zweimal tägliche Gabe zugrunde gelegt. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten für die untere Dosierung von Topiramat von 48,55 mg pro Gabe (97,1mg pro Tag) werden die Kosten von zwei Tabletten mit einer Wirkstärke von 50 mg pro Behandlungstag und einer Packungsgröße von 200 Tabletten berücksichtigt (50 mg; 200 Stück; Festbetrag). Die Dosierung wird somit auf 50 mg pro Gabe (100 mg pro Tag) aufgerundet (Janssen-Cilag 2017).

- $(2 \text{ TBL } [\text{à } 50 \text{ mg}] \times 365 \text{ Tage}) / 200 \text{ Stück} \times 73,80 \text{ €} = 269,37 \text{ €}$

Bei einem GKV-Preis von 73,80 Euro pro Packung ergeben sich 269,37 Euro Jahrestherapiekosten pro Patient.

Die Kosten, die für die obere Dosierung von 189,45 mg pro Gabe (378,9 mg pro Tag) entstehen, werden in Form von zwei Tabletten mit der Wirkstärke 200 mg pro Behandlungstag und einer Packungsgröße von 200 Tabletten berücksichtigt (200 mg; 200 Stück; Festbetrag). Die

Dosierung wird somit auf 200 mg pro Gabe (400 mg pro Tag) aufgerundet. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wird eine zweimal tägliche Gabe zugrunde gelegt (Janssen-Cilag 2017).

- $(2 \text{ TBL } [\text{à } 200 \text{ mg}] \times 365 \text{ Tage}) / 200 \text{ Stück} \times 238,75 \text{ €} = 871,44 \text{ €}$

Bei einem GKV-Preis von 238,75 Euro pro Packung ergeben sich Jahrestherapiekosten von 871,44 Euro pro Patient.

### 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.*

In Deutschland stehen diverse AEDs zur Behandlung von Kindern mit Epilepsie zur Verfügung, deren Wirksamkeit auf unterschiedlichen Wirkmechanismen beruht (Abschnitt 3.2.2) (Elger 2017). Die GKV-Zielpopulation von Perampanel (Fycompa®) als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab vier Jahren und als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab sieben Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE) wurde im Abschnitt 3.2.4 hergeleitet und umfasst 3.145 bis 7.364 Patienten.

Grundsätzlich kommen im Therapieverlauf zunächst Präparate zum Einsatz, 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 (Abschnitt 3.2.4). Dieses Vorgehen spiegelt die Empfehlungen der DGfE wider, das im Umkehrschluss dazu führt, dass neuere AEDs insbesondere erst bei solchen Patienten eingesetzt werden, bei denen herkömmliche AEDs nicht wirksam oder unverträglich waren (DGfE 2013).

Im Arzneimittel-Atlas 2014 vorgestellte Berechnungen zeigten, dass sich bei der Gesamtpopulation der Epilepsiepatienten ein Verbrauchsanteil von 87,2 % für die Wirkstoffe Lamotrigin und Levetiracetam für die Teilindikationsgruppe der „anderen Antiepileptika“ (ATC-N03AX) ergab, der diese Schlussfolgerung stützt (Häussler 2014). Ähnliche Ergebnisse wurden in der epidemiologischen Analyse von Groth et al. gefunden. Bei epidemiologischen

Untersuchungen aus dem Jahr 2017 wurden anonymisierte Routinedaten GKV-versicherter Epilepsiepatienten aus den Jahren 2007 bis 2014 hinsichtlich deren medikamentöser Therapie analysiert und, dass nur für einen Bruchteil der Patienten auf ein neuartiges Antikonvulsivum zurückgegriffen wird (Groth 2017b; Groth 2017a).

Demnach ist davon auszugehen, dass die tatsächliche Anzahl der Patienten, die mit Perampanel in dem diesem Nutzendossier zugrundeliegenden AWG behandelt werden, deutlich geringer ist als die in Abschnitt 3.2.3 beschriebene Zielpopulation.

Die in Modul 4 ausführlich präsentierten Ergebnisse der Studie 311 zeigen eine deutliche Verbesserung des Anfallsgeschehens, gemessen über die Reduktion der Anfälle zu Baseline als auch über den Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichten, sowohl in Teilpopulation C1 (POS) als auch in Teilpopulation C2 (PGTC), im Vergleich zum Studienbeginn. Hinzu kommt das gut handhabbare Sicherheitsprofil von Perampanel für Kinder und Jugendliche. Die gleichermaßen ausführlich präsentierten Ergebnisse der Studie 232 zeigen für Patienten mit POS, die mit Perampanel behandelt wurden, ebenfalls eine deutliche Verbesserung des Anfallsgeschehens und auch das Sicherheitsprofil stellt sich als gut beherrschbar dar. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit PGTC in der Studie 232 konnte für diese Teilpopulation keine aussagekräftige Analyse durchgeführt werden.

### **Kontraindikation**

Gemäß der aktuell gültigen Fachinformationen von Fycompa® (Perampanel) mit Stand November 2020 ist eine Behandlung mit Perampanel lediglich im Falle einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile kontraindiziert (Eisai GmbH 2020a, 2020b). Genauere Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung sowie den Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation finden sich in Abschnitt 3.4.1. Zum Anteil der Patienten in der Indikation, die an einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Perampanel oder gegen die in der Fachinformation zu Perampanel unter 6.1 gelisteten Wirkstoffe leiden, liegen derzeit keine Daten vor. Aus diesem Grund ist eine datengestützte Berücksichtigung dieser Kontraindikationen in der Berechnung des Versorgungsanteils nicht möglich (Eisai GmbH 2020a).

### **Therapieabbrüche**

Informationen zu Studien- bzw. Therapieabbrüchen ergeben sich aus den in Modul 4 zur Darstellung der klinischen Effektivität und Sicherheit herangezogenen Zulassungsstudien. Gründe für den Studienabbruch von 34 Patienten (18,9 %) in der Studie 311, davon 27 pädiatrische Patienten mit POS und sieben pädiatrische Patienten mit PGTC, waren in erster Linie Unerwünschte Ereignisse (UE) (7,8 %). UE stellten außerdem den primären Grund des Studienabbruchs in der Studie 232 dar, die von acht Patienten (16,0 %) vorzeitig abgebrochen wurde.

**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 einmal tägliche Einnahme von AEDs gegenüber einer häufigeren Einnahme als Vorteil im Hinblick auf erhöhte Compliance zu sehen ist (Cramer 1989; Cramer 2002; Gollwitzer 2016). Dieser Vorteil trifft auch auf Perampanel zu. Insbesondere bei Jugendlichen ist die Sicherstellung einer möglichst hohen Compliance von großer Bedeutung. Gerade die häufigen Epilepsiesyndrome können durch eine geregelte Lebensführung und die Vermeidung von Schlafentzug positiv beeinflusst werden (Hahn 2018). Darüber hinaus sind Patientenpräferenzen zu Gunsten von Perampanel aus dem in Modul 4 dargestellten Zusatznutzen zu erwarten.

Es gilt außerdem zu beachten, dass, neben der Anfallsfreiheit durch eine medikamentöse antiepileptische Behandlung ohne bzw. mit nur geringen Nebenwirkungen, die Behandlungsziele einer Epilepsie im Kindesalter auch eine unbeeinträchtigte Entwicklung des Kindes entsprechend seinen Fähigkeiten und seiner Begabung und möglichst geringen Einschränkungen für die Aktivitäten des täglichen Lebens sind (Abschnitt 3.2.1) (DGfE 2008; Elger 2017; French 2009; Kwan 2010; May 2001).

**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 Epilepsitherapie 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 2000). Spezifische Zahlen für das AWG werden nicht erhoben.

In der Zusammenschau der oben genannten Aspekte ist eine seriöse, fundierte Abschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile und / oder ihrer Veränderungen nicht möglich. Trotz des in Abschnitt 3.2.2 beschriebenen hohen therapeutischen Bedarfs von Fycompa für pädiatrische Epilepsiepatienten ist zu erwarten, dass Fycompa nur relativ langsam im pädiatrischen Versorgungsalltag aufgenommen wird. Aufgrund dessen sind für das deutsche Gesundheitswesen nur geringfügig belastende Kosten durch die Versorgung pädiatrischer Epilepsiepatienten mit Fycompa zu erwarten.

*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.*

Wie oben festgestellt, ist eine seriöse, fundierte Abschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile und / oder ihrer Veränderungen nicht möglich. Somit können auch keine Änderungen der in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten pro Patient plausibel dargelegt werden.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). 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 zur Tagesdosis von Perampanel wurden den aktuell gültigen Fachinformationen von Perampanel mit Stand November 2020 entnommen (Eisai GmbH 2020a, 2020b). Angaben zum Behandlungsmodus und zur Tagesdosis von Brivaracetam, Eslicarbazepinacetat, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Topiramat und Zonisamid wurden den aktuell gültigen Fachinformationen des jeweils günstigsten Antiepileptikums sowie des Originalherstellers entnommen (AAA-Pharma GmbH 2014; ALIUD Pharma GmbH 2017; Aristo Pharma GmbH 2018; Aurobindo Pharma GmbH 2018; axcount Generika GmbH 2019; Bial 2018a, 2018b; Eisai GmbH 2018; GSK 2018; Hexal AG 2018; Infectopharm Arzneimittel und Consilium GmbH 2019; Janssen-Cilag 2017; neuraxpharm Arzneimittel GmbH 2017, 2019; Novartis 2018; Pfizer 2018; UCB 2018a, 2018b, 2018c, 2018d, 2018e, 2018f; Wörwag Pharma GmbH & Co. KG 2017).

Abschnitt 3.3.3: Der Preis- und Produktstand von Perampanel ist der 15.09.2020. 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 15.09.2020 (Eisai GmbH 2020c, 2020d; GKV-Spitzenverband 2020).

Abschnitt 3.3.4: Für die Ermittlung der eventuell zusätzlich notwendigen Leistungen wurden die Angaben der Fachinformationen von Perampanel Stand November 2020 überprüft (Eisai GmbH 2020a, 2020b). Für die Ermittlung der eventuell zusätzlich notwendigen Leistungen für die Wirkstoffe Brivaracetam, Eslicarbazepinacetat, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Topiramat und Zonisamid wurden die Angaben der aktuell gültigen Fachinformationen des jeweils günstigsten Generika- sowie des Originalherstellers überprüft (AAA-Pharma GmbH 2014; ALIUD Pharma GmbH 2017; Aristo Pharma GmbH 2018; Aurobindo Pharma GmbH 2018; axcount Generika GmbH 2019; Bial 2018a, 2018b; Eisai GmbH 2018; GSK 2018; Hexal AG 2018; Infectopharm Arzneimittel und Consilium GmbH 2019; Janssen-Cilag 2017; neuraxpharm Arzneimittel GmbH 2017, 2019; Novartis 2018; Pfizer 2018; UCB 2018a, 2018b, 2018c, 2018d, 2018e, 2018f; Wörwag Pharma GmbH & Co. KG 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: Zur Bearbeitung des Abschnitts 3.3.6 wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Die Studienberichte der Zulassungsstudien liegen Eisai vor (Eisai Inc. 2014, 2018).

### 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 3.3.7 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. AAA-Pharma GmbH 2014. *Fachinformation Levetiracetam AAA® 250 mg/ 500 mg/ 750 mg/ 1000 mg Filmtabletten*. Stand September 2014. Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/ClientBin/Fachinformationen/f6e33151-01df-4b4b-99e9-7bd4a20cd2f4.pdf>, abgerufen am: 19.07.2019.
2. ALIUD Pharma GmbH 2017. *Fachinformation Gabapentin AL 100 mg/300 mg/400 mg Hartkapseln: Wirkstoff Gabapentin*. Stand September 2017. Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/ClientBin/Fachinformationen/6c70c420-6e67-49d8-aeb6-e703121efb0f.pdf>, abgerufen am: 19.07.2019.
3. Aristo Pharma GmbH 2018. *Fachinformation Lamotrigin Aristo 25 mg/50 mg/100 mg/200 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen: Wirkstoff Lamotrigin*. Stand November 2018. Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer->

- fischer.de/LTO40.160101/ClientBin/Fachinformationen/540c00b0-eb75-41a1-9b35-98aa76971836.pdf, abgerufen am: 23.07.2019.
4. Aurobindo Pharma GmbH 2018. *Fachinformation Lamotrigin Aurobindo 25 mg Tabletten: Wirkstoff Lamotrigin*. Stand Oktober 2018. Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/ClientBin/Fachinformationen/266a86e8-c25b-44c9-8626-daaa56476c47.pdf>, abgerufen am: 16.12.2019.
  5. axcount Generika GmbH 2019. *Fachinformation Lamotrigin axcount 25 mg/50 mg/100 mg/200 mg Tabletten: Wirkstoff Lamotrigin*. Stand Februar 2019. Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/ClientBin/Fachinformationen/5292f288-273a-43e0-b1a8-2c174c344406.pdf>, abgerufen am: 16.12.2019.
  6. BIAL – Portela & C<sup>a</sup> (Bial) 2018a. *Fachinformation Zebinix 50 mg/ml Suspension zum Einnehmen: Wirkstoff Eslicarbazepinacetat*. Stand Mai 2018. Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/Infosystem140901/ClientBin/Fachinformationen/36e0c9ac-f893-49f3-ab6b-4f23edda9151.pdf>, abgerufen am: 16.04.2019.
  7. BIAL – Portela & C<sup>a</sup> (Bial) 2018b. *Fachinformation Zebinix<sup>®</sup> 200 mg/800 mg Tabletten: Wirkstoff Eslicarbazepinacetat*. Stand Mai 2018. Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/Infosystem140901/ClientBin/Fachinformationen/401c72eb-98ec-4afc-adc1-06f12ac6b34f.pdf>, abgerufen am: 16.04.2019.
  8. Cramer J. A., Glassman M. und Rienzi V. 2002. *The relationship between poor medication compliance and seizures*. *Epilepsy Behav.* 3 (4), S. 338–342.
  9. Cramer J. A., Mattson R. H., Prevey M. L. et al. 1989. *How Often Is Medication Taken as Prescribed? A Novel Assessment Technique*. *JAMA* 261 (22), S. 3273–3277.
  10. Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V. (DGfE) 2008. *Aktuelle Epilepsiebehandlung im Kindes- und Jugendalter*. Verfügbar unter: <http://www.dgfe.org/home/showdoc,id,400,aid,2805.html>, abgerufen am: 16.04.2019.
  11. 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: 06.10.2020.
  12. Eisai GmbH 2018. *Fachinformation Zonegran<sup>®</sup> 25 mg/50 mg/100 mg Hartkapseln: Wirkstoff Zonisamid*. Stand August 2018. Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/Infosystem140901/ClientBin/Fachinformationen/60004757-b790-4e5f-b0e1-e1ca96f1d308.pdf>, abgerufen am: 16.04.2019.
  13. Eisai GmbH 2020a. *Fachinformation Fycompa<sup>®</sup> Filmtabletten: Wirkstoff Perampanel*. Stand November 2020. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 04.12.2020.

14. Eisai GmbH 2020b. *Fachinformation Fycompa® Suspension zum Einnehmen: Wirkstoff Perampanel*. Stand November 2020. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 04.12.2020.
15. Eisai GmbH 2020c. *Kostenberechnungen PGTC*. Data on file.
16. Eisai GmbH 2020d. *Kostenberechnungen POS*. Data on file.
17. Eisai Inc. 2014. *Clinical Study Report (CSR): An Open-Label Pilot Study With an Extension Phase to Evaluate the Pharmacokinetics, and to Generate Preliminary Safety, Tolerability, and Efficacy of Perampanel (E2007) Oral Suspension When Given as an Adjunctive Therapy in Pediatric Subjects From 2 to Less Than 12 Years of Age With Epilepsy E2007-G000-232*. Data on file.
18. Eisai Inc. 2018. *Clinical Study Report (CSR): An Open-Label, Multicenter Study with an Extension Phase to Evaluate the Safety, Tolerability, and Exposure-Efficacy Relationship of Perampanel Oral Suspension when Administered as an Adjunctive Therapy in Pediatric Subjects (Age 4 to less than 12 years) with Inadequately Controlled Partial-Onset Seizures or Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures E2007-G000-311*. Data on file.
19. Elger C. E., Berkenfeld R., Bast T. et al. 2017. *S1-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter: Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, Gültig bis: 29. April 2022*. Aktuelle Neurologie 44 (09), S. 603–636.
20. French J. A. und Faught E. 2009. *Rational polytherapy*. Epilepsia 50 (Suppl. 8), S. 63–68.
21. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) 2020. *Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht: Jahr: 2017*. Verfügbar unter: <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=223:36609247D>, abgerufen am: 12.10.2020.
22. GKV-Spitzenverband 2020. *Festbetragsarzneimittel nach §35 SGB V: Stand 15.09.2020*. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/arzneimittel/festbetrage/2020/festbetrage-20200915.pdf>, abgerufen am: 06.10.2020.
23. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) 2018. *Fachinformation Lamictal 2 mg/5 mg/25 mg/200 mg/200 mg Kautabletten bzw. Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen: Wirkstoff Lamotrigin*. Stand Juni 2018. Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/Infosystem140901/ClientBin/Fachinformationen/d19bf132-4c9b-4694-9c6a-0e913043e085.pdf>, abgerufen am: 16.04.2019.
24. 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.
25. Groth A., Borghs S., Gille P. et al. 2017a. *Treatment Patterns for Adult Patients with Newly Diagnosed Focal Epilepsy in Germany (PND64)*. Value in Health 20 (9), S. A728–A729.

26. Groth A., Wilke T., Borghs S. et al. 2017b. *Real life pharmaceutical treatment patterns for adult patients with focal epilepsy in Germany: a longitudinal and cross-sectional analysis of recently approved anti-epileptic drugs*. *GMS German medical science* 15 (n.a.), S. 1-17.
27. Hahn A. und Langner C. 2018. *Epilepsien bei Jugendlichen: Kapitel 16*, in: Stier B., Weissenrieder N., Schwab K. (Hrsg.), *Jugendmedizin*. S. 195-203. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg.
28. Häussler B., Höer A. und Hempel E. 2014. *Arzneimittel-Atlas 2014 - Der Arzneimittelverbrauch in der GKV*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg.
29. Hexal AG 2018. *Fachinformation Oxcarbazepin HEXAL® 60 mg/ml Suspension zum Einnehmen: Wirkstoff Oxcarbazepin*. Stand Dezember 2018. Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/ClientBin/Fachinformationen/6dc97c0a-1c65-456f-a8d6-8ef61790f2e9.pdf>, abgerufen am: 19.07.2019.
30. Infectopharm Arzneimittel und Consilium GmbH 2019. *Fachinformation GabaLiquid 50 mg/ml Lösung zum Einnehmen: Wirkstoff Gabapentin*. Stand Februar 2019. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 31.10.2019.
31. Janssen-Cilag GmbH (Janssen-Cilag) 2017. *Fachinformation Topamax® 25 mg/50 mg/100 mg/200 mg Filmtabletten: Wirkstoff Topiramate*. Stand Dezember 2017. Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/Infosystem140901/ClientBin/Fachinformationen/1e8b0e46-adfa-4147-a089-73ad2a8f6e4e.pdf>, abgerufen am: 16.04.2019.
32. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2020. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 1. Oktober 2020*. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>, abgerufen am: 09.10.2020.
33. Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A. T. et al. 2010. *Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies*. *Epilepsia* 51 (6), S. 1069–1077.
34. Lauer Fischer 2020. *Lauer-Taxe*. Verfügbar unter: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>, abgerufen am: 21.09.2020.
35. May T. W., Pfafflin M. und Cramer J. A. 2001. *Psychometric Properties of the German Translation of the QOLIE-31*. *Epilepsy & behavior* : E&B 2001 (2), S. 106–114.
36. neuraxpharm Arzneimittel GmbH 2017. *Fachinformation Zonisamid-neuraxpharm® 25 mg/ 50 mg/ 100 mg Hartkapseln: Wirkstoff Zonisamid*. Stand März 2017. Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/ClientBin/Fachinformationen/876e4d9e-35b6-481e-b5c9-e18d42a5eec8.pdf>, abgerufen am: 19.07.2019.
37. neuraxpharm Arzneimittel GmbH 2019. *Fachinformation Oxcarbazepin-neuraxpharm® 150 mg/300 mg/600 mg: Wirkstoff Oxcarbazepin*. Stand Januar 2019. Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/ClientBin/Fachinformationen/876e4d9e-35b6-481e-b5c9-e18d42a5eec8.pdf>

fischer.de/LTO40.160101/ClientBin/Fachinformationen/39352dfc-b753-4c43-85a1-ad130c2db1b8.pdf, abgerufen am: 16.12.2019.

38. Novartis Pharma GmbH (Novartis) 2018. *Fachinformation Trileptal® 150 mg/300 mg/600 mg Filmtabletten: Wirkstoff Oxcarbazepin*. Stand November 2018. Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/Infosystem140901/ClientBin/Fachinformationen/82b4edae-e90a-4c6b-9c58-08bd895f596d.pdf>, abgerufen am: 16.04.2019.
39. 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.
40. Pfizer Pharma PFE GmbH (Pfizer) 2018. *Fachinformation Neurontin® 100 mg/300 mg/400 mg Hartkapseln: Wirkstoff Gabapentin*. Stand März 2018. Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/Infosystem140901/ClientBin/Fachinformationen/54999040-1226-40db-8ee6-b323011c3581.pdf>, abgerufen am: 16.04.2019.
41. Schwabe U. 2020. *Antiepileptika - Seiten 365-377: in: Schwabe U. und Ludwig W.-D. (Hrsg.), Arzneiverordnungs-Report 2020*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg.
42. UCB Pharma GmbH (UCB) 2018a. *Fachinformation Briviact® 10 mg/25 mg/50 mg/75 mg/100 mg Filmtabletten: Wirkstoff Brivaracetam*. Stand Juli 2018. Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/Infosystem140901/ClientBin/Fachinformationen/f68831c4-2bbf-4638-a2bd-f95f082e7ffd.pdf>, abgerufen am: 16.04.2019.
43. UCB Pharma GmbH (UCB) 2018b. *Fachinformation Briviact® 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen: Wirkstoff Brivaracetam*. Stand Juli 2018. Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/ClientBin/Fachinformationen/9e440048-5a1e-477b-bc44-39b2894b2057.pdf>, abgerufen am: 19.07.2019.
44. UCB Pharma GmbH (UCB) 2018c. *Fachinformation Keppra® 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen: Wirkstoff Levetiracetam*. Stand April 2018. Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/ClientBin/Fachinformationen/0adc0c3d-56f9-461c-bd3c-7532a0b7de5f.pdf>, abgerufen am: 22.07.2019.
45. UCB Pharma GmbH (UCB) 2018d. *Fachinformation Keppra® 250 mg/500 mg/750 mg/1000 mg Filmtabletten: Wirkstoff Levetiracetam*. Stand April 2018. Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/Infosystem140901/ClientBin/Fachinformationen/c593b8ab-6248-4bb9-a9c6-229425f08cc9.pdf>, abgerufen am: 16.04.2019.
46. UCB Pharma GmbH (UCB) 2018e. *Fachinformation Vimpat® 10 mg/ml Sirup: Wirkstoff Lacosamid*. Stand Juli 2018. Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/ClientBin/Fachinformationen/96e7a7f8-df4f-471b-8dda-0d0d56263fc9.pdf>, abgerufen am: 17.07.2019.
47. UCB Pharma GmbH (UCB) 2018f. *Fachinformation Vimpat® 50 mg/ 100 mg/ 150 mg/ 200 mg: Wirkstoff Lacosamid*. Stand Juli 2018. Verfügbar unter: <https://webapo->

[info.lauer-fischer.de/Infosystem140901/ClientBin/Fachinformationen/05218fd4-caee-4530-b297-f29de4e6f1c4.pdf](https://info.lauer-fischer.de/Infosystem140901/ClientBin/Fachinformationen/05218fd4-caee-4530-b297-f29de4e6f1c4.pdf), abgerufen am: 16.04.2019.

48. Wörwag Pharma GmbH & Co. KG 2017. *Fachinformation Gabagamma® 100 mg/300 mg/400 mg Hartkapseln: Wirkstoff Gabapentin*. Stand Juli 2017. Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/Infosystem140901/ClientBin/Fachinformationen/16275ff6-82ee-4ab0-bd5f-64859f9cb95a.pdf>, abgerufen am: 16.04.2019.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation 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.*

#### Fachinformation Fycompa Filmtabletten

Die folgenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Perampanel wurden aus der aktuell gültigen Fachinformation von Fycompa Filmtabletten mit Stand November 2020 übernommen.

#### **Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

##### *Dosierung und Dauer der Anwendung*

Fycompa muss entsprechend dem individuellen Ansprechen des Patienten titriert werden, um das Verhältnis von Wirksamkeit und Verträglichkeit zu optimieren. Perampanel sollte einmal täglich abends zur Schlafenszeit eingenommen werden. Der Arzt muss auf Grundlage von Gewicht und Dosis die am besten geeignete Formulierung und Stärke verschreiben. Es sind verschiedene Formulierungen von Perampanel, einschließlich einer Suspension zum Einnehmen, erhältlich.

##### *Fokale Anfälle*

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

In der folgenden Tabelle werden die empfohlenen Dosierungen für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 4 Jahren in der Behandlung fokaler Anfälle zusammengefasst. Weitere Informationen folgen im Anschluss an die Tabelle 3-23.

Tabelle 3-23: Empfohlenen Dosierungen (Fycompa Filmtabletten) für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 4 Jahren in der Behandlung fokaler Anfälle

|                                          | <b>Erwachsene/<br/>Jugendliche<br/>(ab 12 Jahren)</b>    | <b>Kinder (4-11 Jahre), Gewicht:</b>                     |                                                          |                                                            |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
|                                          |                                                          | <b>&gt;= 30 kg</b>                                       | <b>20 bis &lt; 30 kg</b>                                 | <b>&lt; 20 kg</b>                                          |
| Empfohlene Anfangsdosis                  | 2 mg/Tag                                                 | 2 mg/Tag                                                 | 1 mg/Tag                                                 | 1 mg/Tag                                                   |
| Titrationsschema (schrittweise Erhöhung) | 2 mg/Tag (nicht häufiger als in wöchentlichen Abständen) | 2 mg/Tag (nicht häufiger als in wöchentlichen Abständen) | 1 mg/Tag (nicht häufiger als in wöchentlichen Abständen) | 1 mg/Tag (nicht häufiger als in wöchentlichen Abständen)   |
| Empfohlene Erhaltungsdosis               | 4 – 8 mg/Tag                                             | 4 – 8 mg/Tag                                             | 4 – 6 mg/Tag                                             | 2 – 4 mg/Tag                                               |
| Titrationsschema (schrittweise Erhöhung) | 2 mg/Tag (nicht häufiger als in wöchentlichen Abständen) | 2 mg/Tag (nicht häufiger als in wöchentlichen Abständen) | 1 mg/Tag (nicht häufiger als in wöchentlichen Abständen) | 0,5 mg/Tag (nicht häufiger als in wöchentlichen Abständen) |
| Empfohlene Höchstdosis                   | 12 mg/Tag                                                | 12 mg/Tag                                                | 8 mg/Tag                                                 | 6 mg/Tag                                                   |
| mg: Milligramm, kg: Kilogramm            |                                                          |                                                          |                                                          |                                                            |

*Erwachsene und Jugendliche  $\geq 12$  Jahre*

Die Behandlung mit Fycompa sollte mit einer Dosis von 2 mg/Tag begonnen werden. Die Dosis kann je nach dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit schrittweise um jeweils 2 mg (entweder wöchentlich oder alle 2 Wochen unter Berücksichtigung der weiter unten beschriebenen Überlegungen zur Halbwertszeit) bis auf eine Erhaltungsdosis von 4 mg/Tag bis 8 mg/Tag erhöht werden. Je nach individuellem klinischem Ansprechen und Verträglichkeit der Dosis von 8 mg/Tag kann die Dosis schrittweise um jeweils 2 mg/Tag bis auf 12 mg/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.

*Kinder (4 – 11 Jahre) mit einem Gewicht von  $\geq 30$  kg*

Die Behandlung mit Fycompa sollte mit einer Dosis von 2 mg/Tag begonnen werden. Die Dosis kann je nach dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit schrittweise um jeweils 2 mg (entweder wöchentlich oder alle 2 Wochen unter Berücksichtigung der weiter unten beschriebenen Überlegungen zur Halbwertszeit) bis auf eine Erhaltungsdosis von 4 mg/Tag bis 8 mg/Tag erhöht werden. Je nach individuellem klinischem Ansprechen und Verträglichkeit der Dosis von 8 mg/Tag kann die Dosis schrittweise um jeweils 2 mg/Tag bis auf 12 mg/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.

*Kinder (4 – 11 Jahre) mit einem Gewicht von 20 kg bis < 30 kg*

Die Behandlung mit Fycompa sollte mit einer Dosis von 1 mg/Tag begonnen werden. Die Dosis kann je nach dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit schrittweise um jeweils 1 mg (entweder wöchentlich oder alle 2 Wochen unter Berücksichtigung der weiter unten beschriebenen Überlegungen zur Halbwertszeit) bis auf eine Erhaltungsdosis von 4 mg/Tag bis 6 mg/Tag erhöht werden. Je nach individuellem klinischem Ansprechen und Verträglichkeit der Dosis von 6 mg/Tag kann die Dosis schrittweise um jeweils 1 mg/Tag bis auf 8 mg/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.

*Kinder (4 – 11 Jahre) mit einem Gewicht von < 20 kg*

Die Behandlung mit Fycompa sollte mit einer Dosis von 1 mg/Tag begonnen werden. Die Dosis kann je nach dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit schrittweise um jeweils 1 mg (entweder wöchentlich oder alle 2 Wochen unter Berücksichtigung der weiter unten beschriebenen Überlegungen zur Halbwertszeit) bis auf eine Erhaltungsdosis von 2 mg/Tag bis 4 mg/Tag erhöht werden. Je nach individuellem klinischem Ansprechen und Verträglichkeit der Dosis von 4 mg/Tag kann die Dosis schrittweise um jeweils 0,5 mg/Tag bis auf 6 mg/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 8 mg/Tag nachweislich wirksam.

In der folgenden Tabelle werden die empfohlenen Dosierungen für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 7 Jahren in der Behandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle zusammengefasst. Weitere Informationen folgen im Anschluss an die Tabelle 3-24.

Tabelle 3-24: Empfohlenen Dosierungen (Fycompa Filmtabletten) für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 4 Jahren in der Behandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle

|                                          | <b>Erwachsene/<br/>Jugendliche<br/>(ab 12 Jahren)</b>    | <b>Kinder (7-11 Jahre), Gewicht:</b>                     |                                                          |                                                            |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
|                                          |                                                          | <b>≥ 30 kg</b>                                           | <b>20 bis &lt; 30 kg</b>                                 | <b>&lt; 20 kg</b>                                          |
| Empfohlene Anfangsdosis                  | 2 mg/Tag                                                 | 2 mg/Tag                                                 | 1 mg/Tag                                                 | 1 mg/Tag                                                   |
| Titrationsschema (schrittweise Erhöhung) | 2 mg/Tag (nicht häufiger als in wöchentlichen Abständen) | 2 mg/Tag (nicht häufiger als in wöchentlichen Abständen) | 1 mg/Tag (nicht häufiger als in wöchentlichen Abständen) | 1 mg/Tag (nicht häufiger als in wöchentlichen Abständen)   |
| Empfohlene Erhaltungsdosis               | Bis zu 8 mg/Tag                                          | 4 – 8 mg/Tag                                             | 4 – 6 mg/Tag                                             | 2 – 4 mg/Tag                                               |
| Titrationsschema (schrittweise Erhöhung) | 2 mg/Tag (nicht häufiger als in wöchentlichen Abständen) | 2 mg/Tag (nicht häufiger als in wöchentlichen Abständen) | 1 mg/Tag (nicht häufiger als in wöchentlichen Abständen) | 0,5 mg/Tag (nicht häufiger als in wöchentlichen Abständen) |
| Empfohlene Höchstdosis                   | 12 mg/Tag                                                | 12 mg/Tag                                                | 8 mg/Tag                                                 | 6 mg/Tag                                                   |
| mg: Milligramm, kg: Kilogramm            |                                                          |                                                          |                                                          |                                                            |

#### *Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre*

Die Behandlung mit Fycompa sollte mit einer Dosis von 2 mg/Tag begonnen werden. Die Dosis kann je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit schrittweise um jeweils 2 mg (entweder wöchentlich oder alle 2 Wochen unter Berücksichtigung der weiter unten beschriebenen Überlegungen zur Halbwertszeit) bis auf eine Erhaltungsdosis von bis zu 8 mg/Tag erhöht werden. Je nach individuellem klinischem Ansprechen und Verträglichkeit der Dosis von 8 mg/Tag kann die Dosis schrittweise bis auf 12 mg/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.

#### *Kinder (7 – 11 Jahre) mit einem Gewicht von ≥ 30 kg*

Die Behandlung mit Fycompa sollte mit einer Dosis von 2 mg/Tag begonnen werden. Die Dosis kann je nach dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit schrittweise um jeweils 2 mg (entweder wöchentlich oder alle 2 Wochen unter Berücksichtigung der weiter unten beschriebenen Überlegungen zur Halbwertszeit) bis auf eine Erhaltungsdosis von 4 mg/Tag bis 8 mg/Tag erhöht werden. Je nach individuellem klinischem Ansprechen und Verträglichkeit der Dosis von 8 mg/Tag kann die Dosis schrittweise um jeweils 2 mg/Tag bis auf 12 mg/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.

*Kinder (7 – 11 Jahre) mit einem Gewicht von 20 kg bis < 30 kg*

Die Behandlung mit Fycompa sollte mit einer Dosis von 1 mg/Tag begonnen werden. Die Dosis kann je nach dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit schrittweise um jeweils 1 mg (entweder wöchentlich oder alle 2 Wochen unter Berücksichtigung der weiter unten beschriebenen Überlegungen zur Halbwertszeit) bis auf eine Erhaltungsdosis von 4 mg/Tag bis 6 mg/Tag erhöht werden. Je nach individuellem klinischem Ansprechen und Verträglichkeit der Dosis von 6 mg/Tag kann die Dosis schrittweise um jeweils 1 mg/Tag bis auf 8 mg/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.

*Kinder (7 – 11 Jahre) mit einem Gewicht von < 20 kg*

Die Behandlung mit Fycompa sollte mit einer Dosis von 1 mg/Tag begonnen werden. Die Dosis kann je nach dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit schrittweise um jeweils 1 mg (entweder wöchentlich oder alle 2 Wochen unter Berücksichtigung der weiter unten beschriebenen Überlegungen zur Halbwertszeit) bis auf eine Erhaltungsdosis von 2 mg/Tag bis 4 mg/Tag erhöht werden. Je nach individuellem klinischem Ansprechen und Verträglichkeit der Dosis von 4 mg/Tag kann die Dosis schrittweise um jeweils 0,5 mg/Tag bis auf 6 mg/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.

*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 warten und seine nächste Dosis wie vorgesehen einnehmen, da Perampanel eine lange Halbwertszeit besitzt.

Wenn mehr als eine Dosis über einen zusammenhängenden Zeitraum von weniger als 5 Halbwertszeiten vergessen wurde (3 Wochen bei Patienten, die keine den Perampanel-Metabolismus induzierenden Antiepileptika einnehmen, 1 Woche bei Patienten, die den Perampanel-Metabolismus induzierende Antiepileptika einnehmen (siehe Abschnitt 4.5 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.

#### *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.

#### ***Spezielle Patientengruppen***

##### *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 2 mg begonnen und sollte in Dosisstufen von 2 mg 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

8 mg 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 4 Jahren mit fokalen Anfällen bzw. bei Kindern unter 7 Jahren mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen ist bisher noch nicht erwiesen.

#### **Gegenanzeigen**

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

#### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### *Suizidgedanken*

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

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

##### *Schwere Hautreaktionen (SCARs)*

Schwere Hautreaktionen (SCARs) einschließlich Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Perampanel berichtet (Häufigkeit unbekannt; siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Bei Verschreibung sollten Patienten über Anzeichen und Symptome informiert und engmaschig bezüglich des Auftretens von Hautreaktionen überwacht werden.

DRESS-Symptome sind in der Regel, jedoch nicht ausschließlich, Fieber, Ausschlag mit Beteiligung anderer Organsysteme, Lymphadenopathie, Anomalien bei Leberfunktionstests und Eosinophilie. Es muss beachtet werden, dass frühe Manifestationen von Überempfindlichkeit, wie Fieber oder Lymphadenopathie, auftreten können, auch wenn kein Ausschlag festzustellen ist.

SJS-Symptome sind in der Regel, jedoch nicht ausschließlich, Hautablösung (epidermale Nekrolyse/Blasenbildung) < 10 %, erythematöse Haut (konfluierend), schnelles Fortschreiten,

schmerzhafte, atypische, schießscheibenartige Läsionen und/oder großflächige dunkelrote Maculae oder große Erytheme (konfluierend), bullöse/erosive Beteiligung von mehr als 2 Schleimhäuten.

Wenn auf diese Reaktionen hinweisende Anzeichen und Symptome auftreten, sollte Perampanel sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung erwogen werden (wie jeweils anwendbar).

Wenn der Patient bei der Anwendung von Perampanel eine schwerwiegende Reaktion wie SJS oder DRESS entwickelt, darf bei diesem Patienten zukünftig keine Behandlung mit Perampanel mehr begonnen werden.

#### *Absencen und myoklonische Anfälle*

Absencen und myoklonische Anfälle sind zwei häufige Arten generalisierter Anfälle, die oft bei IGE-Patienten auftreten. Es ist bekannt, dass andere Antiepileptika Anfälle dieser Arten induzieren oder verschlimmern. Patienten mit myoklonischen Anfällen und Absencen sollten während der Fycompa-Therapie überwacht werden.

#### *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).

#### *Hormonelle Kontrazeptiva*

In der Dosierung von 12 mg/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 berichteten über Tötungsgedanken. 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.

#### *Missbrauchspotenzial*

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

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

Die Ansprechraten nach zusätzlicher Gabe von Perampanel in fixen Dosen waren geringer, wenn die Patienten gleichzeitig CYP 3A-induzierende Antiepileptika (Carbamazepin, Phenytoin, Oxcarbazepin) erhielten, als bei Patienten, die gleichzeitig mit nicht-enzyminduzierenden Antiepileptika behandelt wurden. 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 2 mg erhöht oder reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

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

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

#### *Hepatotoxizität*

Bei der Anwendung von Perampanel in Kombination mit anderen Antiepileptika wurden Fälle von Hepatotoxizität (hauptsächlich Anstieg der Leberwerte) berichtet. Wenn ein Anstieg der Leberwerte beobachtet wird, sollte eine Überwachung der Leberfunktion in Betracht gezogen werden.

#### *Sonstige Bestandteile*

##### Lactose-Intoleranz

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

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

##### *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. Fycompa kann die Wirksamkeit gestagenhaltiger hormoneller Kontrazeptiva vermindern. Daher wird eine zusätzliche nicht-hormonelle Form der Empfängnisverhütung empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

### *Schwangerschaft*

Bisher liegen nur sehr 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 (Einzelheiten 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 (30 mg/kg) verlängerte und unregelmäßige Östruszzyklen beobachtet; allerdings hatten diese Veränderungen auf Fertilität und frühembryonale Entwicklung keinen Einfluss. Auswirkungen auf die männliche Fertilität lagen nicht vor (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Der Einfluss von Perampanel auf die menschliche Fertilität ist nicht gesichert.

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

Fycompa hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Perampanel kann Schwindel und Somnolenz hervorrufen und deshalb die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen. Die Patienten sind anzuweisen, so lange kein Fahrzeug zu führen, keine komplexen Maschinen zu bedienen und keine sonstigen potenziell 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).

### **Überdosierung**

Es liegen begrenzte klinische Erfahrungen zu einer Perampanel-Überdosierung beim Menschen vor. In einem Bericht über eine beabsichtigte Überdosierung, bei der eventuell bis zu 264 mg 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.

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

#### *Hormonelle Kontrazeptiva*

Bei gesunden Frauen bewirkte Fycompa bei Gabe von 12 mg (jedoch nicht bei 4 oder 8 mg/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 12 mg nicht beeinflusst, während die  $C_{max}$  um 18 % abnahm. Daher ist die Möglichkeit einer verminderten Wirksamkeit gestagenhaltiger hormoneller Kontrazeptiva bei Frauen, die Fycompa 12 mg/Tag benötigen, zu berücksichtigen und eine zusätzliche zuverlässige Verhütungsmethode (Intrauterin-pessar (IUP), Kondom) anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

#### *Wechselwirkungen zwischen Fycompa und anderen Antiepileptika*

Mögliche Wechselwirkungen zwischen Fycompa und anderen Antiepileptika (AED) wurden in klinischen Studien untersucht. In einer populationspharmakokinetischen Analyse von drei gepoolten Phase-III-Studien bei Jugendlichen und Erwachsenen mit fokalen Anfällen wurde die Wirkung von Fycompa (bis zu 12 mg einmal täglich) auf die PK anderer Antiepileptika untersucht. In einer weiteren populationspharmakokinetischen Analyse von gepoolten Daten aus zwanzig Phase-I-Studien bei gesunden Probanden mit einer Fycompa-Dosis von bis zu 36 mg sowie einer Phase-II-Studie und sechs Phase-III-Studien bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit fokalen Anfällen oder primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen mit einer Fycompa-Dosis von bis zu 16 mg einmal täglich wurde die Wirkung begleitender Antiepileptika auf die Perampanel-Clearance untersucht. Die Auswirkungen dieser Wechselwirkungen auf die durchschnittliche Steady-State-Konzentration werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst (Siehe Tabelle 3-25).

Tabelle 3-25: Auswirkungen der Wechselwirkungen zwischen Fycompa Filmtabletten und anderen Antiepileptika (AED) auf die durchschnittliche Steady-State-Konzentration

| Gleichzeitig angewendetes AED                                                | Einfluss des AED auf die Fycompa-Konzentration | Einfluss von Fycompa auf die AED-Konzentration |
|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Carbamazepin                                                                 | Abnahme um das 3-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 2-Fache                         | 35%ige Zunahme <sup>1)</sup>                   |
| Phenobarbital                                                                | 20%ige Abnahme                                 | Kein Einfluss                                  |
| Phenytoin                                                                    | Abnahme um das 2-Fache                         | Kein Einfluss                                  |
| Topiramat                                                                    | 20%ige Abnahme                                 | Kein Einfluss                                  |
| Valproinsäure                                                                | Kein Einfluss                                  | < 10%ige Abnahme                               |
| Zonisamid                                                                    | Kein Einfluss                                  | Kein Einfluss                                  |
| mg: Milligramm                                                               |                                                |                                                |
| <sup>1)</sup> Der aktive Metabolit Monohydroxyderivat wurde nicht untersucht |                                                |                                                |

Gemäß den Ergebnissen aus der populationspharmakokinetischen Analyse von Patienten mit fokalen Anfällen und Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen war die Gesamtclearance von Fycompa erhöht, wenn es zusammen mit Carbamazepin (3-fach) und Phenytoin bzw. Oxcarbazepin (jeweils 2-fach), bekannten 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. Clonazepam, Levetiracetam, Phenobarbital, Topiramat, Zonisamid, Clobazam, Lamotrigin und Valproinsäure hatten keine klinisch relevante Wirkung auf die Fycompa-Clearance.

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

Es zeigte sich, dass Perampanel die Clearance von Oxcarbazepin um 26 % vermindert. Oxcarbazepin wird von der zytosolischen Reduktase rasch in den aktiven Metaboliten Monohydroxyderivat umgewandelt. Der Einfluss von Perampanel auf die Monohydroxyderivat-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 (6 mg einmal täglich über 20 Tage) eine Abnahme der AUC von Midazolam um 13 %. Eine größere Abnahme der Exposition gegenüber Midazolam (oder anderen sensitiven CYP3A-Substraten) kann bei höheren Fycompa-Dosen nicht ausgeschlossen werden.

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

Bei starken Induktoren von Cytochrom P450 wie Rifampicin und Hypericum ist mit einer Abnahme der Perampanel-Konzentrationen zu rechnen und die Möglichkeit von erhöhten Plasmakonzentrationen der reaktiven Metaboliten in ihrer Gegenwart wurde nicht ausgeschlossen. Felbamat vermindert nachweislich die Konzentrationen bestimmter Arzneistoffe und könnte auch die Perampanel-Konzentrationen vermindern.

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

Bei gesunden Probanden erhöhte der CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol (400 mg einmal täglich über 10 Tage) die AUC von Perampanel um 20 % und verlängerte die Halbwertszeit von Perampanel um 15 % (67,8 h gegenüber 58,4 h). 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 (4 mg 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 12 mg/Tag verstärkte Wutgefühle, Verwirrtheit und Depression, erhoben anhand der 5-Punkte-Rating-Skala ‚Profile of Mood State‘ (siehe Abschnitt 5.1). Diese Wirkungen können unter Umständen auch beobachtet werden, wenn Fycompa in Kombination mit anderen Substanzen, die das zentrale Nervensystem (ZNS) dämpfen, angewendet wird.

*Kinder und Jugendliche*

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

In einer populationspharmakokinetischen Analyse von jugendlichen Patienten ab 12 Jahren und Kindern zwischen 4 und 11 Jahren bestanden keine nennenswerten Unterschiede im Vergleich zur Erwachsenenpopulation.

**Weitere ausführliche Informationen sind bitte der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation zu entnehmen. Die Fachinformationen sind bei einer Behandlung mit Perampanel unbedingt zu beachten. Die für den Stand dieses Nutzendossiers relevante Fachinformation Fycompa® Filmtabletten (Stand: November 2020) ist Modul 5 beigelegt.**

#### Fachinformation Fycompa Suspension

Die folgenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Perampanel wurden aus der aktuell gültigen Fachinformation von Fycompa Suspension mit Stand November 2020 übernommen.

### **Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

#### *Dosierung und Dauer der Anwendung*

Fycompa muss entsprechend dem individuellen Ansprechen des Patienten titriert werden, um das Verhältnis von Wirksamkeit und Verträglichkeit zu optimieren. Perampanel sollte einmal täglich abends zur Schlafenszeit eingenommen werden. Es kann unabhängig von den Mahlzeiten, sollte aber vorzugsweise immer unter den gleichen Bedingungen, eingenommen werden. Ein Wechsel von der Behandlung mit Tabletten zur Suspension bzw. umgekehrt sollte mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Der Arzt muss auf Grundlage von Gewicht und Dosis die am besten geeignete Formulierung und Stärke verschreiben.

#### *Fokale Anfälle*

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

In der folgenden Tabelle werden die empfohlenen Dosierungen für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 4 Jahren in der Behandlung fokaler Anfälle zusammengefasst. Weitere Informationen folgen im Anschluss an die Tabelle.

Tabelle 3-26: Empfohlenen Dosierungen (Fycompa Suspension) für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 4 Jahren in der Behandlung fokaler Anfälle

|                                                | <b>Erwachsene/<br/>Jugendliche<br/>(ab 12 Jahren)</b>                               | <b>Kinder (4-11 Jahre), Gewicht:</b>                                                |                                                                                     |                                                                                     |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                |                                                                                     | <b>&gt;= 30 kg</b>                                                                  | <b>20 bis &lt; 30 kg</b>                                                            | <b>&lt; 20 kg</b>                                                                   |
| Empfohlene Anfangsdosis                        | 2 mg/Tag<br>(4 ml/Tag)                                                              | 2 mg/Tag<br>(4 ml/Tag)                                                              | 1 mg/Tag<br>(2 ml/Tag)                                                              | 1 mg/Tag<br>(2 ml/Tag)                                                              |
| Titrationsschema<br>(schrittweise<br>Erhöhung) | 2 mg/Tag<br>(4 ml/Tag)<br><br>(nicht häufiger als in<br>wöchentlichen<br>Abständen) | 2 mg/Tag<br>(4 ml/Tag)<br><br>(nicht häufiger als in<br>wöchentlichen<br>Abständen) | 1 mg/Tag<br>(2 ml/Tag)<br><br>(nicht häufiger als in<br>wöchentlichen<br>Abständen) | 1 mg/Tag<br>(2 ml/Tag)<br><br>(nicht häufiger als in<br>wöchentlichen<br>Abständen) |
| Empfohlene Erhaltungsdosis                     | 4 – 8 mg/Tag<br>(8 – 16 ml/Tag)                                                     | 4 – 8 mg/Tag<br>(8 – 16 ml/Tag)                                                     | 4 – 6 mg/Tag<br>(8 – 12 ml/Tag)                                                     | 2 – 4 mg/Tag<br>(4 – 8 ml/Tag)                                                      |

|                                                | <b>Erwachsene/<br/>Jugendliche<br/>(ab 12 Jahren)</b>                           | <b>Kinder (4-11 Jahre), Gewicht:</b>                                            |                                                                                 |                                                                                   |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
|                                                |                                                                                 | <b>&gt;= 30 kg</b>                                                              | <b>20 bis &lt; 30 kg</b>                                                        | <b>&lt; 20 kg</b>                                                                 |
| Titrationsschema<br>(schrittweise<br>Erhöhung) | 2 mg/Tag<br>(4 ml/Tag)<br>(nicht häufiger als in<br>wöchentlichen<br>Abständen) | 2 mg/Tag<br>(4 ml/Tag)<br>(nicht häufiger als<br>in wöchentlichen<br>Abständen) | 1 mg/Tag<br>(2 ml/Tag)<br>(nicht häufiger als<br>in wöchentlichen<br>Abständen) | 0,5 mg/Tag<br>(1 ml/Tag)<br>(nicht häufiger als<br>in wöchentlichen<br>Abständen) |
| Empfohlene<br>Höchstdosis                      | 12 mg/Tag<br>(24 ml/Tag)                                                        | 12 mg/Tag<br>(24 ml/Tag)                                                        | 8 mg/Tag<br>(16 ml/Tag)                                                         | 6 mg/Tag<br>(12 ml/Tag)                                                           |
| mg: Milligramm, kg: Kilogramm                  |                                                                                 |                                                                                 |                                                                                 |                                                                                   |

*Erwachsene und Jugendliche  $\geq 12$  Jahre*

Die Behandlung mit Fycompa sollte mit einer Dosis von 2 mg/Tag (4 ml/Tag) begonnen werden. Die Dosis kann je nach dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit schrittweise um jeweils 2 mg (4 ml) (entweder wöchentlich oder alle 2 Wochen unter Berücksichtigung der weiter unten beschriebenen Überlegungen zur Halbwertszeit) bis auf eine Erhaltungsdosis von 4 mg/Tag (8 ml/Tag) bis 8 mg/Tag (16 ml/Tag) erhöht werden. Je nach individuellem klinischem Ansprechen und Verträglichkeit der Dosis von 8 mg/Tag (16 ml/Tag) kann die Dosis schrittweise um jeweils 2 mg/Tag (4 ml/Tag) bis auf 12 mg/Tag (24 ml/Tag) erhöht werden. Bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, welche die Halbwertszeit von Perampanel nicht verkürzen (siehe Abschnitt 4.5), sollte nicht häufiger als in 2-wöchigen Abständen titriert werden. Bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, welche die Halbwertszeit von Perampanel verkürzen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation), sollte nicht häufiger als in 1-wöchigen Abständen titriert werden.

*Kinder (4 – 11 Jahre) mit einem Gewicht von  $\geq 30$  kg*

Die Behandlung mit Fycompa sollte mit einer Dosis von 2 mg/Tag (4 ml/Tag) begonnen werden. Die Dosis kann je nach dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit schrittweise um jeweils 2 mg (4 ml) (entweder wöchentlich oder alle 2 Wochen unter Berücksichtigung der weiter unten beschriebenen Überlegungen zur Halbwertszeit) bis auf eine Erhaltungsdosis von 4 mg/Tag (8 ml/Tag) bis 8 mg/Tag (16 ml/Tag) erhöht werden. Je nach individuellem klinischem Ansprechen und Verträglichkeit der Dosis von 8 mg/Tag (16 ml/Tag) kann die Dosis schrittweise um jeweils 2 mg/Tag (4 ml/Tag) bis auf 12 mg/Tag (24 ml/Tag) erhöht werden. Bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, welche die Halbwertszeit von Perampanel nicht verkürzen (siehe Abschnitt 4.5), sollte nicht häufiger als in 2-wöchigen Abständen titriert werden. Bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, welche die Halbwertszeit von Perampanel verkürzen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation), sollte nicht häufiger als in 1-wöchigen Abständen titriert werden.

*Kinder (4 – 11 Jahre) mit einem Gewicht von 20 kg bis < 30 kg*

Die Behandlung mit Fycompa sollte mit einer Dosis von 1 mg/Tag (2 ml/Tag) begonnen werden. Die Dosis kann je nach dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit schrittweise um jeweils 1 mg (2 ml) (entweder wöchentlich oder alle 2 Wochen unter Berücksichtigung der weiter unten beschriebenen Überlegungen zur Halbwertszeit) bis auf eine Erhaltungsdosis von 4 mg/Tag (8 ml/Tag) bis 6 mg/Tag (12 ml/Tag) erhöht werden. Je nach individuellem klinischem Ansprechen und Verträglichkeit der Dosis von 6 mg/Tag (12 ml/Tag) kann die Dosis schrittweise um jeweils 1 mg/Tag (2 ml/Tag) bis auf 8 mg/Tag (16 ml/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.

*Kinder (4 – 11 Jahre) mit einem Gewicht von < 20 kg*

Die Behandlung mit Fycompa sollte mit einer Dosis von 1 mg/Tag (2 ml/Tag) begonnen werden. Die Dosis kann je nach dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit schrittweise um jeweils 1 mg (2 ml) (entweder wöchentlich oder alle 2 Wochen unter Berücksichtigung der weiter unten beschriebenen Überlegungen zur Halbwertszeit) bis auf eine Erhaltungsdosis von 2 mg/Tag (4 ml/Tag) bis 4 mg/Tag (8 ml/Tag) erhöht werden. Je nach individuellem klinischem Ansprechen und Verträglichkeit der Dosis von 4 mg/Tag (8 ml/Tag) kann die Dosis schrittweise um jeweils 0,5 mg/Tag (1 ml/Tag) bis auf 6 mg/Tag (12 ml/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 8 mg/Tag nachweislich wirksam.

In der folgenden Tabelle werden die empfohlenen Dosierungen für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 7 Jahren in der Behandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle zusammengefasst. Weitere Informationen folgen im Anschluss an die Tabelle 3-26.

Tabelle 3-27: Empfohlenen Dosierungen (Fycompa Suspension) für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 4 Jahren in der Behandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle

|                                                | <b>Erwachsene/<br/>Jugendliche (ab 12<br/>Jahren)</b>                           | <b>Kinder (7-11 Jahre), Gewicht:</b>                                            |                                                                                 |                                                                                   |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
|                                                |                                                                                 | <b>&gt;= 30 kg</b>                                                              | <b>20 bis &lt; 30 kg</b>                                                        | <b>&lt; 20 kg</b>                                                                 |
| Empfohlene Anfangsdosis                        | 2 mg/Tag<br>(4 ml/Tag)                                                          | 2 mg/Tag<br>(4 ml/Tag)                                                          | 1 mg/Tag<br>(2 ml/Tag)                                                          | 1 mg/Tag<br>(2 ml/Tag)                                                            |
| Titrationsschema<br>(schrittweise<br>Erhöhung) | 2 mg/Tag<br>(4 ml/Tag)<br>(nicht häufiger als in<br>wöchentlichen<br>Abständen) | 2 mg/Tag<br>(4 ml/Tag)<br>(nicht häufiger als in<br>wöchentlichen<br>Abständen) | 1 mg/Tag<br>(2 ml/Tag)<br>(nicht häufiger als in<br>wöchentlichen<br>Abständen) | 1 mg/Tag<br>(2 ml/Tag)<br>(nicht häufiger als in<br>wöchentlichen<br>Abständen)   |
| Empfohlene Erhaltungsdosis                     | Bis zu 8 mg/Tag<br>(bis zu 16 ml/Tag)                                           | 4 – 8 mg/Tag<br>(8 – 16 ml/Tag)                                                 | 4 – 6 mg/Tag<br>(8 – 12 ml/Tag)                                                 | 2 – 4 mg/Tag<br>(4 – 8 ml/Tag)                                                    |
| Titrationsschema<br>(schrittweise<br>Erhöhung) | 2 mg/Tag<br>(4 ml/Tag)<br>(nicht häufiger als in<br>wöchentlichen<br>Abständen) | 2 mg/Tag<br>(4 ml/Tag)<br>(nicht häufiger als in<br>wöchentlichen<br>Abständen) | 1 mg/Tag<br>(2 ml/Tag)<br>(nicht häufiger als in<br>wöchentlichen<br>Abständen) | 0,5 mg/Tag<br>(1 ml/Tag)<br>(nicht häufiger als in<br>wöchentlichen<br>Abständen) |
| Empfohlene Höchstdosis                         | 12 mg/Tag<br>(24 ml/Tag)                                                        | 12 mg/Tag<br>(24 ml/Tag)                                                        | 8 mg/Tag<br>(16 ml/Tag)                                                         | 6 mg/Tag<br>(12 ml/Tag)                                                           |
| mg: Milligramm, kg: Kilogramm                  |                                                                                 |                                                                                 |                                                                                 |                                                                                   |

*Erwachsene und Jugendliche  $\geq 12$  Jahre*

Die Behandlung mit Fycompa sollte mit einer Dosis von 2 mg/Tag (4 ml/Tag) begonnen werden. Die Dosis kann je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit schrittweise um jeweils 2 mg (4 ml) (entweder wöchentlich oder alle 2 Wochen unter Berücksichtigung der weiter unten beschriebenen Überlegungen zur Halbwertszeit) bis auf eine Erhaltungsdosis von bis zu 8 mg/Tag (16 ml/Tag) erhöht werden. Je nach individuellem klinischem Ansprechen und Verträglichkeit der Dosis von 8 mg/Tag (16 ml/Tag) kann die Dosis schrittweise bis auf 12 mg/Tag (24 ml/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), sollte nicht häufiger als in 2-wöchigen Abständen titriert werden. Bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, welche die Halbwertszeit von Perampanel verkürzen (siehe Abschnitt 4.5), sollte nicht häufiger als in 1-wöchigen Abständen titriert werden.

*Kinder (7 – 11 Jahre) mit einem Gewicht von  $\geq 30$  kg*

Die Behandlung mit Fycompa sollte mit einer Dosis von 2 mg/Tag (4 ml/Tag) begonnen werden. Die Dosis kann je nach dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit schrittweise um jeweils 2 mg (4 ml) (entweder wöchentlich oder alle 2 Wochen unter Berücksichtigung der weiter unten beschriebenen Überlegungen zur Halbwertszeit) bis auf eine Erhaltungsdosis von 4 mg/Tag (8 ml/Tag) bis 8 mg/Tag (16 ml/Tag) erhöht werden. Je nach

individuellem klinischem Ansprechen und Verträglichkeit der Dosis von 8 mg/Tag (16 ml/Tag) kann die Dosis schrittweise um jeweils 2 mg/Tag (4 ml/Tag) bis auf 12 mg/Tag (24 ml/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.

*Kinder (7 – 11 Jahre) mit einem Gewicht von 20 kg bis < 30 kg*

Die Behandlung mit Fycompa sollte mit einer Dosis von 1 mg/Tag (2 ml/Tag) begonnen werden. Die Dosis kann je nach dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit schrittweise um jeweils 1 mg (2 ml) (entweder wöchentlich oder alle 2 Wochen unter Berücksichtigung der weiter unten beschriebenen Überlegungen zur Halbwertszeit) bis auf eine Erhaltungsdosis von 4 mg/Tag (8 ml/Tag) bis 6 mg/Tag (12 ml/Tag) erhöht werden. Je nach individuellem klinischem Ansprechen und Verträglichkeit der Dosis von 6 mg/Tag (12 ml/Tag) kann die Dosis schrittweise um jeweils 1 mg/Tag (2 ml/Tag) bis auf 8 mg/Tag (16 ml/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.

*Kinder (7 – 11 Jahre) mit einem Gewicht von < 20 kg*

Die Behandlung mit Fycompa sollte mit einer Dosis von 1 mg/Tag (2 ml/Tag) begonnen werden. Die Dosis kann je nach dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit schrittweise um jeweils 1 mg (2 ml) (entweder wöchentlich oder alle 2 Wochen unter Berücksichtigung der weiter unten beschriebenen Überlegungen zur Halbwertszeit) bis auf eine Erhaltungsdosis von 2 mg/Tag (4 ml/Tag) bis 4 mg/Tag (8 ml/Tag) erhöht werden. Je nach individuellem klinischem Ansprechen und Verträglichkeit der Dosis von 4 mg/Tag (8 ml/Tag) kann die Dosis schrittweise um jeweils 0,5 mg/Tag (1 ml/Tag) bis auf 6 mg/Tag (12 ml/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.

*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 warten und seine nächste Dosis wie vorgesehen einnehmen, da Perampanel eine lange Halbwertszeit besitzt.

Wenn mehr als eine Dosis über einen zusammenhängenden Zeitraum von weniger als 5 Halbwertszeiten vergessen wurde (3 Wochen bei Patienten, die keine den Perampanel-Metabolismus induzierenden Antiepileptika einnehmen, 1 Woche bei Patienten, die den Perampanel-Metabolismus induzierende Antiepileptika einnehmen (siehe Abschnitt 4.5 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.

### *Art der Anwendung*

Fycompa ist zum Einnehmen.

Zubereitung: Der im Umkarton mitgelieferte Flaschenadapter (Adapter zum Eindrücken) ist vor Gebrauch fest in den Flaschenhals einzusetzen. Er bleibt danach für die Dauer der Verwendung in der Flasche. Die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen wird in die Adapteröffnung eingeführt und die Dosis aus der umgedrehten Flasche in die Spritze aufgezogen. Die Verschlusskappe sollte nach jeder Anwendung wieder aufgesetzt werden. Die Kappe schließt dicht, wenn der Flaschenadapter eingesetzt ist.

### ***Spezielle Patientengruppen***

#### *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 2 mg (4 ml) begonnen und sollte in Dosisstufen von 2 mg (4 ml) 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 8 mg 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 4 Jahren mit fokalen Anfällen bzw. bei Kindern unter 7 Jahren mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen ist bisher noch nicht erwiesen.

### **Gegenanzeigen**

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

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### *Suizidgedanken*

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

#### *Schwere Hautreaktionen (SCARs)*

Schwere Hautreaktionen (SCARs) einschließlich Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Perampanel berichtet (Häufigkeit unbekannt; siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Bei Verschreibung sollten Patienten über Anzeichen und Symptome informiert und engmaschig bezüglich des Auftretens von Hautreaktionen überwacht werden. DRESS-Symptome sind in der Regel, jedoch nicht ausschließlich, Fieber, Ausschlag mit Beteiligung anderer Organsysteme, Lymphadenopathie, Anomalien bei Leberfunktionstests und Eosinophilie. Es muss beachtet werden, dass frühe Manifestationen von Überempfindlichkeit, wie Fieber oder Lymphadenopathie, auftreten können, auch wenn kein Ausschlag festzustellen ist.

SJS-Symptome sind in der Regel, jedoch nicht ausschließlich, Hautablösung (epidermale Nekrolyse/Blasenbildung) < 10 %, erythematöse Haut (konfluierend), schnelles Fortschreiten, schmerzhaft, atypische, schießscheibenartige Läsionen und/oder großflächige dunkelrote Maculae oder große Erytheme (konfluierend), bullöse/erosive Beteiligung von mehr als 2 Schleimhäuten.

Wenn auf diese Reaktionen hinweisende Anzeichen und Symptome auftreten, sollte Perampanel sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung erwogen werden (wie jeweils anwendbar).

Wenn der Patient bei der Anwendung von Perampanel eine schwerwiegende Reaktion wie SJS oder DRESS entwickelt, darf bei diesem Patienten zukünftig keine Behandlung mit Perampanel mehr begonnen werden.

#### *Absencen und myoklonische Anfälle*

Absencen und myoklonische Anfälle sind zwei häufige Arten generalisierter Anfälle, die oft bei IGE-Patienten auftreten. Es ist bekannt, dass andere Antiepileptika Anfälle dieser Arten induzieren oder verschlimmern. Patienten mit myoklonischen Anfällen und Absencen sollten während der FycompaTherapie überwacht werden.

#### *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).

#### *Hormonelle Kontrazeptiva*

In der Dosierung von 12 mg/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 berichteten über Tötungsgedanken. 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.

#### *Missbrauchspotenzial*

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

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

Die Ansprechraten nach zusätzlicher Gabe von Perampanel in fixen Dosen waren geringer, wenn die Patienten gleichzeitig CYP 3A-induzierende Antiepileptika (Carbamazepin, Phenytoin, Oxcarbazepin) erhielten, als bei Patienten, die gleichzeitig mit nicht-enzyminduzierenden Antiepileptika behandelt wurden. 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 2 mg erhöht oder reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

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

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

#### *Hepatotoxizität*

Bei der Anwendung von Perampanel in Kombination mit anderen Antiepileptika wurden Fälle von Hepatotoxizität (hauptsächlich Anstieg der Leberwerte) berichtet. Wenn ein Anstieg der Leberwerte beobachtet wird, sollte eine Überwachung der Leberfunktion in Betracht gezogen werden.

#### *Sonstige Bestandteile*

##### Fructose-Intoleranz

Fycompa enthält Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420); Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Fycompa Suspension zum Einnehmen mit anderen Antiepileptika, die Sorbitol enthalten, ist Vorsicht geboten, da die Einnahme von insgesamt mehr als 1 Gramm Sorbitol die Resorption bestimmter Arzneimittel beeinflussen kann.

**Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***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. Fycompa kann die Wirksamkeit gestagenhaltiger hormoneller Kontrazeptiva vermindern. Daher wird eine zusätzliche nicht-hormonelle Form der Empfängnisverhütung empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

*Schwangerschaft*

Bisher liegen nur sehr 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 (Einzelheiten 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 (30 mg/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**

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 potenziell 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).

## Überdosierung

Es liegen begrenzte klinische Erfahrungen zu einer Perampanel-Überdosierung beim Menschen vor. In einem Bericht über eine beabsichtigte Überdosierung, bei der eventuell bis zu 264 mg 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.

## Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

### *Hormonelle Kontrazeptiva*

Bei gesunden Frauen bewirkte Fycompa bei Gabe von 12 mg (jedoch nicht bei 4 oder 8 mg/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 12 mg nicht beeinflusst, während die  $C_{max}$  um 18 % abnahm. Daher ist die Möglichkeit einer verminderten Wirksamkeit gestagenhaltiger hormoneller Kontrazeptiva bei Frauen, die Fycompa 12 mg/Tag benötigen, zu berücksichtigen und eine zusätzliche zuverlässige Verhütungsmethode (Intrauterin-pessar (IUP), Kondom) anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

### *Wechselwirkungen zwischen Fycompa und anderen Antiepileptika*

Mögliche Wechselwirkungen zwischen Fycompa und anderen Antiepileptika (AED) wurden in klinischen Studien untersucht. In einer populationspharmakokinetischen Analyse von drei gepoolten Phase-III-Studien bei Jugendlichen und Erwachsenen mit fokalen Anfällen wurde die Wirkung von Fycompa (bis zu 12 mg einmal täglich) auf die PK anderer Antiepileptika untersucht. In einer weiteren populationspharmakokinetischen Analyse von gepoolten Daten aus zwanzig Phase-I-Studien bei gesunden Probanden mit einer Fycompa-Dosis von bis zu 36 mg sowie einer Phase-II-Studie und sechs Phase-III-Studien bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit fokalen Anfällen oder primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen mit einer Fycompa-Dosis von bis zu 16 mg einmal täglich wurde die Wirkung begleitender Antiepileptika auf die Perampanel-Clearance untersucht. Die Auswirkungen dieser Wechselwirkungen auf die durchschnittliche Steady-State-Konzentration werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst (Siehe Tabelle 3-28).

Tabelle 3-28: Auswirkungen der Wechselwirkungen zwischen Fycompa Suspension und anderen Antiepileptika (AED) auf die durchschnittliche Steady-State-Konzentration

| Gleichzeitig angewendetes AED                                                | Einfluss des AED auf die Fycompa-Konzentration | Einfluss von Fycompa auf die AED Konzentration |
|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Carbamazepin                                                                 | Abnahme um das 3-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 2-Fache                         | 35%ige Zunahme <sup>1)</sup>                   |
| Phenobarbital                                                                | 20%ige Abnahme                                 | Kein Einfluss                                  |
| Phenytoin                                                                    | Abnahme um das 2-Fache                         | Kein Einfluss                                  |
| Topiramat                                                                    | 20%ige Abnahme                                 | Kein Einfluss                                  |
| Valproinsäure                                                                | Kein Einfluss                                  | < 10%ige Abnahme                               |
| Zonisamid                                                                    | Kein Einfluss                                  | Kein Einfluss                                  |
| mg: Milligramm                                                               |                                                |                                                |
| <sup>1)</sup> Der aktive Metabolit Monohydroxyderivat wurde nicht untersucht |                                                |                                                |

Gemäß den Ergebnissen aus der populationspharmakokinetischen Analyse von Patienten mit fokalen Anfällen und Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen war die Gesamtclearance von Fycompa erhöht, wenn es zusammen mit Carbamazepin (3-fach) und Phenytoin bzw. Oxcarbazepin (jeweils 2-fach), bekannten 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. Clonazepam, Levetiracetam, Phenobarbital, Topiramat, Zonisamid, Clobazam, Lamotrigin und Valproinsäure hatten keine klinisch relevante Wirkung auf die Fycompa-Clearance.

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

Es zeigte sich, dass Perampanel die Clearance von Oxcarbazepin um 26 % vermindert. Oxcarbazepin wird von der zytosolischen Reduktase rasch in den aktiven Metaboliten Monohydroxyderivat umgewandelt. Der Einfluss von Perampanel auf die Monohydroxyderivat-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 (6 mg einmal täglich über 20 Tage) eine Abnahme der AUC von Midazolam um 13 %. Eine größere Abnahme der Exposition gegenüber Midazolam (oder anderen sensitiven CYP3A-Substraten) kann bei höheren Fycompa-Dosen nicht ausgeschlossen werden.

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

Bei starken Induktoren von Cytochrom P450 wie Rifampicin und Hypericum ist mit einer Abnahme der Perampanel-Konzentrationen zu rechnen und die Möglichkeit von erhöhten Plasmakonzentrationen der reaktiven Metaboliten in ihrer Gegenwart wurde nicht ausgeschlossen. Felbamat vermindert nachweislich die Konzentrationen bestimmter Arzneistoffe und könnte auch die Perampanel-Konzentrationen vermindern.

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

Bei gesunden Probanden erhöhte der CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol (400 mg einmal täglich über 10 Tage) die AUC von Perampanel um 20 % und verlängerte die Halbwertszeit von Perampanel um 15 % (67,8 h gegenüber 58,4 h). 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 (4 mg 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 12 mg/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 (ZNS) dämpfen, angewendet wird.

#### *Kinder und Jugendliche*

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt. In einer populationspharmakokinetischen Analyse von jugendlichen Patienten ab 12 Jahren und Kindern zwischen 4 und 11 Jahren bestanden keine nennenswerten Unterschiede im Vergleich zur Erwachsenenpopulation.

**Weitere ausführliche Informationen sind bitte der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation zu entnehmen. Die Fachinformationen sind bei einer Behandlung mit Perampanel unbedingt zu beachten. Die für den Stand dieses Nutzendossiers relevante Fachinformation Fycompa® Suspension (Stand: November 2020) ist Modul 5 beigelegt.**

*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 besteht keine von den zuvor genannten abweichenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

### **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.

*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 zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung vorliegende EPAR 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.*

Die folgende Beschreibung in Tabelle 3-29 wurde der aktuellen Version des EU Risk Management Plan Version 4.5 für Fycompa® (Perampanel) der European Medicines Agency (EMA) (Stand 13.05.2020) entnommen (Eisai Inc. 2020).

Tabelle 3-29: Maßnahmen zur Risikominimierung aus dem EU Risk-Management-Plan

| Sicherheitsbedenken                                                                                              | Routinemaßnahmen zur Risikominimierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Wichtige identifizierte Risiken</b>                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 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 abubrechen, 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:</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.4, Abschnitt 4.8</p> <p>Gebrauchsinformation Abschnitt 4</p> <p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, bei denen spezifische klinische Maßnahmen empfohlen werden, um dem Risiko entgegenzuwirken:</p> <p>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> |
| <b>Wichtige potenzielle Risiken</b>                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Hepatische Erkrankungen (außer durch SCARs verursachte hepatische Erkrankungen)          | <p>Standard-Risikokommunikation:</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.4</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>                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Fehlende Informationen</b>                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Auswirkungen auf Kognition und Wachstum in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe          | <p>Standard-Risikokommunikation:</p> <p>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:</p> <p>Fachinformation 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>                                                                                                                                                                                                                                     |
| SCARs: severe cutaneous adverse reactions; schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

*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 von den zuvor genannten 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.*

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

*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 von den zuvor genannten 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.*

Zur Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.1 bis 3.4.5 wurden die folgenden Quellen verwendet:

- Fachinformation Fycompa® Filmtabletten (Eisai GmbH 2020a)
- Fachinformation Fycompa® Suspension (Eisai GmbH 2020b)
- Fycompa: EPAR Product Information (EMA 2015)
- Fycompa: EU Risk Management Plan für Fycompa (Lenvatinib) (Eisai Inc. 2020)

**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 GmbH 2020a. *Fachinformation Fycompa® Filmtabletten: Wirkstoff Perampanel*. Stand November 2020. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 04.12.2020.
2. Eisai GmbH 2020b. *Fachinformation Fycompa® Suspension zum Einnehmen: Wirkstoff Perampanel*. Stand November 2020. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 04.12.2020.
3. Eisai Inc. 2020. *EUROPEAN UNION RISK MANAGEMENT PLAN FOR FYCOMPA (PERAMPANEL)*. Data on file.
4. European Medicines Agency (EMA) 2015. *European public assessment report (EPAR) for Fycompa*. Data on file

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-30 und Tabelle 3-31 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Für das Anwendungsgebiet stehen zwei Verabreichungsformen zur Verfügung: Filmtabletten und Suspension (Eisai GmbH 2020a, 2020b). Im weiteren Dokument wird zur besseren Lesbarkeit nur die Fachinformation der Filmtabletten zitiert, sofern sie nicht von einander abweichen (Eisai GmbH 2020a).

Tabelle 3-30: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation von Perampanel zu seiner Anwendung angeführt sind – Teilpopulation C1 (POS)

| Nr.                                                      | Bezeichnung der ärztlichen Leistung | Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein) |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Aus der Fachinformation Perampanel (Stand November 2020) |                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                              |
| 1                                                        | Klinische Überwachung               | Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuer) sollte geraten werden, medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.<br>(Seite 3, Abschnitt 4.4. Suizidgedanken; Absatz 2)                                                                                                                                                                         | nein                                                                                                                         |
| 2                                                        | Engmaschige Überwachung             | Schwere Hautreaktionen (SCARs) einschließlich Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Perampanel berichtet (Häufigkeit unbekannt; siehe Abschnitt 4.8).<br><br>Bei Verschreibung sollten Patienten über Anzeichen und Symptome informiert und engmaschig bezüglich des Auftretens von Hautreaktionen überwacht werden.<br>(Seite 3, Abschnitt 4.4. Schwere Hautreaktionen (SCARs); Absatz 1 und 2) | nein                                                                                                                         |
| 3                                                        | Klinische Überwachung               | Bei Patienten mit Suchtmittelabusus in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten, und der Patient sollte auf Symptome eines Missbrauchs von Perampanel überwacht werden.<br>(Seite 3, Abschnitt 4.4. Missbrauchspotenzial; Absatz 1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | nein                                                                                                                         |

| Nr. | Bezeichnung der ärztlichen Leistung                          | Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein) |
|-----|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4   | Anwendung einer zusätzlichen zuverlässigen Verhütungsmethode | Die AUC-Werte von Ethinylestradiol wurden von Fycompa 12 mg nicht beeinflusst, während die C <sub>max</sub> um 18 % abnahm. Daher ist die Möglichkeit einer verminderten Wirksamkeit gestagenhaltiger hormoneller Kontrazeptiva bei Frauen, die Fycompa 12 mg/Tag benötigen, zu berücksichtigen und eine zusätzliche zuverlässige Verhütungsmethode (Intrauterinpeessar (IUP), Kondom) anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).<br>(Seite 4, Abschnitt 4.5. Hormonelle Kontrazeptiva; Absatz 1)                                                                                                                                  | nein                                                                                                                         |
| 4   | Klinische Überwachung                                        | Die Ansprechraten nach zusätzlicher Gabe von Perampanel in fixen Dosen waren geringer, wenn die Patienten gleichzeitig CYP 3A-induzierende Antiepileptika (Carbamazepin, Phenytoin, Oxcarbazepin) erhielten, als bei Patienten, die gleichzeitig mit nicht-enzyminduzierenden Antiepileptika behandelt wurden. Das Ansprechen der Patienten ist zu überwachen, wenn diese von gleichzeitig angewendeten nicht-enzyminduzierenden Antiepileptika auf enzyminduzierende Substanzen oder umgekehrt umgestellt werden-<br>(Seite 3, Abschnitt 4.4. Gleichzeitige Anwendung von CYP 3A-induzierenden Antiepileptika; Absatz 1) | nein                                                                                                                         |
| 5   | Engmaschige Überwachung                                      | Wenn Cytochrom P450-Induktoren oder -Inhibitoren zusätzlich angewendet oder abgesetzt werden, sollten die Patienten hinsichtlich Verträglichkeit und klinischem Ansprechen engmaschig überwacht werden, da die Perampanel-Plasmaspiegel abfallen bzw. ansteigen können; die Perampanel-Dosis ist gegebenenfalls entsprechend anzupassen.<br>(Seite 4, Abschnitt 4.4. Sonstige gleichzeitig angewendete (nicht zu den Antiepileptika gehörende) Cytochrom P450-Induktoren oder -Inhibitoren; Absatz 1)                                                                                                                     | nein                                                                                                                         |

| Nr. | Bezeichnung der ärztlichen Leistung                                                          | Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)                                                   | Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein) |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6   | Allgemein-supportive Behandlung des Patienten, einschließlich Überwachung der Vitalparameter | Eine allgemein-supportive Behandlung des Patienten, einschließlich Überwachung der Vitalparameter und Beobachtung des klinischen Status des Patienten, ist angezeigt.<br>(Seite 6, Abschnitt 4.9. Überdosierung; Absatz 2) | nein                                                                                                                         |

Unabhängig von den Angaben in der obigen Tabelle 3-30, die auf die Regelungen in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V abstellen, sind, wie oben in Abschnitt 3.4 angeführt, ausführliche Informationen zur Anwendung von Perampanel 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 (Eisai GmbH 2020a, 2020b).

Tabelle 3-31: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind – Teilpopulation C2 (PGTC)

| Nr.                                                      | Bezeichnung der ärztlichen Leistung | Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)                                                                                                                                                                                                                  | Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein) |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Aus der Fachinformation Perampanel (Stand November 2020) |                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                              |
| 1                                                        | Klinische Überwachung               | Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuer) sollte geraten werden, medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.<br>(Seite 3, Abschnitt 4.4. Suizidgedanken; Absatz 2) | nein                                                                                                                         |

| Nr. | Bezeichnung der ärztlichen Leistung                          | Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein) |
|-----|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2   | Engmaschige Überwachung                                      | <p>Schwere Hautreaktionen (SCARs) einschließlich Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Perampanel berichtet (Häufigkeit unbekannt; siehe Abschnitt 4.8).</p> <p>Bei Verschreibung sollten Patienten über Anzeichen und Symptome informiert und engmaschig bezüglich des Auftretens von Hautreaktionen überwacht werden.</p> <p>(Seite 3, Abschnitt 4.4. Schwere Hautreaktionen (SCARs); Absatz 1 und 2)</p> | nein                                                                                                                         |
| 3   | Klinische Überwachung                                        | <p>Bei Patienten mit Suchtmittelabusus in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten, und der Patient sollte auf Symptome eines Missbrauchs von Perampanel überwacht werden.</p> <p>(Seite 3, Abschnitt 4.4. Missbrauchspotenzial; Absatz 1)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | nein                                                                                                                         |
| 4   | Anwendung einer zusätzlichen zuverlässigen Verhütungsmethode | <p>Die AUC-Werte von Ethinylestradiol wurden von Fycompa 12 mg nicht beeinflusst, während die <math>C_{\max}</math> um 18 % abnahm. Daher ist die Möglichkeit einer verminderten Wirksamkeit gestagenhaltiger hormoneller Kontrazeptiva bei Frauen, die Fycompa 12 mg/Tag benötigen, zu berücksichtigen und eine zusätzliche zuverlässige Verhütungsmethode (Intrauterinpeessar (IUP), Kondom) anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>(Seite 4, Abschnitt 4.5. Hormonelle Kontrazeptiva; Absatz 1)</p>                                                                     | nein                                                                                                                         |

| Nr. | Bezeichnung der ärztlichen Leistung                                                          | Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein) |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4   | Klinische Überwachung                                                                        | Die Ansprechraten nach zusätzlicher Gabe von Perampanel in fixen Dosen waren geringer, wenn die Patienten gleichzeitig CYP 3A-induzierende Antiepileptika (Carbamazepin, Phenytoin, Oxcarbazepin) erhielten, als bei Patienten, die gleichzeitig mit nicht-enzyminduzierenden Antiepileptika behandelt wurden. Das Ansprechen der Patienten ist zu überwachen, wenn diese von gleichzeitig angewendeten nicht-enzyminduzierenden Antiepileptika auf enzyminduzierende Substanzen oder umgekehrt umgestellt werden- (Seite 3, Abschnitt 4.4. Gleichzeitige Anwendung von CYP 3A-induzierenden Antiepileptika; Absatz 1) | nein                                                                                                                         |
| 5   | Engmaschige Überwachung                                                                      | Wenn Cytochrom P450-Induktoren oder -Inhibitoren zusätzlich angewendet oder abgesetzt werden, sollten die Patienten hinsichtlich Verträglichkeit und klinischem Ansprechen engmaschig überwacht werden, da die Perampanel-Plasmaspiegel abfallen bzw. ansteigen können; die Perampanel-Dosis ist gegebenenfalls entsprechend anzupassen. (Seite 4, Abschnitt 4.4. Sonstige gleichzeitig angewendete (nicht zu den Antiepileptika gehörende) Cytochrom P450-Induktoren oder -Inhibitoren; Absatz 1)                                                                                                                     | nein                                                                                                                         |
| 6   | Allgemein-supportive Behandlung des Patienten, einschließlich Überwachung der Vitalparameter | Eine allgemein-supportive Behandlung des Patienten, einschließlich Überwachung der Vitalparameter und Beobachtung des klinischen Status des Patienten, ist angezeigt. (Seite 6, Abschnitt 4.9. Überdosierung; Absatz 2)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | nein                                                                                                                         |

Unabhängig von den Angaben in der obigen Tabelle 3-31, die auf die Regelungen in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V abstellen, sind, wie oben in Abschnitt 3.4 angeführt, ausführliche Informationen zur Anwendung von Perampanel 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 (Eisai GmbH 2020a, 2020b).

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Die Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels haben den Stand von November 2020 (Eisai GmbH 2020a, 2020b).

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-30 und Tabelle 3-31, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-30 und Tabelle 3-31 bei.*

Nicht zutreffend.

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

Es wurde der EBM-Katalog der Kassenärztliche Bundesvereinigung mit Stand vom 4. Quartal 2020 verwendet (KBV 2020).

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend.

**3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. Eisai GmbH 2020a. *Fachinformation Fycompa® Filmtabletten: Wirkstoff Perampanel. Stand November 2020.* Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 04.12.2020.
2. Eisai GmbH 2020b. *Fachinformation Fycompa® Suspension zum Einnehmen: Wirkstoff Perampanel.* Stand November 2020. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 04.12.2020.
3. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2020. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 1. Oktober 2020.* Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>, abgerufen am: 09.10.2020.