

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Perampanel (Fycompa[®])

Eisai GmbH als örtlicher Vertreter des
Zulassungsinhabers Eisai Europe Limited

Modul 3A

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	34
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	35
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	35
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	38
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	44
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	44
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	48
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	51
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	54
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	83
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	85
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	88
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	90
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	94
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	94
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	105
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	105
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	106
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	120
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	120
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	121

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	34
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	35
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	45
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	51
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	76
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	82
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	84
Tabelle 3-A: Antiepileptika zur Behandlung fokaler Anfälle	20
Tabelle 3-B: Anzahl der Patienten im Indikationsgebiet in Deutschland	31
Tabelle 3-C: Anzahl der Patienten in der Subpopulation mit Zusatznutzen in Deutschland... ..	33
Tabelle 3-D: Potenzielle zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-E: Kosten Bestimmung der Natriumwerte	77
Tabelle 3-F: Kosten Laborchemische Untersuchungen vor Behandlungsbeginn	78
Tabelle 3-G: Kosten Laborchemische Untersuchungen vier Wochen nach Behandlungsbeginn	79
Tabelle 3-H: Kosten Laborchemische Untersuchungen bei klinisch unauffälligen Kindern (ohne Gerinnungsstatus).....	80
Tabelle 3-I: Kosten Laborchemische Untersuchungen bei klinisch unauffälligen Kindern (mit Gerinnungsstatus)	80
Tabelle 3-J: Kosten Laborchemische Kontrolle bei Jugendlichen (ab 15 Jahre) und Erwachsenen.....	81

Tabelle 3-K: Erwartete Patientenzahl anhand der Versorgungsanteile 88
Tabelle 3-L: Zusammenfassung des Risiko-Management-Plans 106

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Algorithmus für das diagnostische Vorgehen beim ersten epileptischen Anfall. (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012).....	18
--	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AED	Antiepileptikum (engl. Antiepileptic Drug)
AEDs	Antiepileptika (engl. Antiepileptic Drugs)
AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CYP	Cytochrom P450
DDD	Defined Daily Dose
DGfE	Deutsche Gesellschaft für Epileptologie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
EEG	Elektroenzephalogramm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (engl. European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Agency
FE	Fokale Epilepsie
FI	Fachinformation
GABA	γ -Aminobuttersäure (engl. γ -aminobutyric acid)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HLA	Human Leukocyte Antigen
IGE	Idiopathisch Generalisierte Epilepsie
ILAE	International League Against Epilepsy
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
MAO	Monoaminoxidase
MRT	Magnetresonanztomographie
MT	Monotherapie
NCGC	National Clinical Guideline Centre
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

PSUR	Periodic Safety Update Report
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
sog.	sogenannt/e
SUDEP	Sudden Unexpected Death in Epilepsy
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organization)
WIdO	Wissenschaftliches Institut der AOK
ZNS	Zentrales Nervensystem

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Als die zweckmäßige Vergleichstherapie für den Wirkstoff Perampanel in dem angegebenen Anwendungsgebiet als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren (Eisai Europe 2013) wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz / Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe bestimmt: Eslicarbazepin¹ oder Gabapentin oder Lacosamid² oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin¹ oder Topiramamat oder Valproinsäure oder Zonisamid (Gemeinsamer Bundesausschuss 2014).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs.1 AM-NutzenV mit dem G-BA wurde in Anspruch genommen und fand am 23.10.2013 mit der Vorgangsnummer 2013-B-088 in der Geschäftsstelle des G-BA statt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2014). Vom G-BA wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet (Eisai Europe 2013) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt: Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren ist eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz / Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe: Eslicarbazepin¹ oder Gabapentin oder Lacosamid² oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin¹ oder Topiramamat oder Valproinsäure oder Zonisamid (Gemeinsamer Bundesausschuss 2014).

Die Therapie soll nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen erfolgen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.

¹ Für Erwachsene

² Für Patienten ab 16 Jahre

Die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund der Evidenz bzw. des Anwendungsgebietes der einzelnen Wirkstoffe wurde dargestellt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013a).

Mit Schreiben vom 28.10.2013 übermittelte der G-BA Eisai die vorläufige Fassung der Niederschrift zu dem Beratungsgespräch. Änderungswünsche und Kommentare wurden von Eisai mit Schreiben vom 26.11.2013 zurückgesandt (Eisai GmbH 2013b). Die Darstellungen der Position von Eisai wurden an einigen Stellen ergänzt und die finale Fassung der Niederschrift mit Schreiben des G-BA vom 14.01.2014 an Eisai geschickt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2014).

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

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die im Beratungsgespräch mit dem G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (Gemeinsamer Bundesausschuss 2014). Eine konkretisierende Darstellung im Zusammenhang mit der von Eisai selbst auferlegten Beschränkung zum Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel auf ausschließlich Patienten, die schon länger als fünf Jahre an einer Epilepsie erkrankt sind, erfolgt in Modul 4 (Modul 4, Abschnitt 4.2.1).

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-Anfragen (Vorgang 2011-B-037 und Vorgang 2013-B-088) verwendet. Datenbanken und Suchstrategien sind in den Anhängen der Beratungsanträge aufgeführt (Eisai GmbH 2011, 2013a).

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. Eisai Europe 2013 *Fycompa®: Stand November 2013*. Fachinformation. Zugriff am: 30.01.2014, www.fachinfo.de.
2. Eisai GmbH 2011 *Anforderungsformular Anlage I zum 5. Kapitel und Anhang A-E (Data on file): Vorgang 2011-B-037 Perampanel*.
3. Eisai GmbH 2013a *Anforderungsformular Anlage I zum 5. Kapitel und Anlage 1-4 (Data on file): Vorgang 2013-B-088 Perampanel*.
4. Eisai GmbH 2013b *Änderungswünsche zur vorläufigen Niederschrift zum Beratungsgespräch gem. §8 AM-NutzenV (Data on file): Vorgang 2013-B-088 Perampanel*.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss 2013 *Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach §35a SGB V (Data on file): Vorgang 2013-B-088 Perampanel*.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss 2014 *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV (Data on file): Beratungsanforderung Vorgang 2013-B-088 Perampanel*.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Beschreibung der Erkrankung

Allgemeines zum Thema Epilepsie

Die Epilepsie ist eine durch unprovizierte, wiederholt auftretende Anfälle gekennzeichnete Erkrankung des Gehirns (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012). Der Begriff „Epilepsie“ umfasst eine Reihe von Störungen, die auf vorübergehende, plötzliche Dysfunktionen des zentralen Nervensystems zurückzuführen sind, die unterschiedliche Ursachen haben können und nicht durch die Behandlung eines temporären Zustandes eliminierbar sind (Fisher et al. 2005).

Die Diagnose einer Epilepsie kann bereits gestellt werden, wenn mindestens ein epileptischer Anfall aufgetreten ist und zusätzlich zerebrale Veränderungen auf das Risiko für weitere epileptische Anfälle hinweisen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012; Fisher et al. 2005). Den Anfällen dürfen zur Diagnosestellung keine unmittelbar provozierenden Faktoren vorangehen. Die Anfallssemiologie 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 (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012). Demgegenüber kann die einem Anfall folgende Nachphase (postiktaler / postiktaler Zustand) länger andauern, vor allem im höheren Lebensalter (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012). Obwohl Nervenzellen (Neurone) in der Nachphase keine exzessiven Entladungen aufweisen, kann es trotzdem zu Sprachstörungen, Lähmungen, Gedächtnisstörungen oder auch zu psychischen Störungen, wie z. B. Depression, selten zu psychotischen Episoden oder gesteigerter Aggressivität kommen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012).

Ätiologie

Epilepsien werden differenzialätiologisch in symptomatische, idiopathische oder kryptogene Epilepsien eingeteilt (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012):

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

Klassifikation von Anfällen

Trotz Bemühungen, die Klassifikation von Anfällen und Epilepsien entscheidend zu überarbeiten, hat sich die aktuelle Empfehlung der International League Against Epilepsy (ILAE) (Berg et al. 2010) bislang noch nicht in der Breite durchgesetzt. In den verschiedenen internationalen Leitlinien, inklusive der gültigen DGN-Leitlinie (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012), werden weiterhin die Vorgängerversionen dieser Klassifikation benutzt (International League Against Epilepsy 1981, 1989). Sie dienen auch als Referenzen für die zulassungsrelevanten Studien zu Perampanel und für die in der Beratungsanforderung abgeleiteten, vom G-BA zu bestimmenden zweckmäßigen Vergleichstherapie und werden daher auch in diesem Dokument angewendet.

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

Es wird prinzipiell zwischen lokalisationsbezogenen (d.h. fokalen / lokalen / partiellen) oder generalisierten (nicht lokalisationsbezogenen) 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. (International League Against Epilepsy 1989).

In Anlehnung an die internationale Klassifikation der ILAE nimmt die Leitlinie der DGN folgende Untereinteilung von lokalisationsbezogenen und generalisierten Krampfanfällen vor (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012):

- **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).

Klassifikation von Epilepsien und Epilepsiesyndromen

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

Fokale Epilepsien oder Epilepsiesyndrome

i. symptomatische oder kryptogene fokale Epilepsien und Epilepsiesyndrome

Zu den symptomatischen oder kryptogenen fokalen Epilepsien gehören Temporal-, Frontal-, Parietal- und Okzipitallappenepilepsien. Fokale Anfälle stellen bei symptomatischen Epilepsien Symptome einer 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, 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, und 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

Natürlicher Verlauf

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

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

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

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

Altersabhängige Besonderheiten

Für die Erstdiagnose der Krampfanfälle und der 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 et al. 2005; World Health Organization 2009), der zweite bei älteren Patienten (über 65 Jahre) (Banerjee et al. 2009; Werhahn 2009).

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

Geschlechtsspezifische Besonderheiten

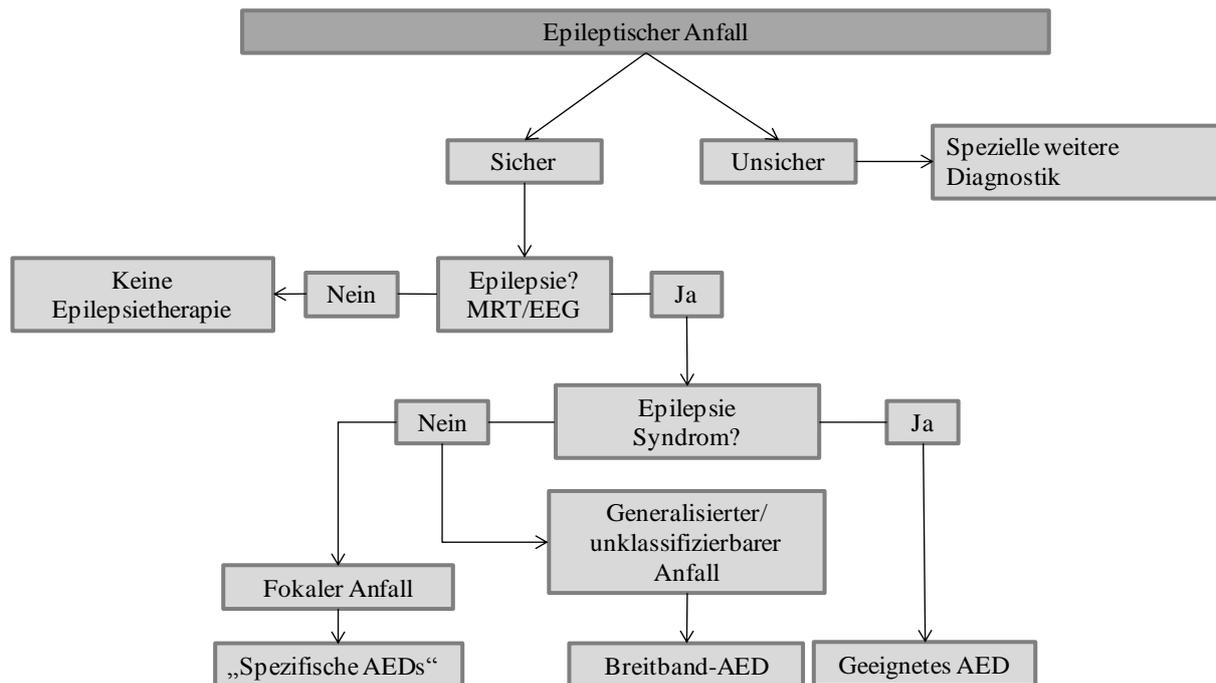
Die Neuerkrankungsrate (Inzidenz) an fokalen Krampfanfällen von Männern und Frauen aller Altersklassen ist annähernd gleich (33-65% (Dodel et al. 2007)), d.h., es konnten bisher keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern nachgewiesen werden (Banerjee et al. 2009; Hauser et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

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

Diagnostik

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

Zum Zeitpunkt des ersten Krampfanfalls empfiehlt die DGN eine besonders sorgfältige Diagnostik (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012), um abzuklären, ob ein Anfall auf eine epileptische Grunderkrankung zurückzuführen ist. Das gegenwärtig empfohlene Vorgehen ist in der folgenden Abbildung (Abbildung 1) dargestellt.



AED: Antiepileptikum

AEDs: Antiepileptika

Abbildung 1: Algorithmus für das diagnostische Vorgehen beim ersten epileptischen Anfall. (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012)

Therapie

Generell empfiehlt die Leitlinie der DGN, nach dem ersten Anfall mit einer Therapie zu beginnen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012). Spätestens aber nach mehreren Anfällen ist eine Therapie indiziert, da von einer chronischen Anfallsdisposition ausgegangen werden muss. Dabei steht die medikamentöse Behandlung mit AEDs (siehe Abbildung 1) generell im Vordergrund (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012).

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 (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012).

Behandlungsziel

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

Die Reduktion der Anfallshäufigkeit ist ein allgemein akzeptierter und auch in den pivotalen Studien zu Perampanel verwendeter Endpunkt (European Medicines Agency 2010; Food and

Drug Administration 1981). Angewendet werden dabei zwei Hauptparameter, zum einen die Anzahl der Responder, d.h. der Anteil von Patienten, bei denen ein im Vorfeld definierter Rückgang der Anfallshäufigkeit eintrat. Die Europäische Arzneimittelagentur (engl. European Medicines Agency, EMA) fordert hier eine Reduktion der Anfallsfrequenz von mindestens 50% (European Medicines Agency 2010). Zum anderen wird die prozentuale Veränderung der Häufigkeit der Krampfanfälle im Vergleich zur Situation vor Änderung des Behandlungsregimes errechnet.

Medikamentöse Behandlung

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

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

Die DGN-Leitlinie klassifiziert die AEDs in drei Gruppen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012):

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

Diesen Kategorien folgend gibt die nachfolgende Tabelle 3-A eine Übersicht über die derzeit in Deutschland zur Behandlung von Epilepsie verfügbaren AEDs. Darin werden alle Wirkstoffe aufgeführt, welche in der DGN-Leitlinie als Medikamente zur Anfallskontrolle genannt werden (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012).

Tabelle 3-A: Antiepileptika zur Behandlung fokaler Anfälle

Kategorie DGN (DGN 2012)	Substanzname	Zulassung
Ältere AEDs		
I	Carbamazepin	MT, FE, +
	Phenobarbital	MT, FE, IGE
	Phenytoin	MT, FE, +
	Valproat	MT, FE, IGE
II	Clobazam	FE, IGE
	Clonazepam	FE, IGE
III	Acetazolamid	Epilepsie (FI Diamox®)
	Mesuximid	MT, IGE, FE (Add-on)
	Primidon	MT, FE, IGE
	Sultiam	Add-on, FE
Moderne (neuere) AEDs		
I	Gabapentin	MT, FE, (+)
	Lacosamid	Add-on, FE
	Lamotrigin	MT, FE, IGE
	Levetiracetam	MT, FE, IGE (Add-on)
	Oxcarbazepin	MT, FE, +
	Pregabalin	Add-on, FE
	Topiramat	MT, FE, IGE
	Zonisamid	Add-on, MT, FE
III	Eslicarbazepinacetat	Add-on, FE
	Perampanel**	Add-on, FE
	Retigabin*	Add-on, FE
	Tiagabin	Add-on, FE
	Vigabatrin	Add-on, FE, (+)
+: Substanz kann Anfälle bei idiopathisch generalisierter Epilepsie provozieren; GABA: Aminobuttersäure (γ -aminobutyric acid); MT: Monotherapie; FE: Fokale Epilepsie; IGE: Idiopathisch Generalisierte Epilepsie; FI: Fachinformation		

Quelle: (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012; Eisai Limited 2013; Kwan et al. 2011), modifiziert

* Das Komitee für Human-Arzneimittel (CHMP) der EMA hat im Mai 2013 empfohlen, das Antiepileptikum Retigabin (Trobalt) nur noch in Fällen einzusetzen, in denen mit anderen Antiepileptika keine zufriedenstellende Wirkung erzielt wird oder diese nicht vertragen werden (European Medicines Agency 2013). Retigabin ist derzeit auf dem deutschen Markt nicht verfügbar.

** Perampanel wird derzeit auf dem deutschen Markt nicht von Eisai vertrieben.

Auswahl der medikamentösen Behandlung

Die Auswahl der medikamentösen Therapie bei neu diagnostizierten Patienten mit fokalen Anfällen wird, unabhängig von der Epilepsieform, individuell für jeden Patienten getroffen. Es ist Konsens, dass als erstes eine Monotherapie eingesetzt werden sollte (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012; French und Faught 2009; Glauser et al. 2006; Sillanpää und Schmidt 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 und Schmidt 2006). Sowohl in Deutschland als auch international gibt es keine verbindlichen Vorgaben. Die Leitlinie der DGN weist lediglich darauf hin, dass bei fokalen Epilepsien mit allen Medikamenten der Gruppe I (siehe auch Modul 2, Abschnitt 2.1.2) - mit Ausnahme von Gabapentin, das als schlechter wirksam erachtet wird - eine vergleichbare Wirksamkeit bezüglich der Anfallskontrolle erzielt werden kann (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012).

Vorgehen bei Therapieversagen / Therapieresistenz

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

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

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

Wird das beschriebene Behandlungsziel trotz korrekter Diagnose sowie angemessener und adäquater Ersttherapie (Monotherapie) nicht erreicht, ist gemäß DGN-Leitlinie eine Umstellung auf eine zweite Monotherapie angeraten (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012). Die Umsetzung auf ein zweites Medikament hat bei nicht ausreichender Wirkung der

Ersttherapie eine Erfolgschance von etwa 10-15% (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012). Versagt auch diese Therapie, kann nachfolgend eine Kombinationstherapie eingesetzt werden (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012; French und Faught 2009).

Von Pharmakoresistenz bzw. einer arzneimittelresistenten Epilepsie wird gesprochen, wenn nach adäquaten Behandlungsversuchen mit zwei vertragenen, geeigneten und angemessen angewendeten AEDs (entweder als Monotherapie oder in Kombination) keine anhaltende Anfallsfreiheit erreicht wird (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012; Kwan et al. 2010a). Eine Graduierung der Definition von Pharmakoresistenz in der Epilepsiebehandlung existiert nicht. Auch wenn theoretisch neue AEDs aufgrund des zugelassenen Anwendungsgebietes als „Zusatztherapie fokaler Anfälle“ bereits früh in Kombinationstherapie angewendet werden können, entspricht dies nicht der klinischen Praxis (Hamer et al. 2012). Spätestens seit Einführung der neuen Generation von AEDs, mit gegenüber älteren Substanzen deutlich geringerem Interaktionspotential, wird vielfach diskutiert, wie und wann bei refraktären Epilepsiepatienten eine Kombinationstherapie, bestehend aus zwei oder mehr AEDs, eingesetzt werden soll (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012; Ferrendelli 1995; French und Faught 2009; St. Louis 2009). Die Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) empfiehlt, aufgrund der anfänglich begrenzten Erfahrungswerte mit neuen Medikamenten, dass der Einsatz von neu zugelassenen AEDs zunächst nur durch Experten in Epilepsiezentren oder DGfE-zertifizierten Schwerpunktpraxen oder Epilepsieambulanzen v.a. bei pharmakoresistenten Patienten erfolgen sollte (Deutsche Gesellschaft für Epileptologie 2013). Bei Pharmakoresistenz sollte der Patient laut DGfE-Empfehlungen an ein Epilepsiezentrum oder eine DGfE-zertifizierte Schwerpunktpraxis oder Epilepsieambulanz überwiesen und hinsichtlich epilepsiechirurgischer Optionen überprüft werden. Erst wenn nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen nicht in Frage kommen, sei die weitere systematische medikamentöse Therapie anzustreben. Als Zeitkriterium für Zuweisung zu einem spezialisierten Zentrum zur Prüfung der Operabilität lautet die Empfehlung in den DGN-Leitlinien „spätestens nach fünf Jahren vergeblicher Therapie“ (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012). Entsprechend finden sich in spezialisierten Kliniken bzw. Ambulanzen mehrheitlich Patienten, die mindestens fünf Jahre an einer Epilepsie erkrankt sind (Hamer et al. 2006). Offensichtlich leiden Patienten, die nach diesem Zeitraum nicht ausreichend auf unterschiedliche Therapieversuche angesprochen haben, an pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien. Schiller und Najjar konnten zeigen, dass das Ansprechen auf ein neues AED mit der Dauer der Epilepsieerkrankung abnimmt und legten ihren Berechnungen 5-Jahresintervalle zugrunde (Schiller und Najjar 2008).

Brodie und Sills diskutieren zur Frage, welche Medikamente in Kombination eingesetzt werden sollten, u.a. den Aspekt der Möglichkeit zur Kombination von AEDs im Sinne einer rationalen Polytherapie basierend auf unterschiedlichen Wirkmechanismen. Die Autoren konstatieren jedoch, dass überzeugende Evidenz, wann oder wie AEDs zu kombinieren seien, fehlen (Brodie und Sills 2011). Dennoch wird in zahlreichen Quellen geschlussfolgert, dass die Kombination von AEDs auch bei Versagen der Erst- und Zweittherapie eine gute Chance auf Anfallsfreiheit bietet, wenn AEDs komplementäre Wirkansätze verwirklichen und individuell auf den Patienten abgestimmt sind (Brodie und Sills 2011; French und Faught

2009; Kwan und Brodie 2006; Luciano und Shorvon 2007). Gemäß DGfE-Empfehlungen sind für die Behandlung pharmakoresistenter Epilepsien insbesondere solche Substanzen geeignet, die sich im Wirkmechanismus von den zuvor verwendeten unterscheiden (Deutsche Gesellschaft für Epileptologie 2013). So besagt auch die deutsche Leitlinie, dass bei anscheinend pharmakoresistenten Patienten durch den Einsatz weiterer (moderner) Antikonvulsiva noch eine 10-15%ige Chance besteht, Anfallsfreiheit zu erreichen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012).

Charakterisierung der Zielpopulation

Perampanel (Fycompa®) ist gemäß Fachinformation angezeigt als “Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren“ (Eisai Europe 2013). Daraus ergeben sich als Zielpopulation alle Epilepsiepatienten mit fokalen Anfällen im Alter von 12 Jahren und darüber, bei denen eine Kombinationstherapie angezeigt ist. Dies sind in aller Regel die Patienten, bei denen ohne befriedigenden Erfolg mit mindestens zwei in Monotherapie verabreichten AEDs angemessen und adäquat versucht wurde, Anfallsfreiheit oder zumindest eine relevante Reduktion der Anfallshäufigkeit zu erreichen. Diese Zielpopulation wird in drei multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Phase-III-Studien zur Feststellung der Wirksamkeit und Sicherheit von Perampanel als Zusatztherapie (in verschiedenen Dosierungen) abgebildet. In die Studien eingeschlossen wurden Patienten, die trotz des Einsatzes von zwei oder mehr AEDs innerhalb der letzten ca. zwei Jahre (Monotherapie oder Kombinationstherapie) zum jeweiligen Einschlussdatum in eine Studie nicht anfallsfrei waren. Diese Patienten werden als bisher refraktär bzw. therapieresistent bezeichnet, da alle während der sechswöchigen Prärandomisierungs-Phasen weiterhin mindestens fünf fokale Anfälle aufwiesen. Die Diagnose einer fokalen Epilepsie lag bei den Patienten zum Zeitpunkt des Studieneintritts im Durchschnitt 21 Jahre zurück. Diese bisher refraktären Patienten wurden in den drei pivotalen Phase-III-Studien mit einer für sie individuell festgelegten Basismedikation behandelt. **Es ist entscheidend für das Verständnis des Studiendesigns, dass die Epilepsiepatienten in diesen klinischen Studien zu Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle eine individuelle Basistherapie mit Antiepileptika nach Wahl des Arztes erhalten, die unter Berücksichtigung auch der Verträglichkeit eine wirksame, aber eben nicht ausreichend wirksame Therapie darstellt. Zusätzlich wurde den Patienten randomisiert entweder Perampanel in unterschiedlichen Dosierungen (2mg, 4mg, 8mg, 12mg) oder Plazebo zugeteilt (Studie E2007-G000-304, Studie E2007-G000-305, Studie E2007-G000-306; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011, 2011a, 2011b). Die Verum- und Kontrollarme in den Phase-III-Studien beinhalteten somit bisher refraktäre Patienten mit der für sie individuell festgelegten, optimierten Therapie nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapie(n).**

In der klinischen Praxis wird ein neues AED erst spät im Behandlungszyklus eingesetzt, d.h. nach weitgehender Ausschöpfung anderer medikamentöser Alternativen. Trotz der Zulassung als Zusatztherapie zur Behandlung fokaler Anfälle mit und ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren, wird daher auch Perampanel in der Praxis in den ersten

Jahren nach Markteintritt nur spät in der Therapiekaskade zum Einsatz kommen. Dies zeigen sowohl die insgesamt langsame Marktdurchdringung und die niedrigen Versorgungsanteile der zuletzt in Deutschland eingeführten AEDs (Eisai GmbH 2014) als auch aktuelle longitudinale Rezeptdaten aus Deutschland, die den Einsatz von Perampanel im ersten Jahr nach Markteinführung in 2012 zeigen (IMS Health 2013).

Der Zusatznutzen wird in der von der Zulassung abgedeckten, ihr gegenüber aber eingeschränkten Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien nachgewiesen. Im Rahmen des Dossiers wird dabei eine Zeitspanne von mehr als fünf Jahren (Sensitivitäts-Analyse mehr als 10 Jahre) seit Diagnose als Proxy für das Vorliegen einer pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsie gesehen. Die Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien stellen dabei die Subpopulation der Zulassungspopulation dar, für die vorhandene medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten weitgehend ausgeschöpft sind, für die also eine Erweiterung oder Umstellung der patientenindividuellen Basistherapie unter Berücksichtigung der momentan zur Zusatztherapie zugelassenen AEDs vom behandelnden Arzt als aussichtslos betrachtet wird (siehe Modul 4).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

In Deutschland stehen AEDs zur Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie ab 12 Jahren zur Verfügung, deren Wirksamkeit auf unterschiedlichen Wirkmechanismen beruht (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012). Auch bei adäquater Dosierung der AEDs wird nur ein Teil der Patienten mit der ersten oder der zweiten Monotherapie, die bei fehlendem oder nicht ausreichendem Therapieerfolg eingesetzt wird, anfallsfrei (Brodie et al. 2012). Eine Kombinationstherapie ist nach zwei erfolglosen Monotherapien angezeigt (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012).

Brodie et al. zeigten in der bereits in Abschnitt 3.2.1 beschriebenen Studie mit 1.098 behandlungsnaiven Patienten, dass ca. 40% der Patienten nach der zweiten Monotherapie nicht anfallsfrei waren (Brodie et al. 2012). Etwa die Hälfte der 1.098 Patienten (49,5%) wurde durch das erste AED anfallsfrei, und nur etwa jeder achte Patient (13,3%) erreichte dies durch die Gabe eines zweiten Medikaments (9,2% in Monotherapie bzw. 4,0% in Kombinationstherapie mit dem ersten AED). Der Annahme von Kwan und Brodie folgend gilt, dass, sofern auch durch das zweite AED keine Anfallsfreiheit erreicht werden kann, die Chancen auf Therapieerfolg beträchtlich sinken (Kwan und Brodie 2000). Dennoch deutet weitere Literatur darauf hin, dass 10-20% der Patienten durch den Einsatz vor allem neuer AEDs bei zuvor erfolglosen Therapieversuchen noch eine klinisch relevante Reduktion der

Anfallshäufigkeit bzw. sogar Anfallsfreiheit erreichen können (Callaghan et al. 2007; Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012; Kwan et al. 2010b; Luciano und Shorvon 2007; Schiller und Najjar 2008).

Es gibt somit einen oben beschriebenen Anteil an Patienten, die mit den bisher verfügbaren AEDs nicht ausreichend wirksam behandelt 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 und Najjar 2008).

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

Perampanel ist ein oral aktiver, nicht-kompetitiver und hoch selektiver α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure (engl. α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid - AMPA)-Rezeptor-Antagonist für die Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie. Perampanel ist der erste Wirkstoff, der die glutamaterge Signalübertragung selektiv am AMPA-Rezeptor begrenzen und damit die Entstehung und Weiterleitung epileptiformer Aktivität unterdrücken kann. Perampanel ist damit der erste für die Epilepsitherapie zugelassene selektive, nicht-kompetitive AMPA-Rezeptor-Antagonist (Steinhoff 2014) (siehe auch Modul 2).

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

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

Für die allen drei pivotalen Phase-III-Studien gemeinsame Tagesdosierung von 8mg Perampanel gepoolt betrachtet, sowie die gepoolten nachgewiesenen wirksamen Tagesdosierungen (4mg bis 12mg), zeigte sich in den Zulassungstudien 304, 305 und 306 eine signifikant höhere Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) im Vergleich zur Kontroll-Gruppe und damit eine klinisch relevante Anfallsreduktion, die sich insbesondere auch für die schweren Anfallsformen (komplex-fokale Anfälle und sekundär generalisierte Anfälle) ergab (siehe Modul 4, Eisai Inc. und Eisai Limited 2011, 2011a, 2011b).

In der offenen Studie 307 wurden 1.218 Patienten erfasst, die zuvor Studie 304, 305 oder 306 abgeschlossen hatten. Zusammenfassend konnte durch die unverblindete Gabe von Perampanel eine anhaltende Verbesserung der 50%-Responder-Rate (definiert als Rückgang der Anfallshäufigkeit von mindestens 50% pro 28 Tage der Behandlung), Verringerung von fokalen und sekundär generalisierten Anfällen und Steigerung der Zahl anfallsfreier Patienten erzielt werden. Nach einer medianen, offenen Perampanel-Exposition von etwa einem Jahr (51,4 Wochen) wurde eine Reduktion der Anfallshäufigkeit um 39,2% (n=1.114, Woche 14-26), 46,5% (n=731, Woche 40-52) und 58,1% (n=59, Woche 92-104) erreicht. Die Gesamt-Responder-Raten waren 41,4% (n=1.114, Woche 14-26), 46,9% (n=731, Woche 40-52) und 62,7% (n=59, Woche 92-104) (Krauss et al. 2012).

Eine erste Auswertung der Praxiserfahrung mit Perampanel liegt aus dem deutschen Epilepsiezentrum Kork vor, die die Ergebnisse der klinischen Studien bestätigt (Steinhoff 2014). Dort wurden Patienten mit schwer behandelbaren, pharmakoresistenten und aktiven Epilepsien mit Perampanel behandelt. Im Juni 2013 konnten die ersten Ergebnisse der Behandlung mit Perampanel analysiert werden. Es wurden 74 Patienten im Alter von 15-71 Jahren eingeschlossen, für die ein Follow-up von mindestens sechs Monaten vorlag. Von

diesen Patienten zeigten 34 (46%) eine Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen um $\geq 50\%$, 10 Patienten (14% der Gesamtanzahl) wurden anfallsfrei (Steinhoff 2014).

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

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

In der Zusammenschau von UEs, schwerwiegenden UEs und UEs, die zum Studienabbruch führten, sowie einzeln betrachteten UEs ergibt sich, dass Perampanel als Zusatztherapie als sehr verträglich angesehen werden kann (siehe Modul 4).

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

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

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

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

Prävalenz und Inzidenz der Epilepsie in Deutschland

Prävalenz

Epilepsie

Die Datenlage zur Prävalenz der Epilepsie ist heterogen. Anhand einer internationalen Übersichtsarbeit liegt die Prävalenz in europäischen Ländern bei 4,5 bis 5,0 pro 1.000 Personen (Forsgren et al. 2005). Epidemiologische Daten für Deutschland sind sehr begrenzt. In einem Informationsblatt des Informationszentrums Epilepsie der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie zur Epidemiologie der Epilepsie wird angenommen, dass zwischen 500.000 und 650.000 Menschen in Deutschland (etwa 0,6-0,8% der Bevölkerung) an einer Form der Epilepsie erkrankt sind (Pfäfflin 2011). Ebenfalls wird angenommen, dass es keine Geschlechtsunterschiede hinsichtlich der Prävalenz der Epilepsie gibt (Pfäfflin 2011). Allerdings scheinen sich die Epilepsieformen hinsichtlich des Alters der Betroffenen zu unterscheiden. Demnach sind bei Kindern generalisierte Epilepsieformen (50-65%) und bei Erwachsenen fokale Epilepsieformen häufiger (65-75%) (Pfäfflin 2011). Darüber hinaus wird geschätzt, dass etwa 5-8% der Bevölkerung im Laufe ihres Lebens mindestens einen epileptischen Anfall haben und die Lebenszeitprävalenz für die Erkrankung zwischen 3% und 4% liegt (Pfäfflin 2011).

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

Studien im Vergleich zu Pfäfflin und May, und da die Prävalenzschätzer von Pfäfflin und May und Ngugi et al. in etwa gleich sind (4,7 vs. 4,9 pro 1.000 Personen), erfolgt die Berechnung der Anzahl der Epilepsiepatienten in Deutschland basierend auf den von Pfäfflin und May genannten Zahlen (Pfäfflin und May 2000). Bei einer Berechnung der Prävalenz auf Basis des 95%-KI von Ngugi et al. im Vergleich zu Pfäfflin und May würde das obere Ende des Intervalls stark überschätzt werden. Außerdem schlossen Ngugi et al. nicht die Publikation von Pfäfflin und May in ihre Meta-Analyse ein (Ngugi et al. 2010; Pfäfflin und May 2000).

Unter Berücksichtigung der Schätzung von Pfäfflin und May von 4,7 pro 1.000 Personen (95%-KI [3,7; 5,6]) und ausgehend von einer Bevölkerung in Deutschland im Jahre 2010 von 81.751.600 Personen ist von ca. 344.159 Epilepsiepatienten (12 Jahre und älter) (95%-KI [270.934; 410.062]) auszugehen (Pfäfflin und May 2000; Statistisches Bundesamt 2014) (siehe Tabelle 3-B).

Der Anteil der Epilepsiepatienten, die nach dem ersten oder nach dem zweiten Therapieregime nicht anfallsfrei wurden, wurde in der Studie mit 1.098 Patienten aus Schottland gezeigt (Brodie et al. 2012). Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass 49,5% der Patienten unter der ersten Monotherapie und 13,3% der Patienten, die das zweite Therapieregime bekommen haben (insgesamt 62,8%), anfallsfrei wurden. Somit beträgt der Anteil der Patienten, die nach der ersten oder zweiten Therapie nicht anfallsfrei wurden, 37,2% oder ca. 40% (Brodie et al. 2012) (siehe Tabelle 3-B). Diese Ergebnisse sind konsistent mit den Angaben zum 40% Anteil der Pharmakoresistenz unter Epilepsiepatienten aus einer weiteren Publikation von Alexopoulos (Alexopoulos 2013).

Fokale Anfälle

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

Der Anteil fokaler Krampfanfälle macht mit ca. 60% den Hauptteil aller Anfallsformen aus (Forsgren et al. 2005; Hauser et al. 1991; Picot et al. 2008), wobei die Angaben in populations-basierten epidemiologischen Studien variieren (Banerjee et al. 2009). In der europäischen Übersichtsarbeit von Forsgren et al. lag der Anteil von Kindern mit fokalen Anfällen bei 42-60%, und bei Erwachsenen und älteren Patienten betrug er 55-83% (Forsgren et al. 2005). Wie bereits aus vorherigen Abschnitten bekannt, hängt die Klassifizierung eines Anfalls stark von der Genauigkeit der Anamnese, der Verfügbarkeit diagnostischer Methoden und natürlich der Altersstruktur in der Region ab. Sind weniger hochentwickelte diagnostische Verfahren verfügbar, wird gemäß der Ergebnisse von Banerjee et al. der Anteil fokaler Anfälle unterschätzt (Banerjee et al. 2009).

Inzidenz

Epilepsie

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

Um diese Zahlen für Deutschland zu bestätigen, wurden internationale Studien zur weiteren Betrachtung herangezogen. Danach liegt die Inzidenz pro Jahr in Industrieländern in etwa bei 43-50 pro 100.000 Personen-Jahre (Forsgren et al. 2005; Hauser et al. 1993; Ngugi et al. 2011; Sander 2003). Auf die in Deutschland lebende Gesamtpopulation (im Jahr 2010) umgelegt, bedeutet dies zwischen ca. 35.150 und 40.875 Neuerkrankungen an Epilepsie pro Jahr (Statistisches Bundesamt 2014). Der vom Informationszentrum Epilepsie der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie angegebene ungefähre Wert von 40.000 für Deutschland liegt innerhalb dieser Spanne (Pfäfflin 2011).

Fokale Anfälle

Für die Inzidenz gibt es, wie bei der Prävalenz, keine aussagekräftigen Studien für den relevanten Altersbereich (12 Jahre und älter) für Deutschland. In einer Übersichtsarbeit mit einer europaweiten Analyse von Einzelstudien wurde ein Anteil fokaler Anfälle von 31-64% der inzidenten Epilepsie-Fälle berichtet (Forsgren et al. 2005).

Anhand der existierenden epidemiologischen Daten lässt sich die Anzahl der Patienten im Indikationsgebiet für Perampanel in Deutschland abschätzen.

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

Population	Anzahl Patienten	Quelle
Bevölkerung Deutschland insgesamt (Jahresdurchschnitt 2010)	81.751.600	(Statistisches Bundesamt 2013)
davon ≥ 12 Jahre	73.225.419	(Statistisches Bundesamt 2014)
Mediane Prävalenz "Active epilepsy" in Deutschland: 4,7 pro 1.000 (95%-KI [3,7; 5,6])	344.159 (95%-KI [270.934; 410.062])	(Pfäfflin und May 2000)
Fokale Epilepsie: 60%	206.495 (95%-KI [162.560; 246.037])	(Forsgren et al. 2005; Picot et al. 2008)
Patienten, die mit dem ersten (in Monotherapie) oder zweiten (in Mono- oder Kombinationstherapie mit dem ersten) eingesetzten AED nicht anfallsfrei werden: ca. 40%	82.598 (95%-KI [65.024; 98.415])	(Alexopoulos 2013; Brodie et al. 2012)

KI: Konfidenzintervall

Unter der Annahme, dass Perampanel gemäß Zulassung als Zusatztherapie fokaler Anfälle zu jedem Zeitpunkt als Therapieoption in Frage kommt, würde man - unter Berücksichtigung der Kriterien für Zusatztherapie, wie sie sich in den Empfehlungen der DGfE wiederfinden (Deutsche Gesellschaft für Epileptologie 2013) - rein rechnerisch auf eine geschätzte Anzahl von 82.600 Patienten kommen. Dies deckt sich mit der Schätzung des G-BA, welche von 70.600 bis 106.800 Patienten in der Zulassungspopulation ausgeht (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013b). Sicherlich existieren Bedenken seitens der Kostenträger, dass neue AEDs aufgrund des zugelassenen Anwendungsgebietes als „Zusatztherapie fokaler Anfälle“ bereits sehr früh in Kombinationstherapie angewendet werden könnten, sogar als erstes add-on Präparat. Das Fehlen einer Graduierung der Definition von Pharmakoresistenz in der Epilepsiebehandlung könnte solche Bedenken noch verstärken. Für diese relativ breit definierte Population soll jedoch der Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel in diesem Nutzendossier nicht erbracht werden.

Vielmehr soll der Zusatznutzen für die Therapie mit Perampanel in der von der Zulassung abgedeckten, ihr gegenüber aber eingeschränkten Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien nachgewiesen werden. Im Rahmen des Dossiers wird dabei eine Zeitspanne von mehr als fünf Jahren (Sensitivitäts-Analyse mehr als 10 Jahre) seit Diagnose als Proxy für das Vorliegen einer pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsie gesehen.

Die Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien stellen dabei die Subpopulation der Zulassungspopulation dar, für die vorhandene medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten weitgehend ausgeschöpft sind, für die also eine Erweiterung oder Umstellung der patientenindividuellen Basistherapie unter Berücksichtigung der momentan zur Zusatztherapie zugelassenen AEDs vom behandelnden Arzt als aussichtslos betrachtet

wird. Dementsprechend wird der Zusatznutzen von Perampanel bei Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien durch den add-on Effekt von Perampanel zur bereits bestehenden patientenindividuellen Basistherapie nach Wahl des Arztes unter Berücksichtigung der vom G-BA als gleichermaßen zweckmäßig bestimmten Vergleichstherapie nachgewiesen. Diese individuellen Basistherapien stellen unter Berücksichtigung auch der Verträglichkeit eine wirksame, aber eben nicht ausreichend wirksame Therapie dar.

Die geschätzte Anzahl von Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien mit Zusatznutzen für Perampanel als Zusatztherapie beträgt in Deutschland ca. 30.200 (siehe Tabelle 3-C).

Die epidemiologischen Daten für die Epilepsie in Deutschland sind, wie oben ausgeführt, sehr begrenzt. Für die Berechnung der Patientenpopulation mit Zusatznutzen wurden neben den Prävalenz-Daten aus Deutschland (Pfäfflin und May 2000) auch aktuellere Ergebnisse aus einer epidemiologischen bevölkerungsbasierten Studie aus Frankreich benutzt (Picot et al. 2008). Die Studie von Picot et al. präsentiert die strukturellen Charakteristika der Epilepsie-Population wie z. B. Anteil von pharmakoresistenten Patienten und Anteil fokaler Epilepsien in der pharmakoresistenten Subpopulation (Picot et al. 2008). Unter Berücksichtigung der ähnlichen Situation und Qualität der medizinischen Versorgung in Deutschland und Frankreich ist eine Übertragung dieser strukturellen Charakteristika auf die deutsche Epilepsie-Population in Abwesenheit von genaueren deutschen Daten gerechtfertigt.

In der Studie von Picot et al. wurde die Pharmakoresistenz anhand von zwei Definitionen dargestellt. Definition 1: „*Failure of at least two first-line AEDs to control seizures and the occurrence of seizures at an average frequency of at least one per month for 18 months*“; Definition 2: „*Failure of at least two first-line AEDs to control seizures and at least one seizure per year*“ (Picot et al. 2008). Für die Schätzung der Anzahl von Patienten mit pharmakoresistenten Epilepsien in Deutschland wurde die erste, konservativere Definition der Pharmakoresistenz verwendet. Der Anteil von pharmakoresistenten Patienten beträgt unter dieser Definition 15,6%, von denen 75% fokale Epilepsien aufweisen (Picot et al. 2008). Eine Dauer seit Diagnose von mehr als fünf Jahren weisen nach Picot et al. 75% der Patienten auf (das erste Quartil der Epilepsie-Dauer beträgt fünf Jahre) (Picot et al. 2008).

Die Studie von Picot et al. basiert auf der Bevölkerung über 15 Jahre (Picot et al. 2008). Unter Berücksichtigung der mangelnden Evidenz bezüglich der Epidemiologie der Epilepsie in der Altersgruppe 12-15 Jahre wurde bei der Schätzung der Anzahl von Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien in Deutschland die gleiche Verteilung der epidemiologischen Charakteristika der Epilepsie unter den Patienten in den Altersgruppen ≥ 16 und 12-15 Jahre angenommen. Die deutsche Bevölkerung im Alter von 12-15 Jahren betrug 3.196.087 Personen im Jahr 2010 (Statistisches Bundesamt 2014). Diese Zahl entspricht 4,6% von 70.029.332 Personen in der Altersgruppe ≥ 16 Jahre (Statistisches Bundesamt 2014). Somit kann eine theoretisch mögliche Abweichung der epidemiologischen Charakteristika in dieser Altersgruppe keinen relevanten Einfluss auf die Gesamtanzahl der Epilepsiepatienten in der Zielpopulation haben.

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

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

Population	Anzahl Patienten	Quelle
Bevölkerung Deutschland insgesamt (Jahresdurchschnitt 2010)	81.751.600	(Statistisches Bundesamt 2013)
davon ≥ 12 Jahre	73.225.419	(Statistisches Bundesamt 2014)
Mediane Prävalenz "Active epilepsy" in Deutschland: 4,7 pro 1.000 (95%-KI [3,7; 5,6])	344.159 (95%-KI [270.934; 410.062])	(Pfäfflin und May 2000)
davon Patienten mit Epilepsie-Dauer seit Diagnose >5 Jahre: 75%	258.120 (95%-KI [203.201; 307.547])	(Picot et al. 2008)
Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie: 15,6%	40.267 (95%-KI [31.699; 47.977])	(Picot et al. 2008)
Patienten mit fokaler Epilepsie (von den pharmakoresistenten Patienten): 75%	30.200 (95%-KI [23.774; 35.983])	(Picot et al. 2008)

KI: Konfidenzintervall

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Erwartete Entwicklung in den nächsten fünf Jahren

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

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

Ausgehend von diesen Informationen sind keine wesentlichen Veränderungen in der Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz von Epilepsie zu erwarten, und damit ist davon

auszugehen, dass die Anzahl der Patienten mit refraktären fokalen Anfällen in den nächsten fünf Jahren stabil bleibt.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Perampanel (Fycompa [®] , Eisai GmbH)	30.200 (95%-KI [23.774; 35.983])	25.670 (95%-KI [20.208; 30.586])

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

In der deutschen Bevölkerung sind 69.767.395 Personen (Jahresdurchschnitt 2010) gesetzlich krankenversichert (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2014). Auf die Gesamtpopulation berechnet, bedeutet das, dass ca. 85% der Bevölkerung in Deutschland GKV-Versicherte sind (Jahr 2010). Wird dieser Anteil auf die 30.200 (95%-KI [23.774; 35.983]) Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven fokalen Epilepsien (Berechnungsgrundlage Tabelle 3-C) übertragen, führt dies zu der geschätzten Anzahl von 25.670 Patienten (95%-KI [20.208; 30.586]) in der Zielpopulation.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Perampanel (Fycompa® , Eisai GmbH)	Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Diagnose vor >5 Jahren)*	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen	25.670

*wie definiert in Modul 4, Abschnitt 4.2

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

Wie aus Tabelle 3-C ersichtlich, gibt es in Deutschland 73.225.419 Menschen im Alter von ≥ 12 Jahren, von denen 344.159 unter einer aktiven Epilepsie leiden. Wie in Abschnitt 3.2.3 abgeleitet, haben ca. 30.200 Patienten eine pharmakoresistente fokale Epilepsie, die länger als fünf Jahre andauert.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

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

Es wurde eine Suche in bibliographischen Literaturdatenbanken in 2012 durchgeführt und am 26.03.2014 aktualisiert (Eisai GmbH 2014). Daten des Statistischen Bundesamtes wurden aktualisiert (Webseite des Statistischen Bundesamtes).

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

Zur Bearbeitung der Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 wurde am 21.06.2012 zusätzlich eine orientierende Literaturrecherche zu einzelnen Themen (Beschreibung der Erkrankung, Therapie, therapeutischer Bedarf) in der Literaturdatenbank Medline durchgeführt. Die Suchstrategien sind im Modul 5 angehängt (Eisai GmbH 2014). Die Suche wurde am 26.03.2014 aktualisiert. Es wurden keine zusätzlichen relevanten Treffer identifiziert (Eisai GmbH 2014).

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

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

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

Zur Schätzung von Prävalenz und Inzidenz von Epilepsie in Deutschland (Abschnitt 3.2.3) wurde am 21.06.2012 eine orientierende Recherche in den Literaturdatenbanken Embase, Medline und den Cochrane Datenbanken unter Verwendung der im Modul 5 aufgeführten Suchstrategien durchgeführt (Eisai GmbH 2014).

Eingeschlossen wurden alle Quellen, die

- sich auf die Epidemiologie der Epilepsien beziehen,
- Aussagen zu Prävalenz und / oder Inzidenz in Deutschland und Europa treffen,
- Aussagen zu Prävalenz und / oder Inzidenz von Epilepsie im Allgemeinen und / oder fokalen Anfällen im Besonderen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und darüber treffen.

Die Suche wurde am 26.03.2014 aktualisiert (Eisai GmbH 2014). Dabei wurden zwei zusätzliche relevante Treffer identifiziert (Casetta 2012; Cesnik 2013). Außerdem wurde beim Review der G-BA Nutzenbewertung zu Retigabin (Gemeinsamer Bundesausschuss 2014) eine Veröffentlichung von Alexopoulos identifiziert (Alexopoulos 2013).

Zusätzlich wurden Daten des Statistischen Bundesamtes 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. Alexopoulos A. V. 2013 *Pharmacoresistant epilepsy: Definition and explanation*. *Epileptology* 1, S.38–42.
2. Annegers J. F., Hauser W. A. und Elveback L. R. 1979 *Remission of Seizures and Relapse in Patients with Epilepsy*. *Epilepsia* 20 (6), S.729–737.
3. Arzimanoglou A., Ben-Menachem E., Cramer J. et al. 2010 *The evolution of antiepileptic drug development and regulation*. *Epileptic Disord.* 12 (1), S.3–15.
4. Banerjee P. N., Filippi D. und Hauser W.A. 2009 *The descriptive epidemiology of epilepsy- A review*. *Epilepsy Res.* 85 (1), S.31–45.
5. Bazil C. W. 2004 *Comprehensive Care of the Epilepsy Patient-Control, Comorbidity, and Cost*. *Epilepsia* 45 (Suppl 6), S.3–12.
6. Berg A. T., Berkovic S. F., Brodie M. J. et al. 2010 *Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009*. *Epilepsia* 51 (4), S.676–685.
7. Betts T., Yarrow H., Greenhill L. et al. 2003 *Clinical experience of marketed Levetiracetam in an epilepsy clinic-a one year follow up study*. *Seizure.* 12 (3), S.136–140.
8. Brodie M. J. 2001 *Do we need any more new antiepileptic drugs?* *Epilepsy Res.* 45 (1-3), S.3–6.
9. Brodie M. J., Barry S. J., Bamagous G. A. et al. 2012 *Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy*. *Neurology* 78 (20), S.1548–1554.
10. Brodie M. J. und Sills G. J. 2011 *Combining antiepileptic drugs-Rational polytherapy?* *Seizure: the journal of the British Epilepsy Association* 20 (5), S.369–375.
11. Callaghan B. C., Anand K., Hesdorffer D. et al. 2007 *Likelihood of Seizure Remission in an Adult Population with Refractory Epilepsy*. *Ann.Neurol.* 62 (4), S.382–389.
12. Casetta I., Pugliatti M., Faggioli R. et al. 2012 *Incidence of childhood and adolescence epilepsy: a communitybased prospective study in the province of Ferrara and in Copparo, Italy, 1996-2005*. *European Journal of Neurology* 19, S.312–316.
13. Cesnik E., Pedelini F., Faggioli R. et al. 2013 *Incidence of epilepsy in Ferrara, Italy*. *Neurol Sci* 34, S.2167–2172.
14. Chung S., Sperling M. R., Biton V. et al. 2010 *Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: A randomized controlled trial*. *Epilepsia* 51 (6), S.958–967.
15. Court A. de la, Breteler M. M., Meinardi H. et al. 1996 *Prevalence of Epilepsy in the Elderly: The Rotterdam Study*. *Epilepsia* 37 (2), S.141–147.
16. Cramer J.A., Glassman M. und Rienzi V. 2002 *The relationship between poor medication compliance and seizures*. *Epilepsy Behav.* (3), S.338–342.
17. 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.
18. Deutsche Gesellschaft für Epileptologie 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*. Zugriff am: 26.02.2014, <http://www.izepilepsie.de/cweb2/cgi-bin->

- noauth/cache/VAL_BLOB/5038/5038/1355/Therapieempfehlungen%20Fokale%20Epilepsien%20DGfE%20250513-2.pdf.
19. Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012 *Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. Kapitel: Anfälle und Bewusstseinsstörungen*. Zugriff am: 30.01.2014, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-0411_S1_Erster_epileptischer_Anfall_und_Epilepsien_im_Erwachsenenalter_2013-08_1.pdf.
 20. Eisai Europe 2013 *Fycompa®: Stand November 2013*. Fachinformation. Zugriff am: 30.01.2014, <http://www.fachinfo.de>.
 21. Eisai GmbH 2014a *Versorgungsanteile*. (Data on file).
 22. Eisai GmbH 2014b *Orientierende Literaturrecherche in bibliographischen Literaturdatenbanken zu Modul 3.2 - Suchstrategien*. (Data on file).
 23. Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a *Clinical Study Report: 304 (E2007-G000-304). A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 (perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects with Refractory Partial Seizures*. (Data on file).
 24. Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b *Clinical Study Report: 305 (E2007-G000-305): A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 (perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects with Refractory Partial Seizures*. (Data on file).
 25. Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c *Clinical Study Report: 306 (E2007-G000-306): A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 (perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects with Refractory Partial Seizures*. (Data on file).
 26. Eisai Limited 2013 *Zonegran®: Stand Oktober 2013*. Fachinformation. Zugriff am: 26.03.2014, <http://www.fachinfo.de>.
 27. EURAP Study Group 2006 *Seizure control and treatment in pregnancy. Observations from the EURAP Epilepsy Pregnancy Registry*. *Neurology* 66 (3), S.354–360.
 28. European Medicines Agency 2010 *Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders*. Zugriff am: 26.03.2014.
 29. European Medicines Agency 2013 *European Medicines Agency recommends restricting Trobalt to last-line therapy in partial epilepsy*. Zugriff am: 30.01.2014, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/human/001245/WC500143799.pdf.
 30. Faught R. E., Duh M. S., Weiner J. R. et al. 2008 *Nonadherence to antiepileptic drugs and increased mortality. Findings from the RANSOM Study*. *Neurology* 71 (20), S.1572–1578.
 31. Faught R. E., Weiner J. R., Guerin A. et al. 2009 *Impact of nonadherence to antiepileptic drugs on health care utilization and costs: Findings from the RANSOM study*. *Epilepsia* 50 (3), S.501–509.
 32. Ferrendelli J. A. 1995 *Relating pharmacology to clinical practice: The pharmacologic basis of rational polypharmacy*. *Neurology* 45 (3) (Suppl 2), S.S12.-S16
 33. Ficker D. M. 2000 *Sudden Unexplained Death and Injury in Epilepsy*. *Epilepsia* 41 (Suppl 2), S.S7–S12.
 34. 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.
 35. Food and Drug Administration 1981 *Guidelines for the clinical evaluation of Antiepileptic Drugs (Adults and Children)*. Zugriff am: 26.03.2014,

- <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071582.pdf>.
36. Forsgren L., Beghi E., Öun A. et al. 2005 *The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review*. Eur J Neurol. 12 (4), S.245–253.
 37. 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.
 38. French J. A. und Faught E. 2009 *Rational polytherapy*. Epilepsia 50 (Suppl 8), S.63–68.
 39. Fröscher W. 2010 *Epilepsien im höheren Lebensalter*. Zugriff am: 26.03.2014, <http://www.izepilepsie.de/home/showdoc,id,430,aid,2605.html>.
 40. Gemeinsamer Bundesausschuss 2013 *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Perampanel*. Zugriff am: 26.03.2014, http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2214/2013-03-07_AM-RL-XII_Perampanel_TrG.pdf.
 41. Gemeinsamer Bundesausschuss 2014 *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V: Wirkstoff: Retigabin nach § 2 Abs. 2 VerfO des G-BA*. Zugriff am: 28.04.2014, https://www.g-ba.de/downloads/92-975-433/Retigabin_Nutzenbewertung_2014-01-15-D-098.pdf.
 42. Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2014 *Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht, Kassenart, Versichertengruppe*. Zugriff am: 28.02.2014, http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=85746835&nummer=249&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=85227082.
 43. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. 2006 *ILAE Treatment Guidelines: Evidence-based Analysis of Antiepileptic Drug Efficacy and Effectiveness as Initial Monotherapy for Epileptic Seizures and Syndromes*. Epilepsia 47 (7), S.1094–1120.
 44. Goodridge D. M. und Shorvon S. D. 1983a *Epileptic seizures in a population of 6000. I: Demography, diagnosis and classification, and role of the hospital services*. Br.Med J (Clin Res.Ed) 287 (6393), S.641–644.
 45. Goodridge D. M. und Shorvon S. D. 1983b *Epileptic seizures in a population of 6000. II: Treatment and prognosis*. Br.Med J (Clin Res.Ed) 287 (6393), S.645–647.
 46. Hacke W. 2010 *Kapitel IV Krankheiten mit anfallsartigen Symptomen: 14. Epilepsien*, in: Springer Medizin Verlag Heidelberg (Ed.), *Neurologie*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, S.363–390.
 47. 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*. J Neurol.Neurosurg.Psychiatry 259 (11), S.2376–2384.
 48. Hamer H. M., Spottke A., Aletsee C. et al. 2006 *Direct and Indirect Costs of Refractory Epilepsy in a Tertiary Epilepsy Center in Germany*. Epilepsia 47 (12), S.2165–2172.
 49. Hauser W. A., Annegers J. F. und Kurland L. T. 1991 *Prevalence of Epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980*. Epilepsia 32 (4), S.429–445.
 50. 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.
 51. Hauser W. A., Annegers J. F. und Rocca W. A. 1996 *Descriptive Epidemiology of Epilepsy: Contributions of Population-Based Studies From Rochester, Minnesota*. Mayo Clin Proc. 71 (6), S.576–586.

52. IMS Health 2013 *Actual medical care situation of epilepsy patients treated with FYCOMPA®. (Data on file).*
53. International League Against Epilepsy 1981 *Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures.* *Epilepsia* 22, S.489–501.
54. International League Against Epilepsy 1989 *Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes.* *Epilepsia* 30 (4), S.389–399.
55. Jallon P. 2002 *Epilepsy and epileptic disorders, an epidemiological marker? Contribution of descriptive epidemiology.* *Epileptic Disord.* 4 (1), S.1–13.
56. Kotsopoulos I. A., van Merode T., Kessels F. G. et al. 2002 *Systematic Review and Meta-analysis of Incidence Studies of Epilepsy and Unprovoked Seizures.* *Epilepsia* 43 (11), S.1402–1409.
57. Kotsopoulos I., De 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.
58. Krauss G.-L., Perucca E., Ben-Menachem E. et al. 2012 *Perampanel, a selective, noncompetitive α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor antagonist, as adjunctive therapy for refractory partial-onset seizures: Interim results from phase III, extension study 307.* *Epilepsia*, S.1–9.
59. Krumholz A. 1999 *Nonepileptic seizures: diagnosis and management.* *Neurology* 53 (5) (Suppl 2), S.S76-S83.
60. Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A. T. et al. 2010a *Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies.* *Epilepsia* 51 (6), S.1069–1077.
61. Kwan P. und Brodie M. J. 2000 *Early identification of refractory epilepsy.* *N.Engl.J Med* 342 (5), S.314–319.
62. Kwan P. und Brodie M. J. 2006 *Combination Therapy in Epilepsy. When and What to Use.* *Drugs* 66 (14), S.1817–1829.
63. Kwan P., Lim S. H., Chinvarun Y. et al. 2010b *Efficacy and safety of levetiracetam as adjunctive therapy in adult patients with uncontrolled partial epilepsy: The Asia SKATE II Study.* *Epilepsy Behav.* 18 (1-2), S.100–105.
64. Kwan P. und Sander J. W. 2004 *The natural history of epilepsy: an epidemiological view.* *J Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 75 (10), S.1376–1381.
65. Kwan P., Schachter S. C. und Brodie M. J. 2011 *Drug-Resistant Epilepsy.* *N.Engl.J Med* 365 (10), S.919–926.
66. Löscher W. und Schmidt D. 2011 *Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: Ways out of the current dilemma.* *Epilepsia* 52 (4), S.657–678.
67. Luciano A. L. und Shorvon S. D. 2007 *Results of Treatment Changes in Patients with Apparently Drug-Resistant Chronic Epilepsy.* *Ann.Neurol.* 62 (4), S.375–381.
68. Meinardi H., Scott R. A., Reis R et al. 2001 *The Treatment Gap in Epilepsy: The Current Situation and Ways Forward.* *Epilepsia* 42 (1), S.136–149.
69. Meyer A. C., Dua T., Ma J. et al. 2010 *Global disparities in the epilepsy treatment gap: a systematic review.* *Bull.World Health Organ* 88 (4), S.260–266.
70. National Clinical Guideline Centre 2012 *The Epilepsies: The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Final. Methods, evidence and recommendations.* Zugriff am: 26.03.2014, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12108/56847/56847.pdf>.
71. Nei M. und Bagla R. 2007 *Seizure-related Injury and Death.* *Curr.Neurol Neurosci.Rep.* 7 (4), S.335–341.

72. 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.
73. Ngugi A. K., Kariuki S. M., Bottomley C. et al. 2011 *Incidence of epilepsy. A systematic review and meta-analysis*. *Neurology* 77 (10), S.1005–1012.
74. Perucca E., Beghi E., Dulac O. et al. 2000 *Assessing risk to benefit ratio in antiepileptic drug therapy*. *Epilepsy Research* 41 (2), S.107–139.
75. Pfäfflin M. 2011 *Epidemiologie der Epilepsien*. Zugriff am: 26.03.2014, <http://www.izepilepsie.de/home/showdoc,id,387,aid,4163.html>.
76. 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.
77. Picot M. C., Baldy-Moulinier M., Daurès J.-P. et al. 2008 *The prevalence of epilepsy and pharmaco-resistant epilepsy in adults: A population-based study in a Western European country*. *Epilepsia* 49 (7), S.1230–1238.
78. Sander J. W. 2003 *The epidemiology of epilepsy revisited*. *Curr.Opin.Neurol* 16 (2), S.165–170.
79. Sander J. W., Cockerell O. C., Hart Y. M. et al. 1993 *Is the incidence of epilepsy falling in the UK?* *Lancet* 342 (8875), S.874.
80. Sander J. W. und Shorvon S. D. 1996 *Epidemiology of the epilepsies*. *J Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 61 (5), S.433–443.
81. Schiller Y. und Najjar Y. 2008 *Quantifying the response to antiepileptic drugs: Effect of past treatment history*. *Neurology* 70 (54), S.54–65.
82. Schmitz B., Montouris G., Schäuble B. et al. 2010 *Assessing the unmet treatment need in partial-onset epilepsy: Looking beyond seizure control*. *Epilepsia* 51 (11), S.2231–2240.
83. Sillanpää M. und Schmidt D. 2006 *Natural history of treated childhood-onset epilepsy: prospective, long-term population-based study*. *Brain* 129 (3), S.617–624.
84. Sperling M. R. 2004 *The Consequences of Uncontrolled Epilepsy*. *CNS Spectrums* 9 (2), S.98–109.
85. St. Louis E. K. 2009 *Truly "Rational" Polytherapy: Maximizing Efficacy and Minimizing Drug Interactions, Drug Load, and Adverse Effects*. *Curr.Neuropharmacol.* 7 (2), S.96–105.
86. Statistisches Bundesamt 2013 *Statistisches Jahrbuch 2013. Kapitel 2. Bevölkerung, Familien, Lebensformen*. Zugriff am: 28.02.2014, https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/Bevoelkerung.pdf?__blob=publicationFile.
87. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2014 *Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre*. Zugriff am: 28.02.2014, https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=81F54E4D5FAE7A1F42A3C491DF7DD389.tomcat_GO_1_1?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=1&levelid=1379338722171&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=12411-0005&auswahltext=&werteabruf=starten.
88. 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.
89. Wallace H., Shorvon S. und Tallis R. 1998 *Age-specific incidence and prevalence rates of treated epilepsy in an unselected population of 2 052 922 and age-specific fertility rates of women with epilepsy*. *Lancet* 352 (9145), S.1970–1973.
90. Weil S., Deppe C. und Noachtar S. 2010 *Behandlung von Frauen mit Epilepsie*. *Dtsch Arztebl Int* 107 (45), S.787–793.

91. Werhahn K. 2009 *Altersepilepsie*. Dtsch Ärztebl Int 106 (9), S.135–142.
92. Wiebe S. 2006 *Burden of Intractable Epilepsy*. Adv.Neurol 97, S.1–4.
93. World Health Organization 2012 *Epilepsy: Fact sheet N°999*. Zugriff am: 26.03.2014, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/index.html>.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Perampanel (Fycompa [®] , Eisai GmbH)	Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Diagnose vor >5 Jahren)	1x täglich	Kontinuierlich	365 Tage
Lamotrigin		1-2x täglich	Kontinuierlich	365 Tage
Eslicarbazepinacetat		1x täglich	Kontinuierlich	365 Tage
Gabapentin		3x täglich		
Lacosamid		2x täglich		
Levetiracetam		2x täglich		
Oxcarbazepin		2x täglich		
Pregabalin		2-3x täglich		
Topiramate		2x täglich		
Valproinsäure		2-4x täglich / 1-2x täglich bei Retardtabletten		
Zonisamid		1-2x täglich		
Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen				
Perampanel (Fycompa [®] , Eisai GmbH)	Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Diagnose vor >5 Jahren)	Keine Abweichung des Behandlungsmodus zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen		
<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>				

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

Die Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe beschränkt sich entsprechend der Angaben in Abschnitt 3.2.4 auf die Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Diagnose vor >5 Jahren). Dies entspricht der in Modul 4, Abschnitt 4.2,

bestimmten Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Somit ist die betrachtete Population bzw. Patientengruppe indentisch mit der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

Bei den Angaben und Berechnungen des vorliegenden Dossiers wird für das zu bewertende Arzneimittel sowie für alle betrachteten Antiepileptika der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine jährliche Behandlungsdauer zugrunde gelegt.

Die Angaben in Tabelle 3-3 basieren auf den Fachinformationen von Perampanel (Eisai Europe 2013), Lamotrigin (GlaxoSmithKline 2013; TEVA 2012a), Eslicarbazepinacetat (Bial 2014), (Pfizer 2013; ratiopharm GmbH 2012b), Lacosamid (UCB Pharma 2013a, 2013b), Levetiracetam (Hormosan Pharma 2012; UCB Pharma 2014), Oxcarbazepin (TEVA 2012c); (Novartis Pharma 2013), Pregabalin (Pfizer 2014a, 2014b), Topiramamat (ALIUD Pharma 2013; Janssen 2012), Valproinsäure (Desitin 2012; Sanofi 2012) und Zonisamid (Eisai Limited 2013). Die kontinuierliche Behandlung erfolgt basierend auf der einmal täglichen oralen Einnahme von Perampanel beziehungsweise der einmal täglichen oralen Einnahme des Wirkstoffes Eslicarbazepinacetat, der ein- bis zweimal täglichen oralen Einnahme der Wirkstoffe Lamotrigin, Valproinsäure als Retardtablette und Zonisamid, der zweimal täglichen oralen Einnahme der Wirkstoffe Lacosamid, Levetiracetam, Oxcarbazepin und Topiramamat, der zwei- bis dreimal täglichen oralen Einnahme des Wirkstoffes Pregabalin, der dreimal täglichen oralen Einnahme des Wirkstoffes Gabapentin sowie der zwei- bis viermal täglichen oralen Einnahme des Wirkstoffes Valproinsäure als der zweckmäßigen Vergleichstherapie, hierzu auch Tabelle 3-4 (ALIUD Pharma 2013; Bial 2014; Desitin 2012; Eisai Europe 2013; Eisai Limited 2013; GlaxoSmithKline 2013; Hormosan Pharma 2012; Janssen 2012; Novartis Pharma 2013; Pfizer 2013, 2014a, 2014b; ratiopharm GmbH 2012b; Sanofi 2012; TEVA 2012a, 2012c; UCB Pharma 2013a, 2013b, 2014).

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Perampanel (Fycompa [®] , Eisai GmbH)	Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Diagnose vor >5 Jahren)	1x täglich	365 Tage
Lamotrigin		1-2x täglich	365 Tage
Eslicarbazepinacetat		1x täglich	365 Tage
Gabapentin		3x täglich	365 Tage
Lacosamid		2x täglich	365 Tage
Levetiracetam		2x täglich	365 Tage
Oxcarbazepin		2x täglich	365 Tage
Pregabalin		2-3x täglich	365 Tage
Topiramate		2x täglich	365 Tage
Valproinsäure		2-4x täglich / 1-2x täglich bei Retardtabletten	365 Tage
Zonisamid		1-2x täglich	365 Tage
Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen			
Perampanel (Fycompa [®] , Eisai GmbH)	Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Diagnose vor >5 Jahren)	Keine Abweichung des Behandlungsmodus zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	
<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>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Perampanel (Fycompa®, Eisai GmbH)	Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Diagnose vor >5 Jahren)	365 Tage	DDD: 8mg Verbrauch pro Gabe: 8mg	2.920mg
Lamotrigin		365 Tage	DDD: 300mg Verbrauch pro Gabe: 150mg - 300mg	109.500mg
Eslicarbazepinacetat		365 Tage	DDD: 800mg Verbrauch pro Gabe: 800mg	292.000mg
Gabapentin		365 Tage	DDD: 1.800mg Verbrauch pro Gabe: 600mg	657.000mg
Lacosamid		365 Tage	DDD: 300mg Verbrauch pro Gabe: 150mg	109.500mg
Levetiracetam		365 Tage	DDD: 1.500mg Verbrauch pro Gabe: 750mg	547.500mg
Oxcarbazepin		365 Tage	Tagesdosis: 1.200mg Verbrauch pro Gabe: 600mg	438.000mg
Pregabalin		365 Tage	DDD: 300mg Verbrauch pro Gabe: 100mg - 150mg	109.500mg
Topiramamat		365 Tage	DDD: 300mg Verbrauch pro Gabe: 150mg	109.500mg
Valproinsäure		365 Tage	DDD: 1.500mg Verbrauch pro Gabe: 500mg	547.500mg
Zonisamid	365 Tage	DDD: 400mg Verbrauch pro Gabe: 200mg - 400mg	146.000mg	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen				
Perampanel (Fycompa [®] , Eisai GmbH)	Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Diagnose vor >5 Jahren)	Keine Abweichung des Behandlungsmodus zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen		

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

Die Werte der Defined Daily Dose (DDD) für das zu bewertende Arzneimittel sowie die verschiedenen Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden der aktuellen amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland entnommen (Wissenschaftliches Institut der AOK 2014).

Für Oxcarbazepin wird eine DDD von 1.000mg angegeben. Oxcarbazepin ist in Deutschland allerdings lediglich in den Wirkstärken 150mg, 300mg und 600mg erhältlich. Daher wird hier mit 1.200mg täglich, verteilt auf zwei Tagesdosen, die nächsthöhere Dosis angesetzt.

Sofern bezüglich des Behandlungsmodus in der jeweiligen Fachinformation eine Spanne angegeben war (siehe auch Tabelle 3-4), wurde die wirtschaftlichste Alternative gewählt. Diese entspricht den Angaben in Tabelle 3-6 und wird im Folgenden für die Berechnung der Jahrestherapiekosten in Tabelle 3-10 herangezogen.

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

Geben Sie in Tabelle 3-6 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Perampanel (Fycompa®, Eisai)	1.002,21 € (8mg Tabletten, 98 Stück)	947,33 € (8mg Tabletten, 98 Stück)
Lamotrigin (Festbetrag)	30,74 € (100mg Tabletten, 100 Stück)	27,38 € (100mg Tabletten, 100 Stück)
Eslicarbazepinacetat (Zebinix®, Eisai)	612,92 € (800mg Tabletten, 90 Stück)	577,59 € (800mg Tabletten, 90 Stück)
Gabapentin (Festbetrag)	87,62 € (600mg Tabletten, 120 Stück)	79,76 € (600mg Tabletten, 120 Stück)
Lacosamid (Vimpat®, UCB-Pharma)	593,22 € (150mg Tabletten, 168 Stück)	559,18 € (150mg Tabletten, 168 Stück)
Levetiracetam (Levetiracetam Biomo®, Biomo Pharma)	113,94 € (750mg Tabletten, 200 Stück)	107,25 € (750mg Tabletten, 200 Stück)
Oxcarbazepin (Oxcarbazepin Teva®, Teva)	171,56 € (600mg Tabletten, 200 Stück)	161,53 € (600mg Tabletten, 200 Stück)
Pregabalin (Lyrica®, Pfizer Pharma)	171,90 € (150mg Tabletten, 100 Stück)	161,19 € (150mg Tabletten, 100 Stück)

Topiramamat (Festbetrag)	83,34 € (50mg Tabletten, 200 Stück)	75,82 € (50mg Tabletten, 200 Stück)
Valproinsäure (Festbetrag)	48,60 € (500mg Tabletten, 200 Stück)	43,82 € (500mg Tabletten, 200 Stück)
Zonisamid (Zonegran®, Eisai)	403,34 € (100mg Tabletten, 196 Stück)	379,82 € (100mg Tabletten, 196 Stück)

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

In Tabelle 3-6 sind die Apothekenabgabepreise sowie die der GKV tatsächlich entstehenden Kosten für das zu bewertende Arzneimittel Perampanel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie dargestellt. Die Apothekenabgabepreise wurden der Lauer-Taxe mit Preis- und Produktstand vom 01.04.2014 entnommen (Lauer-Fischer 2013). Die Festbeträge wurden der offiziellen Liste der Festbetragsarzneimittel nach §35 SGB V des GKV-Spitzenverbandes mit Stand vom 01.04.2014 entnommen (GKV-Spitzenverband 2014). Entsprechend der Angaben in der Dossievorlage wurde jeweils die zweckmäßigste, wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße gewählt. Sofern bezüglich des Behandlungsmodus in der jeweiligen Fachinformation eine Spanne angegeben war, wurde die wirtschaftlichste Alternative gewählt. Falls Festbeträge vorhanden sind, wurden diese angegeben. Sofern keine Festbeträge bestehen, wurde das günstigste Arzneimittel gewählt. Importarzneimittel wurden nicht berücksichtigt.

Die der GKV tatsächlich entstehenden Kosten wurden anhand des Apothekenabgabepreises nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe §130 und §130a SGB V mit Ausnahme der in §130a Absatz 8 genannten Rabatte) berechnet. Die entsprechenden Rabatte wurden der Lauer-Taxe entnommen (Lauer-Fischer 2013). Für Festbeträge wurde nach §130a SGB V mit einem Herstellerrabatt in Höhe von 10% vom Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers und nach §130 SGB V mit einem Apothekenabschlag in Höhe von 1,80 € gerechnet.

Für das zu bewertende Arzneimittel Perampanel wird entsprechend des letzten Preis- und Produktstandes (15.06.2013) vor der Außer-Vertriebnahme von Perampanel die größte Packung (98 Filmtabletten) in der Wirkstärke 8mg gewählt (Lauer-Fischer 2013). Die Berechnung des Apothekenabgabepreises erfolgt anhand des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers vom 15.06.2013 sowie unter Berücksichtigung der aktuellen Preisstufen nach §1-3 AmPreisV. Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten wird von einer einmal täglichen Gabe ausgegangen.

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lamotrigin werden die Kosten von drei Tabletten mit einer Wirkstärke von 100mg pro Behandlungstag und einer Packungsgröße von 100 Tabletten berücksichtigt. Zur Berechnung der

Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird von einer einmal täglichen Gabe ausgegangen.

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eslicarbazepinacetat werden die Kosten von einer Tablette mit einer Wirkstärke von 800mg pro Behandlungstag und einer Packungsgröße von 90 Tabletten berücksichtigt. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird von einer einmal täglichen Gabe ausgegangen.

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Gabapentin werden die Kosten von drei Tabletten mit einer Wirkstärke von 600mg pro Behandlungstag und einer Packungsgröße von 180 Tabletten berücksichtigt. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird von einer dreimal täglichen Gabe ausgegangen.

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lacosamid werden die Kosten von zwei Tabletten mit einer Wirkstärke von 150mg pro Behandlungstag und einer Packungsgröße von 168 Tabletten berücksichtigt. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird von einer zweimal täglichen Gabe ausgegangen.

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Levetiracetam werden die Kosten von zwei Tabletten mit einer Wirkstärke von 750mg pro Behandlungstag und einer Packungsgröße von 200 Tabletten berücksichtigt. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird von einer zweimal täglichen Gabe ausgegangen.

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Oxcarbazepin werden die Kosten von zwei Tabletten mit einer Wirkstärke von 600mg pro Behandlungstag und einer Packungsgröße von 200 Tabletten berücksichtigt. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird von einer zweimal täglichen Gabe ausgegangen.

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pregabalin werden die Kosten von zwei Tabletten mit einer Wirkstärke von 150mg pro Behandlungstag und einer Packungsgröße von 100 Tabletten berücksichtigt. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird von einer zweimal täglichen Gabe ausgegangen.

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Topiramamat werden die Kosten von sechs Tabletten mit einer Wirkstärke von 50mg pro Behandlungstag und einer Packungsgröße von 200 Tabletten berücksichtigt. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird von einer zweimal täglichen Gabe ausgegangen.

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Valproinsäure werden die Kosten von drei Tabletten mit einer Wirkstärke von 500mg pro Behandlungstag und einer Packungsgröße von 200 Tabletten berücksichtigt. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird von einer dreimal täglichen Gabe ausgegangen. Die Festbeträge von Valproinsäure unterscheiden sich abhängig davon, ob das Arzneimittel Valproinsäure oder Natriumvalproat enthält. Arzneimittel mit Natriumvalproat haben eine geringere Wirkstoffmenge an Valproinsäure und unterliegen dementsprechend einem niedrigeren Festbetrag. Nachdem die Berechnung der Jahrestherapiekosten anhand der DDD erfolgt, werden die Kosten anhand des Festbetrags für Natriumvalproat nicht berücksichtigt, da eine Bestimmung der Kosten anhand der DDD basierend auf der exakten Wirkstoffmenge nicht möglich ist. Daher werden lediglich die Festbeträge für Valproinsäure berücksichtigt (Desitin 2012; GKV-Spitzenverband 2014; Sanofi 2012).

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Zonisamid werden die Kosten von vier Kapseln mit einer Wirkstärke von 100mg pro Behandlungstag und einer Packungsgröße von 196 Kapseln berücksichtigt. Die Wahl des Behandlungsmodus einmal oder zweimal täglich hat bei einer DDD von 400mg und einer maximal verfügbaren Wirkstärke von 100mg keinen Einfluss auf die Bestimmung der Jahrestherapiekosten.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Perampanel (Fycompa [®] , Eisai GmbH)	Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Diagnose vor >5 Jahren)	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-	-
Lamotrigin		Gewichtsüberwachung bei Kindern	Kontinuierlich	In Fachinformation nicht spezifiziert
Eslicarbazepinacetat		Bestimmung der Natriumwerte bei routinemäßigen Laboruntersuchungen	In Fachinformation nicht spezifiziert	Annahme zweimal jährlich
Gabapentin		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-	-
Lacosamid		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-	-
Levetiracetam		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-	-
Oxcarbazepin		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-	-
Pregabalin		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-	-
Topiramamat		Gewichtsüberwachung	Kontinuierlich	In Fachinformation nicht spezifiziert
Valproinsäure		Laborchemische Untersuchungen vor Behandlungsbeginn	Einmalig	Einmalig
		Laborchemische Untersuchungen vier Wochen nach Behandlungsbeginn	Einmalig	Einmalig
	Laborchemische Untersuchungen bei klinisch unauffälligen Kindern (bei jeder zweiten ärztlichen Untersuchung mit Gerinnungsstatus)	Kontinuierlich	Annahme siebenmal jährlich	
	Laborchemische Kontrolle bei	Kontinuierlich	Annahme siebenmal	

		Jugendlichen (ab 15 Jahren) und Erwachsenen		jährlich
Zonisamid		Gewichtsüberwachung bei Kindern	Kontinuierlich	In Fachinformation nicht spezifiziert
Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen				
Perampanel (Fycompa [®] , Eisai GmbH)	Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Diagnose vor >5 Jahren)	Keine Abweichung des Behandlungsmodus zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen		

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

Zur Ermittlung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden die Fach- und Gebrauchsinformationen für Perampanel sowie die Fach- und Gebrauchsinformationen der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Vorgaben und Empfehlungen des jeweiligen Herstellers hin untersucht, die zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung des Arzneimittels entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation erfordern. Als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden solche Vorgaben und Empfehlungen betrachtet, die die 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.

Für die Wirkstoffe Eslicarbazepinacetat, Lacosamid, Pregabalin und Zonisamid wurden die verfügbaren Fachinformationen herangezogen.

Die Wirkstoffe Levetiracetam und Oxcarbazepin sind generisch und unterliegen zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Dokuments nicht dem Festbetrag. Daher wurde die Fachinformation des jeweils günstigsten Antiepileptikums sowie des Originalherstellers herangezogen. Die Fachinformation von Levetiracetam Biomo[®] ist nicht verfügbar, daher wurde alternativ die Fachinformation von Levetiracetam Hormosan[®] herangezogen.

Die Wirkstoffe Lamotrigin, Gabapentin, Topiramaten und Valproinsäure unterliegen dem Festbetrag. Daher wurden die Fachinformationen des jeweils meist verordneten Generikums sowie des Originalherstellers herangezogen (Schwabe 2013).

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.

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

Betrachteter Wirkstoff	Betreffende Patientengruppe (sofern Einschränkungen der Population getroffen werden)	Potenziell zusätzlich notwendige GKV-Leistung	Häufigkeit der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen
Perampanel (Fycompa [®] , Eisai GmbH)	Patienten bei gleichzeitiger Anwendung von Perampanel und CYP3A-induzierenden Antiepileptika	Überwachung des Ansprechens der Patienten auf Perampanel	Bei Umstellung gleichzeitig angewandeter nicht-enzyminduzierender AEDs auf enzyminduzierende AEDs oder umgekehrt
	Patienten mit sonstigen gleichzeitig angewendeten (nicht zu den Antiepileptika gehörenden) CYP3A-Induktoren oder -Inhibitoren	Engmaschige Überwachung der Patienten hinsichtlich Verträglichkeit und klinischem Ansprechen	Bei Beginn oder Absetzen von CYP3A-Induktoren oder -Inhibitoren
Lamotrigin	Kinder	Gewichtsüberwachung	Kontinuierlich
	Patienten mit dermatologischen Reaktionen	Untersuchung	Einmalig (bei Auftreten)
	Frauen vor und nach Beginn bzw. Beendigung der Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva	Messung der Serumkonzentration von Lamotrigin	Vor und nach Beginn / Beendigung der Einnahme hormoneller Kontrazeptiva
	Patienten, die gleichzeitig Atazanavir / Ritonavir oder Lopinavir / Ritonavir einnehmen	Kontrolle des Plasmaspiegels von Lamotrigin vor und nach Beginn der Einnahme von Atazanavir / Ritonavir oder Lopinavir / Ritonavir	Vor und innerhalb von zwei Wochen nach dem Beginn der Einnahme oder dem Absetzen von Atazanavir / Ritonavir oder Lopinavir / Ritonavir
Eslicarbazepinacetat	Han-Chinesen und Thailänder	Untersuchung auf das Vorhandensein des HLA-B*1502-Allels	Einmalig
	Patienten, bei denen eine bereits existierende Nierenerkrankung zu einer Hyponatriämie geführt hat oder Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die ihrerseits zu einer Hyponatriämie führen können (z.B. Diuretika, Desmopressin)	Bestimmung der Natriumwerte	Bei Anzeichen einer Hyponatriämie
	Keine Einschränkung der Patientengruppe	Bestimmung der Natriumwerte	Bei routinemäßigen Laboruntersuchungen
	Patienten, die gleichzeitig Warfarin und Eslicarbazepinacetat einnehmen	Besondere Aufmerksamkeit auf die INR-Bestimmung	Nach Beginn oder Beendigung der gleichzeitigen Behandlung von Warfarin und Eslicarbazepinacetat

Betrachteter Wirkstoff	Betreffende Patientengruppe (sofern Einschränkungen der Population getroffen werden)	Potenziell zusätzlich notwendige GKV-Leistung	Häufigkeit der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen
Gabapentin	Keine Einschränkung der Patientengruppe	Untersuchung des Patienten beim Auftreten früher Anzeichen oder Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion	Beim Auftreten der Anzeichen oder Symptome
Lacosamid	-	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-
Levetiracetam	Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen	Überprüfung der Nierenfunktion	Einmalig
Oxcarbazepin	Patienten mit dermatologischen Reaktionen	Untersuchung und ggf. stationäre Behandlung	Einmalig (bei Auftreten)
	Han-Chinesen und Thailänder	Untersuchung auf das Vorhandensein des HLA-B*1502-Allels	Einmalig
	Patienten mit vorbestehenden Nierenerkrankungen	Bestimmung der Natrium-Serumkonzentration	Kontinuierlich
	Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Überwachung in der Phase von Dosissteigerungen	Kontinuierlich (bei Dosissteigerung)
	Patienten mit klinischen Zeichen, die auf eine Hyponatriämie hinweisen	Bestimmung der Natrium-Serumkonzentration	Einmalig
	Patienten mit Verdacht auf Leberschädigung	Kontrolle der Leberfunktion	Einmalig
	Patienten mit Herzinsuffizienz	Gewichtskontrollen	Kontinuierlich
		Bestimmung Natrium-Serumkonzentration	Einmalig (bei Verschlechterung)
	Patienten mit vorbestehender Erregungsleitungsstörung	Sorgfältige Überwachung	Kontinuierlich
Patienten, die gleichzeitig andere antiepileptische Medikamente einnehmen	Überwachung Plasmaspiegel / Serum-Konzentration	Kontinuierlich	
Pregabalin	Patienten mit Drogenmissbrauch in der Vorgeschichte	Überwachung auf Symptome des Pregabalin-Missbrauchs	Kontinuierlich
Topiramaten	Epilepsiepatienten mit fokalen Anfällen im Alter von 12 Jahren und darüber, bei denen eine Zusatztherapie angezeigt ist	Gewichtsüberwachung	Kontinuierlich
	Patienten mit metabolischer Azidose	Messung des Serum-Bicarbonat-Spiegels	Keine Angabe

Betrachteter Wirkstoff	Betreffende Patientengruppe (sofern Einschränkungen der Population getroffen werden)	Potenziell zusätzlich notwendige GKV-Leistung	Häufigkeit der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen
	Patienten mit Zeichen klinischer Toxizität	Phenytoin-Spiegel	Beim Auftreten von Zeichen klinischer Toxizität
	Patienten unter Digoxin-Therapie	Überwachung des Serum-Digoxins	Bei Neuaufnahme und Absetzen von Topiramate
	Patienten mit gleichzeitiger Verabreichung von Topiramate und Lithium	Überwachung des Lithium-Spiegels	Kontinuierlich
	Diabetes-Patienten unter Metformin / Pioglitazon / Glibenclamid	Routineüberwachung zur adäquaten Kontrolle der diabetischen Erkrankung	Bei Neuaufnahme und Absetzen von Topiramate
Valproinsäure	Patienten, die eine Begleitmedikation / andere Antiepileptika abgesetzt haben	Kontrolle des Serumspiegels der Valproinsäure	Kontinuierlich (in einem Zeitraum von 4 – 6 Wochen)
	Keine Einschränkung der Patientengruppe	Laborchemische Untersuchungen (Blutbild mit Thrombozyten, Bilirubin, PTT, Fibrinogen, Gerinnungsfaktoren, INR (Quick), Gesamteiweiß, SGOT, SGPT, Gamma-GT, Lipase, alkalische Phosphatase, Alpha-Amylase im Blut, Blutzucker)	Einmalig vor Behandlungsbeginn
	Keine Einschränkung der Patientengruppe	Laborchemische Kontrolluntersuchung (Gerinnungsparameter, INR, PTT, SGOT, SGPT, Bilirubin, Amylase)	Einmalig vier Wochen nach Behandlungsbeginn
	Klinisch unauffällige Kinder	Laborchemische Untersuchungen (Blutbild mit Thrombozyten, SGOT und SGPT, Gerinnungsparameter)	Kontinuierlich
	Jugendliche (ab etwa 15 Jahren) und Erwachsene	Laborchemische Kontrolle (Blutbild mit Thrombozyten, Leberwerte und Pankreasfunktionstests)	Kontinuierlich
	Klinisch unauffällige Patienten mit krankhaft erhöhten Laborwerten	Laborchemische Verlaufskontrollen	Kontinuierlich (bis zum 6. Behandlungsmonat)
	Patienten mit Symptomen wie Apathie, Somnolenz, Erbrechen oder Hypotension oder einer Zunahme der Anfallsfrequenz	Kontrolle Serumspiegel von Ammoniak und Valproinsäure	Einmalig
	Patienten mit Verdacht auf bereits bestehende enzymatische Störung des	Abklärung von Stoffwechselabweichungen Bestimmung Serumspiegel von	Einmalig

Betrachteter Wirkstoff	Betreffende Patientengruppe (sofern Einschränkungen der Population getroffen werden)	Potenziell zusätzlich notwendige GKV-Leistung	Häufigkeit der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen
	Harnstoffzyklus	Ammoniak	
	Patienten mit Knochenmarkschädigung	Strenge Überwachung	Kontinuierlich
	Patienten mit gleichzeitiger Einnahme von Valproinsäure und Antibiotika	Überwachung des Serumspiegels von Valproinsäure	Kontinuierlich
	Patienten mit gleichzeitiger Einnahme von Valproinsäure und Felbamat	Überwachung des Serumspiegels von Valproinsäure	Kontinuierlich
	Patienten mit gleichzeitiger Einnahme von Valproinsäure und Vitamin-K-Antagonisten	Kontrolle INR-Wert	Kontinuierlich
	Patienten mit gleichzeitiger Einnahme von Valproinsäure und Phenobarbital oder Primidon	Sorgfältige Überwachung	Kontinuierlich (in den ersten 15 Tage)
	Patienten mit gleichzeitiger Einnahme von Valproinsäure und Phenytoin, Carbamazepin oder Lamotrigin	Klinisches Monitoring	Kontinuierlich
	Patienten mit gleichzeitiger Einnahme von Valproinsäure und Benzodiazepinen, Barbituraten sowie Neuroleptika, MAO-Hemmern oder Antidepressiva	Sorgfältige Überwachung	Kontinuierlich
	Patienten mit gleichzeitiger Einnahme von Valproinsäure und Acetylsalicylsäure, Antikoagulanzen oder Antiaggreganzen	Kontrolle der Blutungsgerinnungswerte	Kontinuierlich
	Patienten mit gleichzeitiger Einnahme von Topiramamat	Überwachung auf Anzeichen einer hyperammonämischen Enzephalopathie	Kontinuierlich
	Patienten mit gleichzeitiger Einnahme von Ethosuximid	Kontrolle Plasmaspiegel	Kontinuierlich
	Patienten mit gleichzeitiger Einnahme von Lithium	Überwachung Plasmakonzentration	Kontinuierlich
Zonisamid	Gewichtsüberwachung bei Kindern	Kontinuierlich	In Fachinformation nicht spezifiziert
	Patienten mit Entwicklung von Hautausschlag	Engmaschige Überwachung	Kontinuierlich

Betrachteter Wirkstoff	Betreffende Patientengruppe (sofern Einschränkungen der Population getroffen werden)	Potenziell zusätzlich notwendige GKV-Leistung	Häufigkeit der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen
	Patienten mit Azidoserisiko	Angemessene Untersuchung und Überwachung des Serum-Bicarbonatspiegels	Kontinuierlich
	Patienten mit bestehender Azidose	Alkalisierende Behandlung	Kontinuierlich
	Patienten mit klinischen Anzeichen von Pankreatitis	Überwachung der Spiegel von Pankreaslipase und -amylase	Kontinuierlich
	Patienten mit Muskelschmerzen und / oder Muskelschwäche	Untersuchung der Marker für Muskelschädigung (Kreatinphosphokinase, Aldolase im Serum)	Einmalig
	Patienten mit Verdacht auf Nierensteine	Ultraschallkontrolle der Nieren	Einmalig
	Kinder und Jugendliche mit Verdacht auf Leberfunktionsstörungen	Untersuchung der Leberfunktion	Einmalig
	Patienten bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A-Substraten	Engmaschige Überwachung	Kontinuierlich

AED: Antiepileptika (antiepileptic drug), CYP: Cytochrom P450, Gamma-GT: Gamma-Glutamyltransferase, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, INR: International Normalized Ratio, PTT: partielle Thromboplastinzeit, SGOT: Glutamat-Oxalacetat-Transferase, SGPT: Glutamat-Pyruvat-Transferase
 Quellen: (ALIUD Pharma 2013; Bial 2014; Desitin 2012; Eisai Europe 2013; Eisai Limited 2013; GlaxoSmithKline 2013; Hormosan Pharma 2012; Janssen 2012; Novartis Pharma 2013; Pfizer 2013, 2014a, 2014b; ratiopharm GmbH 2012b; Sanofi 2012; TEVA 2012a, 2012c; UCB Pharma 2013a, 2013b, 2014)

Die in Tabelle 3-D dargestellten potenziell zusätzlich notwendigen Leistungen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels Perampanel und der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfordern den Fachinformationen zufolge die Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder die Verordnung zusätzlicher Leistungen. Dabei ist zu klären, inwieweit diese zusätzlichen Leistungen finanziell zu Lasten der GKV gehen, und ob regelhafte Unterschiede bei der Inanspruchnahme ebendieser Leistungen bestehen.

Therapie mit Perampanel

Die Therapie mit Perampanel ist als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren angezeigt. Bei der Kombinationstherapie von Perampanel mit enzyminduzierenden AEDs sollte laut Fachinformation bei Umstellungen von bzw. bei der gleichzeitigen Anwendung enzyminduzierender AEDs das Ansprechen der Patienten auf Perampanel überwacht werden (Eisai Europe 2013). Die Umstellung der Therapie und der damit assoziierte Überwachungsaufwand ist jedoch nicht bei der großen Mehrzahl der Patienten zu erwarten und kann damit nicht als regelhafte Leistung im Rahmen der Epilepsitherapie angesehen werden.

Die Behandlung mit Perampanel in Verbindung mit nicht zu den AEDs gehörenden Cytochrom P450 (CYP) 3A-Induktoren oder -Inhibitoren erfordert laut Fachinformation eine engmaschige Überwachung der Patienten hinsichtlich Verträglichkeit und klinischem Ansprechen (Eisai Europe 2013). Daraus resultierende Leistungen sind auf die entsprechende Komorbidität und nicht auf die Epilepsiebehandlung zurückzuführen. Daher werden Leistungen zur engmaschigen Überwachung des Ansprechens und der Verträglichkeit im Rahmen der Berechnung der Jahrestherapiekosten der Therapie mit Perampanel nicht berücksichtigt.

Somit entstehen bei der Behandlung von Patienten mit Perampanel keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

Therapie mit Lamotrigin

Im Rahmen einer Therapie mit Lamotrigin ist bei der Behandlung von Kindern die Kontrolle des Körpergewichts erforderlich (GlaxoSmithKline 2013; TEVA 2012b). Im Rahmen der klinischen Praxis der Epilepsiebehandlung von Kindern sind die Gewichtskontrolle und die daraus folgende Dosisanpassung routinemäßig durchzuführen. Aufgrund der expliziten Nennung der Kontrolle des Körpergewichts von Kindern in den Fachinformationen von Lamotrigin, stellt dies im Rahmen der Berechnung der Jahrestherapiekosten dennoch eine zusätzlich notwendige GKV-Leistung dar.

Im Zusammenhang mit Lamotrigin ist das Auftreten eines schwerwiegenden Hautausschlags, einschließlich Fälle des Stevens-Johnson-Syndroms möglich. Patienten, die bei der Einnahme von Lamotrigin einen Hautausschlag entwickeln, sollten umgehend untersucht werden. Laut Fachinformation ist das Auftreten von Hautausschlag eine sehr häufige Nebenwirkung und tritt damit bei mehr als 10% der Patienten auf (GlaxoSmithKline 2013; TEVA 2012b). Die Untersuchung der Patienten ist dennoch nicht bei der großen Mehrzahl der Patienten zwingend notwendig und kann vor diesem Hintergrund nicht als regelhaft und damit nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistung angesehen werden.

Im Rahmen einer Therapie mit Lamotrigin werden bei Frauen vor und nach Beginn bzw. Beendigung der Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva Messungen der Serumkonzentration von Lamotrigin als Verordnung sonstiger Leistung vorgegeben. Zudem kann bei der Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva eine Dosisanpassung erforderlich sein. Bei der „Beendigung der Anwendung hormoneller Kontrazeptiva bei Patientinnen, die bereits Erhaltungsdosen von Lamotrigin und keine Induktoren der Glucoronidierung von Lamotrigin einnehmen“, ist in den meisten Fällen wiederum eine Reduzierung der Erhaltungsdosis um bis zu 50% erforderlich (GlaxoSmithKline 2013; TEVA 2012b). Die Notwendigkeit dieser Leistungen steht allerdings nicht primär mit der Behandlung mit Lamotrigin in Zusammenhang, sondern vielmehr mit der zusätzlichen Einnahme hormoneller Kontrazeptiva durch einen Teil der Zielpopulation. Die Messung des Plasmaspiegels von Lamotrigin und die Dosisanpassung werden somit der zusätzlichen Einnahme hormoneller Kontrazeptiva zugerechnet und stellen daher keinen regelhaften Unterschied bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger

Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Deshalb werden diese bei der Berechnung der Kosten durch zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nicht weiter betrachtet.

Die Fachinformationen von Lamotrigin schreiben die Kontrolle des Plasmaspiegels von Lamotrigin bei Beginn oder Absetzen von gleichzeitiger Atazanavir- / Ritonavir- bzw. Lopinavir- / Ritonavir-Gabe vor. Atazanavir / Ritonavir bzw. Lopinavir / Ritonavir sind indiziert für die Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen und Kindern. Diese Leistungen sind auf die entsprechende Komorbidität und nicht auf die Epilepsiebehandlung zurückzuführen. Deshalb wird die gleichzeitige Behandlung von Lamotrigin und Atazanavir / Ritonavir bzw. Lamotrigin und Lopinavir / Ritonavir nicht für die Ermittlung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Rahmen der Behandlung mit Lamotrigin berücksichtigt (GlaxoSmithKline 2013; TEVA 2012b).

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

Therapie mit Eslicarbazepinacetat

Han-Chinesen und Thailänder, die mit Eslicarbazepinacetat behandelt werden, sollten vor der Behandlung mit Carbamazepin oder chemisch verwandten Substanzen auf das Vorhandensein des Human Leukocyte Antigen (HLA)-B*1502-Allels untersucht werden. Das Vorliegen des HLA-B*1502-Allels ist laut Fachinformation bei Personen europäischer Abstammung vernachlässigbar. Die Untersuchung auf das Vorhandensein dieses Allels ist daher nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistung anzusehen (Bial 2014).

Bei Patienten, die mit Eslicarbazepinacetat behandelt werden und bei denen eine bereits existierende Nierenerkrankung zu einer Hyponatriämie geführt hat oder bei Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die ihrerseits zu einer Hyponatriämie führen können (z.B. Diuretika, Desmopressin), sollten die Natriumwerte im Serum bestimmt werden, falls klinische Anzeichen einer Hyponatriämie auftreten (Bial 2014). Daraus resultierende Leistungen sind auf die entsprechende Komorbidität und nicht auf die Epilepsiebehandlung zurückzuführen. Daher werden Leistungen zur Bestimmung der Natriumwerte im Serum im Rahmen der Berechnung der Jahrestherapiekosten der Therapie mit Eslicarbazepinacetat nicht berücksichtigt.

Davon unabhängig sollten die Natriumwerte bei routinemäßigen Laboruntersuchungen bestimmt werden (Bial 2014). Laut der Behandlungsleitlinie des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) werden Blutuntersuchungen nicht als Routineuntersuchung empfohlen, sondern sollten lediglich durchgeführt werden, wenn diese klinisch indiziert sind (National Institute for Health and Care Excellence 2012). Daher kann aus den Behandlungsleitlinien nicht abgeleitet werden, mit welcher Häufigkeit routinemäßige Laboruntersuchungen durchgeführt werden sollen. Daher wird angenommen, dass die Natriumwerte regelhaft nicht öfter als zweimal jährlich bestimmt werden.

Bei Patienten, die gleichzeitig Warfarin und Eslicarbazepinacetat einnehmen, zeigte sich eine geringe, aber statistisch signifikante Verringerung der S-Warfarin Exposition, allerdings ohne Wirkung auf die Pharmakokinetik oder die Gerinnung. Dennoch sollte in den ersten Wochen nach Beginn oder Beendigung der gleichzeitigen Anwendung von Warfarin und Eslicarbazepinacetat besondere Aufmerksamkeit auf die Bestimmung der International Normalized Ratio (INR) gelegt werden. Warfarin ist indiziert für die Prophylaxe und Therapie von thromboembolischen Erkrankungen sowie zur Langzeitbehandlung des Herzinfarktes, wenn ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen gegeben ist (Bristol-Myers Squibb 2008). Diese Leistungen sind auf die entsprechende Komorbidität und nicht auf die Epilepsiebehandlung zurückzuführen. Deshalb wird die gleichzeitige Behandlung von Eslicarbazepinacetat und Warfarin nicht für die Ermittlung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Rahmen der Behandlung mit Eslicarbazepinacetat berücksichtigt.

Somit ist für die Behandlung mit Eslicarbazepinacetat nur die Bestimmung der Natriumwerte bei routinemäßigen Laboruntersuchungen als zusätzlich notwendige Leistung anzusehen.

Therapie mit Gabapentin

Patienten, die mit Gabapentin behandelt werden, und bei denen frühe Anzeichen oder Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion wie Fieber oder Lymphadenopathie in Erscheinung treten, sollten sofort untersucht werden. Die Überempfindlichkeitsreaktion kann sich in einem arzneimittelinduzierten Hautausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen zeigen und lebensbedrohlich sein (Pfizer 2013; ratiopharm GmbH 2012b). Diese Überempfindlichkeitsreaktion ist eine Nebenwirkung der Behandlung mit Gabapentin, deren Häufigkeit nicht bekannt ist (Pfizer 2013; ratiopharm GmbH 2012b). Somit ist die Untersuchung von Patienten mit frühen Anzeichen oder Symptomen auf solch eine Überempfindlichkeitsreaktion nicht bei der großen Mehrzahl der Patienten notwendig und ist vor diesem Hintergrund nicht als regelhaft und damit nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistung anzusehen.

Somit entstehen bei der Behandlung von Patienten mit Gabapentin keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

Therapie mit Lacosamid

Die Behandlung von Patienten mit Lacosamid erfordert laut den Fach- und Gebrauchsinformationen keine regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV (UCB Pharma 2013a, 2013b).

Somit entstehen bei der Behandlung von Patienten mit Lacosamid keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

Therapie mit Levetiracetam

Bei Patienten, die mit Levetiracetam behandelt werden und zusätzlich an einer schweren Leberfunktionsstörung leiden, muss die Nierenfunktion überprüft werden, bevor die Dosis festgelegt wird (Hormosan Pharma 2012; UCB Pharma 2014). Diese Leistungen sind auf die

entsprechende Komorbidität und nicht auf die Epilepsiebehandlung zurückzuführen. Daher werden Leistungen zur Überprüfung der Nierenfunktion im Rahmen der Berechnung der Jahrestherapiekosten der Therapie mit Levetiracetam nicht berücksichtigt.

Somit entstehen bei der Behandlung von Patienten mit Levetiracetam keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

Therapie mit Oxcarbazepin

Sehr selten ist im Zusammenhang mit Oxcarbazepin das Auftreten schwerwiegender dermatologischer Reaktionen möglich, einschließlich Fälle des Stevens-Johnson-Syndroms, Epidermolysis acuta toxica (Lyell-Syndrom) und Erythema multiforme. Alle Patienten, die bei der Einnahme einen Hautausschlag entwickeln, müssen engmaschig überwacht werden. Laut Fachinformation ist Hautausschlag eine häufige Nebenwirkung und tritt damit bei zwischen 1% und weniger als 10% der Patienten auf (Novartis Pharma 2013; TEVA 2012c). Die engmaschige Überwachung ist deshalb nicht bei der großen Mehrzahl der Patienten notwendig und kann vor diesem Hintergrund nicht als regelhaft und damit nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistung angesehen werden.

Han-Chinesen und Thailänder, die mit Oxcarbazepin behandelt werden, sollten vor der Behandlung mit Carbamazepin oder chemisch verwandten Substanzen auf das Vorhandensein des HLA-B*1502-Allels untersucht werden. Das Vorliegen des HLA-B*1502-Allels ist laut Fachinformation bei Personen europäischer Abstammung vernachlässigbar (Novartis Pharma 2013; TEVA 2012c). Die Untersuchung auf das Vorhandensein dieses Allels ist daher nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistung anzusehen.

Bei Patienten mit vorbestehenden Nierenerkrankungen mit einhergehender niedriger Serum-Natrium-Konzentration, gleichzeitiger Einnahme von die Natrium-Konzentration senkenden Arzneimitteln sowie nicht-steroidalen Antirheumatika oder mit klinischen Zeichen einer Hyponatriämie, sollte die Serum-Natrium-Konzentration vor der Behandlung mit Oxcarbazepin, anschließend nach etwa zwei Wochen und dann über die ersten drei Behandlungsmonate in monatlichem Abstand oder wenn klinisch erforderlich bestimmt werden (Novartis Pharma 2013; TEVA 2012c). Diese Leistungen sind auf die entsprechende Komorbidität und nicht auf die Epilepsiebehandlung zurückzuführen. Daher werden Leistungen zur Bestimmung der Serum-Natrium-Konzentration im Rahmen der Berechnung der Jahrestherapiekosten der Therapie mit Oxcarbazepin nicht berücksichtigt.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bedarf eine Dosissteigerung einer sorgfältigeren Überwachung (Novartis Pharma 2013; TEVA 2012c). Diese Leistungen sind auf die entsprechende Komorbidität und nicht auf die Epilepsiebehandlung zurückzuführen. Daher werden Leistungen zur sorgfältigeren Überwachung im Rahmen der Berechnung der Jahrestherapiekosten der Therapie mit Oxcarbazepin nicht berücksichtigt.

Bei Patienten, bei denen während der Behandlung mit Oxcarbazepin klinische Zeichen einer Hyponatriämie auftreten, sollte eine Bestimmung der Serum-Natrium-Konzentration in Betracht gezogen werden (Novartis Pharma 2013; TEVA 2012c). Laut Fachinformation ist

eine Hyponatriämie eine häufige Nebenwirkung und tritt damit bei zwischen 1% und weniger als 10% der Patienten auf (Novartis Pharma 2013; TEVA 2012c). Die Bestimmung der Serum-Natrium-Konzentration ist deshalb nicht bei der großen Mehrzahl der Patienten notwendig und kann vor diesem Hintergrund nicht als regelhaft und damit nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistung angesehen werden.

Bei Patienten mit Verdacht auf eine Leberschädigung sollten Leberfunktionstests durchgeführt werden (Novartis Pharma 2013; TEVA 2012c). Laut Fachinformation wird als Lebererkrankung lediglich Hepatitis als seltene Nebenwirkung genannt und tritt damit bei zwischen 0,01% und weniger als 0,1% der Patienten auf (Novartis Pharma 2013; TEVA 2012c). Leberfunktionstests sind deshalb nicht bei der großen Mehrzahl der Patienten notwendig und können vor diesem Hintergrund nicht als regelhaft und damit nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistung angesehen werden.

Bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz ist eine regelmäßige Gewichtskontrolle notwendig, um das Auftreten einer Flüssigkeitsretention festzustellen. Bei einer Verschlechterung der Herzfunktion oder bei Flüssigkeitsretention sollte die Serum-Natrium-Konzentration bestimmt werden (Novartis Pharma 2013; TEVA 2012c). Diese Leistungen sind auf die entsprechende Komorbidität und nicht auf die Epilepsiebehandlung zurückzuführen. Daher werden Leistungen zur regelmäßigen Gewichtskontrolle oder zur Bestimmung der Serum-Natrium-Konzentration im Rahmen der Berechnung der Jahrestherapiekosten der Therapie mit Oxcarbazepin nicht berücksichtigt.

Patienten mit bereits bestehenden Reizleitungsstörungen sollten sorgfältig überwacht werden. (Novartis Pharma 2013; TEVA 2012c). Diese Leistungen sind auf die entsprechende Komorbidität und nicht auf die Epilepsiebehandlung zurückzuführen. Daher werden Leistungen zur sorgfältigen Überwachung im Rahmen der Berechnung der Jahrestherapiekosten der Therapie mit Oxcarbazepin nicht berücksichtigt.

Bei Patienten, die neben Oxcarbazepin mehrere andere antiepileptische Medikamente einnehmen, sollte gegebenenfalls die Serum-Konzentration sorgfältig überwacht werden. Laut Fachinformation ist die sorgfältige Überwachung der Serum-Konzentration nur gegebenenfalls und damit nicht bei der großen Mehrzahl der Patienten notwendig und kann vor diesem Hintergrund nicht als regelhaft angesehen werden (Novartis Pharma 2013; TEVA 2012c). Deshalb ist die sorgfältige Überwachung der Serum-Konzentration in diesem Zusammenhang nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistung anzusehen.

Somit entstehen bei der Behandlung von Patienten mit Oxcarbazepin keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

Therapie mit Pregabalin

Patienten mit Drogenmissbrauch in der Vorgeschichte, die mit Pregabalin behandelt werden, sollten hinsichtlich möglicher Symptome des Pregabalin-Missbrauchs überwacht werden. Es ist nicht davon auszugehen, dass die große Mehrzahl der Patienten Drogenmissbrauch in der Vorgeschichte aufweist. Die Überwachung dieser Patienten auf Symptome des Pregabalin-

Missbrauchs ist in diesem Zusammenhang daher nicht als zusätzlich notwendige Leistung anzusehen (Pfizer 2014a, 2014b).

Somit entstehen bei der Behandlung von Patienten mit Pregabalin keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

Therapie mit Topiramamat

Für Patienten, die mit Topiramamat behandelt werden, wird die Gewichtsüberwachung empfohlen (ALIUD Pharma 2013; Janssen 2012). Daher stellt die Kontrolle des Körpergewichts im Rahmen der Berechnung der Jahrestherapiekosten eine zusätzlich notwendige GKV-Leistung dar.

Für die Topiramamat-Therapie bei Patienten mit metabolischer Azidose wird für die Topiramamat-Behandlung „eine geeignete Bewertung einschließlich Messung des Serum-Bicarbonat-Spiegels empfohlen“ (ALIUD Pharma 2013; Janssen 2012). Laut Fachinformation ist das Auftreten einer metabolischen Azidose eine gelegentliche Nebenwirkung und tritt damit bei zwischen 0,1% und weniger als 1% der Patienten auf (ALIUD Pharma 2013; Janssen 2012). Die geeignete Bewertung einschließlich Messung des Serum-Bicarbonat-Spiegels ist deshalb nicht bei der großen Mehrzahl der Patienten notwendig und kann vor diesem Hintergrund nicht als regelhaft und damit nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistung angesehen werden.

Bei Patienten mit kombinierter Therapie mit Topiramamat und Phenytoin und Zeichen klinischer Toxizität ist die Überwachung des Phenytoin-Spiegels angezeigt (ALIUD Pharma 2013; Janssen 2012). Laut Fachinformation tritt eine klinische Toxizität nur vereinzelt als Nebenwirkung auf (ALIUD Pharma 2013; Janssen 2012). Die Überwachung des Phenytoin-Spiegels ist deshalb nicht bei der großen Mehrzahl der Patienten notwendig und kann vor diesem Hintergrund nicht als regelhaft und damit nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistung angesehen werden.

Patienten, die gleichzeitig mit Topiramamat und Digoxin behandelt werden, sind bei der Neuaufnahme oder beim Absetzen einer gleichzeitigen Therapie mit Topiramamat hinsichtlich des Serum-Digoxins zu überwachen (ALIUD Pharma 2013; Janssen 2012). Digoxin ist indiziert für die Behandlung von manifester chronischer Herzinsuffizienz, Tachyarrhythmie und paroxysmale Vorhofflimmern (Mibe 2013). Diese Leistungen sind auf die entsprechende Komorbidität und nicht auf die Epilepsiebehandlung zurückzuführen. Deshalb wird die gleichzeitige Behandlung von Topiramamat und Digoxin nicht für die Ermittlung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Rahmen der Behandlung mit Topiramamat berücksichtigt.

Für Patienten, die gleichzeitig mit Topiramamat und Lithium behandelt werden, ist die Überwachung des Lithium-Spiegels empfohlen (ALIUD Pharma 2013; Janssen 2012). Lithium ist indiziert zur Prophylaxe von bipolaren affektiven Störungen und Episoden einer Major-Depression, bei bestimmten akuten Depressionen und der Therapie der manischen Episode (Sanofi 2010). Diese Leistungen sind auf die entsprechende Komorbidität und nicht

auf die Epilepsiebehandlung zurückzuführen. Deshalb wird die gleichzeitige Behandlung von Topiramaten und Lithium nicht für die Ermittlung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Rahmen der Behandlung mit Topiramaten berücksichtigt.

Weiterhin ist die Routineüberwachung zur adäquaten Kontrolle der diabetischen Erkrankung empfohlen, wenn die Therapie mit Topiramaten zusammen mit Metformin, Pioglitazon oder Glibenclamid erfolgt (ALIUD Pharma 2013; Janssen 2012). Diabetes kann jedoch nicht als regelhafte Komorbidität bei der großen Mehrzahl der Epilepsiepatienten angesehen werden. Deshalb wird die gleichzeitige Behandlung von Topiramaten und der genannten Antidiabetika nicht für die Ermittlung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Rahmen der Behandlung mit Topiramaten berücksichtigt.

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

Therapie mit Valproinsäure

Bei der Therapie mit Valproinsäure besteht die Möglichkeit einer Behandlung mit Retardtabletten (Ergenyl®) oder magensaftresistenten Dragees (z.B. Orfiril®). Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen unterscheiden sich inhaltlich nicht substantiell zwischen beiden Darreichungsformen. Die Fachinformationen unterscheiden sich lediglich im Detaillierungsgrad der Angaben, etwa bei der laborchemischen Untersuchung. In diesem Fall wurde jeweils die detailliertere Angabe herangezogen.

Bei Patienten, bei denen Valproinsäure als Substitutionstherapie zu einem früheren Antiepileptikum gegeben wird, ist etwa vier bis sechs Wochen nach der letzten Einnahme eines solchen Antiepileptikums der Serumspiegel der Valproinsäure zu kontrollieren (Desitin 2012; Sanofi 2012). Die Verabreichung von Valproinsäure als Substitutionstherapie ist nicht als Regelfall der Behandlung zu sehen. Die Kontrolle des Serumspiegels der Valproinsäure ist in diesem Zusammenhang daher nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistung zu berücksichtigen.

Vor Behandlungsbeginn mit Valproinsäure sind zur Früherkennung einer Leberschädigung oder Pankreasschädigung eine ausführliche Anamnese, insbesondere hinsichtlich Stoffwechselstörungen, Hepatopathien, Pankreasaffektionen und Gerinnungsstörungen, sowie klinische und laborchemische Untersuchungen durchzuführen. Als laborchemische Untersuchungen werden in der Fachinformation genannt (Desitin 2012; Sanofi 2012):

- Blutbild mit Thrombozyten
- Bilirubin
- PTT
- Fibrinogen
- Faktor VIII und assoziierte Faktoren
- INR (Quick)
- Gesamteiweiß
- SGOT

- SGPT
- Gamma-GT
- Lipase
- alkalische Phosphatase
- Alpha-Amylase im Blut
- Blutzucker

Eine ausführliche Anamnese ist grundsätzlich Teil der ärztlichen Untersuchung zu Behandlungsbeginn und daher nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistung zu sehen. Somit werden hier lediglich die laborchemischen Untersuchungen als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt.

Zusätzlich zu den Untersuchungen vor Behandlungsbeginn sollte vier Wochen nach Behandlungsbeginn eine laborchemische Kontrolle mit Bestimmung der Gerinnungsparameter INR und PTT sowie die Bestimmung von SGOT, SGPT, Bilirubin und Amylase durchgeführt werden (Desitin 2012; Sanofi 2012).

Bei klinisch unauffälligen Kindern sollten bei den Arztbesuchen das Blutbild mit Thrombozyten, SGOT und SGPT, sowie bei jeder zweiten ärztlichen Untersuchung außerdem die Gerinnungsparameter bestimmt werden. Insgesamt sollten bei Kindern im ersten Jahr zusätzlich zur Untersuchung zu Behandlungsbeginn und der Kontrolluntersuchung vier Wochen nach Behandlungsbeginn weitere sieben Arztbesuche erfolgen (Desitin 2012; Sanofi 2012).

Bei Jugendlichen (ab etwa 15 Jahren) und Erwachsenen sind im ersten Halbjahr monatliche Kontrollen des klinischen Befundes und der Laborparameter (Blutbild inklusive Thrombozyten, Leberwerte und Pankreasfunktionstests) anzuraten. Daher wird bei Jugendlichen und Erwachsenen im ersten Jahr der Behandlung mit Valproinsäure nach Behandlungsbeginn ebenso wie bei Kindern von sieben Arztbesuchen und damit sieben laborchemischen Kontrollen ausgegangen (Desitin 2012; Sanofi 2012).

Bei klinisch unauffälligen Patienten mit krankhaft erhöhten Vier-Wochen-Werten sollte eine Verlaufskontrolle der laborchemischen Parameter dreimal im Abstand von zwei Wochen, dann einmal pro Monat bis zum sechsten Behandlungsmonat durchgeführt werden (Desitin 2012; Sanofi 2012). Es ist nicht davon auszugehen, dass die große Mehrzahl der Patienten regelhaft krankhaft erhöhte Laborwerte aufweisen. Daher ist die laborchemische Verlaufskontrolle nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistung zu sehen.

Bei Patienten, bei denen unter der Behandlung mit Valproinsäure Symptome wie Apathie, Somnolenz, Erbrechen oder Hypotension auftreten oder eine Zunahme der Anfallsfrequenz, sollte der Serumspiegel von Ammoniak und Valproinsäure bestimmt werden. Diese Symptome können vor allem bei Patienten mit metabolischen Erkrankungen, insbesondere angeborener Enzymopathie, auftreten (Desitin 2012; Sanofi 2012). Diese Leistungen sind auf die entsprechende Komorbidität und nicht auf die Epilepsiebehandlung zurückzuführen. Daher werden Leistungen zur Bestimmung der Serumspiegel von Ammoniak und

Valproinsäure im Rahmen der Berechnung der Jahrestherapiekosten der Therapie mit Valproinsäure nicht berücksichtigt.

Bei Patienten mit Verdacht auf eine bereits bestehende enzymatische Störung des Harnstoffzyklusses sollten eventuelle Stoffwechselabweichungen sowie der Serumspiegel von Ammoniak bereits vor Beginn der Behandlung mit Valproinsäure bestimmt werden (Desitin 2012; Sanofi 2012). Diese Leistungen sind auf die entsprechende Komorbidität und nicht auf die Epilepsiebehandlung zurückzuführen. Daher werden Leistungen zur Bestimmung des Serumspiegels von Ammoniak im Rahmen der Berechnung der Jahrestherapiekosten der Therapie mit Valproinsäure nicht berücksichtigt.

Patienten mit einer vorausgegangenen Knochenmarkschädigung, die mit Valproinsäure behandelt werden, müssen streng überwacht werden (Desitin 2012; Sanofi 2012). Diese Leistungen sind auf die entsprechende Komorbidität und nicht auf die Epilepsiebehandlung zurückzuführen. Daher werden Leistungen zur strengen Überwachung der Patienten im Rahmen der Berechnung der Jahrestherapiekosten der Therapie mit Valproinsäure nicht berücksichtigt.

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Valproinsäure und Antibiotika behandelt werden, sollte der Serumspiegel von Valproinsäure eng überwacht werden (Desitin 2012; Sanofi 2012). Antibiotika sind indiziert für die Behandlung von verschiedenen Infektionen (ratiopharm GmbH 2012a). Diese Leistungen sind auf die entsprechende Komorbidität und nicht auf die Epilepsiebehandlung zurückzuführen. Deshalb wird die gleichzeitige Behandlung von Valproinsäure und Antibiotika nicht für die Ermittlung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Rahmen der Behandlung mit Valproinsäure berücksichtigt.

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Valproinsäure und Felbamat behandelt werden, sollte der Serumspiegel von Valproinsäure überwacht werden (Desitin 2012; Sanofi 2012). Felbamat ist ein weiteres Antiepileptikum (Wissenschaftliches Institut der AOK 2014). Von einer regelhaften Kombinationsbehandlung mit Valproinsäure und Felbamat kann im Rahmen der Berechnung der Jahrestherapiekosten schon allein aufgrund der stark eingeschränkten Anwendung, die zudem ausschließlich das Lennox-Gastaut-Syndrom als Indikation vorsieht, nicht bei der großen Mehrzahl der Patienten ausgegangen werden (MSD 2011). Deshalb wird die gleichzeitige Behandlung von Valproinsäure und Felbamat nicht für die Ermittlung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Rahmen der Behandlung mit Valproinsäure berücksichtigt.

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Valproinsäure und Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden, sollte eine engmaschige Kontrolle des INR-Wertes erfolgen (Desitin 2012; Sanofi 2012). Vitamin-K-Antagonisten sind indiziert u.a. für die Prophylaxe und Therapie von thromboembolischen Erkrankungen sowie zur Langzeitbehandlung des Herzinfarktes, wenn ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen gegeben ist (Bristol-Myers Squibb 2008). Diese Leistungen sind auf die entsprechende Komorbidität und nicht auf die Epilepsiebehandlung zurückzuführen. Deshalb wird die gleichzeitige Behandlung von

Valproinsäure und Vitamin-K-Antagonisten nicht für die Ermittlung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Rahmen der Behandlung mit Valproinsäure berücksichtigt.

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Valproinsäure und Phenobarbital oder Primidon behandelt werden, sollte innerhalb der ersten 15 Tage eine sorgfältige Überwachung erfolgen (Desitin 2012; Sanofi 2012). Phenobarbital und Primidon sind weitere Antiepileptika (Wissenschaftliches Institut der AOK 2014). Von einer Kombinationsbehandlung mit Valproinsäure und Phenobarbital oder Primidon kann im Rahmen der Berechnung der Jahrestherapiekosten nicht bei der großen Mehrzahl von Patienten ausgegangen werden. Deshalb wird die gleichzeitige Behandlung von Valproinsäure und Phenobarbital oder Primidon nicht für die Ermittlung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Rahmen der Behandlung mit Valproinsäure berücksichtigt.

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Valproinsäure und Phenytoin, Carbamazepin oder Lamotrigin behandelt werden, sollte eine klinische Überwachung erfolgen (Desitin 2012; Sanofi 2012). Phenytoin, Carbamazepin und Lamotrigin sind weitere Antiepileptika (Wissenschaftliches Institut der AOK 2014). Von einer regelhaften Kombinationsbehandlung mit Valproinsäure und Phenytoin, Carbamazepin oder Lamotrigin kann im Rahmen der Berechnung der Jahrestherapiekosten nicht bei der großen Mehrzahl von Patienten ausgegangen werden. Deshalb wird die gleichzeitige Behandlung von Valproinsäure und Phenytoin, Carbamazepin oder Lamotrigin nicht für die Ermittlung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Rahmen der Behandlung mit Valproinsäure berücksichtigt.

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Valproinsäure und Benzodiazepinen, Barbituraten sowie Neuroleptika, MAO-Hemmern oder Antidepressiva behandelt werden, sollte eine sorgfältige Überwachung erfolgen (Desitin 2012; Sanofi 2012). Benzodiazepine und Barbiturate gehören zur Gruppe der Hypnotika und Sedativa und sind ebenfalls zur Behandlung der Epilepsie indiziert (Desitin 2013a, 2013b; Wissenschaftliches Institut der AOK 2014). Von einer regelhaften Kombinationsbehandlung mit Valproinsäure und Benzodiazepinen oder Barbituraten kann im Rahmen der Berechnung der Jahrestherapiekosten nicht bei der großen Mehrzahl von Patienten ausgegangen werden. Neuroleptika, wie z.B. Lithium, MAO-Hemmer und Antidepressiva können zur Behandlung von Depressionen eingesetzt werden (ratiopharm GmbH 2013; Sanofi 2010). Daraus resultierende Leistungen sind auf die entsprechende Komorbidität und nicht auf die Epilepsiebehandlung zurückzuführen. Deshalb wird die gleichzeitige Behandlung von Valproinsäure und Benzodiazepinen, Barbituraten sowie Neuroleptika, MAO-Hemmern oder Antidepressiva nicht für die Ermittlung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Rahmen der Behandlung mit Valproinsäure berücksichtigt.

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Valproinsäure und Acetylsalicylsäure, Antikoagulanzen oder Antiaggreganzen behandelt werden, sollte eine regelmäßige Kontrolle der Blutgerinnungswerte erfolgen (Desitin 2012; Sanofi 2012). Acetylsalicylsäure, Antikoagulanzen und Antiaggreganzen (AbZ Pharma 2013; Bristol-Myers Squibb 2008; ratiopharm GmbH 2009) sind zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen indiziert. Diese Leistungen sind auf die entsprechende Komorbidität und nicht auf die Epilepsiebehandlung

zurückzuführen. Deshalb wird die gleichzeitige Behandlung von Valproinsäure und Acetylsalicylsäure, Antikoagulanzen oder Antiaggreganzien nicht für die Ermittlung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Rahmen der Behandlung mit Valproinsäure berücksichtigt.

Patienten, die gleichzeitig mit Valproinsäure und Topiramat behandelt werden, sollten auf Anzeichen einer hyperammonämischen Enzephalopathie überwacht werden (Desitin 2012; Sanofi 2012). Topiramat ist ein weiteres Antiepileptikum (Wissenschaftliches Institut der AOK 2014). Von einer regelhaften Kombinationsbehandlung mit Valproinsäure und Topiramat kann im Rahmen der Berechnung der Jahrestherapiekosten nicht bei der großen Mehrzahl von Patienten ausgegangen werden. Deshalb wird die gleichzeitige Behandlung von Valproinsäure und Topiramat nicht für die Ermittlung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Rahmen der Behandlung mit Valproinsäure berücksichtigt.

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Valproinsäure und Ethosuximid behandelt werden, sollte eine Kontrolle des Plasmaspiegels von Ethosuximid erfolgen (Desitin 2012). Ethosuximid ist ein weiteres Antiepileptikum (Wissenschaftliches Institut der AOK 2014). Von einer regelhaften Kombinationsbehandlung mit Valproinsäure und Ethosuximid kann im Rahmen der Berechnung der Jahrestherapiekosten nicht bei der großen Mehrzahl von Patienten ausgegangen werden. Deshalb wird die gleichzeitige Behandlung von Valproinsäure und Ethosuximid nicht für die Ermittlung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Rahmen der Behandlung mit Valproinsäure berücksichtigt.

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Valproinsäure und Lithium behandelt werden, sollte eine regelmäßige Kontrolle der Plasmaspiegel von Valproinsäure und Lithium erfolgen (Desitin 2012). Lithium ist indiziert zur Prophylaxe von bipolaren affektiven Störungen und Episoden einer Major-Depression, bei bestimmten akuten Depressionen und der Therapie der manischen Episode (Sanofi 2010). Diese Leistungen sind auf die entsprechende Komorbidität und nicht auf die Epilepsiebehandlung zurückzuführen. Deshalb wird die gleichzeitige Behandlung von Valproinsäure und Lithium nicht für die Ermittlung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Rahmen der Behandlung mit Valproinsäure berücksichtigt.

Somit werden bei der Behandlung mit Valproinsäure die laborchemischen Untersuchungen vor Behandlungsbeginn, die laborchemischen Untersuchungen vier Wochen nach Behandlungsbeginn, die laborchemischen Untersuchungen bei klinisch unauffälligen Kindern sowie die laborchemische Kontrolle bei Jugendlichen (ab 15 Jahre) und Erwachsenen als zusätzlich notwendige GKV-Leistung betrachtet.

Therapie mit Zonisamid

Im Rahmen einer Therapie mit Zonisamid sollte bei der Behandlung von Kindern das Körpergewicht regelmäßig kontrolliert und die Dosis an etwaige Gewichtsveränderungen angepasst werden (Eisai Limited 2013). Im Rahmen der klinischen Praxis der Epilepsiebehandlung von Kindern sind die Gewichtskontrolle und die daraus folgende Dosisanpassung routinemäßig durchzuführen. Aufgrund der expliziten Nennung der Kontrolle

des Körpergewichts stellt dies im Rahmen der Berechnung der Jahrestherapiekosten dennoch eine zusätzlich notwendige GKV-Leistung dar.

Im Zusammenhang mit Zonisamid ist das Auftreten eines schwerwiegenden Hautausschlags, einschließlich Fälle des Stevens-Johnson-Syndroms, möglich. Patienten, die bei der Einnahme von Zonisamid einen Hautausschlag entwickeln, müssen engmaschig überwacht werden (Eisai Limited 2013). Laut Fachinformation ist das Auftreten von Hautausschlag eine häufige Nebenwirkung und tritt damit bei zwischen 1% und weniger als 10% der Patienten auf (Eisai Limited 2013). Die engmaschige Überwachung ist nicht bei der großen Mehrzahl der Patienten notwendig und kann vor diesem Hintergrund deshalb nicht als regelhaft und damit nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistung angesehen werden.

Bei Patienten, bei denen das Azidoserisiko durch Begleiterkrankungen erhöht ist, bei Patienten, bei denen mit einem gesteigerten Risiko für das Auftreten von nachteiligen Folgen einer metabolischen Azidose sowie bei Patienten mit Symptomen, die auf eine Azidose hindeuten, sollte eine angemessene Untersuchung und Überwachung des Serum-Bicarbonatspiegels in Erwägung gezogen werden (Eisai Limited 2013). Daraus resultierende Leistungen sind auf die entsprechende Komorbidität und nicht auf die Epilepsiebehandlung zurückzuführen. Daher werden Leistungen zur angemessenen Untersuchung und Überwachung des Serum-Bicarbonatspiegels im Rahmen der Berechnung der Jahrestherapiekosten der Therapie mit Zonisamid nicht berücksichtigt.

Bei Patienten mit einer bestehenden Azidose, bei denen die Behandlung mit Zonisamid fortgesetzt wird, sollte eine alkalisierende Behandlung in Betracht gezogen werden (Eisai Limited 2013). Daraus resultierende Leistungen sind auf die entsprechende Komorbidität und nicht auf die Epilepsiebehandlung zurückzuführen. Daher werden Leistungen zur alkalisierenden Behandlung im Rahmen der Berechnung der Jahrestherapiekosten der Therapie mit Zonisamid nicht berücksichtigt.

Bei Patienten, die Zonisamid einnehmen, und die klinische Anzeichen und Symptome einer Pankreatitis entwickeln, sollte der Spiegel der Pankreaslipase und -amylase überwacht werden. Laut Fachinformation ist das Auftreten einer Pankreatitis unter Zonisamid als Zusatztherapie eine sehr seltene Nebenwirkung (Eisai Limited 2013). Die Messung des Spiegels der Pankreaslipase und -amylase ist nicht bei der großen Mehrzahl der Patienten notwendig und kann vor diesem Hintergrund deshalb nicht als regelhaft und damit nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistung angesehen werden.

Bei Patienten, die Zonisamid einnehmen und starke Muskelschmerzen und / oder eine Muskelschwäche mit oder ohne Fieber entwickeln, wird eine Überprüfung der Marker für eine Muskelschädigung wie Kreatinphosphokinase und Aldolase im Serum empfohlen. Laut Fachinformation tritt eine Rhabdomyolyse, als einzig genannte Nebenwirkung für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, bei Patienten unter Zonisamid-Behandlung als Zusatztherapie nur sehr selten und damit bei weniger als 0,01% der Patienten auf (Eisai Limited 2013). Die Überwachung der Marker für eine Muskelschädigung ist nicht bei der großen Mehrzahl der Patienten notwendig und kann vor

diesem Hintergrund deshalb nicht als regelhaft und damit nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistung angesehen werden.

Bei Patienten mit prädisponierenden Risikofaktoren zur Bildung von Nierensteinen sollten, wenn der Arzt es befürwortet, Nierenkontrollen mittels Ultraschalldiagnostik durchgeführt werden (Eisai Limited 2013). Daraus resultierende Leistungen sind auf die entsprechende Komorbidität und nicht auf die Epilepsiebehandlung zurückzuführen. Daher werden Leistungen zur Nierenkontrolle mittels Ultraschalldiagnostik im Rahmen der Berechnung der Jahrestherapiekosten der Therapie mit Zonisamid nicht berücksichtigt.

Bei Verdacht auf eine veränderte Leberfunktion bei Kindern und Jugendlichen ist die Leberfunktion zu untersuchen. Leber- und Gallenerkrankungen wie Cholezystitis oder Cholelithiasis treten laut Fachinformation ohne Angabe der Altersstruktur der Patienten unter Zusatztherapie von Zonisamid nur gelegentlich und damit bei zwischen 0,1% und weniger als 1% der Patienten auf, Leberzellschädigungen nur sehr selten und damit bei weniger als 0,01% der Patienten auf (Eisai Limited 2013). Die Untersuchung der Leberfunktion ist nicht bei der großen Mehrzahl der Patienten notwendig und kann vor diesem Hintergrund deshalb nicht als regelhaft und damit nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistung angesehen werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Zonisamid und CYP3A-Substraten ist die Exposition mit Zonisamid geringer. Bei einer gleichzeitigen Anwendung von Zonisamid und CYP3A-Substraten sind Patienten engmaschig zu überwachen. Als potentes CYP3A-Substrat wird Rifampicin genannt. Rifampicin ist zur Behandlung von Tuberkulose, pulmonalen, lokalisierten extrapulmonalen und disseminierten Infektionen sowie der Lepra (jeweils in Kombinationstherapie) und zur Prophylaxe der Meningokokken-Meningitis indiziert (Riemser 2012). Diese Leistungen sind auf die entsprechende Komorbidität und nicht auf die Epilepsiebehandlung zurückzuführen. Deshalb wird die gleichzeitige Behandlung von Zonisamid und CYP3A-Substraten nicht für die Ermittlung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Rahmen der Behandlung mit Zonisamid berücksichtigt.

Somit entstehen bei der Behandlung von Patienten mit Zonisamid keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

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 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Gewichtsüberwachung bei Kindern	0,00 €
Gewichtsüberwachung	0,00 €
Bestimmung der Natriumwerte bei routinemäßigen Laboruntersuchungen	0,25 €
Laborchemische Untersuchungen vor Behandlungsbeginn	74,40 €
Laborchemische Untersuchungen vier Wochen nach Behandlungsbeginn	2,50 €
Laborchemische Untersuchungen bei klinisch unauffälligen Kindern (bei jeder zweiten ärztlichen Untersuchung mit Gerinnungsstatus)	2,20 €
Laborchemische Kontrolle bei Jugendlichen (ab 15 Jahre) und Erwachsenen	5,15 €

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

Die Gewichtsüberwachung muss bei der Behandlung von Kindern mit Lamotrigin und Zonisamid durchgeführt werden. Diese Leistung ist für Kinder im Rahmen der Grund- bzw. Versichertenpauschale je Quartal bereits abgegolten (KBV Kassenärztliche Bundesvereinigung 2014). Bei Kindern mit Epilepsie ist davon auszugehen, dass, unabhängig von der gewählten Medikation, mindestens ein Arztbesuch je Quartal zur Routinekontrolle erfolgt. Daher wird angenommen, dass die Gewichtsüberwachung bei Kindern im Rahmen dieser Routinekontrolle erfolgt und die Routinekontrolle nicht primär zur Gewichtsüberwachung durchgeführt wird. Somit entstehen durch die Gewichtsüberwachung bei Kindern keine zusätzlichen Kosten.

Die Gewichtsüberwachung muss bei der Behandlung mit Topiramamat durchgeführt werden. Diese Leistung ist im Rahmen der Grund- bzw. Versichertenpauschale je Quartal bereits abgegolten. (KBV Kassenärztliche Bundesvereinigung 2014) Bei Patienten mit Epilepsie ist davon auszugehen, dass, unabhängig von der gewählten Medikation, mindestens ein Arztbesuch je Quartal zur Routinekontrolle erfolgt. Daher wird angenommen, dass die Gewichtsüberwachung im Rahmen dieser Routinekontrolle erfolgt und die Routinekontrolle nicht primär zur Gewichtsüberwachung durchgeführt wird. Somit entstehen durch die Gewichtsüberwachung keine zusätzlichen Kosten.

Die Bestimmung der Natriumwerte bei routinemäßigen Laboruntersuchungen ist bei der Behandlung mit Eslicarbazepinacetat durchzuführen. Für die Bestimmung der Natriumwerte sind laut aktuellem EBM-Katalog 0,25 € pro Untersuchung anzusetzen, siehe auch (KBV Kassenärztliche Bundesvereinigung 2014).

Tabelle 3-E: Kosten Bestimmung der Natriumwerte

EBM-Ziffer	Bezeichnung der Leistung	Beschreibung der Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
32083	Natrium	-	0,25 €

EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab

Quelle: (KBV Kassenärztliche Bundesvereinigung 2014)

Die laborchemischen Untersuchungen vor Behandlungsbeginn mit Valproinsäure umfassen folgende Laborwerte (Desitin 2012; Sanofi 2012):

- Blutbild mit Thrombozyten
- Bilirubin
- PTT
- Fibrinogen
- Faktor VIII und assoziierte Faktoren
- INR (Quick)
- Gesamteiweiß
- SGOT
- SGPT
- Gamma-GT
- Lipase
- alkalische Phosphotase
- Alpha-Amylase im Blut
- Blutzucker

Als assoziierte Faktoren von Faktor VIII werden die Untersuchungen zur Bestimmung der Konzentration des von Willebrandt-Faktor-Proteins (kurz: von Willebrandt-Faktor) sowie die Messung der Ristocetin-induzierten Aggregation (kurz: Ristocetin-Cofaktor-Aktivität) angesetzt (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf 2009).

Tabelle 3-F: Kosten Laborchemische Untersuchungen vor Behandlungsbeginn

EBM-Ziffer	Bezeichnung der Leistung	Beschreibung der Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
32122	Vollständiger Blutstatus	Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (inkl. Thrombozytenzählung)	1,10 €
32059	Bilirubin direkt	-	0,40 €
32112	Partielle Thromboplastinzeit (PTT)	-	0,60 €
32116	Fibrinogenbestimmung	-	0,75 €
32222	Faktor VIII	-	25,90 €
32227	Von Willebrand-Faktor	-	20,70 €
32227	Ristocetin-Cofaktor-Aktivität	-	20,70 €
32113	INR (Quick)	-	0,60 €
32056	Gesamteiweiss	-	0,25 €
32069	GOT (SGOT)	-	0,25 €
32070	GPT (SGPT)	-	0,25 €
32071	Gamma-GT	-	0,25 €
32073	Lipase	-	0,40 €
32068	Alkalische Phosphotase	-	0,25 €
32072	Alpha-Amylase im Blut	-	0,40 €
32025	Blutzucker	-	1,60 €
Summe			74,40 €

EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab, Gamma-GT: Gamma-Glutamyltransferase, INR: International Normalized Ratio, PTT: partielle Thromboplastinzeit, SGOT: Glutamat-Oxalacetat-Transferase, SGPT Glutamat-Pyruvat-Transferase

Quelle: (KBV Kassenärztliche Bundesvereinigung 2014)

Zusätzlich zu den Untersuchungen vor Behandlungsbeginn sollte vier Wochen nach Behandlungsbeginn mit Valproinsäure eine laborchemische Kontrolle mit Bestimmung der Gerinnungsparameter INR und PTT sowie der Bestimmung von SGOT, SGPT, Bilirubin und Amylase durchgeführt werden (Desitin 2012; Sanofi 2012).

Tabelle 3-G: Kosten Laborchemische Untersuchungen vier Wochen nach Behandlungsbeginn

EBM-Ziffer	Bezeichnung der Leistung	Beschreibung der Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
32059	Bilirubin direkt	-	0,40 €
32112	Partielle Thromboplastinzeit (PTT)	-	0,60 €
32113	INR (Quick)	-	0,60 €
32069	GOT (SGOT)	-	0,25 €
32070	GPT (SGPT)	-	0,25 €
32072	Alpha-Amylase im Blut	-	0,40 €
Summe			2,50 €

EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab, INR: International Normalized Ratio, PTT: partielle Thromboplastinzeit, SGOT: Glutamat-Oxalacetat-Transferase, SGPT Glutamat-Pyruvat-Transferase

Quelle: (KBV Kassenärztliche Bundesvereinigung 2014)

Bei klinisch unauffälligen Kindern sollten bei den Arztbesuchen das Blutbild mit Thrombozyten, SGOT und SGPT, sowie bei jeder zweiten ärztlichen Untersuchung außerdem die Gerinnungsparameter bestimmt werden. Insgesamt sollten bei Kindern im ersten Jahr zusätzlich zur Untersuchung zu Behandlungsbeginn und der Kontrolluntersuchung vier Wochen nach Behandlungsbeginn sieben Arztbesuche erfolgen (Desitin 2012; Sanofi 2012). Daher wird für die laborchemische Untersuchung bei klinisch unauffälligen Kindern der Mittelwert der Kosten ohne Gerinnungsstatus und der Kosten mit Gerinnungsstatus in Höhe von 2,20 € angesetzt.

Zur Berechnung der Kosten für laborchemische Untersuchungen bei klinisch unauffälligen Kindern auf Ebene der Kosten für die Zielpopulation werden die Kosten für die Zielpopulation mit dem Anteil der Kinder an der Zielpopulation multipliziert. Dazu wird die Bevölkerungsstruktur von Deutschland herangezogen und entsprechend dem Mindestalter der Zielpopulation (12 Jahre) und der Definition für Jugendliche aus den für Valproinsäure herangezogenen Fachinformationen (ab etwa 15 Jahren) der Anteil der 12- bis 14-Jährigen an der Bevölkerung über 12 Jahren berechnet. Dies entspricht etwa 3,3% (Statistisches Bundesamt 2014).

Tabelle 3-H: Kosten Laborchemische Untersuchungen bei klinisch unauffälligen Kindern (ohne Gerinnungsstatus)

EBM-Ziffer	Bezeichnung der Leistung	Beschreibung der Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
32122	Vollständiger Blutstatus	Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (inkl. Thrombozytenzählung)	1,10 €
32069	GOT (SGOT)	-	0,25 €
32070	GPT (SGPT)	-	0,25 €
Summe			1,60 €

EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab, SGOT: Glutamat-Oxalacetat-Transferase, SGPT Glutamat-Pyruvat-Transferase

Quelle: (KBV Kassenärztliche Bundesvereinigung 2014)

Tabelle 3-I: Kosten Laborchemische Untersuchungen bei klinisch unauffälligen Kindern (mit Gerinnungsstatus)

EBM-Ziffer	Bezeichnung der Leistung	Beschreibung der Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
32122	Vollständiger Blutstatus	Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (inkl. Thrombozytenzählung)	1,10 €
32069	GOT (SGOT)	-	0,25 €
32070	GPT (SGPT)	-	0,25 €
32112	Partielle Thromboplastinzeit (PTT)	-	0,60 €
32113	INR (Quick)	-	0,60 €
Summe			2,80 €

EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab, INR: International Normalized Ratio, PTT: partielle Thromboplastinzeit, SGOT: Glutamat-Oxalacetat-Transferase, SGPT Glutamat-Pyruvat-Transferase

Quelle: (KBV Kassenärztliche Bundesvereinigung 2014)

Bei Jugendlichen (ab etwa 15 Jahren) und Erwachsenen sind im ersten Halbjahr monatliche Kontrollen des klinischen Befundes und der Laborparameter (Blutbild inklusive Thrombozyten, Leberwerte und Pankreasfunktionstests) anzuraten (Desitin 2012; Sanofi 2012).

Zur Berechnung der Kosten für die laborchemische Kontrolle bei Jugendlichen (ab 15 Jahren) und Erwachsenen auf Ebene der Kosten für die Zielpopulation werden die Kosten für die Zielpopulation mit dem Anteil der Bevölkerung ab 15 Jahren an der Bevölkerung ab 12 Jahren berechnet. Dies entspricht 96,7% (Statistisches Bundesamt 2014).

Tabelle 3-J: Kosten Laborchemische Kontrolle bei Jugendlichen (ab 15 Jahre) und Erwachsenen

EBM-Ziffer	Bezeichnung der Leistung	Beschreibung der Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
32122	Vollständiger Blutstatus	Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (inkl. Thrombozytenzählung)	1,10 €
32059	Bilirubin direkt	-	0,40 €
32056	Gesamteiweiss	-	0,25 €
32069	GOT (SGOT)	-	0,25 €
32070	GPT (SGPT)	-	0,25 €
32071	Gamma-GT	-	0,25 €
32073	Lipase	-	0,40 €
32068	Alkalische Phosphotase	-	0,25 €
32072	Alpha-Amylase im Blut	-	0,40 €
32025	Blutzucker	-	1,60 €
Summe			5,15 €

EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab, Gamma-GT: Gamma-Glutamyltransferase, SGOT: Glutamat-Oxalacetat-Transferase, SGPT Glutamat-Pyruvat-Transferase

Quelle: (KBV Kassenärztliche Bundesvereinigung 2014)

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Perampanel (Fycompa®, Eisai GmbH)	Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Diagnose vor >5 Jahren)	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-	-
Lamotrigin		Gewichtsüberwachung bei Kindern	0,00 €	0,00 €
Eslicarbazepinacetat		Bestimmung der Natriumwerte bei routinemäßigen Laboruntersuchungen	0,50 €	15.100,00 € (11.887,00; 17.991,50 €)
Gabapentin		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-	-
Lacosamid		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-	-
Levetiracetam		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-	-
Oxcarbazepin		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-	-
Pregabalin		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-	-
Topiramamat		Gewichtsüberwachung	0,00 €	0,00 €
Valproinsäure		Laborchemische Untersuchungen vor Behandlungsbeginn	74,40 €	2.246.880,00 € (1.768.785,60; 2.677.135,20 €)
		Laborchemische Untersuchungen vier Wochen nach Behandlungsbeginn	2,50 €	75.500,00 € (59.435,00; 89.957,50 €)
		Laborchemische Untersuchungen bei klinisch unauffälligen Kindern (bei jeder zweiten ärztlichen Untersuchung mit Gerinnungsstatus)	15,40 €	15.338,62 € (12.074,84; 18.275,81 €)
		Laborchemische Kontrolle bei Jugendlichen (ab 15 Jahren) und Erwachsenen	36,05 €	1.052.803,69 € (828.786,59; 1.254.405,14 €)
Zonisamid	Gewichtsüberwachung bei Kindern	0,00 €	0,00 €	

Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen		
Perampanel (Fycompa [®] , Eisai GmbH)	Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisie- rung bei Epilepsie- patienten ab 12 Jahren mit pharmakore- sistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Diagnose vor >5 Jahren)	Keine Abweichung des Behandlungsmodus zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Perampanel	Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Diagnose vor >5 Jahren)	3.528,32 €	90.571.997,97 € (71.300.309,12; 107.917.223,61 €)
Lamotrigin		299,81 €	7.696.148,37 € (6.058.580,69; 9.170.019,25 €)
Eslicarbazepinacetat		2.343,76 €	60.164.304,94 € (47.362.690,85; 71.686.226,37 €)
Gabapentin		727,81 €	18.682.882,70 € (14.707.584,48; 22.260.796,66 €)
Lacosamid		2.429,77 €	62.372.202,01 € (49.100.796,97; 74.316.952,50 €)
Levetiracetam		391,46 €	10.048.842,38 € (7.910.674,20; 11.973.272,03 €)
Oxcarbazepin		589,58 €	15.134.634,12 € (11.914.323,58; 18.033.031,52 €)
Pregabalin		1.176,69 €	30.205.555,29 € (23.778.490,90; 35.990.148,58 €)
Topiramat		830,23 €	21.311.978,43 € (16.777.267,63; 25.393.384,19 €)
Valproinsäure		352,18 €	9.040.549,18 € (7.116.923,17; 10.771.883,02 €)
Zonisamid		2.831,77 €	72.691.572,57 € (57.224.437,03; 86.612.560,91 €)
Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen			
Perampanel (Fycompa [®] , Eisai GmbH)	Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Diagnose vor >5 Jahren)	Keine Abweichung des Behandlungsmodus zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Die Darstellung der Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel erfolgt in einem ersten Szenario anhand der Absatzdaten aus dem Kalenderjahr 2013 unter der Annahme, dass der Versorgungsanteil im Kalenderjahr 2014 dem Versorgungsanteil von 2013 entspricht. Perampanel ist zum Zeitpunkt dieser Dossiereinreichung außer Vertrieb gesetzt. Allerdings stellt Eisai trotz der Außervertriebnahme von Perampanel die Versorgung insbesondere der bisher behandelten Patienten sicher. Daher wird davon ausgegangen, dass die Zahl der mit Perampanel behandelten Patienten in 2014 diesem Versorgungsanteil von 2013 entspricht.

Alternativ wird der Versorgungsanteil in einem zweiten Szenario anhand der Ergebnisse des ersten Szenarios fortgeschrieben. Aufgrund der prinzipiellen Verfügbarkeit von Perampanel über einen Import besteht grundsätzlich die Möglichkeit, dass Patienten neu auf Perampanel eingestellt werden. Aufgrund des Aussetzens des kommerziellen Vertriebs und der damit verbundenen beschränkten Verfügbarkeit von Perampanel wird allerdings davon ausgegangen, dass nur in begrenztem Maße Patienten neu eingestellt werden. Daher wird eine Steigerung der Patientenzahl um lediglich 10% angenommen.

Der Versorgungsanteil von 2013 wurde auf Basis der tatsächlich verordneten und abgegebenen Packungen von Perampanel ermittelt. Dazu zieht Eisai die Verordnungsdaten der HERA-Datenbank heran, die den pharmazeutischen Unternehmen zur Bestimmung der an die GKV zu zahlenden Herstellerrabatte übermittelt werden (Eisai GmbH 2014b). Aus der HERA-Datenbank liegt die Anzahl der abgesetzten Packungen, dargestellt nach Wirkstärke und Packungsgröße, vor. Anhand der Anzahl der abgesetzten Packungen werden die insgesamt abgesetzten Milligrammmengen und die entsprechende Anzahl an DDD für beide Datenquellen errechnet. Daraus ergibt sich eine Schätzung der behandelten Patientenzahl in 2013. Basierend auf der Annahme einer kontinuierlichen Therapie wird die Anzahl der im jeweiligen Jahr nach Markteinführung abgesetzten DDD durch 365 (Tage) dividiert (Eisai GmbH 2014a).

Diese Daten werden zusätzlich mit Absatzdaten der Datenbasis „IMS Der Pharmazeutische Markt“ (DPM) verglichen. Diese Daten spiegeln die verkauften Packungen des Großhandels an Offizinapotheken wieder. Die Anzahl der verkauften Packungen des Großhandels liegt

ebenfalls dargestellt nach Wirkstärke und Packungsgröße vor (IMS Health 2014). Die geschätzte Patientenzahl wird daher analog zum Vorgehen bei den HERA-Daten ermittelt.

Aus der Schätzung anhand der HERA-Daten ergibt sich die rechnerische Anzahl von 1.939 kontinuierlich mit Perampanel behandelten Patienten in 2013. Im Vergleich mit Absatzdaten der Datenbasis IMS DPM ergeben sich bei gleicher Vorgehensweise zur Bestimmung der Patientenzahl 2.215 kontinuierlich mit Perampanel behandelte Patienten in 2013 (Eisai GmbH 2014a). Beide Quellen liefern somit Daten in einer vergleichbaren Größenordnung. Aufgrund des offiziellen Charakters der HERA-Datenbank zur Bestimmung der an die GKV zu zahlenden Herstellerrabatte, wird im Folgenden mit einer Anzahl von 1.939 mit Perampanel behandelten Patienten gerechnet. Im Dossier, das zur Markteinführung von Perampanel eingereicht wurde, wurden 1.600 Patienten für das erste Jahr der Markteinführung im Voraus geschätzt. Die aktuellen Zahlen liegen damit etwa 20% über der damaligen Schätzung.

Kontraindikation

Es bestehen keine Kontraindikationen gegen Perampanel, die über Unverträglichkeit des Wirkstoffs oder eines sonstigen Bestandteils von Perampanel hinausgehen (Eisai Europe 2013).

Therapieabbrüche

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

- 2mg: 26 Patienten (14,4%) (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)
- 4mg: 14 Patienten (8,1%) (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)
- 8mg: 19 Patienten (14,3%) (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a), 21 Patienten (16,3%) (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b), 24 Patienten (14,2%) (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)
- 12mg: 34 Patienten (25,4%) (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a), 28 Patienten (23,1%) (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Patientenpräferenzen

Die Einnahme von Perampanel erfolgt einmal täglich. Aufgrund des kontinuierlichen Charakters der Epilepsitherapie ist davon auszugehen, dass Patienten Wirkstoffe mit niedriger Einnahmefrequenz bevorzugen. Verglichen mit den Antiepileptika der zweckmäßigen Vergleichstherapie, deren Einnahmefrequenz in der Erhaltungsphase zwischen ein- und viermal täglich liegt (ALIUD Pharma 2013; Bial 2014; Desitin 2012; Eisai Limited 2013; GlaxoSmithKline 2013; Hormosan Pharma 2012; Janssen 2012; Novartis Pharma 2013; Pfizer 2013, 2014a, 2014b; ratiopharm GmbH 2012b; Sanofi 2012; TEVA 2012a, 2012c; UCB Pharma 2013a, 2013b, 2014), liegt die Einnahmehäufigkeit von Perampanel mit auf

dem niedrigsten Niveau eines der Vergleichswirkstoffe. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erwartet Eisai daher eine Patientenpräferenz zugunsten von Perampanel.

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

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

Versorgungsanteile im ambulanten bzw. stationären Sektor

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

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

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

Aus den beschriebenen geschätzten Patientenzahlen und den Berechnungen in den Abschnitten 3.2.3 und 3.3.5 ergeben sich aus den Versorgungsanteilen Jahrestherapiekosten wie in Tabelle 3-10 dargestellt. Zusätzlich ist der Anteil der Jahrestherapiekosten an den Krankheitskosten für Epilepsie in der Darstellung enthalten (Statistisches Bundesamt (Destatis) 2010). Dieser Berechnung liegt die Annahme konstanter Krankheitskosten von 1,36 Mrd. € pro Jahr ab 2008 zugrunde.

Aus den dargestellten Informationen ergibt sich ein maximaler Versorgungsanteil von Perampanel von 8,3% der Zielpopulation. Dies entspricht 0,55% der Krankheitskosten für Epilepsie.

Tabelle 3-K: Erwartete Patientenzahl anhand der Versorgungsanteile

	Patientenzahl	Anteil an der Zielpopulation	Anteil an den Krankheitskosten für Epilepsie	Jahrestherapiekosten (GKV-Perspektive)
Szenario 1: Konstante Patientenzahl	1.939	7,6%	0,50%	6.840.822,18 €
Szenario 2: Steigerung der Patientenzahl um 10%	2.133	8,3%	0,55%	7.524.904,40 €

Quelle: (Statistisches Bundesamt (Destatis) 2010)

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Die Fachinformationen der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie weitere Fachinformationen wurden über www.fachinfo.de heruntergeladen.

Die Daten zum Verbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.3.2) wurden dem amtlichen ATC-Index für Deutschland entnommen (Wissenschaftliches Institut der AOK 2014).

Die Preis- und Rabattinformationen (Abschnitt 3.3.3) wurden der Lauer-Taxe mit Preis- und Produktstand vom 01.04.2014 entnommen, bzw. für Perampanel mit Preis- und Produktstand

vom 15.06.2013 (Lauer-Fischer 2013, 2014). Die Festbeträge wurden der offiziellen Liste der Festbetragsarzneimittel nach §35 SGB V des GKV-Spitzenverband mit Stand vom 01.04.2014 entnommen (GKV-Spitzenverband 2014). Zur Berechnung der Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (Abschnitt 3.3.4) wurde der einheitliche Bewertungsmaßstab (EBM) herangezogen (KBV Kassenärztliche Bundesvereinigung 2014). Die Verordnungsdaten der einzelnen Antiepileptika wurden dem aktuellen Arzneiverordnungsreport entnommen (Schwabe 2013).

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (2009) zu den Angaben zu den mit Faktor VIII assoziierten Faktoren wurden in einer orientierenden Recherche identifiziert (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf 2009).

Die aktuellen Bevölkerungsdaten sowie die Angaben zu Krankheitskosten wurden auf der Internetseite des Statistischen Bundesamtes identifiziert (Statistisches Bundesamt (Destatis) 2010, 2014).

Pfäfflin (2000), Cramer (1989), Cramer (2002) und NICE (2012) entstammen der Recherche aus Abschnitt 3.2 (Cramer et al. 2002; Cramer et al. 1989; National Institute for Health and Care Excellence 2012; Pfäfflin und May 2000).

Die Daten der HERA-Datenbank sowie die IMS DPM Daten liegen Eisai vor (Eisai GmbH 2014b; IMS Health 2014). Die notwendigen Berechnungen zur Schätzung der Versorgungsanteile wurden von Eisai durchgeführt (Eisai GmbH 2014a).

Die Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels liegt Eisai vor (Eisai Europe 2013).

Die Studienberichte der Zulassungsstudien liegen Eisai vor (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a, 2011b, 2011c).

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. AbZ Pharma 2013 *Clopidogrel AbZ 75 mg Filmtabletten: Stand September 2013*. Fachinformation. Zugriff am: 27.03.2014, www.fachinfo.de.
2. ALIUD Pharma 2013 *Topiramate AL Filmtabletten: Stand Januar 2013*. Fachinformation. Zugriff am: 05.02.2014, www.fachinfo.de.
3. Bial 2014 *Zebinix 800 mg Tabletten: Stand Januar 2014*. Fachinformation. Zugriff am: 07.04.2014, www.fachinfo.de.
4. Bristol-Myers Squibb 2008 *Coumadin® 5mg: Stand August 2008*. Fachinformation. Zugriff am: 27.03.2014, www.fachinfo.de.
5. Cramer J., Glassman M. und Rienzi V. 2002 *The relationship between poor medication compliance and seizures*. *Epilepsy Behav.* (3), S.338–342.
6. Cramer J., Mattson R., Prevey M. et al. 1989 *How Often Is Medication Taken as Prescribed? A Novel Assessment Technique*. *JAMA* (261 (22)), S.3273–3277.
7. Desitin 2013a *Anteplepsin® 0,5 mg/2 mg: Stand Juli 2013*. Fachinformation. Zugriff am: 27.03.2014, www.fachinfo.de.
8. Desitin 2013b *Luminal® Injektionslösung: Stand April 2013*. Fachinformation. Zugriff am: 27.03.2014, www.fachinfo.de.
9. Desitin 2013c *Orfiril 150/300/600: Stand Juli 2013*. Fachinformation. Zugriff am: 26.03.2014, www.fachinfo.de.
10. Eisai Europe 2013 *Fycompa®: Stand November 2013*. Fachinformation. Zugriff am: 30.01.2014, www.fachinfo.de.
11. Eisai GmbH 2014a *Eigene Berechnungen anhand der Daten der HERA-Datenbank und der IMS DPM-Daten. (Data on file)*.
12. Eisai GmbH 2014b *Absatzdaten Perampanel - HERA-Datenbank. (Data on file)*.
13. Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a *Clinical Study Report: 304 (E2007-G000-304): A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 (perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects with Refractory Partial Seizures. (Data on file)*.
14. Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b *Clinical Study Report: 305 (E2007-G000-305): A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 (perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects with Refractory Partial Seizures. (Data on file)*.
15. Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c *Clinical Study Report: 306 (E2007-G000-306): A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 (perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects with Refractory Partial Seizures. (Data on file)*.

16. Eisai Limited 2013 *Zonegran®: Stand Oktober 2013*. Fachinformation. Zugriff am: 26.03.2014, www.fachinfo.de.
17. GKV-Spitzenverband 2014 *Festbetragsarzneimittel nach §35 SGB V: Stand 01.04.2014*. Zugriff am: 08.04.2014, www.dimdi.de/dynamic/de/amg/festbetrage-zuzahlung/festbetrage/downloadcenter/2014/april/04-01/festbetrage-20140401.pdf.
18. GlaxoSmithKline 2013 *Lamictal®: Stand Juli 2013*. Fachinformation. Zugriff am: 26.03.2014, www.fachinfo.de.
19. Hormosan Pharma 2012 *Fachinformation Levetiracetam-Hormosan Filmtabletten: Stand Mai 2012*. Zugriff am: 26.03.2014, www.fachinfo.de.
20. IMS Health 2014 *Der Pharmazeutische Markt (DPM) 05/2013 - Auszug. (Data on file)*.
21. Janssen 2012 *Topamax® 25 mg/50mg/100mg/200mg Filmtabletten: Stand September 2012*. Fachinformation. Zugriff am: 26.03.2014, www.fachinfo.de.
22. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2014 *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 1. Quartal 2014*. Zugriff am: 27.03.2014, <http://applications.kbv.de/ebm/EBMGesamt.htm>.
23. Lauer-Fischer 2013 *WEBAPO Lauer-Taxe: Preis- und Produktstand Perampanel: 15.06.2013*. Zugriff am: 02.04.2014, www.lauer-fischer.de.
24. Lauer-Fischer 2014 *WEBAPO Lauer-Taxe: Preis- und Produktstand ZVT: 01.04.2014*. Zugriff am: 02.04.2014, www.lauer-fischer.de.
25. Mibe 2013 *Digacin® 0,25 mg: Stand August 2013*. Fachinformation. Zugriff am: 27.03.2014, www.fachinfo.de.
26. MSD 2011 *TALOXIA®: Stand Mai 2011*. Fachinformation. Zugriff am: 02.04.2014, www.fachinfo.de.
27. National Institute for Health and Clinical Excellence 2012 *The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care: NICE clinical guideline 137*. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Zugriff am: 26.03.2014, <http://guidance.nice.org.uk/CG137/NICEGuidance/pdf/English>.
28. Novartis Pharma 2013 *Trileptal® Filmtabletten: Stand Mai 2013*. Fachinformation. Zugriff am: 26.03.2014, www.fachinfo.de.
29. 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.
30. Pfizer 2013 *Gabapentin Pfizer® 600/800 mg Filmtabletten: Stand April 2013*. Fachinformation. Zugriff am: 26.03.2014, www.fachinfo.de.
31. Pfizer 2014a *Lyrica® 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen: Stand Januar 2014*. Fachinformation. Zugriff am: 26.03.2014, www.fachinfo.de.
32. Pfizer 2014b *Lyrica® Hartkapseln: Stand Januar 2014*. Fachinformation. Zugriff am: 26.03.2014, www.fachinfo.de.
33. ratiopharm GmbH 2009 *HerzASS-ratiopharm® 100 mg: Stand Juli 2009*. Fachinformation. Zugriff am: 27.03.2014, www.fachinfo.de.

34. ratiopharm GmbH 2012 *Ampicillin-ratiopharm®: Stand April 2012*. Fachinformation. Zugriff am: 27.03.2014, www.fachinfo.de.
35. ratiopharm GmbH 2013a *Gabapentin-ratiopharm® 600mg Filmtabletten Gabapentin-ratiopharm® 800mg Filmtabletten: Stand Juli 2013*. Fachinformation. Zugriff am: 26.03.2014, www.fachinfo.de.
36. ratiopharm GmbH 2013b *Moclobemid-ratiopharm® Filmtabletten: Stand Dezember 2013*. Fachinformation. Zugriff am: 27.03.2014, www.fachinfo.de.
37. Riemsler 2012 *Eremfat® 150mg/300mg/450mg/600mg: Stand Dezember 2012*. Fachinformation. Zugriff am: 27.03.2014, www.fachinfo.de.
38. Sanofi 2010 *Hypnorex® retard: Stand Juli 2010*. Fachinformation. Zugriff am: 27.03.2014, www.fachinfo.de.
39. Sanofi 2012 *Ergenyl®l chrono 300 mg/500 mg: Stand Juli 2012*. Fachinformation. Zugriff am: 26.03.2014, www.fachinfo.de.
40. Schwabe U. 2013 *Kapitel 13: Antiepileptika*, in: Schwabe U. und Pfaffrath D. (Eds.), *Arzneimittelverordnungs-Report 2013. Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, S.385–400.
41. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2014 *Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre*. Zugriff am: 28.02.2014, https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=81F54E4D5FAE7A1F42A3C491DF7DD389.tomcat_GO_1_1?operation=abrufabelleBearbeiten&levelindex=1&levelid=1379338722171&auswahloperation=abrufabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=12411-0005&auswahltext=&werteabruf=starten.
42. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2010 *Krankheitskosten - Fachserie 12 Reihe 7.2*. Zugriff am: 27.03.2014, http://www.gbe-bund.de/gbe10/owards.prc_show_pdf?p_id=13548&p_sprache=d&p_uid=&p_aid=&p_lfd_nr=1.
43. TEVA 2012a *Gabapentin-Teva® 100 mg/- 300mg/- 400 mg Hartkapseln: Stand Oktober 2012*. Fachinformation. Zugriff am: 26.03.2014, www.fachinfo.de.
44. TEVA 2012b *Lamotrigin-Teva® 25 mg/- 50 mg/- 100 mg/- 200 mg Tabletten: Stand Februar 2012*. Fachinformation. Zugriff am: 26.03.2014, www.fachinfo.de.
45. TEVA 2012c *Oxcarbazepin Teva® 150 mg/300 mg/600 mg Filmtabletten: Stand November 2012*. Zugriff am: 26.03.2014, www.fachinfo.de.
46. UCB Pharma 2013a *Vimpat® 10 mg/ml Sirup: Stand Juli 2013*. Fachinformation. Zugriff am: 26.03.2014, www.fachinfo.de.
47. UCB Pharma 2013b *Vimpat® 50 mg/100mg/150mg/200mg Filmtabletten: Juli 2013*. Fachinformation. Zugriff am: 26.03.2014, www.fachinfo.de.
48. UCB Pharma 2014 *Keppra® 250 mg/ 500 mg/750 mg/1000 mg Filmtabletten: Stand Januar 2014*. Fachinformation. Zugriff am: 26.03.2014, www.fachinfo.de.
49. Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf 2009 *Diagnostik des von-Willebrand-Syndroms*. Zugriff am: 27.03.2014, http://www.uke.de/institute/klinische-chemie/index_13584.php?id=-1_-1_-

1&as_link=http%3A//www.uke.de/institute/klinische-
chemie/index_38673.php&id_link...

50. Wissenschaftliches Institut der AOK 2014 *Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2014*. Zugriff am: 02.04.2014, http://www.wido.de/arz_atcddd-klassifi.html

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels. Die Fach- und Gebrauchsinformation von Perampanel enthält keine Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Es sind weder kurz- noch langfristige Überwachungsmaßnahmen angezeigt. Weiterhin bedarf es keiner speziellen Notfallmaßnahmen bzw. einer dafür erforderlichen Ausrüstung. Wechselwirkungen mit Lebensmitteln bestehen nicht (Eisai Europe 2013).

Es kann zu Interaktionen mit anderen Arzneimitteln kommen. Es besteht die Möglichkeit, dass Perampanel die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva, die Progesteron enthalten, reduziert. Zusätzlich kommt es zur Reduktion der Perampanel-Konzentration bei gleichzeitiger Einnahme von enzyminduzierenden Antiepileptika (Carbamazepin, Phenytoin, Oxcarbazepin). Auch bei gleichzeitiger Einnahme von Topiramaten ist die Clearance von Perampanel vermindert (Eisai Europe 2013).

Der Einfluss von Perampanel auf die Konzentration anderer Antiepileptika (Clonazepam, Levetiracetam, Phenobarbital, Phenytoin, Topiramaten, Zonisamid, Carbamazepin, Clobazam, Lamotrigin und Valproinsäure) ist nicht klinisch relevant. Die Clearance von Oxcarbazepin wird durch Perampanel vermindert (Eisai Europe 2013).

Perampanel wird unabhängig von anderen AEDs entsprechend der klinischen Wirkung dosiert (Eisai Europe 2013).

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

Fycompa muss entsprechend dem individuellen Ansprechen des Patienten titriert werden, um das Verhältnis von Wirksamkeit und Verträglichkeit zu optimieren. Perampanel sollte einmal täglich abends vor dem Schlafengehen eingenommen werden.

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

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

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

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

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

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

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

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

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

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

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

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

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

Suizidgedanken

Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter,

placebokontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte auch ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für die Auslösung dieser Nebenwirkung ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos bei der Einnahme von Perampanel nicht aus.

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

Erkrankungen des Nervensystems

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

Orale Kontrazeptiva

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

Behandlungsende

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

Stürze

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

Aggression

Es liegen Berichte über Fälle von Aggression und feindseligem Verhalten bei Patienten unter Perampanel-Therapie vor. Bei Patienten, die im Rahmen von klinischen Studien mit Perampanel behandelt wurden, waren Berichte über das Auftreten von Aggression, Wut und Reizbarkeit unter höheren Dosen häufiger. Die meisten dieser Ereignisse waren leicht oder mäßig ausgeprägt und bildeten sich entweder spontan oder nach Dosisanpassung wieder zurück. Jedoch wurden bei einigen Patienten (<1% in klinischen Studien mit Perampanel) Gedanken, wie anderen Menschen Schaden zuzufügen, körperliche Angriffe oder Drohverhalten beobachtet. Patienten und Betreuern sollte daher geraten werden, bei auffälligen Veränderungen der Stimmungslage oder Verhaltensmuster sofort einen Arzt oder eine medizinische Fachkraft zu verständigen. Wenn solche Symptome auftreten, sollte die Dosierung von Perampanel reduziert werden, und bei schweren Symptomen sollte das Arzneimittel sofort abgesetzt werden.

Missbrauchspotential

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

Gleichzeitige Anwendung von CYP 3A-induzierenden Antiepileptika

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

Monotherapie

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

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

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

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

Orale Kontrazeptiva

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

Wechselwirkungen zwischen Fycompa und anderen Antiepileptika

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

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

¹⁾ Der aktive Metabolit Monohydroxycarbazepin wurde nicht untersucht.

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

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

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

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

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

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

Einfluss von Perampanel auf CYP3A-Substrate

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

Einfluss von Cytochrom P450-Induktoren auf die Pharmakokinetik von Perampanel

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

Einfluss von Cytochrom P450-Inhibitoren auf die Pharmakokinetik von Perampanel

Bei gesunden Probanden erhöhte der CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol (400mg einmal täglich über 10 Tage) die AUC von Perampanel um 20% und verlängerte die Halbwertszeit von Perampanel um 15% (67,8h gegenüber 58,4h). Stärkere Wirkungen können nicht ausgeschlossen werden, wenn Perampanel mit einem CYP3A-Inhibitor mit längerer Halbwertszeit als Ketoconazol kombiniert wird oder wenn der Inhibitor über eine längere Behandlungsdauer angewendet wird. Starke Inhibitoren anderer Cytochrom P450-Isoformen könnten die Perampanel-Konzentrationen möglicherweise ebenfalls erhöhen.

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

Alkohol

Die Wirkungen von Perampanel auf Tätigkeiten, die Aufmerksamkeit und Vigilanz erfordern, wie z. B. die aktive Teilnahme am Straßenverkehr, waren in einer pharmakodynamischen Interaktionsstudie an gesunden Probanden zu den Eigenwirkungen von Alkohol additiv oder supraadditiv. Die wiederholte Gabe von Perampanel 12mg/Tag verstärkte Wutgefühle, Verwirrtheit und Depression, erhoben anhand der 5-Punkte-Rating-Skala, Profile of Mood State⁴ (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 jugendlicher Patienten in den klinischen Studien der Phase 3 bestanden keine nennenswerten Unterschiede zwischen diesem Kollektiv und dem Gesamtkollektiv.

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

Frauen im gebärfähigen Alter und Kontrazeption bei Männern und Frauen

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

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

Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation)

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

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

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verminderter Appetit Erhöhter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen		Aggressivität Wutgefühle Angst Verwirrtheit
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel Somnolenz	Ataxie Dysarthrie Gleichgewichtsstörung Reizbarkeit
Augenerkrankungen		Diplopie Verschwommenes Sehen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Rückenschmerzen
Allgemeine Erkrankungen		Gangstörung Müdigkeit
Untersuchungen		Gewichtszunahme
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Sturz

Kinder und Jugendliche

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Überdosierung (siehe Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

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

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

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

Weitere ausführliche Informationen sind bitte der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation zu entnehmen. Die Fachinformation ist bei einer Behandlung mit Perampanel unbedingt zu beachten. Die für den Stand dieses Nutzendossiers (Stand: April 2014) relevante Fachinformation ist Modul 5 beigefügt (Eisai Europe 2013).

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 (European Medicines Agency 2012).

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

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

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

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

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

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung, die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im Assessment Report und Periodic Safety Update Report (PSUR) veröffentlicht sind, sind in Tabelle 3-L dargestellt (European Medicines Agency 2012, 2013).

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

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

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

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)
		<p>Anfällen, 1.639 Patienten Perampanel erhielten, wovon 1.174 Patienten 6 Monate lang und 703 länger als 12 Monate behandelt wurden.</p> <p>Nebenwirkungen, die zum Therapieabbruch führten: In kontrollierten klinischen Prüfungen der Phase 3 lag die Abbruchrate auf Grund einer Nebenwirkung bei 1,7%, 4,2% bzw. 13,7% bei Patienten, die auf eine Behandlung mit Perampanel in den empfohlenen Dosen von 4mg, 8mg bzw. 12mg/Tag randomisiert worden waren, und bei 1,4% bei Patienten, die auf Placebo randomisiert waren. Die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 1\%$ in der gesamten Perampanel-Gruppe und höher als unter Placebo), die zum Therapieabbruch führten, waren Schwindel und Somnolenz.</p> <p>• In der Gebrauchsinformation beschrieben.</p>
Aggressionen	<ul style="list-style-type: none"> • Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten • <u>Beobachtungsstudie zur Sicherheit nach dem Inverkehrbringen</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • Warnhinweis in Abschnitt 4.4, Es liegen Berichte über Fälle von Aggression und feindseligem Verhalten bei Patienten unter Perampanel-Therapie vor. Bei Patienten, die im Rahmen von klinischen Studien mit Perampanel behandelt wurden, waren Berichte über das Auftreten von Aggression, Wut und Reizbarkeit unter höheren Dosen häufiger. Die meisten dieser Ereignisse waren leicht oder mäßig ausgeprägt und bildeten sich entweder spontan oder nach Dosisanpassung wieder zurück. Jedoch wurden bei einigen Patienten (< 1 % in klinischen Studien mit Perampanel) Gedanken, wie anderen Menschen Schaden zuzufügen, körperliche Angriffe oder Drohverhalten beobachtet. Patienten und Betreuer 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. Hinweis in Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen, der Fachinformation, dass in klinischen Prüfungen Aggressionen als häufige unerwünschte Wirkung

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

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)
	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Beobachtungsstudie zur Sicherheit nach dem Inverkehrbringen</u> 	<p>Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen: In klinischen Prüfungen wurde Gewichtszunahme als eine häufige unerwünschte Wirkung gemeldet.</p> <p>Dies ist in der Gebrauchsinformation beschrieben.</p>
Verschwommenes Sehen	<ul style="list-style-type: none"> • Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten • <u>Beobachtungsstudie zur Sicherheit nach dem Inverkehrbringen</u> 	<p>Dies wird in der Fachinformation aufgegriffen:</p> <p>Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen: In klinischen Prüfungen wurde verschwommenes Sehen als häufige unerwünschte Wirkung gemeldet.</p> <p>Dies ist in der Gebrauchsinformation beschrieben.</p>
Bedeutende potenzielle Risiken		
Selbstmordneigung	<ul style="list-style-type: none"> • Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten • Implementierung von Standardbewertungen der Selbstmordneigung durch Eisai entsprechend den Leitlinien der FDA (USA) für alle klinischen Studien mit Perampanel. • <u>Beobachtungsstudie zur Sicherheit nach dem Inverkehrbringen</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • Warnhinweise in Abschnitt 4.4 der Fachinformation, dass Selbstmordgedanken und -verhalten bei Patienten unter einer Behandlung mit Antiepileptika auf Grund von unterschiedlichen Indikationen beobachtet wurden. Eine Metaanalyse von randomisierten, placebo-kontrollierten klinischen Prüfungen mit Antiepileptika hat auch ein leicht erhöhtes Risiko für Selbstmordgedanken und -verhalten gezeigt. Der Mechanismus dieses Risikos ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos bei Perampanel nicht aus. Daher sollte eine Überwachung der Patienten auf Anzeichen für Selbstmordgedanken und -verhalten und eine geeignete Behandlung erwogen werden. Patienten (und deren Betreuern) sollte geraten werden, ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn sich Anzeichen für Selbstmordgedanken oder Selbstmordverhalten abzeichnen. • In der Gebrauchsinformation beschrieben.
Drogenmissbrauch, missbräuchliche Verwendung, Abhängigkeit und Entzug	<ul style="list-style-type: none"> • Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten • <u>Beobachtungsstudie zur Sicherheit nach dem Inverkehrbringen</u> 	<p>Warnhinweise in Abschnitt 4.4 der Fachinformation, dass bei Patienten mit Drogenmissbrauch in der Vorgeschichte Vorsicht geboten ist, und dass diese Patienten auf Symptome für einen Missbrauch von Perampanel zu beobachten sind.</p> <p>Dies ist in der Gebrauchsinformation beschrieben.</p>

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

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)
	<p>Verlängerungsphase der doppelblinden, placebo-kontrollierten Dosissteigerungs-Studie mit Parallelgruppen von E2007 (Perampanel) als Zusatztherapie bei Patienten mit refraktären fokalen epileptischen Anfällen”</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Studie an Jugendlichen E2007-G000-235</u> • <u>Verlängerungsstudie E2007-G000-307</u>: „Offene Verlängerungsphase der doppelblinden, placebo-kontrollierten Dosissteigerungs-Studie mit Parallelgruppen zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von E2007 (Perampanel) als Zusatztherapie bei Patienten mit refraktären fokalen epileptischen Anfällen” • <u>Beobachtungsstudie zur Sicherheit nach dem Inverkehrbringen</u> 	

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

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)
Langzeitwirkungen der Perampanel-Bindung an Elastin, Melanin und Leberzellen	Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten	Die aktuell vorliegenden Erfahrungen lassen keine Punkte erkennen, die in der Fachinformation oder in der Gebrauchsinformation zu erwähnen sind.
Anwendung bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, Hypertonie, Stauungsinsuffizienz, Vorgeschichte mit Myokardinfarkt oder Anzeichen für Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung	Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten • <u>Beobachtungsstudie zur Sicherheit nach dem Inverkehrbringen</u>	Die aktuell vorliegenden Erfahrungen lassen keine Punkte erkennen, die in der Fachinformation oder in der Gebrauchsinformation zu erwähnen sind.
Anwendung bei Patienten mit einer Vorgeschichte von psychotischen Störungen oder Selbstmordverhalten in den vorausgegangenen 2 Jahren	Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten • <u>Beobachtungsstudie zur Sicherheit nach dem Inverkehrbringen</u>	Die aktuell vorliegenden Erfahrungen lassen keine Punkte erkennen, die in der Fachinformation oder in der Gebrauchsinformation zu erwähnen sind.
Anwendung bei Patienten mit Leberinsuffizienz, unabhängig davon, ob dieser Umstand durch Begleitmedikamente oder durch eine zugrunde liegende Lebererkrankung bedingt ist	Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten	<p>• Hinweis in Abschnitt 4.2 der Fachinformation, Dosierung und Art der Anwendung: Eingeschränkte Leberfunktion Dosissteigerungen bei Patienten mit leicht bis mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion sollten sich auf das klinische Ansprechen und die Verträglichkeit stützen. Bei Patienten mit leicht oder mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion kann die Dosierung bei 2mg beginnen. Die Patienten sollten in 2-mg-Schritten und nicht schneller als in 2-wöchigen Abständen auftitriert werden, je nach Verträglichkeit und Wirksamkeit. Die Dosierung von Perampanel bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Funktionseinschränkung sollte 8mg nicht überschreiten.</p> <p>Die Anwendung bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen wird nicht empfohlen.</p> <p>Zusätzliche Hinweise in Abschnitt 5.2, Pharmakokinetische Eigenschaften</p> <p>Besondere Patientengruppen</p> <p>Leberfunktionsstörungen Die Pharmakokinetik von Perampanel nach einer Einzeldosis von 1mg wurde bei 12 Patienten mit leicht und mittelschwer</p>

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

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)
		<p>Substanzen angewendet wird, die eine dämpfende Wirkung auf das Zentralnervensystem (ZNS) haben.</p> <p>Zusätzliche Hinweise in Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften Psychomotorische Leistungsfähigkeit. Einzel- und Mehrfachdosen von 8mg und 12mg beeinträchtigten die psychomotorische Leistungsfähigkeit bei gesunden Probanden in dosisabhängiger Weise. Die Wirkungen von Perampanel auf komplexe Tätigkeiten, wie das Lenken eines Fahrzeugs, waren additiv oder supra-additiv zu den beeinträchtigenden Wirkungen von Alkohol. Tests zeigten eine Rückkehr der psychomotorischen Leistungsfähigkeit zum Ausgangsniveau innerhalb von 2 Wochen nach dem Absetzen der Perampanel-Therapie.</p> <p>Wachheit und psychische Stimmung. Die Wachheit (Erregung) nahm bei gesunden Probanden nach Gabe von 4 bis 12mg Perampanel pro Tag in dosisabhängiger Weise ab. Die psychische Stimmung verschlechterte sich nur nach Gabe von 12mg/Tag. Die Stimmungsschwankungen waren gering und spiegelten allgemein eine Abnahme der Wachheit wieder. Die mehrmalige Gabe von 12mg/Tag Perampanel verstärkte auch die Wirkungen von Alkohol auf die Aufmerksamkeit und Wachheit und steigerte Wut, Verwirrtheit und Depression, wie eine Beurteilung anhand der 5 Punkte umfassenden Bewertungsskala Profile of Mood gezeigt hat.</p>
Anwendung bei Patienten, die Vigabatrin einnehmen	Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten • <u>Beobachtungsstudie zur Sicherheit nach dem Inverkehrbringen</u>	Die aktuell vorliegenden Erfahrungen lassen keine Punkte erkennen, die in der Fachinformation oder in der Gebrauchsinformation zu erwähnen sind.
Anwendung bei Patienten mit klinisch signifikanten Nieren- oder Atemwegserkrankungen	Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten	• Hinweis in Abschnitt 4.2 der Fachinformation, Dosierung und Art der Anwendung: Eingeschränkte Nierenfunktion Bei Patienten mit leicht bis mittelschwer eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die

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

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)
Anwendung bei älteren Menschen mit Epilepsie mit Überwachung insbesondere auf Schwindel, Gleichgewichtsstörungen und Stürze	Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten • <u>Beobachtungsstudie zur Sicherheit nach dem Inverkehrbringen</u>	<p>• Hinweis in Abschnitt 4.2 der Fachinformation, Dosierung und Art der Anwendung: Ältere Patienten (65 Jahre und älter) Klinische Studien zu Perampanel bei Epilepsie schlossen keine ausreichende Zahl von Patienten im Alter von 65 Jahren und älter ein, um feststellen zu können, ob sie auf die Behandlung anders ansprechen als jüngere Patienten. Eine Analyse von Sicherheitsinformationen von 905 älteren Patienten, die mit Perampanel behandelt wurden (im Rahmen von Doppelblindstudien mit anderen Indikationen als Epilepsie) zeigte keine altersabhängigen Unterschiede in Bezug auf das Sicherheitsprofil. In Verbindung mit dem Fehlen altersabhängiger Unterschiede in der Exposition gegenüber Perampanel zeigen die Ergebnisse, dass eine Dosisanpassung bei älteren Patienten nicht erforderlich ist. Perampanel sollte bei älteren Patienten in Anbetracht des Risikos für Arzneimittelwechselwirkungen durch die Einnahme mehrerer Arzneimittel mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, enthält zusätzlich folgenden Hinweis:</p> <p><u>Stürze</u> Es scheint ein erhöhtes Sturzrisiko zu bestehen, insbesondere bei älteren Patienten. Die Ursache dafür ist unklar.</p> <p>Dies ist in der Gebrauchsinformation beschrieben.</p>
Idiosynkratische Reaktionen in Verbindung mit reaktionsfähigen Zwischenprodukten	Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten	Die aktuell vorliegenden Erfahrungen lassen keine Punkte erkennen, die in der Fachinformation oder in der Gebrauchsinformation zu erwähnen sind.

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

Quelle: (European Medicines Agency 2012, 2013)

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Fachinformation, der CHMP Assessment Report und der PSUR liegen dem pharmazeutischen Hersteller vor (Eisai Europe 2013; European Medicines Agency 2012, 2013).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Eisai Europe 2013 *Fycompa®: Stand November 2013*. Fachinformation. Zugriff am: 30.01.2014, www.fachinfo.de.
2. European Medicines Agency 2012 *Assessment report Fycompa. 2012 (EPAR)*. Zugriff am: 01.04.2014, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002434/WC500130839.pdf.
3. European Medicines Agency 2013 *Scientific conclusions and grounds recommending the variation to the terms of the Marketing Authorisation (Procedure No. EMEA/H/C/002434/PSUV): Period covered by the PSUR: 23 July 2012 – 22 January 2013*. Zugriff am: 01.04.2014, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Conclusion/human/002434/WC500157841.pdf.