



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Perampanel

Vom 17. Mai 2018

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekosten	13
4.	Verfahrensablauf	13
5.	Beschluss.....	15
6.	Anhang.....	19
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	19
B.	Bewertungsverfahren	22
1.	Bewertungsgrundlagen.....	22
2.	Bewertungsentscheidung	22
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	22
2.2	Nutzenbewertung.....	22
2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	22
2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen.....	22
2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	22
2.2.4	Therapiekosten	22
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	23
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	24
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	27
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	28
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	28
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	29
5.1	Stellungnahme der Eisai GmbH.....	29
5.2	Stellungnahme der DGfE und der DGN.....	76

5.3	Stellungnahme der UCB Pharma GmbH	82
5.4	Stellungnahme des vfa	89
D.	Anlagen	96
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	96
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	119

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Perampanel wurde am 23. Juli 2012 zentral durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Epilepsie zugelassen. Die Listung des Wirkstoffes in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) erfolgte erstmals am 15. September 2012.

Am 7. März 2013 (erstmaliges Inverkehrbringen) und am 6. November 2014 (Antrag des pharmazeutischen Unternehmers auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a SGB V) hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Perampanel im erstzugelassenen Anwendungsgebiet gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Am 1. Juli 2013 wurde der Wirkstoff Perampanel seitens des pharmazeutischen Unternehmers vom deutschen Markt genommen.

Am 22. Juni 2015 hat Perampanel die Zulassung für ein weiteres neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Aufgrund der Zulassung eines neuen Anwendungsgebietes wurde der pharmazeutische Unternehmer fristgerecht aufgefordert, zum Zeitpunkt des erneuten Inverkehrbringens von Perampanel in Deutschland, ein vollständiges Dossier beim G-BA zur Bewertung des Zusatznutzens für das zweitzugelassene Anwendungsgebiet vorzulegen.

Maßgeblicher Zeitpunkt für das erneute Inverkehrbringen des Wirkstoffs Perampanel ist mit der Veröffentlichung des Arzneimittels in der Lauer-Taxe der 1. Dezember 2017. Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 29. November 2017 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2018 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Perampanel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Perampanel nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Perampanel (Fycompa®) gemäß Fachinformation

Fycompa® wird angewendet als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie ist:

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

Lamotrigin, Levetiracetam, Valproinsäure, Topiramamat, Clobazam

Die Therapie soll nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vorthherapie(en) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen erfolgen.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind grundsätzlich folgende Wirkstoffe zugelassen: Clobazam, Clonazepam, Lamotrigin, Levetiracetam, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Topiramat und Valproinsäure.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.
- zu 3. Es liegen keine Beschlüsse des G-BA zur Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Für die Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie liegt Evidenz für die Wirkstoffe Lamotrigin, Levetiracetam, Valproinsäure, Topiramat und Clobazam vor. Eine Überlegenheit für einen dieser Wirkstoffe lässt sich anhand der Evidenz nicht ableiten.

Die Bewertung der vorliegenden Evidenz ergab, dass eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapien und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen zweckmäßig ist. Im Rahmen der patientenindividuellen Zusatztherapie ist einer der folgenden fünf Wirkstoffe zu verwenden: Lamotrigin, Levetiracetam, Valproinsäure, Topiramat oder Clobazam.

Eine patientenindividuelle Zusatztherapie mit Lamotrigin, Levetiracetam, Valproinsäure, Topiramat oder Clobazam ist nur für jene Patienten nicht mehr angezeigt, die auf die genannten fünf Wirkstoffe entweder nicht ausreichend angesprochen haben (Pharmakoresistenz) oder bei denen eine Unverträglichkeit oder

Kontraindikation gegenüber diesen Wirkstoffen besteht. Das bedeutet, dass ein Verzicht auf eine weitere Zusatztherapie nur für jene Patienten akzeptabel ist, für die aus den oben genannten Gründen die Wirkstoffe Lamotrigin, Levetiracetam, Valproinsäure, Topiramid und Clobazam nicht mehr infrage kommen.

Bei unzureichendem Ansprechen, Unverträglichkeit oder Kontraindikation auf einen dieser fünf Wirkstoffe ist eine Zusatztherapie lediglich mit diesem Wirkstoff nicht möglich. Zur Klarstellung dieses Sachverhaltes erfolgte eine redaktionelle Anpassung der Formulierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass Valproinsäure für die Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei weiblichen Jugendlichen ab 12 Jahren und Frauen im gebärfähigen Alter aufgrund der Teratogenität nicht regelhaft infrage kommt. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte kontrollierte Studie 332 vor. Diese Studie umfasste 164 Patienten mit idiopathischer generalisierter Epilepsie und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Die eingeschlossenen Patienten waren zu Studienbeginn trotz der Einnahme von bis zu drei verschiedenen Antiepileptika nicht anfallsfrei. Im Rahmen der Studie erhielten die Patienten zusätzlich zu ihrer bisherigen antiepileptischen Basistherapie entweder Perampanel oder Placebo. Eine Anpassung der antiepileptischen Basistherapie beispielsweise in Form einer Dosisanpassung oder der Hinzunahme weiterer Wirkstoffe war während der Studie und mindestens 30 Tage vor Studienbeginn nicht erlaubt. Andere Antiepileptika durften lediglich als Notfallmedikation gegeben werden.

Somit erhielten die Patienten im Kontrollarm der Studie keine patientenindividuelle Zusatztherapie nach Wahl des Arztes mit einem der in der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgelegten Wirkstoffe. Des Weiteren geht aus den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers nicht hervor, dass die Patienten für eine Therapieoptimierung unter Verwendung einer der fünf genannten Wirkstoffe nicht mehr infrage gekommen wären. Sollten Patienten in die Studie eingeschlossen gewesen sein, die mit den Wirkstoffen Lamotrigin, Levetiracetam, Valproinsäure, Topiramid und Clobazam nicht ausreichend therapiert werden konnten, so lässt sich dieses Patientenkollektiv im Nachhinein nicht identifizieren. Demzufolge liegen keine relevanten Daten von Perampanel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, die zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden können.

Im Stellungnahmeverfahren argumentierte der pharmazeutische Unternehmer, dass aus seiner Sicht nur jene Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, bei denen eine Pharmakoresistenz vorlag und diese daher nicht für eine weitere Therapie infrage kamen. Pharmakoresistenz definiert der pharmazeutische Unternehmer als das nicht ausreichende Ansprechen (d.h. ohne anhaltende Anfallsfreiheit) auf mindestens zwei Antiepileptika und verweist dabei auf ein Konsensuspapier² der Internationalen Liga gegen Epilepsie (International League Against Epilepsy, ILAE).

² Kwan P et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51(6): 1069-1077.

Dort wird die Hypothese zur Diskussion gestellt, dass eine medikamentenresistente Epilepsie dann vorliegen könnte, wenn adäquate Versuche mit zwei vertragenen, auf Grundlage von Evidenz angemessen ausgewählten und eingenommen antiepileptischen Medikamenten zu keiner Anfallsfreiheit geführt haben. Da jedoch in der klinischen Studie 332 lediglich die medikamentöse Therapie zu Studienbeginn dokumentiert wurde, liegen keine Angaben (weder zu Art und Dauer noch zu Abbruchgründen) über vorangegangene Therapien der Patienten vor, sodass nicht beurteilt werden kann, ob die Patienten zu Studienbeginn pharmakoresistent waren. Ungeachtet der Beurteilung, ob die eingeschlossenen Patienten überhaupt der von der ILAE vorgeschlagenen Definition der Pharmakoresistenz entsprachen, existiert derzeit keine nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse allgemein gültige Definition einer Pharmakoresistenz.

Auch unter der Annahme, dass mit steigender Anzahl eingesetzter Antiepileptika die Wahrscheinlichkeit sinkt, durch die Anwendung eines weiteren Wirkstoffes eine vollständige und dauerhafte Anfallsfreiheit zu erreichen, erfolgt im Versorgungsalltag auch bei jenen Patienten noch eine Optimierung der medikamentösen Behandlung, bei denen adäquat durchgeführte Therapieversuche zu keiner Anfallsfreiheit geführt haben. Es gibt keinerlei Empfehlungen dahingehend, ab einem bestimmten Zeitpunkt auf eine Optimierung der antiepileptischen Therapie zu verzichten. Insbesondere lassen sich keine Empfehlungen ableiten, bei Patienten, die bereits zwei Vortherapien erhalten haben, keine weitere Therapieanpassung durchzuführen. Auch aus der Hypothese im Konsensuspapier wird weder gefolgert, dass nach zwei frustrierten aber adäquaten Therapieversuchen davon auszugehen ist, dass weitere Therapieversuche ohne Effekt bleiben, noch wird empfohlen, auf weitere Therapieversuche zu verzichten. Eine patientenindividuelle Therapieoptimierung kann beispielsweise durch einen Wechsel auf eine andere antiepileptische Therapie oder durch die Zugabe eines weiteren Antiepileptikums erfolgen. Auch aus diesem Grund kann der Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers nicht gefolgt werden, dass Patienten mit zwei Vortherapien keine weitere Therapieoptimierung angeboten wird.

Zusammenfassend liegen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Der G-BA legt die vom IQWiG in der Dossierbewertung angegebenen Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde.

Die Ermittlung der Prävalenz erfolgte auf der Grundlage von Publikationen zur Prävalenz der Epilepsie in Deutschland³ und einer Routedatenanalyse zu stationären und ambulanten Epilepsiediagnosen aus dem Jahr 2013⁴. Der Anteil von Patienten mit einer idiopathisch generalisierten Epilepsie und davon der Anteil der Patienten mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen wurde aus den Angaben internationaler Publikationen ermittelt.

Für die zulassungskonforme Anwendung von Perampanel werden gemäß Fachinformation keine Eingrenzungen zur Anzahl vorangegangener Antiepileptika-Therapien vorgenommen, weshalb eine Zusatztherapie mit Perampanel grundsätzlich bereits nach Versagen der ersten Monotherapie infrage kommt.

³ Pfäfflin M, May T. Wieviele Patienten mit Epilepsien gibt es in Deutschland und wer behandelt sie? *Neurol Rehabil* 2000; 6(2): 77-81.

⁴ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Brivaracetam: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-08 [online]. 12.05.2016 [Zugriff: 25.05.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 391). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-08_Brivaracetam_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

Aufgrund der genannten Evidenz werden für die GKV-Zielpopulation ca. 15.600 bis 50.700 Patienten ermittelt.

Der pharmazeutische Unternehmer gibt mit 3.700 – 10.000 Patienten eine deutlich geringere Anzahl an Patienten an, die seiner Einschätzung nach für eine Zusatzbehandlung mit Perampanel infrage kommen. Die Berechnungen des pharmazeutischen Unternehmers berücksichtigen dabei im vorliegenden Anwendungsgebiet nur jene Patienten, bei denen trotz der Anwendung von zwei vorangegangenen Antiepileptika keine Anfallsfreiheit besteht. Da das zugelassene Anwendungsgebiet von Perampanel in der Zusatztherapie jedoch keine Eingrenzungen auf die Anzahl vorangegangener Therapien vornimmt, führt diese Eingrenzung zu einer Unterschätzung der infrage kommenden Patientengruppe.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Fycompa® (Wirkstoff: Perampanel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. April 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002434/WC500130815.pdf

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2018).

Die therapeutischen Maßnahmen im Rahmen der Basistherapie sind in Abhängigkeit von Wirksamkeit und Verträglichkeit patientenindividuell unterschiedlich. Die therapeutischen Maßnahmen der grundlegend zu der Therapie des zu bewertenden Arzneimittels durchzuführenden Basistherapie unterscheiden sich jedoch nicht regelhaft von der im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie anzuwendenden Basistherapie, weshalb eine detaillierte Darstellung der Therapiekosten für die Basistherapie entsprechend entfällt.

Hinsichtlich des Verbrauchs der Arzneimittel wird der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten ermittelt. Es werden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Dosierungen für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren werden nur separat dargestellt, wenn diese gemäß Fachinformation von der Dosierung für Erwachsene abweicht bzw. von der Spanne nicht umfasst ist. Als Behandlungsdauer wird rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich sein kann. Auf die gesonderte Darstellung der ggf. erforderlichen Titrationsphasen wird verzichtet, da es sich bei der antikonvulsiven Therapie um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell unterschiedlich erfolgt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Perampanel	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Lamotrigin	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Levetiracetam	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Valproinsäure	kontinuierlich, 2 - 4 x täglich	kontinuierlich	365	365
Topiramamat	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Clobazam	kontinuierlich, 1 x täglich ⁵	kontinuierlich	365	365

⁵ Gemäß Fachinformation von Frisium® kann die tägliche Dosis auch über den Tag verteilt eingenommen werden.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie		Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) ⁶	Dosierung (mg)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten nach Wirkstärke)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Perampanel		8	98	8 ⁷	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Lamotrigin	ab 13 Jahren	100, 200	200	100 - 400	365 (100 mg) - 730 (200 mg)
	12- <13 Jahre	50, 200		50 - 400 ⁸	365 (50 mg) - 730 (200 mg)
Levetiracetam ⁹		500, 750	200	1.000 - 3 000	730 (500 mg) - 1.460 (750 mg)
Valproinsäure	ab 18 Jahren	150, 300, 600	200	1.200 - 2.100	730 (600 mg) - (730 (600 mg) + 730 (300 mg) + 730 (150 mg))
	14- <18 Jahren			600 - 1.500	730 (300 mg) - (730 (600 mg) + 730 (150 mg))
	12- <14 Jahren			600 - 1.200	730 (300 mg) - 730 (600 mg)
Topiramal ¹⁰		100, 200	200	200 - 400	730 (100 mg) - 730 (200 mg)

⁶ Jeweils größte Packung.

⁷ Die Behandlung mit Fycompa[®] sollte mit einer Dosis von 2 mg/Tag begonnen werden. Die Dosis kann je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit schrittweise um jeweils 2 mg (wöchentlich oder alle 2 Wochen) bis auf eine Erhaltungsdosis von bis zu 8 mg/Tag erhöht werden. Je nach individuellem klinischem Ansprechen und Verträglichkeit der Dosis von 8 mg/Tag kann die Dosis schrittweise bis auf 12 mg/Tag erhöht werden.

⁸ Mittleres Körpergewicht der Altersgruppe von 12 bis unter 13 Jahren gemäß Mikrozensus 2013: 46,9 kg. Aus der niedrigsten Erhaltungsdosis von 1 mg/kg Körpergewicht/Tag und einer maximalen Erhaltungsdosis von 400 mg/Tag ergibt sich eine Dosisspanne von 46,9 mg – 400 mg/Tag.

⁹ Verbrauch für Erwachsene und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht.

¹⁰ Für Kinder und Jugendliche ab 2 Jahre besteht gemäß Fachinformation ein eigenes Dosierungsschemata (5 bis 9 mg/kg Körpergewicht/Tag). Die Dosierung für die Altersgruppe der Jugendlichen von 12 bis unter 18 Jahren ist von der Spanne der Dosierung für Erwachsene umfasst.

Bezeichnung der Therapie		Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) ⁶	Dosierung (mg)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten nach Wirkstärke)
Clobazam	ab 18 Jahren	20	50	20 - 80	365 (20 mg) - 1.460 (20 mg)
	12- <18 Jahren	10, 20		10 - 70 ¹¹	365 (10 mg) - (1095 (20 mg) + 365 (10 mg))

Kosten:

Die Arzneimittelkosten werden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wird zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke werden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Wenn die empfohlene Erhaltungsdosierung als Spanne in der jeweiligen Fachinformation angegeben wird, wird hier jeweils die untere und die obere Grenze der Spanne berechnet. Falls mehrere Behandlungsmodi in der Fachinformation angegeben werden, wird zur besseren Nachvollziehbarkeit „zwei Mal täglich“ berechnet.

¹¹ Für Kinder ab 6 Jahren ist im Allgemeinen eine Erhaltungsdosis von täglich 0,3 bis 1,0 mg/kg Körpergewicht ausreichend. Bei einem mittleren Körpergewicht der Altersgruppe von 12 bis unter 13 Jahren gemäß Mikrozensus 2013 von 46,9 kg und einem mittleren Körpergewicht der Altersgruppe von 17 bis unter 18 Jahren gemäß Mikrozensus 2013 von 67,1 kg, ergibt sich für die Jugendlichen von 12 bis unter 18 Jahren eine Dosisspanne von 14,07 mg – 67,1 mg/Tag.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel ¹²				
Perampanel 8 mg	392,25 €	1,77 €	21,11 €	369,37 €
Kombinationspartner und Vergleichstherapien ¹²				
Lamotrigin 50 mg	36,39 € ¹³	1,77 €	2,01 €	32,61 €
Lamotrigin 100 mg	65,41 € ¹³	1,77 €	4,31 €	59,33 €
Lamotrigin 200 mg	126,47 € ¹³	1,77 €	9,13 €	115,57 €
Levetiracetam 500 mg	60,96 € ¹³	1,77 €	3,95 €	55,24 €
Levetiracetam 750 mg	89,37 € ¹³	1,77 €	6,20 €	81,40 €
Valproinsäure 150 mg	24,55 € ¹³	1,77 €	1,07 €	21,71 €
Valproinsäure 300 mg	33,86 € ¹³	1,77 €	1,81 €	30,28 €
Valproinsäure 600 mg	49,75 € ¹³	1,77 €	3,07 €	44,91 €
Topiramamat 100 mg	147,23 € ¹³	1,77 €	10,78 €	134,68 €
Topiramamat 200 mg	267,50 € ¹³	1,77 €	20,29 €	245,44 €
Clobazam 10 mg	18,87 € ¹³	1,77 €	0,62 €	16,48 €
Clobazam 20 mg	23,59 € ¹³	1,77 €	1,00 €	20,82 €

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2018

¹² Es werden die Therapiekosten des zusätzlich zur bestehenden Basistherapie gegebenen Wirkstoffes abgebildet.

¹³ Festbetrag

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Dezember 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet festgelegt.

Am 29. November 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Perampanel beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. November 2017 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Perampanel beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 26. Februar 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 9. April 2018 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. Mai 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Mai 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Dezember 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. April 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. April 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. April 2018 2. Mai 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung- nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Mai 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. Mai 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. Mai 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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 (neues Anwendungsgebiet: Primär generalisierte Epilepsie)

Vom 17. Mai 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Mai 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 19. April 2018 (BAz AT 05.06.2018 B2), wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Perampanel gemäß dem Beschluss vom 6. November 2014 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Perampanel

Beschluss vom: 17. Mai 2018
In Kraft getreten am: 17. Mai 2018
BAnz AT 14.06.2018 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22.06.2015):

Fycompa® wird angewendet als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie ist:

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

Lamotrigin, Levetiracetam, Valproinsäure, Topiramamat, Clobazam

Die Therapie soll nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapie(en) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen erfolgen.

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Es wurden keine relevanten Daten vorgelegt.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 15.600 – 50.700 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Fycompa® (Wirkstoff: Perampanel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. April 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002434/WC500130815.pdf

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie		Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel		
Perampanel		1.375,71 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Lamotrigin	Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren	108,28 € - 421,83 €
	12 bis <13 Jahren	59,51 € - 421,83 €
Levetiracetam		201,63 € - 594,22 €
Valproinsäure	Erwachsene	163,92 € - 353,69 €
	14 bis <18 Jahren	110,52 € - 243,16 €
	12 bis <14 Jahren	110,52 € - 163,92 €
Topiramamat		491,58 € - 895,86 €
Clobazam	Erwachsene	151,99 € - 607,94 €
	12 bis <18 Jahren	120,30 € - 576,26 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.05.2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 17. Mai 2018 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. Mai 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Perampanel
(neues Anwendungsgebiet: Primär generalisierte Epilepsie)**

Vom 17. Mai 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Mai 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 19. April 2018 (BAnz AT 05.06.2018 B2), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Perampanel gemäß dem Beschluss vom 6. November 2014 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Perampanel

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. Juni 2015):

Fycompa® wird angewendet als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie ist:

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

Lamotrigin, Levetiracetam, Valproinsäure, Topiramamat, Clobazam

Die Therapie soll nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapie(en) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen erfolgen.

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Es wurden keine relevanten Daten vorgelegt.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 15 600 bis 50 700 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Fycompa® (Wirkstoff: Perampanel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. April 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002434/WC500130815.pdf



4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie		Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel		
Perampanel		1 375,71 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Lamotrigin	Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren	108,28 € – 421,83 €
	12 bis < 13 Jahren	59,51 € – 421,83 €
Levetiracetam		201,63 € – 594,22 €
Valproinsäure	Erwachsene	163,92 € – 353,69 €
	14 bis < 18 Jahren	110,52 € – 243,16 €
	12 bis < 14 Jahren	110,52 € – 163,92 €
Topiramate		491,58 € – 895,86 €
Clobazam	Erwachsene	151,99 € – 607,94 €
	12 bis < 18 Jahren	120,30 € – 576,26 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Mai 2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 17. Mai 2018 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. Mai 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. November 2017 ein Dossier zum Wirkstoff Perampanel eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. März 2018 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Perampanel (neues Anwendungsgebiet: Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Epilepsieanfällen; Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren)
Sie sind hier:

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V](#) /
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Perampanel (neues Anwendungsgebiet: Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Epilepsieanfällen; Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Perampanel (neues Anwendungsgebiet: Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Epilepsieanfällen; Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Perampanel
- **Handelsname:** Fycompa®
- **Therapeutisches Gebiet:** Epilepsie (Krankheiten des Nervensystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Eisai GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.12.2017
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.03.2018
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.03.2018
- **Beschlussfassung:** Mitte Mai 2018
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2017-12-01-D-325)

- [Modul 1 \(515,1 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2186/2017-11-29_Modul1_Perampanel.pdf)
- [Modul 2 \(376,0 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2187/2017-11-29_Modul2_Perampanel.pdf)
- [Modul 3 \(1,1 MB, PDF\)](#)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/331/>

01.03.2018

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Perampanel (neues Anwendungsgebiet: Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren) Seite 2 von 4
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2188/2017-11-29_Modul3B_Perampanel.pdf)

- **Modul 4 (5,4 MB, PDF)**

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2189/2017-11-29_Modul4B_Perampanel.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (355,1 kB, PDF)

(https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2190/2017-12-01_Informationen-zVT_Perampanel-D-325.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Perampanel (Fycompa®)

„Fycompa wird angewendet als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie“.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie ist:

Eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz / Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe:

- Lamotrigin, Levetiracetam, Valproinsäure, Topiramamat, Clobazam

Die Therapie soll nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaiger einhergehender Nebenwirkungen erfolgen.

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Stand der Information: Dezember 2017

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.03.2018 veröffentlicht:

- **Nutzenbewertung IQWiG (296,1 kB, PDF)**

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2191/2017-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Perampanel-D-325.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.03.2018
- Mündliche Anhörung: 09.04.2018

Bitte melden Sie sich bis zum 02.04.2018 [per E-Mail](#)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/331/>

01.03.2018

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Perampanel (neues Anwendungsgebiet: Zusatztherapie bei primär generalisierten tonischen Klonus) **Siehe 3.10.18**
(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.03.2018** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/> (<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>). Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Perampanel%20-%202017-12-01-D-325>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Perampanel - 2017-12-01-D-325*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerFO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 09.04.2018 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.04.2018 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Mai 2018). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 15.09.2012 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/39/>)
- [Verfahren vom 15.05.2014 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/115/>)

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) ([als RSS-Feed](#))

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/331/>

01.03.2018

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 09.04.2018 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Perampanel**

Stand: 27.03.2018

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Eisai GmbH	22.03.2018
Prof. Hamer, Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) / Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)	19.03.2018
UCB Pharma GmbH	22.03.2018
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.03.2018

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Eisai GmbH						
Schmitz, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Mehlig, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Kockelmann, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Eheberg, Hr.	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) / Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)						
Hamer, Hr. Prof. Dr.	nein	nein	ja	ja	ja	nein
UCB Pharma GmbH						
Molzan, Fr. Dr	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Schulz, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Werner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Eisai GmbH

Datum	21.03.2018
Stellungnahme zu	Perampanel (Fycompa®)
Stellungnahme von	Eisai GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eisai nimmt nachfolgend in den Teilen 1 und 2 Stellung zum Nutzenbewertungsverfahren zu Fycompa® (Perampanel) im neuen Anwendungsgebiet: „Fycompa® wird angewendet als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie“ (IGE) (Eisai Europe Limited 2017).</p> <p>Inhalt der Stellungnahme:</p> <p>Teil 1:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Das Wichtigste in Kürze2. Einleitung zur Stellungnahme3. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) und Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse zum Zusatznutzen von Perampanel4. Bedeutung der Reduktion der Anfallshäufigkeit und der Anfallsfreiheit für den Patienten5. Supportive Daten zur Langzeitanwendung von Perampanel6. Erläuterungen zur Methodik zum Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel und Vereinbarkeit mit der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bestimmten ZVT7. Fazit <p>Teil 2: Stellungnahme zu spezifischen Aspekten</p>	

1. Das Wichtigste in Kürze

- Im Dossier für die Nutzenbewertung von Perampanel im neuen Anwendungsgebiet Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (pGTKA) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie ist der Nachweis für einen Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT entgegen der Einschätzung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) aus Sicht von Eisai erbracht worden. Die Vereinbarkeit der vorgelegten Studiendaten aus der randomisierten kontrollierten Studie 332 mit der vom G-BA bestimmten ZVT wird in dieser Stellungnahme ausführlich und nachvollziehbar begründet.
- Vollständige Anfallsfreiheit bei möglichst geringen Nebenwirkungen und Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens ist das übergeordnete Behandlungsziel der Epilepsitherapie. Dieses Behandlungsziel wird bei Patienten mit einer mehrjährigen Krankheitsgeschichte nur noch selten erreicht. Insbesondere die Anfallsfreiheit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (pGTKA), auch „Grand mal“-Anfälle genannt, ist dabei hervorzuheben. Diese gefährlichste Anfallsform geht mit einer deutlich erhöhten Morbidität und Mortalität einher. Zum einen ist dabei das erhebliche direkt anfallsbedingte Unfall- und Verletzungsrisiko zu berücksichtigen, zum anderen das erhöhte Risiko für einen SUDEP (Sudden unexpected death in epilepsy).
- Für Perampanel ergibt sich ein Hinweis auf eine statistisch signifikante und klinisch relevante erhebliche Verbesserung hinsichtlich der patientenrelevanten Erreichung von Anfallsfreiheit von pGTKA (30,9 % im Perampanelarm vs. 12,3 % im Kontrollarm; Relatives Risiko (RR)=2,50 [95 %-Konfidenz Intervall (KI): 1,29; 4,86]) sowie für jegliche Anfälle (23,5 % im Perampanelarm vs. 4,9 % im Kontrollarm; RR=4,75 [95 %-KI: 1,69; 13,35]). Zudem zeigt sich eine beträchtliche Reduktion der Anfallshäufigkeit von pGTKA (Responder-Rate 64,2 % im Perampanelarm vs. 39,5 % im Kontrollarm; RR=1,63 [95 %-KI: 1,19; 2,23]). In der Zusammenschau von Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen (SUE) (RR=0,87 [95 %-KI: 0,31; 2,47]) und Unerwünschten Ereignissen (UE), die zum Studienabbruch führten (RR=1,82 [95 %-KI: 0,64; 5,20]), ergibt sich, dass Perampanel die Nebenwirkungslast gegenüber der ZVT nicht maßgeblich erhöht und daher als sehr verträglich angesehen werden kann.
- Bei einer chronischen Erkrankung wie Epilepsie, die einer dauerhaften und somit auch dauerhaft wirksamen und verträglichen medikamentösen Therapie bedarf, ist die Betrachtung längerfristiger Therapieeffekte von besonderer Bedeutung. Daher liefern die Ergebnisse der offenen Verlängerungsphase der Studie 332 wichtige Informationen zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Perampanel im neuen Anwendungsgebiet. Bezogen auf den wichtigsten Parameter Anfallsfreiheit für pGTKA wurden unter Behandlung mit Perampanel 25,7 % der Patienten, die aus dem vorherigen Kontrollarm konvertierten, und 33,8 % der bereits in der doppelblinden Phase mit

<p>Perampanel behandelten Patienten für mindestens 12 Monate anfallsfrei. Sie entsprachen somit den International League against Epilepsy (ILAE)-Kriterien für ein Therapieansprechen im Sinne anhaltender Anfallsfreiheit (höchstmögliche Outcome-Kategorie 1). In der Zusammenschau belegen die Ergebnisse, dass Perampanel bei einem relevanten Anteil von Patienten früh nach Therapiebeginn und anhaltend zu Anfallsfreiheit für pGTKA führen kann. Insgesamt zeigte sich das Verträglichkeitsprofil in dieser offenen Verlängerungsstudie konsistent zu dem bekannten Sicherheitsprofil von Perampanel und den Ergebnissen der doppelblinden Studienphase der Studie 332.</p> <ul style="list-style-type: none"> • In Deutschland leiden ca. 4.250–11.600 Patienten an pharmakoresistenter generalisierter Epilepsie und sind auf neue Antikonvulsiva mit neuartigem Wirkmechanismus wie Perampanel zur Anfallskontrolle angewiesen. 	
<p>2. Einleitung zur Stellungnahme</p> <p>Im Dossier für die Nutzenbewertung von Perampanel im neuen Anwendungsgebiet Zusatztherapie bei pGTKA bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit IGE ist der Nachweis für einen Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT entgegen der Einschätzung des IQWiG in seinem Bericht Nr. 598 aus Sicht von Eisai erbracht worden.</p> <p>Das IQWiG ist der Auffassung, dass die ZVT in der dem Dossier von Eisai zugrunde liegenden randomisierten, placebokontrollierten, doppelt verblindeten, multizentrischen klinischen Studie E2007-G000-332 (Studie 332) nicht umgesetzt und daher für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet sei. Das IQWiG führt aus, dass mit der Studie 332 keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel gegenüber der ZVT vorgelegt wurden (IQWiG 2018).</p> <p>Das IQWiG hat aufgrund dessen in seinem Bericht Nr. 598 (IQWiG 2018) die von Eisai im Dossier für die Nutzenbewertung dargestellten umfassenden und detaillierten Analysen und Daten zum patientenrelevanten Zusatznutzen nicht kommentiert und bewertet.</p> <p>Die Vereinbarkeit der vorgelegten Studiendaten mit der vom G-BA bestimmten ZVT wird unter 6) ausführlich begründet, womit es sinnvoll ist, eine Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse zum Zusatznutzen von Perampanel an den Anfang dieser Stellungnahme zu setzen.</p>	

3. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) und Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse zum Zusatznutzen von Perampanel

Der G-BA hat für die Zusatztherapie bei pGTKA bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit IGE als ZVT eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz / Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe festgelegt:

Lamotrigin (LTG), Levetiracetam (LEV), Valproinsäure¹ (VPA), Topiramamat (TPM), Clobazam (CLB).

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 Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Die Voraussetzung der Pharmakoresistenz gemäß der gültigen Definition der ILAE (Kwan et al. 2010) ist in der dem Nutzendossier zugrundeliegenden Studie 332 für die teilnehmenden 164 weiblichen und männlichen Epilepsiepatienten ≥ 12 Jahre mit einer diagnostizierten IGE nachvollziehbar erfüllt. Die patientenindividuelle antiepileptische Therapie nach Wahl des Arztes, wie in der Studie 332 in beiden Armen der Studie verwendet, kann als ZVT für den Wirkstoff Perampanel im neuen Anwendungsgebiet als den Vorgaben des G-BA insoweit folgend angesehen werden. Dies gestattet die Zugabe von Perampanel bzw. Placebo und den Parallelgruppenvergleich zum Nachweis des Zusatznutzens. Auch dies wird unter 6) ausführlich erläutert.

Ergebnisse zum Zusatznutzen von Perampanel

Im vorgelegten Dossier ist der Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel im neuen Anwendungsgebiet anhand des Nachweises des Zusatzeffekts, den Perampanel als Zusatztherapie zu einer bereits bestehenden patientenindividuellen Basistherapie aus bis zu drei antiepileptischen Wirkstoffen zeigt, kontrolliert durch die Zugabe von Placebo, erbracht.

Für Perampanel und eine patientenindividuelle antiepileptische Basistherapie nach Wahl des Arztes vs.

Im
Stellungnahmeverfahren
argumentierte der
pharmazeutische
Unternehmer, dass aus
seiner Sicht nur jene
Patienten in die Studie
eingeschlossen wurden,
bei denen eine
Pharmakoresistenz
vorlag und diese daher
nicht für eine weitere
Therapie infrage kamen.
Pharmakoresistenz
definiert der
pharmazeutische
Unternehmer als das
nicht ausreichende

¹ Valproinsäure kommt für die Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei weiblichen Jugendlichen ab 12 Jahren und Frauen im gebärfähigen Alter aufgrund der Teratogenität nicht regelhaft infrage. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen.

<p>Placebo und eine patientenindividuelle antiepileptische Basistherapie nach Wahl des Arztes ergibt sich bei Patienten, die bis zu drei Antiepileptika (antiepileptic drugs, AEDs) in stabiler Dosierung erhalten haben, ein Hinweis auf eine beträchtliche patientenrelevante Verbesserung hinsichtlich der Reduktion der Anfallshäufigkeit von pGTKA und zudem eine erhebliche patientenrelevante Verbesserung hinsichtlich der Erreichung von Anfallsfreiheit für pGTKA sowie eine erhebliche patientenrelevante Verbesserung hinsichtlich der Erreichung von Anfallsfreiheit für jegliche Anfälle.</p> <p>Die Ergebnisse zur Wirksamkeit von Perampanel werden durch supportive Ergebnisse in der Lebensqualität unterstützt und abgesichert. In der Zusammenschau von SUE und UE, die zum Studienabbruch führten, ergibt sich, dass Perampanel als Zusatztherapie bei pGTKA bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit IGE die Nebenwirkungslast gegenüber der ZVT nicht maßgeblich erhöht. Perampanel kann daher als sehr verträglich angesehen werden.</p> <p>Damit ergibt sich für Perampanel ein Zusatznutzen als Zusatztherapie bei pGTKA bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit IGE aufgrund der statistisch signifikanten und klinisch relevanten Reduktion der Anfallshäufigkeit bis hin zur Anfallsfreiheit, ohne dass die Verträglichkeit den Zusatznutzen gegenüber der ZVT schmälert.</p> <p>Auf Grundlage dieser Einschätzung wird das Ausmaß des Zusatznutzens für Perampanel als Zusatztherapie bei pGTKA bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit IGE als mindestens beträchtlich bewertet. Unter Berücksichtigung der hohen Studienqualität der in die Nutzenbewertung eingegangenen pivotalen Perampanel-Studie 332, die die Ansprüche an die höchste Evidenzklasse Ib erfüllt und in der patientenrelevante Endpunkte untersucht wurden, wird für die Aussagekraft der Nachweise von Eisai in Einklang mit der Einschätzung des IQWiG (IQWiG 2018) ein Hinweis beansprucht. Diese Ableitungen für die Aussagekraft der Nachweise und das Ausmaß des Zusatznutzens (Tabelle 2) basieren auf der Betrachtung des Zusatznutzens von Perampanel und sind nachfolgend tabellarisch zusammengefasst (Tabelle 1).</p>	<p>Ansprechen (d.h. ohne anhaltende Anfallsfreiheit) auf mindestens zwei Antiepileptika und verweist dabei auf ein Konsensuspapier² der Internationalen Liga gegen Epilepsie (International League Against Epilepsy, ILAE).</p> <p>Dort wird die Hypothese zur Diskussion gestellt, dass eine medikamentenresistente Epilepsie dann vorliegen könnte, wenn adäquate Versuche mit zwei vertragenen, auf Grundlage von Evidenz angemessen ausgewählten und eingenommen antiepileptischen Medikamenten zu keiner Anfallsfreiheit geführt haben. Da jedoch in der klinischen Studie 332 lediglich die medikamentöse Therapie zu Studienbeginn</p>
---	--

² Kwan P et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia 2010; 51(6): 1069-1077.

Tabelle 1: Ausmaß des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie

	Effektschätzer [95 %-KI] / Ergebnissicherheit	Ableitung des Ausmaßes
Morbidität		
Responder-Rate bei pGTKA bei IGE	RR=1,63 [95 %-KI: 1,19; 2,23] Ergebnissicherheit: Hinweis	Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von pGTKA erreichten	RR=2,50 [95 %-KI: 1,29; 4,86] Ergebnissicherheit: Hinweis	Zusatznutzen mit Ausmaß erheblich
Responder-Rate bei jeglichen Anfällen	RR=1,32 [95 %-KI: 0,90; 1,94]	Zusatznutzen nicht belegt
Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von jeglichen Anfällen erreichten	RR=4,75 [95 %-KI: 1,69; 13,35] Ergebnissicherheit: Hinweis	Zusatznutzen mit Ausmaß erheblich
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
QOLIE-31-P (vom Patienten gewichtete Lebensqualität bei Epilepsie (engl. Quality of Life in Epilepsy - Problems))	Numerische Verbesserung	Zusatznutzen nicht belegt
Mortalität		
Gesamtmortalität	RR=1,01 [95 %-KI: 0,06; 15,91]	Kein geringerer oder größerer Schaden
Verträglichkeit		
SUE	RR=0,87 [95 %-KI: 0,31; 2,47]	Kein geringerer oder größerer Schaden
UE, die zum Studienabbruch führten	RR=1,82 [95 %-KI: 0,64; 5,20]	Kein geringerer oder größerer Schaden
Abk.: KI = Konfidenzintervall, IGE = idiopathische generalisierte Epilepsie, pGTKA = Primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle (engl. primary generalized tonic-clonic seizures), QOLIE-31-P = Patienten-gewichteter Fragebogen zur Messung der Lebensqualität bei Epilepsiepatienten (engl. Patient Weighted Quality Of Life In Epilepsy Questionnaire), RR = Relatives Risiko, SUE= Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis, UE = Unerwünschtes Ereignis		

Quelle: (Eisai GmbH 2017b), Tabelle 4-G

dokumentiert wurde, liegen keine Angaben (weder zu Art und Dauer noch zu Abbruchgründen) über vorangegangene Therapien der Patienten vor, sodass nicht beurteilt werden kann, ob die Patienten zu Studienbeginn pharmakoresistent waren. Ungeachtet der Beurteilung, ob die eingeschlossenen Patienten überhaupt der von der ILAE vorgeschlagenen Definition der Pharmakoresistenz entsprachen, existiert derzeit keine nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse allgemein gültige Definition einer Pharmakoresistenz.

Auch unter der Annahme, dass mit steigender Anzahl eingesetzter Antiepileptika die Wahrscheinlichkeit sinkt, durch die Anwendung eines

Tabelle 2: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Perampanel

Zusatznutzen	Größerer Schaden
Zusatznutzen erheblich <ul style="list-style-type: none"> • Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von pGTKA erreichten • Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von jeglichen Anfällen erreichten 	-
Zusatznutzen beträchtlich <ul style="list-style-type: none"> • Responder-Rate bei pGTKA bei IGE 	-
Zusatznutzen gering <ul style="list-style-type: none"> • - 	-
Zusatznutzen nicht quantifizierbar <ul style="list-style-type: none"> • - 	-

Quelle: (Eisai GmbH 2017b), Tabelle 4-H

Für die Wirksamkeitsendpunkte Anfallsfreiheit von pGTKA (30,9 % unter Perampanel und einer patientenindividuellen antiepileptischen Basistherapie nach Wahl des Arztes vs. 12,3 % unter Placebo und einer patientenindividuellen antiepileptischen Basistherapie nach Wahl des Arztes) und Anfallsfreiheit von jeglichen Anfällen (23,5 % unter Perampanel und einer patientenindividuellen antiepileptischen Basistherapie nach Wahl des Arztes vs. 4,9 % unter Placebo und einer patientenindividuellen antiepileptischen Basistherapie nach Wahl des Arztes) zeigt sich für Perampanel eine nachhaltige, bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit auch gemäß den Kriterien in §5 Absatz 7 der Arzneimittelnutzenverordnung (AM-NutzenV) ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Wie nachfolgend unter Punkt 4) weiter ausgeführt, ist vollständige Anfallsfreiheit bei möglichst geringen Nebenwirkungen und Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens das übergeordnete Behandlungsziel der Epilepsitherapie, welche bei Patienten mit einer mehrjährigen Krankheitsgeschichte nur noch selten erreicht wird. Insbesondere die Anfallsfreiheit von pGTKA ist dabei hervorzuheben, da diese Anfallsform mit einer deutlich erhöhten Mortalität und Morbidität einhergeht. Zum einen ist dabei das erhebliche direkt anfallsbedingte Unfall- und

weiteren Wirkstoffes eine vollständige und dauerhafte Anfallsfreiheit zu erreichen, erfolgt im Versorgungsalltag auch bei jenen Patienten noch eine Optimierung der medikamentösen Behandlung, bei denen adäquat durchgeführte Therapieversuche zu keiner Anfallsfreiheit geführt haben. Es gibt keinerlei Empfehlungen dahingehend, ab einem bestimmten Zeitpunkt auf eine Optimierung der antiepileptischen Therapie zu verzichten. Insbesondere lassen sich keine Empfehlungen ableiten, bei Patienten, die bereits zwei Vortherapien erhalten haben, keine weitere Therapieanpassung durchzuführen. Auch aus der Hypothese im Konsensuspapier wird weder gefolgert, dass nach zwei frustrierten aber adäquaten Therapieversuchen

<p>Verletzungsrisiko zu berücksichtigen, zum anderen das erhöhte Risiko für einen SUDEP.</p> <p>Auch für das Behandlungsziel der Reduktion der Häufigkeit von pGTKA, welches an die Stelle der Anfallsfreiheit tritt, wenn diese nicht mehr erreicht werden kann, ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen (Responder-Rate 64,2 % unter Perampanel und einer patientenindividuellen antiepileptischen Basistherapie nach Wahl des Arztes vs. 39,5 % unter Placebo und einer patientenindividuellen antiepileptischen Basistherapie nach Wahl des Arztes). Dieser Zusatznutzen wird unterstützt durch einen numerischen Vorteil im Hinblick auf die Reduktion von jeglichen Anfällen, sowie durch die supportiven Ergebnisse zur Lebensqualität, erhoben durch den QOLIE-31-P.</p> <p>Die Sicherheit und Verträglichkeit von Perampanel wird nachdrücklich durch die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtrate der SUE und Anzahl der Studienabbrüche wegen UE gestützt. Für beide Endpunkte ergibt sich für die Gruppe der Patienten, die Perampanel und eine patientenindividuelle antiepileptische Basistherapie nach Wahl des Arztes erhalten haben gegenüber den Patienten, die Placebo und eine patientenindividuelle antiepileptische Basistherapie nach Wahl des Arztes erhalten haben, kein statistisch signifikanter Unterschied. Die im Dossier darüber hinaus vorgenommenen supportiven Betrachtungen der Gesamtrate aller UE und der UE von besonderem Interesse stützen diese Ergebnisse. Bezüglich der beschreibenden Darstellung des UE Feindseligkeit/Aggression in der breiteren und engeren MedDRA SMQ sollte berücksichtigt werden, dass neun der 15 Fälle unter Perampanel und patientenindividueller antiepileptischer Basistherapie unter dem Begriff (entspricht MedDRA „preferred term“) „Reizbarkeit“ erfasst wurden. Bei Placebo und patientenindividueller antiepileptischer Basistherapie waren zwei von insgesamt vier Fällen des UE Feindseligkeit/Aggression dem Begriff „Reizbarkeit“ zuzuordnen. Die Inzidenzen für alle weiteren einzelnen Begriffe lagen bei Perampanel und patientenindividueller antiepileptischer Basistherapie oder Placebo und patientenindividueller antiepileptischer Basistherapie bei maximal 2 Patienten. Bis auf einen Fall von unfallbedingtem Ertrinken beim Angeln, welcher unter Perampanel und einer patientenindividuellen antiepileptischen Basistherapie auftrat und dem breiten MedDRA SMQ für Feindseligkeit/Aggression zugeordnet wird, fanden sich keine UE Feindseligkeit/Aggression unter den SUE. Unter Perampanel und einer patientenindividuellen antiepileptischen Basistherapie gab es drei Studienabbrüche und einen Studienabbruch unter Placebo und einer patientenindividuellen antiepileptischen Basistherapie, bei denen in der Begründung unter anderen ein UE Feindseligkeit/Aggression in engerem oder breiterem MedDRA SMQ aufgeführt wurde. Alle Fälle von UE Feindseligkeit/Aggression, ausgenommen der Fall von unfallbedingtem Ertrinken, waren von vorübergehender Natur und lösten sich nach Dosisreduktion oder spätestens der Beendigung der Behandlung auf.</p> <p>Die interne Validität ist, wie in Modul 4 des Dossiers dargestellt, gegeben. Die externe Validität wird durch das Studiendesign der Studien 332 mit den für die Zielpopulation repräsentativ gefassten Einschlusskriterien gewährleistet,</p>	<p>davon auszugehen ist, dass weitere Therapieversuche ohne Effekt bleiben, noch wird empfohlen, auf weitere Therapieversuche zu verzichten. Eine patientenindividuelle Therapieoptimierung kann beispielsweise durch einen Wechsel auf eine andere antiepileptische Therapie oder durch die Zugabe eines weiteren Antiepileptikums erfolgen. Auch aus diesem Grund kann der Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers nicht gefolgt werden, dass Patienten mit zwei Vortherapien keine weitere Therapieoptimierung angeboten wird.</p> <p>Somit erhielten die Patienten im Kontrollarm der Studie keine patientenindividuelle Zusatztherapie nach</p>
--	--

<p>die dem klinischen Alltag in Deutschland entsprechen. Damit ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den klinischen Alltag begründet (Eisai GmbH 2017b).</p>	<p>Wahl des Arztes mit einem der in der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgelegten Wirkstoffe. Des Weiteren geht aus den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers nicht hervor, dass die Patienten für eine Therapieoptimierung unter Verwendung einer der fünf genannten Wirkstoffe nicht mehr infrage gekommen wären. Sollten Patienten in die Studie eingeschlossen gewesen sein, die mit den Wirkstoffen Lamotrigin, Levetiracetam, Valproinsäure, Topiramate und Clobazam nicht ausreichend therapiert werden konnten, so lässt sich dieses Patientenkollektiv im Nachhinein nicht identifizieren. Demzufolge liegen keine relevanten Daten von Perampanel im</p>
--	---

	<p>Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, die zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden können.</p>
<p>4. Bedeutung der Reduktion der Anfallshäufigkeit und der Anfallsfreiheit für den Patienten</p> <p>Das primäre Ziel der Therapie von Epilepsiepatienten ist Anfallsfreiheit bei guter Verträglichkeit der Medikamente (Elger und Berkenfeld 2017). Wenn dies nicht erreicht werden kann, wird eine relevante Reduktion der Anfallshäufigkeit bei möglichst geringen Nebenwirkungen und Einschränkungen des täglichen Lebens angestrebt (French und Faught 2009; Kwan et al. 2010).</p> <p>Es gibt umfassende 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; Lang und Hamer 2014; Sperling 2004; Wiebe 2006). Daher ist das Erreichen von Anfallsfreiheit, zumindest aber eine relevante Reduktion der Häufigkeit schwerer Anfälle, v.a. generalisiert tonisch-klonischer Anfälle (GTKA) für Patienten von elementarer Bedeutung.</p> <p>GTKA sind die gefährlichste Form epileptischer Anfälle. Sie sind immer von Bewusstseinsverlust und Amnesie für das Anfallsereignis begleitet und treten ohne Vorboten auf. Die Patienten stürzen abrupt und mit großer Heftigkeit unkontrolliert zu Boden, so dass ein erhebliches Risiko für Verletzungen besteht (Lang und Hamer 2014; Rating 2014). Durch die plötzliche, gewaltige Muskelkontraktion während des Anfalls kann es beispielsweise zur Verletzung der Wirbelkörper in Höhe der unteren Brustwirbelsäule und oberen Lendenwirbelsäule kommen. Auch Schulterluxationen und Unterkieferfrakturen werden beobachtet (Hacke 2010). Semiologisch sind primär und sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle nicht zu unterscheiden (DGN 2012).</p> <p>Anfallsbedingte Morbidität und Mortalität</p> <p>Epilepsiepatienten haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Verletzungs- und Erkrankungsrisiko, erhöhtes Risiko für (Auto-) Unfälle, Knochenbrüche, Kopfverletzungen und Verbrennungen (Nei und Bagla 2007). Übereinstimmend zeigen Studiendaten eine Korrelation des Auftretens von GTKA mit der Häufigkeit von Verletzungen</p>	

(Beghi et al. 2002; Buck et al. 1997; Friedman und Giliam 2010; Lawn et al. 2004; Neufeld et al. 1999). Ein Beispiel: Buck et al. dokumentierten anfallsbedingte Kopfverletzungen bei 24 % der untersuchten nicht anfallsfreien Patienten innerhalb eines Jahres (Buck et al. 1997).

Neben den unmittelbaren gesundheitsbezogenen Gefahren ist eine unkontrollierte Epilepsie mit negativen Konsequenzen im psychosozialen Bereich verbunden. Einschränkungen in Mobilität und Berufswahl, möglicher Verlust des Arbeitsplatzes sowie ein hohes Maß an sozialer Stigmatisierung führen zu einer erheblichen Minderung der Lebensqualität (Fetscher 2007; Jacoby 2008; Jacoby et al. 2009).

Zu berücksichtigen ist auch, dass unter therapierefraktären Patienten die Rate komorbider Depression zwischen 20 und 55 % liegt (Gilliam 2002).

Insgesamt ist die Mortalitätsrate (bedingt durch Unfälle, Suizid und SUDEP) bei Epilepsie verglichen mit der Normalbevölkerung um das Zwei- bis Dreifache erhöht (Forsgren et al. 2005).

In einer Literaturanalyse von Barraclough (Barraclough 1987) wurde dargelegt, dass Patienten mit Epilepsie ein höheres Risiko für Suizid haben als die Allgemeinbevölkerung. Das Risiko scheint mit hoher Anfallsfrequenz und AED Polytherapie zu steigen (Nilsson et al. 2002).

Das Auftreten von GTKA ist der größte Risikofaktor für SUDEP (Ryvlin et al. 2011; Ryvlin et al. 2013). Bei ≥ 3 GTKA pro Jahr ist das Risiko 15-fach erhöht (Hesdorffer et al. 2011; Hesdorffer et al. 2012). Die einzige Evidenz-basierte Empfehlung zur Prävention des SUDEP ist aktuell eine effiziente medikamentöse Anfallskontrolle (Ryvlin et al. 2011). Auch weitere Ziele der klinischen Versorgung, nämlich die Verhinderung von Verletzungen sowie die Vermeidung von Einbußen bei der Lebensqualität, sind durch eine bessere Anfallskontrolle zu erreichen.

Therapeutischer Bedarf bei pharmakoresistenten Patienten

Eine neue wirksame medikamentöse Anfallskontrolle ist insbesondere für die Patienten von hoher Relevanz, die unter pGTKA leiden und unzureichend auf die bisherigen Therapien ansprechen (Eisai GmbH 2017a; IQWiG 2018). Wenn nach adäquaten Behandlungsversuchen mit zwei vertragenen, geeigneten und angemessen angewendeten AEDs keine anhaltende Anfallsfreiheit erreicht wird, werden diese Patienten als pharmakoresistent bezeichnet (Elger und Berkenfeld 2017). Die deutsche Leitlinie besagt, dass bei diesen anscheinend pharmakoresistenten Patienten durch den Einsatz weiterer (moderner) Antikonvulsiva noch eine 10–15 %-ige Chance besteht, zumindest passagere

Anfallsfreiheit zu erreichen (Elger und Berkenfeld 2017).

Wie in Modul 3 des Dossiers ausgeführt, leiden 9,3-19 % der Epilepsiepatienten ab 12 Jahren, also 4.243–11.558 Patienten unter pharmakoresistenter generalisierter Epilepsie in Deutschland (Giussani et al. 2016; Kwan und Brodie 2000; Picot et al. 2008) und sind aus o.g. Gründen auf neue Antikonvulsiva zur Anfallskontrolle angewiesen.

In diesem Zusammenhang sind die Ergebnisse der Studie 332 zu pGTKA bei Patienten mit IGE von besonderer Bedeutung. In die Studie eingeschlossene Patienten waren zu Baseline bereits über 15 Jahre erkrankt und hatten im Median 2,5 Anfälle pro Monat (French et al. 2015). Für 64,2 % der Patienten, die 8 mg/Tag Perampanel und eine patientenindividuelle antiepileptische Basistherapie nach Wahl des Arztes erhielten, reduzierte sich die Anzahl der pGTKA in der 13-wöchigen Erhaltungsphase um mindestens 50 % (siehe Tabelle 3). Dies war im Vergleich der Fall für 39,5 % der Patienten, die Placebo und eine patientenindividuelle antiepileptische Basistherapie nach Wahl des Arztes erhielten. 30,9 % der Patienten blieben unter Perampanel anfallsfrei für pGTKA während der Erhaltungsphase (vs. 12,3 % unter Placebo und einer patientenindividuellen antiepileptischen Basistherapie nach Wahl des Arztes).

Für die oben dargestellten Zusammenhänge zwischen generalisiert tonisch-klonischen Anfällen und Mortalität / Morbidität bei Epilepsie ist es unerheblich, ob sich die generalisiert tonisch-klonischen Anfälle als pGTKA auf Basis einer IGE oder als sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle (sGTKA) bei fokaler Epilepsie darstellen. Auch die Anfallshäufigkeit für sGTKA konnte unter Perampanel bei Patienten mit fokaler Epilepsie relevant reduziert werden, wie im Nutzendossier zu fokalen Anfällen anhand der gepoolten Analyse der Studien 304, 305 und 306 gezeigt wurde (Eisai GmbH 2014). Die Patienten litten unter unkontrollierten Anfällen trotz der Behandlung mit 2 AEDs und mehr in den vergangenen zwei Jahren (Steinhoff et al. 2013). 60,5 % der Patienten erfuhren mit 8 mg/Tag Perampanel und einer patientenindividuellen antiepileptischen Basistherapie nach Wahl des Arztes (gegenüber 37 % unter Placebo und einer patientenindividuellen antiepileptischen Basistherapie nach Wahl des Arztes) eine mindestens 50-prozentige Reduktion der Häufigkeit von sGTKA in der 13-wöchigen Erhaltungsphase (Steinhoff et al. 2013). 28,9 % der Patienten mit 8 mg/Tag Perampanel wurde sogar anfallsfrei vs. 14,2 % unter Placebo (O'Brien et al. 2015).

Tabelle 3: Ergebnisse für die Responder-Rate und Anfallsfreiheitsrate bei pGTKA in Studie 332 und sGTKA in den Studien 304, 305 und 306 (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage um ≥ 50 % (in 13-wöchiger Erhaltungs-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie 332	Anzahl Patienten	Responder-Rate pGTKA (%)	Anfallsfreiheitsrate pGTKA (%)
Perampanel 8 mg/Tag und Basismedikation	81	64,2	30,9
Placebo und Basismedikation	81	39,5	12,3
Gepoolte Studien 304 / 305 / 306	Anzahl Patienten	Responder-Rate sGTKA (%)	Anfallsfreiheitsrate sGTKA (%)
Perampanel 8 mg/Tag und Basismedikation	157	60,5	28,9
Placebo und Basismedikation	173	37,0	14,2
Abk.: pGTKA = primär generalisierte tonisch klonische Anfälle, RCT: randomisierte kontrollierte Studie; sGTKA = sekundär generalisierte tonisch klonische Anfälle			
Quellen: (French et al. 2015; O'Brien et al. 2015; Steinhoff et al. 2013)			
Zusammenfassend ist die Bedeutung von Anfallsfreiheit und Reduktion der Anfallshäufigkeit für Patienten mit nicht ausreichend kontrollierten generalisierten tonisch-klonischen Anfällen hervorzuheben. Perampanel brachte für fast zwei Drittel der Patienten eine relevante Reduktion der Anfallshäufigkeit und für mehr als ein Viertel sogar die Anfallsfreiheit für GTKA. Mit der Vermeidung von schweren Anfällen durch Perampanel können die Gefahr schwerer Verletzungen und das Mortalitätsrisiko gesenkt und die Lebensqualität der Patienten gesteigert werden.			
5. Supportive Daten zur Langzeitanwendung von Perampanel			
Bei einer chronischen Erkrankung wie Epilepsie, die einer dauerhaften und somit auch dauerhaft wirksamen und verträglichen medikamentösen Therapie bedarf, ist die Betrachtung längerfristiger Therapieeffekte von besonderer Bedeutung.			
In diesem Sinne, und insbesondere auch angesichts der Schwere der Anfallsform pGTKA und der Begrenztheit alternativer therapeutischer Optionen, liefern die Ergebnisse der offenen Verlängerungsphase der Phase III Studie 332 zu Perampanel bei Patienten mit refraktären pGTKA auf Basis einer IGE wichtige Informationen zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens des Medikaments in dieser neuen Indikation.			

Die offene Verlängerungsphase, die sich der 17-wöchigen doppelblinden Studienphase anschloss, betrachtete Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Perampanel über einen Zeitraum von bis zu 142 Wochen (Wechsler et al. 2017).

Patienten, die die doppelblinde Studienphase beendet hatten und in dieser auf Perampanel oder Placebo randomisiert worden waren, hatten die Option, in die offene Verlängerungsphase überzugehen, und in dieser entweder erstmalig Perampanel (vorheriger Placebo-Arm) oder weiterhin Perampanel (vorher in einer Maximaldosis von bis zu 8 mg/Tag) zu erhalten, in der offenen Verlängerung nun in einer Maximaldosis von bis zu 12 mg/Tag.

Das Studiendesign der offenen Verlängerung war wie folgt: in Teil A wurden zunächst die Patienten, die zuvor Placebo erhalten hatten, in 6 Wochen verblindet auf Perampanel eingestellt. Danach erfolgte eine 32-wöchige Erhaltungsphase, in der Perampanel bis zu einer Maximaldosis von 12 mg/Tag gegeben wurde. Teil B beinhaltete eine weitere bis zu 104-wöchige Erhaltungsphase, gefolgt von einer 4-wöchigen Nachbeobachtungsphase. Die Nachbeobachtungsphase wurde von allen Patienten absolviert, die in die offene Verlängerungsstudie eingeschlossen worden waren. Die offene Verlängerungsstudie wurde beendet, sobald Perampanel im betreffenden Land zugelassen und eingeführt war.

Folgende Wirksamkeitsparameter wurden erhoben:

- Mediane prozentuale Reduktion der Anfallsfrequenz pro 28 Tage für pGTKA im Vergleich zur Baseline der doppelblinden Studienphase bzw. des Zeitraums vor Eindosierung von Perampanel (bei vormals auf Placebo randomisierte Patienten)
- 50 %-Responder-Rate (Anteil von Patienten mit einer mind. 50%-igen Reduktion der Anfallsfrequenz) für pGTKA im Vergleich zur Baseline der doppelblinden Studienphase bzw. des Zeitraums vor Eindosierung von Perampanel
- Anfallsfreiheit für pGTKA

Sicherheit und Verträglichkeit wurden über die Erfassung von während der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignissen (TEAEs, treatment emergent adverse events) bewertet.

138 Patienten wurden in die offene Verlängerungsstudie eingeschlossen, davon 70 (72 hatten die doppelblinde Studienphase beendet) aus der vorherigen Placebo-Gruppe und alle 68 Patienten, die bereits in der doppelblinden Phase Perampanel erhalten hatten. Eine Übergangsquote von 97 % aus dem Placebo-Arm bzw. 100 % aus dem Verum-Arm unterstützt die plausibel getroffene Annahme, dass die Patienten und Prüfärzte der Studie 332 nach im

Mittel 16,8 Jahren seit Diagnose keine sinnvolle Alternative zur Therapie mit Perampanel mehr sahen, und sich am Ende der doppelblinden Studienphase und ohne einen zu diesem Zeitpunkt vorliegenden positiven Wirksamkeitsnachweis in der Indikation pGTKA für eine erstmalige Behandlung bzw. Weiterführung der Therapie mit der Testsubstanz Perampanel entschieden.

Im Verlauf der offenen Verlängerung von bis zu 142 Wochen brachen 60 Patienten (43,5 %) die Behandlung mit Perampanel ab. Unzureichende Wirksamkeit wurde bei nur 7 Patienten als primärer Abbruchgrund angegeben, unerwünschte Ereignisse bei 12 Patienten.

Zu den Wirksamkeitsergebnissen (Wechsler et al. 2017):

Am Ende der verblindeten 6-wöchigen Konversionsphase erreichten die Ergebnisse der vorherigen Placebo-Patienten die Ergebnisse der bereits in der doppelblinden Phase mit Perampanel behandelten Patienten, mit Responder-Raten von 74,3 bzw. 75 % im Vergleich zur Baseline. Im weiteren Verlauf zeigte sich sowohl die mediane Reduktion der Anfallsfrequenz als auch die Responder-Rate für pGTKA bis zu 2 Jahre stabil.

Bezogen auf den wichtigsten Parameter Anfallsfreiheit für pGTKA wurden unter Behandlung mit Perampanel 25,7 % der Patienten der vorherigen Placebo-Gruppe und 33,8 % der bereits in der doppelblinden Phase mit Perampanel behandelten Patienten für mindestens 12 Monate anfallsfrei, und entsprachen hiermit den ILAE-Kriterien für ein Therapieansprechen im Sinne anhaltender Anfallsfreiheit (höchstmögliche Outcome-Kategorie 1) (Kwan et al. 2010). Dabei wurden, obwohl möglich, in der anfallsfreien Zeit nur selten und nur geringfügige Änderungen der Begleitmedikation vorgenommen, sowohl im Sinne der Initiierung wie auch der Beendigung begleitender antiepileptischer Therapien: bei insgesamt 6 anfallsfreien Patienten wurden weitere AEDs hinzudosiert, bei 5 Patienten wurden begleitende AEDs aus der Therapie entfernt.

Von den bereits in der doppelblinden Phase mit Perampanel behandelten und in der Erhaltungsphase anfallsfreien Patienten blieben 64,0% für mindestens 12 Monate innerhalb der Open-Label Extension anfallsfrei (Eisai GmbH 2018b). Von den Patienten, die in der doppelblinden Erhaltungsphase unter einer Maximaldosis von 8 mg Perampanel nicht anfallsfrei wurden, erreichten in der offenen Verlängerung mit einer auf 12 mg erweiterten Dosisobergrenze 16,3 % der Patienten eine durchgängige mindestens 12monatige Anfallsfreiheit (Eisai GmbH 2018b). Weiterhin wurde mit 18,3 % ein zusätzlicher relevanter Anteil von Patienten, die in der doppelblinden Erhaltungsphase unter Placebo weiterhin Anfälle erlitten hatten, nach Aufdosierung von Perampanel im Rahmen der offenen Verlängerungsphase

erstmalig für einen mindestens 12 monatigen Zeitraum anfallsfrei (Eisai GmbH 2018b).

Insgesamt belegen die Ergebnisse, dass Perampanel bei einem relevanten Anteil von Patienten früh nach Therapiebeginn und anhaltend zu Anfallsfreiheit für pGTKA führen kann. Die in der offenen Verlängerungsphase erreichten Anfallsfreiheitsraten sind beeindruckend hoch, insbesondere vor dem Hintergrund der zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bestehenden Anfallssituation: als Einschlusskriterium war definiert, dass die Patienten innerhalb von 8 Wochen vor Randomisierung mindestens 3 pGTKA erlitten haben mussten, resultierend in einer medianen Anfallsfrequenz für pGTKA pro 28 Tage von 2,5 für Patienten des späteren Placebo- bzw. 2,6 für Patienten des späteren Perampanel-Arms (French et al. 2015).

Auch jenseits des Outcomes Anfallsfreiheit zeichnen die Ergebnisse der Responder-Analysen der offenen Verlängerungsstudie ein positives Bild. Innerhalb der doppelblinden Studienphase erreichten 64,2 % der Patienten unter Perampanel erstmals ein Therapieansprechen im Sinne einer mindestens 50%-igen Reduktion der Anfallsfrequenz für pGTKA. Von den Patienten mit einer 50%-igen Reduktion der Anfallsfrequenz, die darüber hinaus an der Open-Label Extension teilnahmen, blieb bei 97,9 % der Patienten die Wirkung durchgängig über den Verlauf von mindestens 12 Monaten erhalten (Eisai GmbH 2018b). Von den Patienten, die in der doppelblinden Erhaltungsphase unter einer Maximaldosis von 8 mg Perampanel kein Ansprechen im Sinne einer mindestens 50%-igen Reduktion der Frequenz von pGTKA gezeigt hatten, erreichten in der offenen Verlängerung mit einer auf 12 mg erweiterten Dosisobergrenze 28,6 % der Patienten eine durchgängige mindestens 12-monatige Response (Eisai GmbH 2018b). Weiterhin zeigte mit 48,8 % ein zusätzlicher relevanter Anteil von Patienten, der in der doppelblinden Erhaltungsphase unter Placebo keine relevante Veränderung der Anfallsfrequenz gezeigt hatten, nach Aufdosierung von Perampanel im Rahmen der offenen Verlängerungsphase erstmalig und für mindestens 12 Monate ein Therapieansprechen (Eisai GmbH 2018b).

Eine ergänzende Analyse zum positiven Therapieansprechen unter Perampanel auf Basis der Studie 332 ist in Anhang 1 beschrieben.

Sicherheit und Verträglichkeit im Rahmen der offenen Verlängerungsstudie (Wechsler et al. 2017):

Neben der Betrachtung von Wirksamkeitsaspekten zielte die Verlängerung der Studie 332 darauf ab, die längerfristige Sicherheit und Verträglichkeit von Perampanel zu bewerten.

Im Verlauf von bis zu 142 Wochen wurden für 120 Patienten (87,0 %) TEAEs dokumentiert. Am häufigsten (bei ≥ 5 %

<p>Patienten) waren Schwindelgefühl, Infektionen der oberen Atemwege, Reizbarkeit, Kopfschmerz, Somnolenz und Nasopharyngitis. Zwanzig Patienten (14,5 %) hatten schwere TEAEs, 18 (13,0 %) schwerwiegende TEAEs, und 13 (9,4 %) zum Therapieabbruch führende unerwünschte Ereignisse. In der Verlängerungsstudie ereignete sich unter Perampanel-Exposition ein Todesfall. Dieser wurde als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend gewertet, als Todesursache wurde akute Pankreatitis angegeben. Bei mindestens 2 Patienten aufgetretene, zum Therapieabbruch führende TEAEs waren Schwindelgefühl [n=3 (2.2 %)] und Suizidversuch [n=2 (1.4 %)]. Diese Ereignisse traten unter Perampanel in täglicher Einmalgabe von 8 der 12 mg auf. Acht Patienten hatten mit Suizidalität in Zusammenhang stehende TEAEs während Perampanel-Exposition, einschließlich Suizidgedanken [n=5 (3.6 %)], Suizidversuch [n=2 (1.4 %)], und selbstverletzendem Verhalten [n=1 (0.7 %)]. Von diesen Patienten wiesen drei Patienten in der Vorgeschichte psychiatrische Störungen auf, einschließlich Angst (n=2), bipolare Störung (n=1), Depression (n=2) und Insomnie (n=1). Es gab keine klinisch relevanten mittleren Veränderungen in hämatologischen Parametern, Laborwerten oder Vitalzeichen.</p> <p>Suizidgedanken und suizidales Verhalten wurden unter der Therapie mit verschiedenen AEDs unterschiedlicher Indikationen berichtet, wobei hier verschiedene Faktoren (Epilepsieerkrankung an sich, psychiatrische Begleiterkrankungen sowie die Therapie mit AEDs) zusammenwirken können. Das Suizid-Risiko scheint mit hoher Anfallsfrequenz und AED Polytherapie zu steigen (Nilsson et al., 2002). Eine gepoolte Analyse randomisierter kontrollierter klinischer Studien von AEDs zeigte ebenfalls eine Erhöhung des Risikos für Suizidgedanken und suizidales Verhalten im Vergleich zu Placebo (OR=1,8) (FDA 2008).</p> <p>Insgesamt zeigte sich das Verträglichkeitsprofil in dieser offenen Verlängerungsstudie konsistent zu dem bekannten Sicherheitsprofil von Perampanel (Eisai Europe Limited 2017) und den Ergebnissen der doppelblinden Studienphase (French et al. 2015).</p>	
<p>6. Erläuterungen zur Methodik zum Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel und Vereinbarkeit mit der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Wie in der Einleitung bereits festgestellt, ist die Studie 332 aus Sicht von Eisai entgegen der Einschätzung des IQWiG geeignet, den Zusatznutzen von Perampanel im Anwendungsgebiet Zusatztherapie bei pGTKA bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit IGE nachzuweisen. Die Studienpopulation der Studie 332 umfasst Patienten, für die bereits eine Pharmakoresistenz vorliegt. Die Herleitung des Zusatznutzens für diese Patienten ist vereinbar mit der vom</p>	<p>Eine patientenindividuelle Zusatztherapie mit Lamotrigin, Levetiracetam, Valproinsäure, Topiramaten oder Clobazam ist nur für</p>

<p>G-BA bestimmten ZVT.</p> <p>Der G-BA hat folgende ZVT für Perampanel im Anwendungsgebiet Zusatztherapie bei pGTKA bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit IGE festgelegt:</p> <p><i>Eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz / Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe:</i></p> <p><i>Lamotrigin (LGT), Levetiracetam (LEV), Valproinsäure (VPA), Topiramamat (TPM), Clobazam (CLB)</i></p> <p><i>Die Therapie soll nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaiger einhergehender Nebenwirkungen erfolgen.</i></p> <p><i>Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.</i></p> <p>Grundsätzlich legt der G-BA damit eine patientenindividuelle antiepileptische Therapie nach Wahl des Arztes fest. Er unterscheidet darüber hinaus zwischen Patienten, bei denen noch keine Pharmakoresistenz bzw. Unverträglichkeit und Kontraindikationen vorliegen und Patienten, bei denen diese Kriterien bereits erfüllt sind. Für Patienten, bei denen noch keine Pharmakoresistenz / Unverträglichkeit und Kontraindikationen vorliegen, stellen die patientenindividuelle antiepileptische Therapie nach Wahl des Arztes unter Berücksichtigung der Wirkstoffe LGT, LEV, VPA, TPM, CLB die ZVT dar.</p> <p>Für Patienten, bei denen bereits eine Pharmakoresistenz vorliegt oder für die die Wirkstoffe der ZVT unverträglich oder kontraindiziert sind, ist die ZVT implizit definiert. Für diese Patienten ist ebenfalls eine patientenindividuelle antiepileptische Therapie nach Wahl des Arztes als ZVT anzusehen, dabei sind jedoch keine spezifischen Wirkstoffe zu berücksichtigen, da der G-BA keine aktiven pharmakologischen oder nicht-pharmakologischen Maßnahmen für diese Patientengruppe zur Konkretisierung der ZVT bestimmt hat.</p> <p>Im Anbetracht dieser Situation ist die von Eisai im Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogene Herleitung eine sachgerechte Umsetzung der ZVT und ermöglicht einen zweckmäßigen Vergleich zum Therapiestandard für Patienten, bei denen eine Pharmakoresistenz vorliegt. Dies ergibt sich aus der Übereinstimmung zwischen der in der Versorgungsrealität erwarteten Zielpopulation und der Studienpopulation für Perampanel in der</p>	<p>jene Patienten nicht mehr angezeigt, die auf die genannten fünf Wirkstoffe entweder nicht ausreichend angesprochen haben (Pharmakoresistenz) oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber diesen Wirkstoffen besteht. Das bedeutet, dass ein Verzicht auf eine weitere Zusatztherapie nur für jene Patienten akzeptabel ist, für die aus den oben genannten Gründen die Wirkstoffe Lamotrigin, Levetiracetam, Valproinsäure, Topiramamat und Clobazam nicht mehr infrage kommen.</p> <p>Bei unzureichendem Ansprechen, Unverträglichkeit oder Kontraindikation auf einen dieser fünf Wirkstoffe ist eine Zusatztherapie lediglich mit diesem Wirkstoff nicht möglich. Zur Klarstellung dieses</p>
--	---

<p>Studie 332, den Kriterien der ILAE für das Vorliegen von Pharmakoresistenz (Kwan et al. 2010) und der Zweckmäßigkeit der Betrachtung des Zusatzeffekts eines neuen Wirkstoffs zu einer wirksamen, aber nicht ausreichend wirksamen Basistherapie bei Patienten, bei denen eine Pharmakoresistenz vorliegt.</p> <p><u>Übereinstimmung von Zielpopulation mit der Studienpopulation</u></p> <p>Wie bereits im Dossier ausgeführt, entspricht diese Gruppe der überwiegenden Mehrheit der Patientenpopulation gemäß Zulassung. Denn in der klinischen Praxis wird ein neues AED erst spät im Behandlungszyklus eingesetzt, d.h. nach weitgehender Ausschöpfung anderer medikamentöser Alternativen. Trotz der Zulassung als Zusatztherapie bei pGTKA bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit IGE wird daher auch Perampanel in der Praxis in den ersten Jahren, auch nach dem erst kürzlich erfolgten erneuten Markteintritt, nach wie vor erst spät in der Therapiekaskade zum Einsatz kommen. Zum einen wird Perampanel aller Wahrscheinlichkeit nach bevorzugt in der Population von Patienten mit refraktärer Epilepsie eingesetzt werden, und zum anderen sind die meisten Wirkstoffe mit vergleichbarem Anwendungsgebiet, die darüber hinaus auch ausreichende Evidenz aufweisen, bei Patienten mit einer längerjährigen Krankheitsgeschichte üblicherweise bereits in der Monotherapie oder Kombinationstherapie angewendet worden (Elger und Berkenfeld 2017; NICE 2012, 2014). Dies zeigen sowohl die insgesamt langsame Marktdurchdringung und die niedrigen Versorgungsanteile der zuletzt in Deutschland eingeführten AEDs (Groth et al. 2017) als auch longitudinale Rezeptdaten aus Deutschland, die den Einsatz von Perampanel für die Behandlung von fokalen Anfällen im ersten Jahr nach Markteinführung in 2012 darstellen (IMS Health 2013). Es ist eine valide Annahme, dass in der Versorgungsrealität eine Kombinationstherapie vorwiegend bei pharmakoresistenten Patienten eingesetzt wird. Diese Patientenpopulation wird durch die Studienpopulation der Studie 332 in einer geeigneten Weise abgedeckt. Denn für die überwiegende Mehrheit der Patienten aus Studie 332 liegt Pharmakoresistenz vor, wie sie durch die ILAE (Kwan et al. 2010) definiert wurde, oder kann als sicher vorliegend für die weiteren angenommen werden. Die Definition von Pharmakoresistenz gemäß ILAE lautet wie folgt:</p> <p><i>Drug resistant epilepsy may be defined as failure of adequate trials of two tolerated and appropriately chosen and used AED schedules (whether as monotherapies or in combination) to achieve sustained seizure freedom.</i></p> <p>Dementsprechend gilt ein Patient als pharmakoresistent, wenn er auf zwei AEDs – welche auch andere Wirkstoffe, als die vom G-BA in der ZVT Festlegung angeführten enthalten können – keine anhaltende Anfallsfreiheit erreicht hat. Damit ist eine Annahme des IQWiG, die dazu geführt hat, dass die Ergebnisse der Studie 332 nicht weiter betrachtet wurden, nicht sachgerecht (IQWiG 2018):</p>	<p>Sachverhaltes erfolgte eine redaktionelle Anpassung der Formulierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>
---	--

„Eine Dokumentation der Pharmakoresistenz, etwa anhand der Kriterien der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE), wie vom G-BA 2014 angemerkt, findet im Dossier des pU nicht statt“

Der Ansicht des IQWiG, dass keine Pharmakoresistenz vorliegt, wird nicht gefolgt. Eine entsprechende Dokumentation findet sich zwar nicht, wie korrekt angemerkt, in den Ein- und Ausschlusskriterien, aber die Anzahl der Wirkstoffe in der Basistherapie bzw. die Dauer seit der Epilepsiediagnose sind geeignet, um nachzuweisen, dass die Patienten bereits mindestens zwei Wirkstoffe erhalten haben ohne eine anhaltende Anfallsfreiheit zu erlangen. Dass bei den Patienten von einer umfangreichen Medikationshistorie auszugehen ist, wird auch vom IQWiG bestätigt (IQWiG 2018):

„Die Zeit seit der Epilepsiediagnose betrug in den Behandlungsarmen im Mittel 16 (Perampanelgruppe) bzw. 19 Jahre (Vergleichsgruppe), mit Standardabweichungen von 11 bzw. 13 Jahren. Daher ist von einer zum Teil umfangreichen Medikationshistorie auszugehen.“

Der Begriff „umfangreich“ legt nahe, dass dabei mehr als zwei erfolglos eingesetzte Therapieoptionen eingesetzt wurden.

Nachweis der Pharmakoresistenz in der Studienpopulation

Bereits aus den AEDs zu Baseline allein lässt sich für den überwiegenden Teil der Patienten das Vorliegen einer Pharmakoresistenz ableiten. Insgesamt waren 46,0 % der Patienten bei Studienbeginn auf einer Therapie, die bereits zwei aktive Substanzen enthielt und weitere 20,2 % der Patienten waren bei Studienbeginn auf einer Therapie, die drei aktive Substanzen beinhaltete. Lediglich bei 33,7 % der Patienten war die Therapie zu Studienbeginn eine Monotherapie. Für die Patienten, bei denen zu Studienbeginn eine Monotherapie vorlag, sollte die Zeit seit der Diagnosestellung plausibel und nachvollziehbar Aufschluss über das Vorliegen einer Pharmakoresistenz geben. In Studie 332 lag die mittlere Zeit seit Diagnosestellung für alle Patienten, die Perampanel und eine antiepileptische Basistherapie erhielten, bei 15,7 Jahren, und bei 18,6 Jahren für Patienten, die Placebo und eine antiepileptische Basistherapie erhielten. Für die Patienten, bei denen zu Studienbeginn eine Monotherapie vorlag, lag die mittlere Zeit seit Diagnosestellung entsprechend bei 15,6 und 14,7 Jahren (Eisai GmbH 2018b). Angesichts der langen mittleren Zeit seit der Diagnosestellung und der Schwere der pGTKA ist ganz offensichtlich davon auszugehen, dass es sich bei der Monotherapie zu Studienbeginn nicht mehr um die initiale Monotherapie handelt, auf welche die Patienten bei Diagnose eingestellt wurden. Eine Monotherapie kann auch das Ergebnis einer Therapievereinfachung nach erfolgloser

Da in der klinischen Studie 332 lediglich die medikamentöse Therapie zu Studienbeginn dokumentiert wurde, liegen keine Angaben (weder zu Art und Dauer noch zu Abbruchgründen) über vorangegangene Therapien der Patienten vor, sodass nicht beurteilt werden kann, ob die Patienten zu Studienbeginn pharmakoresistent waren.

Kombinationstherapie darstellen.

Zweckmäßigkeit der Betrachtung des Zusatzeffekts

Wie im Dossier bereits ausgeführt, ist für eine Patientenpopulation, bei der eine Pharmakoresistenz vorliegt, eine auf einen oder mehrere spezifische Wirkstoffe ausgelegte ZVT nicht zielführend, wohingegen eine Betrachtung des Zusatzeffekts, den ein neuer aktiver Wirkstoff zu einer wirksamen, aber nicht ausreichend wirksamen Basistherapie zeigt eine sinnvolle Umsetzung der ZVT ist:

„[...] Dieses patientenindividuelle Vorgehen entspricht national wie international dem gegenwärtigen allgemein anerkannten Behandlungsstandard, also dem „Standard of Care“ (Boon et al. 2008; Elger und Berkenfeld 2017; French et al. 2004; NICE 2012, 2014; SIGN 2003, 2005).

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

Somit wurde im Dossier, in Einklang mit der ZVT Bestimmung durch den G-BA, der Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel in der Zusatztherapie bei pGTKA bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit IGE anhand des Nachweises des Zusatzeffekts, den Perampanel als Zusatztherapie zu einer bereits bestehenden patientenindividuellen Basistherapie aus bis zu drei antiepileptischen Wirkstoffen zeigt, erbracht.

Dieser Ansatz folgt aus Sicht von Eisai auch den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE):

- Zum einen schlägt die DGfE in ihren „Empfehlungen für die Nutzenbewertung und den praktischen Einsatz neu zugelassener Antiepileptika (AED)“ vom Mai 2013 (DGfE 2013) vor, „für die Bewertung neu zugelassener AED

durch das IQWiG und den G-BA einen Zusatznutzen als belegt zu betrachten, wenn die Wirksamkeit an einer bislang pharmakoresistenten Gruppe von Patienten in adäquaten Studien nachgewiesen wurde (d. h. als das klinisch relevante und statistisch signifikante Ansprechen nach den Zulassungskriterien von > 50 % Anfallsreduktion). Dabei sollte es keine Rolle spielen, welche AED zuvor eingesetzt wurden, weil die Pharmakoresistenz unabhängig von den zuvor gegebenen AED besteht (Kwan et al. 2010).“

- Zum anderen konstatiert die DGfE im Rahmen ihrer Stellungnahme zur vorhergehenden Nutzenbewertung zu Perampanel (G-BA 2014b): „Insofern ist der Zusatznutzen einer neuen Substanz in der Epilepsitherapie aus Sicht der DGfE und DGN viel besser in einer sequentiellen Betrachtung zu definieren, die sich unabhängig von Vergleichssubstanzen auf die Situation bisher pharmakoresistenter Patienten beziehen sollte, d.h. wenn zwei anerkannte Substanzen im individuellen Fall adäquat eingesetzt wurden und nicht zu einer befriedigenden Anfallskontrolle geführt haben.“

Die Plausibilität der Umsetzung der ZVT und der Nachweisführung zum Zusatznutzen werden auch durch Ergebnisse aus der klinischen Praxis in der Behandlung langjährig pharmakoresistenter Patienten gestützt.

In einer viel beachteten englischen Studie, welche auch in den DGN-Leitlinien zitiert wird, wurde monozentrisch der Behandlungserfolg bei einer Gruppe therapierefraktärer Patienten, die in den Jahren 2002 bis 2004 durch eine Änderung der antiepileptischen Medikation (im Sinne einer Hinzugabe eines neuen AED oder den Austausch eines bestehenden gegen ein neues) behandelt worden waren, retrospektiv analysiert (Luciano und Shorvon 2007). Die Erkrankungsdauer betrug im Median 18 Jahre. Bei 33 von 155 in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten lag zu Baseline eine Epilepsie mit pGTKA vor. Die Patienten waren im Erkrankungsverlauf mit einer mittleren Anzahl von 5,8 AED vortherapiert worden. Diese Zahl bezieht sich auf Vortherapien bei 128 Patienten, bei denen die Anzahl von Vortherapien exakt bestimmt werden konnte. Für weitere 27 Patienten mit schwer refraktärer Epilepsie und multiplen Vortherapien konnte die Anzahl nicht genau bestimmt werden. Bei 155 Patienten erfolgten im Beobachtungszeitraum 265 Therapieänderungen, die ein erfahrener Epileptologe vornahm. Dies geschah unter Beachtung des klinischen Kontextes und der Vortherapien. Das Hauptergebnis der Studie war, dass auch in dieser Gruppe schwer behandelbarer Patienten neue Antiepileptika noch relativ häufig zu Anfallsfreiheit oder einer bedeutsamen Reduktion der Anfallshäufigkeit führten. 16 % der Patienten insgesamt konnten als anfallsfrei, weitere 21 % als Responder (Anfallsfrequenz um mindestens 50 % verringert) klassifiziert werden. Die Anfallsfreiheits- und Responder-Raten waren bei Patienten mit idiopathischer Ätiologie signifikant höher als bei Patienten mit symptomatischer oder kryptogener Genese, und betragen für Anfallsfreiheit 27 % (vs. 18 % bzw. 9 %) und für Therapieresponse 30 % (vs. 16 % bzw.

26 %).

Der Aspekt Wirkmechanismus und dessen Relevanz insbesondere bei refraktären Patienten kann auch bei pGTKA auf Basis einer IGE von Interesse sein. In 80 % der Fälle der Luciano und Shorvon-Studie wurden „neue“ im Sinne von „nach 1989“ eingeführte AEDs eingesetzt. Dabei erschien am häufigsten (in 101 Fällen) LEV, zu dieser Zeit ein relativ neues Medikament mit neuartigem Wirkmechanismus, als Mittel der Wahl. Auf klassische AEDs CBZ, VPA und PHT konnte nur noch in 36 Fällen, auf Natriumkanalblocker („alte“ und „neue“: LTG, OXC, CBZ und PHT) insgesamt nur 55 Mal zurückgegriffen werden.

Die Studie, in der mit etwa 21 % auch ein größerer Anteil von Patienten mit pGTKA eingeschlossen war, zeigt somit, dass bei einer Gruppe von langjährig refraktären Patienten die Therapiewahl des Arztes unter Beachtung des klinischen Kontextes und der Vortherapien zumeist auf ein „neues“ Medikament entfällt, und hierbei wiederum insbesondere auf ein solches mit neuem Wirkmechanismus.

Das Konzept der „rationalen Polytherapie“, verstanden als Versuch, in AED-Kombinationstherapien bevorzugt Medikamente mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Erreichung von idealerweise synergistischen Effekten einzusetzen (Brigo et al. 2013), hat in den vergangenen Jahren zunehmend Beachtung erfahren. Auch wenn die Erkenntnisse dabei im Wesentlichen auf tierexperimentellen Daten beruhen (wie Czuczwar und Borowicz 2002), wird auch hinsichtlich des klinischen Einsatzes in zahlreichen Quellen geschlussfolgert, dass die Kombination von AEDs auch bei Versagen der Erst- und Zweittherapie eine gute Chance auf Anfallsfreiheit bietet, sofern 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). Das Konzept der rationalen Polytherapie findet sich auch in konkrete Empfehlungen zur Behandlung umgesetzt, wobei betont wird, dass neben der Betrachtung potentiell positiver synergistischer Effekte vor allem auch das Gegenteil, nämlich pharmakodynamisch durch das Angreifen an derselben Zielstruktur begründete negative Interaktionen im Sinne einer erhöhten Wahrscheinlichkeit von Neurotoxizität z. B. unter Verwendung zweier Natriumkanalblocker zu beachten seien (St. Louis 2009). Auch gemäß DGfE-Empfehlungen sind für die Behandlung pharmakoresistenter Epilepsien insbesondere solche Substanzen geeignet, die sich im Wirkmechanismus von den zuvor verwendeten unterscheiden (DGfE 2013), woraus gefolgert werden kann, dass der Wirkmechanismus in der klinischen Praxis sowohl für die Bewertung der therapeutischen Sinnhaftigkeit des Einsatzes bei aufeinander folgend als auch gleichzeitig eingesetzten AEDs eine Rolle spielt. Medikamente mit neuem Wirkmechanismus stellen folglich auch für die Population von Patienten mit refraktären pGTKA bei IGE eine unverzichtbare Behandlungsalternative dar, und führen mit 27 % erfreulich häufig auch zu Anfallsfreiheit (Luciano und

Shorvon 2007).

Im Gegensatz zur beschriebenen Studie von Luciano und Shorvon, welche eine retrospektive Untersuchung zum Einsatz von zugelassenen Medikamenten darstellt, muss zur korrekten Bewertung möglicher alternativer Therapieoptionen und der sich anschließenden Frage, inwieweit ggf. andere AEDs bei den Patienten der Perampanel-Studie 332, wie bereits in früheren Stellungnahmen zu Perampanel ausgeführt, zum Einsatz hätten kommen können, auch eine weitere Komponente berücksichtigt werden, nämlich die individuelle Situation und Motivationslage der Studienteilnehmer: Die Patienten willigten in die Studienteilnahme ein, die neben der Chance auf den Erhalt eines (zum damaligen Zeitpunkt lediglich potentiell) wirksamen Medikaments auch die Möglichkeit beinhaltete, auf Placebo randomisiert und hiermit (zusätzlich zu ihrer patientenindividuellen antiepileptischen Basistherapie) über 17 Wochen behandelt zu werden, mit Aussicht auf Erhalt des Verums in der offenen Verlängerungsphase und mit der Möglichkeit, die Teilnahme an der Studie zu jedem Zeitpunkt ohne Angabe von Gründen beenden zu können. Gemäß eines Übersichtsartikels von Gaul et al. (Gaul et al. 2006) stellen gerade die Bedingungen „verblindetes Design“ und „Vorhandensein eines Placebo-Arms“ aus Patientensicht bedeutsame Barrieren für eine Studienteilnahme dar. Es erscheint plausibel, dass demgegenüber, und dies sollte insbesondere bei chronischen Erkrankungen wie Epilepsie der Fall sein, eine zwischen Arzt und Patient abgestimmte und wohl überlegte Entscheidung gefällt wird, ob der Patient an der Studie teilnehmen sollte und möchte. Eine Entscheidung zu Gunsten der Studie würde durch das Vorhandensein einer weiteren sinnvollen Therapieoption deutlich unwahrscheinlicher.

In der Zusammenschau ergibt sich, dass die Nachweise des Zusatznutzens, welche für Perampanel im neuen Anwendungsgebiet hinsichtlich einer Verbesserung der Anfallsfreiheit und Reduktion der Anfallsfrequenz von pGTKA im Dossier erbracht wurden, nicht in die Dossierbewertung des IQWiG eingeflossen sind. Dabei ist der Ansatz, den Eisai zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen hat, die Betrachtung des Zusatzeffekts, den die Gabe von Perampanel zu einer patientenindividuellen antiepileptischen Therapie nach Wahl des Arztes hat, wenn für diese Patienten eine Pharmakoresistenz und/oder Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt, sachgerecht und im Einklang mit der der ZVT Bestimmung des G-BA. Nach ILAE Kriterien liegt eine Pharmakoresistenz dann vor, wenn durch zwei Wirkstoffe keine anhaltende Anfallsfreiheit erreicht wurde. Die Patientenpopulation der Studie 332 erfüllt diese Kriterien, was sich schlüssig aus der Anzahl der Therapien zu Studienbeginn bzw. der sehr langen Zeit seit Diagnosestellung ergibt. Somit sind die im Dossier dargestellten Ergebnisse aus Sicht von Eisai vom G-BA bei der Festlegung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens zu berücksichtigen.

7. Fazit

Im Dossier für die Nutzenbewertung von Perampanel im neuen Anwendungsgebiet ist der Nachweis für einen Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT aus Sicht von Eisai erbracht worden. Die Vereinbarkeit der vorgelegten Studiendaten aus der randomisierten kontrollierten Studie 332 mit der vom G-BA bestimmten ZVT ist in dieser Stellungnahme ausführlich und nachvollziehbar begründet worden.

Der Zusatznutzen für Perampanel als Zusatztherapie bei pGTKA bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit IGE ist aufgrund der statistisch signifikanten und klinisch relevanten Reduktion der Anfallshäufigkeit bis hin zur Anfallsfreiheit, ohne dass die Verträglichkeit den Zusatznutzen gegenüber der ZVT schmälert, nachgewiesen.

Supportive Daten zur Langzeitanwendung von Perampanel im neuen Anwendungsgebiet, die bei einer chronischen Erkrankung wie Epilepsie von besonderer Bedeutung sind, bestätigen längerfristige Therapieeffekte, insbesondere auch für den wichtigsten Parameter Anfallsfreiheit für pGTKA, dieser gefährlichsten Anfallsform, die mit einer deutlich erhöhten Morbidität und Mortalität einhergeht.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite: 10 Zeilen: 10-14	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG kommentiert die von Eisai unter 3.1.2 „Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie“ im Dossier gemachten und literaturbelegten Angaben, wonach lediglich LEV, LTG und TPM als Wirkstoffe angesehen werden, für welche ein ausreichend ähnliches Anwendungsgebiet wie für Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, die im Rahmen von idiopathischer generalisierter Epilepsie auftreten, vorliegt und für die ausreichende klinische Evidenz aus inhaltlich vergleichbaren und von der Qualität her akzeptablen Studien verfügbar ist wie folgt:</p> <p>„Die Argumente des pU treffen nicht zu. Neben den 3 vom pU genannten Wirkstoffen hat der G-BA auch Clobazam und Valproinsäure als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Beide Wirkstoffe sind ohne Einschränkung im hier betrachteten Anwendungsgebiet zugelassen [...]. Dass für andere Wirkstoffe als Levetiracetam, Lamotrigin und Topiramamat nur unzureichende Evidenz vorliege, belegt der pU nicht, etwa mit einer systematischen Recherche.“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Die Aussage, dass „beide Wirkstoffe [sind] ohne Einschränkung im hier betrachteten Anwendungsgebiet zugelassen“ sind, ist zumindest missverständlich, wie nachfolgend weiter ausgeführt wird. Zudem belegt eine aktuelle systematische Registerrecherche (Eisai GmbH 2018a), die dieser Stellungnahme beigefügt ist, dass keine relevante Evidenz aus RCT weder für Valproinsäure/Valproat noch für Clobazam im neuen Anwendungsgebiet von Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, die im Rahmen von idiopathischer generalisierter Epilepsie auftreten, verfügbar ist.</p> <p>Valproinsäure/Valproat sollte auf Grund der erheblichen Einschränkung in der Anwendung durch die dem Wirkstoff innewohnende Teratogenität und das Fehlen einer modernen Evidenzbasis anhand von Endpunktstudien im</p>	Für die Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab

Stellungnehmer: Eisai

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anwendungsgebiet nicht als gleichrangige Therapieoption im Sinne der ZVT Bestimmung, wie LEV, LTG und TPM, verstanden werden.</p> <p>Bei Clobazam fehlt ebenfalls die Evidenzbasis anhand von Endpunktstudien im Anwendungsgebiet. Außerdem ist das Risiko der Abhängigkeitsentwicklung auch bei therapeutischer Dosierung so weit einschränkend, dass es nicht als gleichrangige Therapieoption im Sinne der ZVT gesehen werden sollte.</p> <p>Auch die vom G-BA durchgeführte Evidenzrecherche (Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V - Vorgang: 2017-12-01-D-325 Perampanel - Stand: Dezember 2017) weist unmissverständlich auf die unzureichende Evidenzlage für Clobazam hin, in dem die einzige benannte Studie von Aucamp (Aucamp 1985), die darin referenziert wird, als von sehr minderwertiger Qualität („very low quality“) charakterisiert ist.</p> <p>Schon in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Perampanel vom 6. November 2014 war darin für das Anwendungsgebiet Zusatz- bzw. Kombinationsbehandlung von epileptischen bzw. fokalen bzw. partiellen Anfällen (mit oder ohne Generalisierung) aufgrund unzureichender Evidenz festgestellt worden, dass Clobazam nicht ausdrücklich Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist (G-BA 2014a). Es stellt sich daher die Frage, auf welcher Grundlage die unveränderte Evidenzlage von Clobazam, die als nicht ausreichend betrachtet wurde, um den Wirkstoff im Anwendungsgebiet fokale bzw. partielle Anfälle in die ZVT einzuschließen, bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen als hinreichend betrachtet werden kann, um hier zu einer Berücksichtigung in der ZVT zu führen.</p> <p><u>Im Einzelnen:</u></p>	<p>12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie liegt Evidenz für die Wirkstoffe Lamotrigin, Levetiracetam, Valproinsäure, Topiramat und Clobazam vor. Eine Überlegenheit für einen dieser Wirkstoffe lässt sich anhand der Evidenz nicht ableiten.</p>

Stellungnehmer: Eisai

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Valproinsäure/Valproat:</p> <p>In Tabelle 2 des IQWiG Berichts werden in der Fußnote b folgende Feststellungen getroffen:</p> <p>„Valproinsäure kommt für die Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei weiblichen Jugendlichen ab 12 Jahren und Frauen im gebärfähigen Alter aufgrund der Teratogenität nicht regelhaft infrage. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen.“</p> <p>Diese Feststellungen gehen darauf zurück, dass bereits im November 2014 die European Medicines Agency (EMA) beschlossen hatte, die Warnungen bezüglich der Anwendung von Valproat enthaltenden Arzneimitteln bei Frauen und Mädchen zu verstärken (EMA/709243/2014) (EMA 2014):</p> <p>Diese Empfehlungen orientieren sich an einer Überprüfung neuerer Studien, in denen bei 30 % bis 40 % von Vorschulkindern, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, Entwicklungsprobleme beobachtet wurden. Dazu gehörten z. B. eine verzögerte Entwicklung des Geh- und Sprechvermögens, Gedächtnisprobleme, Sprachschwierigkeiten und geringere intellektuelle Fähigkeiten. Aus früheren Daten geht hervor, dass bei Kindern, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, auch ein höheres Risiko für Störungen des autistischen Spektrums (etwa 3-mal höher als in der allgemeinen Bevölkerung) sowie für Autismus im Kindesalter besteht (5-mal höher als in der allgemeinen Bevölkerung). Begrenzte Daten weisen darauf hin, dass Kinder nach Valproatexposition im Mutterleib mit höherer Wahrscheinlichkeit Symptome der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHD) entwickeln könnten. Darüber hinaus besteht bei Kindern nach Valproatexposition im Mutterleib ein Risiko von 11 % für Fehlbildungen bei der Geburt (wie z. B. Neuralrohrdefekte und Gaumenspalte) im Vergleich zu einem 2- bis 3%-igen Risiko bei Kindern in der allgemeinen Bevölkerung. Es wurden Maßnahmen empfohlen, welche die bessere Information der Frauen über diese Risiken zum Ziel hatte, um die Anwendung der Medikamente in der Schwangerschaft zu verringern und einen Therapiebeginn zu verhindern, sofern nicht andere Therapiealternativen</p>	<p>Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass Valproinsäure für die Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei weiblichen Jugendlichen ab 12 Jahren und Frauen im gebärfähigen Alter aufgrund der Teratogenität nicht regelhaft infrage kommt. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlu</p>

Stellungnehmer: Eisai

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unwirksam wären oder aufgrund von Nebenwirkungen nicht angewendet werden konnten.</p> <p>Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) folgte dieser Empfehlung mit der Veröffentlichung eines Rote Hand Briefes im Dezember 2014 (BfArM 2014).</p> <p>Weiter erließ das BfArM im April 2017 basierend auf den Empfehlungen des Pharmacovigilance Risk Assessment Committees (PRAC) der EMA eine Anordnung zur Einführung einer Patientenkarte für Arzneimittel, die Valproat und verwandte Substanzen enthalten, zur Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II (BfArM 2017).</p> <p>Eine neuerliche Bewertung von Valproat wurde im März 2017 auf Ersuchen der französischen Arzneimittel-Agentur (ANSM) gem. Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EC eingeleitet, weil Bedenken bestanden, dass bislang ergriffene Maßnahmen nicht ausreichend wirksam waren. Die Empfehlung des PRAC von 9. Februar 2018 (EMA/67672/2018) empfiehlt neue weitere Einschränkungen, um eine Valproatexposition ungeborener Kinder im Mutterleib zu vermeiden.</p> <p>Die Deutsche Gesellschaft für Epileptologie hatte bereits 2006 in einer Stellungnahme auf erste Studien zum neuropsychologischen Outcome nach intrauteriner VPA-Exposition hingewiesen. Neuere Studien veranlassten die DGfE in einer weiteren Stellungnahme 2010 zu einer deutlichen Aussage gegen den Einsatz von VPA bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter mit idiopathisch generalisierter Epilepsie (Schmitz et al. 2010).</p> <p>Angesichts dieser Situation lediglich darauf zu verweisen, dass der Wirkstoff Valproinsäure/Valproat „ohne Einschränkung im hier betrachteten Anwendungsgebiet zugelassen“ sei, ist aus Sicht von Eisai zumindest missverständlich und auch nicht in Einklang mit der erwähnten Fußnote in Tabelle 2.</p>	<p>ng mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen.</p>

Stellungnehmer: Eisai

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Clobazam:</p> <p>Entsprechend der aktuellen Fachinformation von Clobazam (Sanofi 2017) ist: "Bei der Anwendung als Antikonvulsivum [ist] bei mehrmonatiger Gabe mit der Entwicklung von Toleranz zu rechnen" und weiterhin „Wie bei anderen Benzodiazepinen muss auch bei Frisium mit einem möglichen Nachlassen der antiepileptischen Wirksamkeit im Verlauf der Behandlung gerechnet werden.“</p> <p>Zusätzlich ist ein realistisches Risiko der Abhängigkeitsentwicklung zu berücksichtigen: „Wie bei anderen benzodiazepinhaltigen Arzneimitteln sollte eine fortgesetzte Anwendung nur bei zwingender Indikation und nach sorgfältiger Abwägung des therapeutischen Nutzens gegen das Risiko von Gewöhnung und Abhängigkeit erfolgen. Alle Benzodiazepine können zu physischer und psychischer Abhängigkeit führen, wobei das Risiko hierfür mit der Dosis und Behandlungsdauer steigt. Bereits bei täglicher Einnahme über wenige Wochen ist die Gefahr einer Abhängigkeitsentwicklung gegeben. Dies gilt nicht nur für den missbräuchlichen Gebrauch hoher Dosen, sondern auch für den therapeutischen Dosisbereich.“</p> <p>Diese Tatsachen spiegeln sich auch in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Elger und Berkenfeld 2017) wieder. Clobazam wird hier in die Gruppe der Benzodiazepine zur Akuttherapie sowie Medikamente für spezielle Indikationen eingeordnet.</p> <p>Wie schon oben zu Valproinsäure/Valproat festgestellt, ist es zumindest missverständlich, angesichts dieser Situation lediglich darauf zu verweisen, dass der Wirkstoff Clobazam „ohne Einschränkung im hier betrachteten Anwendungsgebiet zugelassen“ sei.</p> <p>Zudem ist die Bestimmung von Clobazam als ZVT aus Sicht von Eisai auf Grundlage der Kriterien nach Kapitel 5, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA, wonach „die zweckmäßige Vergleichstherapie [muss] eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V)</p>	

Stellungnehmer: Eisai

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>[muss], vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat“, nicht nachvollziehbar.</p> <p>Die beigefügte aktuelle systematische Registerrecherche belegt, dass keine relevante Evidenz aus RCT für Clobazam im neuen Anwendungsgebiet von Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, die im Rahmen von idiopathischer generalisierter Epilepsie auftreten, verfügbar ist.</p> <p>Darüber hinaus ist die bereits oben erwähnte Studie von Aucamp 1985 aufgrund ihrer mangelnden statistischen Aussagekraft (n=12 Patienten, davon wiederum nur 9 Patienten mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen), der unklaren Ätiologie sowie der Kürze der nur 9-wöchigen Cross-over Studie ungeeignet, die Bestimmung von Clobazam als ZVT zu begründen (Aucamp 1985).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Eisai bittet um Kenntnisnahme der Ergebnisse der beigefügten aktuellen systematischen Registerrecherche, die belegt, dass keine relevante Evidenz aus RCT weder für Valproinsäure/Valproat noch für Clobazam im neuen Anwendungsgebiet von Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, die im Rahmen von idiopathischer generalisierter Epilepsie auftreten, verfügbar ist.</p> <p>Außerdem bittet Eisai um Kenntnisnahme der zusätzlichen Ausführungen zu den Hinweisen zur Anwendung von Valproinsäure/Valproat und Clobazam.</p> <p>Schließlich wird der G-BA gebeten, die Festlegung der ZVT im Rahmen der Beratungen zur Entscheidungsfindung im laufenden Nutzenbewertungsverfahrens zu Perampanel zu überprüfen und Clobazam aufgrund der oben ausgeführten</p>	

Stellungnehmer: Eisai

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gründe ersatzlos zu streichen.</p> <p>Ob Valproinsäure/Valproat angesichts der deutlichen Beschränkungen seines Einsatzes zumindest für Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter noch als dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende, zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet erachtet werden kann, insbesondere auch da keine Endpunktstudien in dem für Perampanel relevanten Anwendungsgebiet „Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie“ vorliegen, sollte bitte kritisch hinterfragt und diskutiert werden. Dass Valproinsäure/Valproat im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie als Zusatzbehandlung jedoch eine mögliche Option darstellen kann, bleibt davon unberührt.</p>	
S. 13 Zeilen: 25-33	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG beschreibt und kommentiert die Studie 332 u. a. wie folgt:</p> <p>„Die Zeit seit der Epilepsiediagnose betrug in den Behandlungsarmen im Mittel 16 (Perampanelgruppe) bzw. 19 Jahre (Vergleichsgruppe), mit Standardabweichungen von 11 bzw. 13 Jahren. Daher ist von einer zum Teil umfangreichen Medikationshistorie auszugehen. Aus den Angaben im Dossier des pU geht aber nicht hinreichend hervor, ob bei einem maßgeblichen Anteil der Patientinnen und Patienten die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie tatsächlich keine Therapieoption mehr dargestellt haben, etwa, weil sie diese vor Beginn der Studie schon erhalten und wieder abgesetzt haben. Es ist auch nicht ersichtlich, wie viele Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn keinen der vom G-BA genannten Wirkstoffe erhielten.“</p> <p>Stellungnahme:</p>	

Stellungnehmer: Eisai

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das IQWiG beschreibt für die Patienten der Studie 332 die langjährige mittlere Zeit seit der Epilepsiediagnose und folgert zu Recht, dass von einer umfangreichen Medikationshistorie auszugehen ist. Die im anschließenden Satz getroffene Aussage ist dann aber nicht nachvollziehbar. Berücksichtigt man neben der vieljährigen Krankheitsdauer zudem die Schwere der pGTKA, ist vielmehr ganz offensichtlich davon auszugehen, dass bei einem maßgeblichen Anteil der Patientinnen und Patienten die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie tatsächlich keine Therapieoption mehr dargestellt haben, weil sie diese vor Beginn der Studie schon bereits erhalten und wieder abgesetzt haben. Eisai verweist in diesem Zusammenhang auch auf die Ausführungen unter 6) „Erläuterungen zur Methodik zum Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel und Vereinbarkeit mit der vom G-BA bestimmten ZVT“.</p> <p>Zur Frage wie viele Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn keinen der vom G-BA genannten Wirkstoffe erhielten lässt sich folgendes festhalten: Auf Basis der Auswertung "Combinations of Antiepileptic Drugs at Baseline, Safety Analysis Set, Table 16.1.4.2.5.1", die Modul 3, 3.3 als Referenz 6 beigefügt war (Eisai GmbH 2017a), erhielten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses lediglich 20 / 163 Patienten (~ 12 %) keinen (non-VPA, non-LEV, non-LTG, non-TPM, non-CLB) der vom G-BA bestimmten einzelnen Wirkstoffe der ZVT als Basistherapie. Die restlichen 143 / 163 Patienten (~88 %) erhielten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses mindestens ein Medikament der ZVT als Basistherapie, in 64 Fällen (~39 %) sogar Kombinationen aus mindestens 2 Medikamenten der ZVT.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Eisai bittet den G-BA, die unter 6) gemachten Ausführungen zum Nachweis der Pharmakoresistenz in der Studienpopulation ebenso wie die hier beschriebene Schlussfolgerung nachzuvollziehen und im Beschluss zu berücksichtigen. Aufgrund der Schwere der pGTKA sowie der langjährigen mittleren Zeit seit der Epilepsiediagnose und der sich daraus offensichtlich ergebenden umfangreichen Medikationshistorie bei einem maßgeblichen Anteil der Patientinnen und Patienten der Studie 332, stellen die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie tatsächlich keine Therapieoption mehr dar, weil diese vor Beginn der Studie schon bereits erhalten und wieder abgesetzt wurden.</p>	<p>Eine patienten-individuelle Zusatztherapie mit Lamotrigin, Levetiracetam, Valproinsäure, Topiramat oder Clobazam ist nur für jene Patienten nicht mehr angezeigt, die auf die genannten fünf Wirkstoffe entweder nicht ausreichend angesprochen haben (Pharmakoresistenz) oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber diesen Wirkstoffen</p>

Stellungnehmer: Eisai

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Eisai bittet außerdem um Kenntnisnahme, dass nur vergleichsweise wenige der Studienteilnehmer keinen der vom G-BA bestimmten einzelnen Wirkstoffe der ZVT zu Beginn der Studie 332 erhielten.	besteht. Das bedeutet, dass ein Verzicht auf eine weitere Zusatztherapie nur für jene Patienten akzeptabel ist, für die aus den oben genannten Gründen die Wirkstoffe Lamotrigin, Levetiracetam, Valproinsäure, Topiramat und Clobazam nicht mehr infrage kommen. Aus den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers geht jedoch nicht hervor, dass die

Stellungnehmer: Eisai

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Patienten für eine Therapieoptimierung unter Verwendung einer der fünf genannten Wirkstoffe nicht mehr infrage gekommen wären.

<p>Seite: 22 Zeilen: 31-37</p>	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG kommentiert die von Eisai in Modul 3B beschriebenen Ableitungen zu 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland wie folgt:</p> <p>„In der Nutzenbewertung von Brivaracetam findet sich die Beschreibung einer vom pU beauftragten Routinedatenanalyse, die sich auf einen aktuelleren Datenstand bezieht (stationäre und ambulante Epilepsiediagnosen aus dem Jahr 2013) und in der sich mit 10,9/1000 ein deutlich höherer Wert als in der Analyse von Pfäfflin und May (2000) ergibt. Die Ursachen für diesen deutlich höheren Wert können sowohl in einer gestiegenen Prävalenz in der Bevölkerung liegen, als auch auf verbesserte Diagnosemöglichkeiten und / oder größere ärztliche Aufmerksamkeit zurückgehen.</p> <p>Auf S. 23, Zeilen: 19-21 kommentiert das IQWiG:</p> <p>„Der Berechnungsschritt des pU, die Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie einzugrenzen, führt zu einer Unterschätzung der Zielpopulation.“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Die vom IQWiG angeführte „Routinedatenanalyse“ ist nicht veröffentlicht und wurde daher in den von Eisai in Modul 3 B beschriebenen Ableitungen zur Prävalenz der Epilepsie in Deutschland nicht berücksichtigt. Da die Datenanalyse weder im Dossier zu Brivaracetam noch in den Ausführungen des IQWiG in seinem Nutzenbewertungsbericht zu Perampanel im neuen Anwendungsgebiet nachvollziehbar beschrieben ist, lässt sie sich nicht detaillierter überprüfen und ist daher für Eisai nicht zu berücksichtigen. Es fällt auf, dass eine methodische Diskussion der Prävalenzschätzung basierend auf der unveröffentlichten „Routinedatenanalyse“ fehlt. Wie relevant dies in diesem Zusammenhang ist kann beispielsweise anhand der Publikation von Hamer et al. 2012 (Hamer et al. 2012) ersehen werden, in welcher die methodischen Unterschiede der Prävalenzschätzung der Daten von Gustavsson et al. 2011 (Gustavsson et al. 2011) ausführlich diskutiert werden. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass somit eine Überschätzung der Prävalenz basierend auf den unveröffentlichten „Routinedaten“ vorliegt. Das IQWiG verweist</p>	<p>Für die zulassungs-konforme Anwendung von Perampanel werden gemäß Fachinformation keine Eingrenzungen zur Anzahl voran-</p>
--	---	--

<p>lediglich auf die auch im Brivaracetam-Dossier unbelegt angeführten, sehr allgemeinen und nicht substantiierten, daher wohl als rein spekulativ zu charakterisierenden Ursachen „einer gestiegenen Prävalenz in der Bevölkerungverbesserte[r] Diagnosemöglichkeiten und / oder größere[r] ärztliche[r] Aufmerksamkeit“. Wieso diese in Deutschland zu einer gegenüber der von Eisai auf Basis von Literaturrecherchen und öffentlich zugänglichen Publikationen angeführten Prävalenz und gegenüber dem medianen Prävalenzwert für Europa, den Gustavsson et al. auf Basis eines systematischen Reviews der publizierten Literatur mit 5,3/1.000 ermittelt hat, mehr als doppelt so hoch sein soll, bleibt unbegründet und unbelegt.</p> <p>Eisai hat mit Verweis auf das neue Anwendungsgebiet von Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie erläutert, dass sich als Zielpopulation daraus alle Epilepsiepatienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen im Alter von 12 Jahren und darüber mit idiopathischer generalisierter Epilepsie, bei denen eine Kombinationstherapie angezeigt ist, ergibt. Dies sind in aller Regel die Patienten, bei denen ohne befriedigenden Erfolg mit zwei vertragenen, geeigneten und angemessen angewendeten AEDs (entweder als Monotherapie oder in Kombination) versucht wurde, Anfallsfreiheit oder zumindest eine relevante Reduktion der Anfallshäufigkeit zu erreichen, also pharmakoresistente Patienten.</p> <p>Eisai hat ebenfalls darauf hingewiesen, dass in der klinischen Praxis ein neues AED erst spät im Behandlungszyklus eingesetzt wird, d. h. nach weitgehender Ausschöpfung anderer medikamentöser Alternativen. Trotz der Zulassung als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie wird daher auch Perampanel in der Praxis in den ersten Jahren nach erneutem Markteintritt nach wie vor nur spät in der Therapiekaskade zum Einsatz kommen. Dies zeigen sowohl die insgesamt langsame Marktdurchdringung und die niedrigen Versorgungsanteile der zuletzt in Deutschland eingeführten AEDs (Groth et al. 2017) als auch longitudinale Rezeptdaten aus Deutschland, die den Einsatz von Perampanel für die Behandlung von fokalen Anfällen im ersten Jahr nach Markteinführung in 2012 zeigen (IMS Health 2013).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Angaben von Eisai in Modul 3B sind transparent dargestellt auf Basis der publizierten, überprüfbaren Literatur. Die Ausführungen zur Charakterisierung der Zielpopulation sind plausibel nachvollziehbar und sollten somit bitte für die</p>	<p>gegangener Antiepileptika-Therapien vorgenommen, weshalb eine Zusatztherapie mit Perampanel grundsätzlich bereits nach Versagen der ersten Monotherapie infrage kommt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer gibt mit 3.700 – 10.000 Patienten eine deutlich geringere Anzahl an Patienten an, die seiner Einschätzung nach für eine Zusatzbehandlung mit Perampanel infrage kommen. Die Berechnungen des pharmazeutischen Unternehmers</p>
---	---

	<p>Beschlussfassung des G-BA herangezogen werden.</p>	<p>berücksichtigen dabei im vorliegenden Anwendungsgebiet nur jene Patienten, bei denen trotz der Anwendung von zwei vorangegangenen Antiepileptika keine Anfallsfreiheit besteht. Da das zugelassene Anwendungsgebiet von Perampanel in der Zusatztherapie jedoch keine Eingrenzungen auf die Anzahl vorangegangener Therapien vornimmt, führt diese Eingrenzung zu einer Unterschätzung der infrage kommenden Patienten- gruppe.</p>
--	---	--

Seite:
23

Zeilen:
26-33

Anmerkung:

Das IQWiG kommentiert die von Eisai in Modul 3 B beschriebenen einzelnen Schritte zur Berechnung der Subpopulation mit Zusatznutzen der Therapie mit Perampanel in Deutschland wie in der Tabelle 3-A aufgeführt wie folgt:

„Die Fachinformation gibt dabei nicht vor, wie viele Antiepileptika vor der Anwendung von Perampanel zur Anwendung gekommen sein müssen. Somit ist davon auszugehen, dass eine Anwendung von Perampanel grundsätzlich nach Versagen der 1. Monotherapie in Betracht kommen kann. Die Möglichkeit einer Zusatztherapie nach einer 1. Monotherapie bei Patienten, bei denen keine Anfallsfreiheit erreicht werden konnte, findet sich auch in den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) zur medikamentösen Behandlung fokaler Epilepsien im Erwachsenenalter“.

Stellungnahme:

Wie das IQWiG richtig anmerkt, gibt die Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE 2013) explizit Empfehlungen zur medikamentösen Behandlung fokaler Epilepsien ab, und nicht zur Behandlung idiopathischer generalisierter Epilepsien. Diese Empfehlungen schließen als eine von drei Alternativen die Möglichkeit ein, Patienten bei einem Teilansprechen auf das erste Monotherapeutikum in der Folge in eine Kombinationstherapie zu überführen. Aus diesen Empfehlungen für fokale Epilepsien lassen sich jedoch keineswegs analoge Empfehlungen für idiopathische generalisierte Epilepsien herleiten, da sich diese etwa im Therapieansprechen relevant von fokalen Epilepsien unterscheiden. IGE sprechen beispielsweise häufiger im Sinne von Anfallsfreiheit auf die Therapie an und zeigen seltener einen refraktären Verlauf (Kwan und Brodie 2000). Gemäß Daten aus der Versorgungsforschung zum Einsatz von Perampanel in der Behandlung fokaler Anfälle kommt Perampanel nach im Mittel 5 Jahren nach Erstdiagnose und im Mittel als sechstes Medikament zum Einsatz (Groth et al. 2017), und es steht zu vermuten, dass Perampanel auch im neuen Anwendungsgebiet in der Regel spät und nach Versagen verschiedener etablierter Therapieverfahren inklusive der vom G-BA zur ZVT bestimmten zum Einsatz kommen wird.

Vorgeschlagene Änderung:

In Zusammenschau mit den obigen Kommentaren zur im Rahmen der Nutzenbewertung von Brivaracetam

	<p>beschriebenen, von der Firma UCB beauftragten unveröffentlichten „Routinedatenanalyse“ bittet Eisai den G-BA, die Angaben zur Charakterisierung der Zielpopulation und zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sowie die einzelnen Schritte zur Berechnung der Subpopulation mit Zusatznutzen der Therapie mit Perampanel in Deutschland wie in der Tabelle 3-A aufgeführt nachzuvollziehen und sie für die Beschlussfassung zu übernehmen.</p>	
<p>Seite: 25 Zeilen: 7-12</p>	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG kommentiert die von Eisai unter in Modul 3 B gemachten Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in Tabelle 3-C wie folgt:</p> <p>„Die Angaben des pU in Modul 3 B des Dossiers zum Verbrauch von Lamotrigin, Levetiracetam und Topiramamat entsprechen den Fachinformationen. Allerdings legt der pU im Folgenden der Kostenberechnung nicht die korrekt angegebene Verbrauchsspanne laut Fachinformation zugrunde, sondern die Angaben zur Defined daily Dose (DDD) nach der anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation (ATC). Die Kosten basierend auf den Angaben in der jeweiligen Fachinformation werden deshalb neu berechnet.“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Eisai hat die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient gemäß den Vorgaben im Kursivtext der Dokumentvorlage Anlage II.5, Modul 3, 3.3.2 vorgenommen (Anzahl DDDs pro Jahr).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Eisai bittet den G-BA um Kenntnisnahme.</p>	

<p>Seite: 26</p> <p>Zeilen: 15-17</p>	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG paraphrasiert die von Eisai in Modul 3B unter 3.3.6 gemachten Angaben zu Versorgungsanteilen wie folgt:</p> <p>„Zwischenzeitlich wurde Perampanel aus dem Vertrieb genommen, blieb aber über Importe verfügbar. Hierdurch sei es unwahrscheinlich, dass zusätzliche Patientinnen und Patienten auf Perampanel eingestellt wurden.“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Die Aussage im zweiten Satz ist falsch wiedergegeben. Eisai schrieb: „Perampanel wurde am 01.07.2013 außer Vertrieb genommen. Daraufhin stellte Eisai auf eigene Kosten die Versorgung der bereits auf Perampanel eingestellten Patienten über ein Importprogramm sicher. Dieses Verfahren wurde zum 1. April 2016 auf etablierte Importverfahren gemäß § 73 Abs. 1 AMG umgestellt. Aufgrund der prinzipiellen Verfügbarkeit von Perampanel über einen Import bestand also grundsätzlich die Möglichkeit, dass Patienten auch neu auf Perampanel eingestellt werden. Aufgrund des zwischenzeitlichen Aussetzens des herkömmlichen Vertriebswegs und der damit verbundenen beschränkten Verfügbarkeit von Perampanel, wird allerdings davon ausgegangen, dass nur in begrenztem Maße Patienten neu eingestellt wurden.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Eisai bittet den G-BA um Kenntnisnahme.</p>	
---	---	--

Anhang 1

In der klinischen Praxis ist der Behandler darauf angewiesen, auch ohne Kontrollbedingung anhand nachvollziehbarer und einheitlicher Kriterien den Erfolg einer individuellen Intervention einordnen zu können. Ein Vorschlag, wie dies in der Praxis bezogen auf den Erfolg medikamentöser antiepileptischer Therapien umgesetzt werden könnte, wird im bereits erwähnten ILAE-Konsenspaper gemacht (Kwan et al. 2010). Basierend auf der „Regel der Drei“ spricht sich die ILAE dafür aus, bei einem nach Intervention beobachteten anfallsfreien Intervall, das 3x so lange wie das längste vor Intervention beobachtete anfallsfreie Intervall sein muss, einen „Hinweis auf ein positives Therapieansprechen“ anzunehmen. Wendet man dieses Kriterium auf die Ergebnisse der doppelblinden Phase der Studie 332 an, so kommt man für die Erhaltungsphase für Perampanel und Placebo zu folgenden zusätzlichen Ergebnissen (Eisai GmbH 2018b): im Verlauf der Erhaltungsphase wiesen 44,4 % der Patienten unter bis zu 8 mg Perampanel / Tag ein im Vergleich zum Maximalwert vor Behandlungsbeginn mindestens 3x längeres anfallsfreies Intervall auf. Unter Placebo betrug der Anteil von Patienten, die dieses zusätzliche Kriterium für ein Therapieansprechen erfüllten, nur 17,3 %. Insgesamt zeigt sich auch hier, konsistent zu den Ergebnissen zur Anfallsfreiheit in der doppelblinden Erhaltungsphase (30,9 % unter Perampanel vs. 12,3 % unter Placebo) ein Faktor von ungefähr 2,5 zwischen Placebo und Perampanel.

Literaturverzeichnis

1. Aucamp A. K. 1985. *Clobazam as adjunctive therapy in uncontrolled epileptic patients*. Current Therapeutic Research 1985 (37(6)), S. 1098–1103.
2. Barraclough B. M. 1987. *The suicide rate of epilepsy*. Acta psychiatr. scand. 1987 (76), S. 339–345.
3. Beghi E. et al. 2002. *Morbidity and Accidents in Patients with Epilepsy: Results of a European Cohort Study*. Epilepsia 43 (9), S. 1076–1083.
4. Betts T. et al. 2003. *Clinical experience of marketed Levetiracetam in an epilepsy clinic-a one year follow up study*. Seizure: The journal of the British Epilepsy Association 12 (3), S. 136–140.
5. Boon P. et al. 2008. *Recommendations for the treatment of epilepsies in general practice in Belgium*. Acta Neurol Belg 108 (U2 - DA - 20090225 0300-9009 (Print) 0300-9009 (Linking) LA - eng PT - Journal Article PT - Practice Guideline PT - Research Support, Non-U.S. Gov't RN - 0 (Anticonvulsants) SB - IM), S. 118–130.
6. Brigo F. et al. 2013. *When one plus one makes three: The quest for rational antiepileptic polytherapy with supraadditive anticonvulsant efficacy*. Epilepsy & Behavior 27 (3), S. 439–442.
7. Brodie M. J. und Sills G. J. 2011. *Combining antiepileptic drugs - Rational polytherapy?* Seizure 20 (5), S. 369–375.
8. Buck D. et al. 1997. *Patients' Experiences of Injury as a Result of Epilepsy*. Epilepsia 38 (4), S. 439–444.
9. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 2017. *Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II*. Verfügbar unter: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RisikoBewVerf/s->

z/valproat_patientenkarte_bescheid.pdf?__blob=publicationFile&v=3, abgerufen am: 21.03.2018.

10. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 2014. *Rote-Hand-Briefe und Informationsbriefe - Valproat: Rote-Hand-Brief zu Valproat und -verwandte Substanzen enthaltenden Arzneimittel: Risiken für das ungeborene Kind im Falle einer Exposition während der Schwangerschaft*. Verfügbar unter: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2014/rhb-valproat.html>, abgerufen am: 29.05.2017.
11. Chung S. et al. 2010. *Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: A randomized controlled trial*. *Epilepsia* 51 (6), S. 958–967.
12. Czuczwar S. J. und Borowicz K. K. 2002. *Polytherapy in epilepsy: the experimental evidence*. *Epilepsy research* 2002 (52), S. 15–23.
13. Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) 2013. *Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) zur medikamentösen Behandlung fokaler Epilepsien im Erwachsenenalter, ergänzend zu den Leitlinien ‚Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter‘ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) von 2012*. Verfügbar unter: http://www.izepilepsie.de/cweb2/cgi-bin-noauth/cache/VAL_BLOB/5038/5038/1355/Therapieempfehlungen%20Fokale%20Epilepsien%20DGfE%20250513-2.pdf, abgerufen am: 23.04.2015.
14. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2012. *Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter (Fassung 2012)*.
15. Eisai Europe Limited 2017. *Fachinformation Fycompa® Filmtabletten, Wirkstoff: Perampanel* Stand April 2017.
16. Eisai GmbH 2014. *Modul 4A Perampanel Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-511/2014-05-06_Modul4A_Perampanel.pdf, abgerufen am: 19.03.2018.
17. Eisai GmbH 2017a. *Modul 3B Perampanel Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2188/2017-11-29_Modul3B_Perampanel.pdf, abgerufen am: 19.03.2018.
18. Eisai GmbH 2017b. *Modul 4B Perampanel Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2189/2017-11-29_Modul4B_Perampanel.pdf, abgerufen am: 19.03.2018.
19. Eisai GmbH 2018a. *Systematische Studienregisterrecherche nach RCTs mit Valproinsäure/Valproat oder Clobazam im Anwendungsgebiet als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, die im Rahmen von idiopathischer generalisierter Epilepsie auftreten*. Data on file.
20. Eisai GmbH 2018b. *Zusatzanalyse E2007-G000-332 März 2018*. Data on file.
21. Elger C. E. und Berkenfeld R. 2017. *S1-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter*. In: *Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-041l_S1_Erster-epileptischer-Anfall_Epilepsien_2017-07.pdf, abgerufen am: 29.09.2017.
22. European Medicines Agency (EMA) 2014. *CMDh beschließt, Warnungen bezüglich der Anwendung von Valproat enthaltenden Arzneimitteln bei Frauen und Mädchen zu*

verstärken: Frauen sollen über die Risiken einer Valproatanwendung während der Schwangerschaft und die Notwendigkeit der Empfängnisverhütung besser informiert werden. Verfügbar unter:

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/Referrals_document/Valproate_and_related_substances_31/Position_provided_by_CMDh/WC500177637.pdf, abgerufen am: 21.03.2018.

23. Fetscher K. 2007. *Berufliche Situation von Menschen mit Epilepsie*. Neurologie & Psychiatrie 2007 (4), S. 42–43.
24. Food and Drug Administration (FDA) 2008. *Statistical Review and Evaluation: Antiepileptic drugs and suicidality*. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm192556.pdf>, abgerufen am: 21.03.2018.
25. Forsgren L. et al. 2005. *Mortality of Epilepsy in Developed Countries: A Review*. Epilepsia 46 (Suppl.11), S. 18–27.
26. French J. A. et al. 2004. *Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment of refractory epilepsy: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society*. Neurology 2004 (62), S. 1261–1273.
27. French J. A. et al. 2015. *Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy: A randomized trial*. Neurology 85 (11), S. 950–957.
28. French J. A. und Faught E. 2009. *Rational polytherapy*. Epilepsia 50 (Suppl. 8), S. 63–68.
29. Friedman D. E. und Gilliam F. G. 2010. *Seizure-related injuries are underreported in pharmaco-resistant localization-related epilepsy*. Epilepsia 51 (1), S. 43–47.
30. Gaul C. et al. 2006. *Motivation und Barrieren für die Teilnahme an klinischen Studien*. Medizinische Klinik 101 (11), S. 873–879.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014a. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Perampanel*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2091/2014-11-06_AM-RL-XII_Perampanel_2014-05-15-D-106_BAnz.pdf, abgerufen am: 12.10.2017.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014b. *Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Perampanel*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3719/2014-11-06_AM-RL-XII_Perampanel_2014-05-15-D-106_ZD.pdf, abgerufen am: 21.03.2018.
33. Gilliam F. 2002. *Optimizing health outcomes in active epilepsy*. Neurology 2002 (58 (8 suppl 5)), S. 9.
34. Giussani G. et al. 2016. *A population-based study of active and drug-resistant epilepsies in Northern Italy*. Epilepsy & behavior : E&B 55, S. 30–37.
35. Groth A. et al. 2017. *Real life pharmaceutical treatment patterns for adult patients with focal epilepsy in Germany: a longitudinal and cross-sectional analysis of recently approved anti-epileptic drugs: Analyse von Routinedaten zur medikamentösen Therapie von erwachsenen Patienten mit fokaler Epilepsie in Deutschland: Eine Längsund Querschnittsanalyse neu zugelassener Antiepileptika*. GMS German Medical Science 2017 (15), S. 1–17.
36. Gustavsson A. et al. 2011. *Cost of disorders of the brain in Europe 2010*. European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology 21 (10), S. 718–779.

37. Hacke W. 2010. *Kapitel IV Krankheiten mit anfallsartigen Symptomen*, in: Springer Medizin Verlag Heidelberg (Hrsg.), *Neurologie*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, S. 363–390.
38. Hamer H. M. et al. 2012. *Prevalence, utilization, and costs of antiepileptic drugs for epilepsy in Germany - a nationwide population-based study in children and adults*. *Journal of neurology* 259 (11), S. 2376–2384.
39. Hesdorffer D. C. et al. 2011. *Combined analysis of risk factors for SUDEP*. *Epilepsia* 2011 (52(6)), S. 1150–1159.
40. Hesdorffer D. C. et al. 2012. *Do antiepileptic drugs or generalized tonic-clonic seizure frequency increase SUDEP risk? A combined analysis*. *Epilepsia* 53 (2), S. 249–252.
41. IMS Health 2013. *Actual medical care situation of epilepsy patients treated with FYCOMPA®* Stand 02.09.2013. Data on file.
42. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2018. *A17-61 - Perampanel - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 Stand 26.02.2018: IQWiG-Berichte – Nr. 598*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2191/2017-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Perampanel-D-325.pdf, abgerufen am: 19.03.2018.
43. Jacoby A. 2008. *Epilepsy and Stigma: An Update and Critical Review*. *Curr Neurol Neurosci Rep* 8 (4), S. 339–344.
44. Jacoby A. et al. 2009. *Determinants of quality of life in people with epilepsy*. *Neurol Clin* 27 (4), S. 843–863.
45. Kwan P. et al. 2010. *Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies*. *Epilepsia* 51 (9), S. 1069–1077.
46. Kwan P. und Brodie M. J. 2000. *Early Identification of Refractory Epilepsy*. *The new england journal of medicine* 342 (5), S. 314–319.
47. Kwan P. und Brodie M. J. 2006. *Combination Therapy in Epilepsy: When and What to Use*. *Drugs* 66 (14), S. 1817–1829.
48. Lang J. D. und Hamer H. M. 2014. *Versorgungsmedizinische Aspekte der Epilepsien des höheren Lebensalters*. *Zeitschrift für Epileptologie* 27 (4), S. 272–275.
49. Lawn N. D. et al. 2004. *Injuries due to seizures in persons with epilepsy: A population-based study*. *Neurology* 63 (9), S. 1565–1570.
50. 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.
51. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2012. *The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care: NICE clinical guideline 137*. Verfügbar unter: <http://guidance.nice.org.uk/CG137/NICEGuidance/pdf/English>, abgerufen am: 01.06.2017.
52. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2014. *The Epilepsies: Evidence Update February 2014: A summary of selected new evidence relevant to NICE clinical guideline 137 'The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care' (2012)*. Verfügbar unter: www.nice.org.uk, abgerufen am: 02.02.2015.
53. Nei M. und Bagla R. 2007. *Seizure-related Injury and Death*. *Curr Neurol Neurosci Rep* 7 (4), S. 335–341.
54. Neufeld M. Y. et al. 1999. *Life-long history of injuries related to seizures*. *Epilepsy research* 34 (2-3), S. 123–127.

55. Nilsson L. et al. 2002. *Risk Factors for Suicide in Epilepsy: A Case Control Study*. *Epilepsia* 2002 (43(6)), S. 644–651.
56. O'Brien T. J. et al. 2015. *Efficacy and tolerability of perampanel in patients with secondarily generalized (SG) or primary generalized tonic-clonic (PCTC) seizures: A pooled analysis of four randomized, phase III studies: Presented at the 69th Annual Meeting of the American Epilepsy Society, Philadelphia, PA, USA, December 4–8, 2015*.
57. Picot M. C. 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.
58. Rating D. 2014. *Epilepsien mit Grand-mal-Anfällen*. Verfügbar unter: http://www.izepilepsie.de/cweb2/cgi-bin-noauth/cache/VAL_BLOB/394/394/145/Epilepsien-mit-GM-043--2014.pdf, abgerufen am: 09.04.2015.
59. Ryvlin P. et al. 2011. *Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: a meta-analysis of placebo-controlled randomised trials*. *Lancet neurology* 10 (11), S. 961–968.
60. Ryvlin P. et al. 2013. *Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study*. *Lancet neurology* 2013 (12), S. 966–977.
61. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2017. *Fachinformation Frisium® 10 mg, 20 mg, Tabletten: Stand März 2017*. Data on file. Verfügbar unter: https://www.gelbe-liste.de/produkte/frisium-10-mg-tabletten_8777/fachinformation, abgerufen am: 21.07.2017.
62. Schmitz B. et al. 2010. *Valproat in der Behandlung von epilepsiekranken Frauen Eine Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie*. Verfügbar unter: http://www.dgfe.org/cweb2/cgi-bin-noauth/cache/VAL_BLOB/3740/3740/929/VPA_Stellungnahme_DGfE.pdf, abgerufen am: 20.02.2018.
63. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2003. *Diagnosis and Management of Epilepsy in Adults.: SIGN Guideline No 70*. Verfügbar unter: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign70.pdf>, abgerufen am: 02.02.2015.
64. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2005. *Diagnosis and management of epilepsies in children and young people: SIGN Guideline No 81*. Verfügbar unter: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign81.pdf>, abgerufen am: 02.02.2015.
65. Sperling M. R. 2004. *The Consequences of Uncontrolled Epilepsy*. *CNS Spectrums* 9 (2), S. 98–109.
66. 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.
67. Steinhoff B. J. et al. 2013. *Efficacy and safety of adjunctive perampanel for the treatment of refractory partial seizures: A pooled analysis of three phase III studies*. *Epilepsia* 54 (8), S. 1481–1489.
68. Wechsler R. T. et al. 2017. *Long-term safety and efficacy outcomes of adjunctive perampanel: an open-label extension (OLEx) of a Phase III study in patients with drug-resistant primary generalized tonic-clonic (PGTC) seizures in idiopathic generalized epilepsy (IGE)*. *Neurology* 88 (16), S. Supplement 1.
69. Wiebe S. 2006. *Burden of Intractable Epilepsy*. *Adv Neurol* 97 (2), S. 1–4.

5.2 Stellungnahme der DGfE und der DGN

Datum	<< 09.03.2018>>
Stellungnahme zu	<< Perampanel/Fycompa >>
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Epilepsien sind Erkrankungen mit erheblichen Folgen für die Patienten. Neben Führerschein- und Arbeitsplatzverlust ist häufig auch soziale Ausgrenzung die Folge. Der Umgang mit Epilepsiepatienten macht deshalb eine besondere Sensibilität erforderlich. Epilepsien sind eine heterogene Gruppe sehr unterschiedlicher Erkrankungen. Sie unterscheiden sich in ihren Ursachen (Ätiologie), in ihrem Verlauf und in der Therapie gravierend voneinander.</p> <p>Das wichtigste Ziel jeder Epilepsitherapie ist es, so früh wie möglich Anfallsfreiheit zu erreichen. Doch bereits die deutliche Reduktion von Anfällen kann individuell als großer Therapieerfolg gesehen werden. Als pharmakoresistent werden Epilepsien bezeichnet, die auf mehr als zwei Antikonvulsiva nicht angesprochen haben (Kwan et al. 2010). Dies gilt für ca. 30% aller Epilepsiepatienten, also ca. 200.000 Patienten in Deutschland. Für die Behandlung dieser Patienten mit pharmakoresistenten Epilepsien sind dringend neue Medikamente erforderlich.</p> <p>Es ist wissenschaftlich belegt, dass Epilepsiepatienten sehr unterschiedlich auf die Behandlung mit Antiepileptika reagieren (auch Patienten, die an der gleichen Form der Epilepsie leiden; Steinhoff et al. 2014). Dies betrifft sowohl die Wirkungen der Medikamente als auch deren Verträglichkeit. Aus bisher nur teilweise verstandenen Gründen, sprechen manche Patienten auf ein</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bestimmtes Antiepileptikum an oder entwickeln gravierende Nebenwirkungen, während andere gar nicht reagieren. Dies wird auch durch eine Befragung an deutschen Epilepsiezentren in Hinblick auf die bisherigen klinischen Erfahrungen mit Perampanel unterstrichen (Steinhoff et al. 2014) und gilt für generalisierte wie fokale Epilepsie-Syndrome und für jede Altersgruppe.</p> <p>Daher begrüßten die DGfE und DGN prinzipiell die Wahl einer patientenindividuellen, zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT), wie sie auch im Rahmen dieser Nutzenbewertung festgelegt wurde. Sie reflektiert die individuelle Therapie, die bei refraktärer Epilepsie in praxi notwendig ist. Allerdings haben die DGfE und DGN für die Epilepsiebehandlung wegen des individuellen Ansprechens auf eine bestimmte Therapie weiter große Bedenken, den Zusatznutzen vor allem über einen direkten oder indirekten head-to-head Gruppenvergleich zwischen Antiepileptika zu definieren.</p> <p>Als Konsequenz der individualisierten Epilepsitherapie wurden daher am 25.04.2013 „Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE; www.dgfe.org) für die Nutzenbewertung und den praktischen Einsatz neu zugelassener Antiepileptika (AED)“ veröffentlicht. Die DGfE schlägt vor, für die Bewertung neu zugelassener AED durch das IQWiG und den G-BA einen Zusatznutzen als belegt zu betrachten, wenn die Wirksamkeit an einer bislang pharmakoresistenten Gruppe von Patienten in adäquaten Studien nachgewiesen wurde (d.h. als das klinisch</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>relevante und statistisch signifikante Ansprechen nach den Zulassungskriterien von >50% Anfallsreduktion). Dabei sollte es keine Rolle spielen, welche AED zuvor eingesetzt wurden, weil Pharmakoresistenz unabhängig von den zuvor gegebenen AED besteht (Kwan et al. 2010). Die gilt sowohl für fokale wie für generalisierte Epilepsie-Syndrome.</p> <p>Nur eine kleine Gruppe von respondierenden Patienten wird dauerhaft auf ein neues AED eingestellt bleiben. Wird von einer Prävalenz der Epilepsie in Europa von 5,3/1000 ausgegangen (Gustavsson et al. 2011) und einer Rate an pharmakoresistenter Epilepsie von 30%, steht zu erwarten, dass ein neu eingeführtes AED mit einer geschätzten Erfolgsrate von 5% - 10% zunächst lediglich für unter 20.000 Betroffene eine dauerhafte Therapieform darstellen wird. Arbeiten aus der Versorgungsforschung bestätigen eine sehr langsam wachsende Akzeptanz von neuen AED in Deutschland (Hamer et al. 2012).</p> <p>Ein weiterer, aus unserer Sicht essentieller Gesichtspunkt ist, dass durch die Politik des G-BA auf dem Gebiet der Antikonvulsiva vordergründig zwar zunächst Medikamentenkosten gespart werden, sich dies jedoch langfristig nicht auszahlt. Für Patienten mit refraktärer Epilepsie, denen innovative Medikamente mit der Chance auf Anfallsreduktion oder Anfallsfreiheit bei unzureichender, komplizierter Verfügbarkeit in Deutschland vorenthalten werden, werden im Gegenteil höhere Folgekosten entstehen (wie durch</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>weitere Krankenhausaufenthalte, Führerschein- und Arbeitsplatzverluste).</p> <p>Der G-BA ist bedauerlicherweise bisher nicht auf die Angebote der DGfE zu einer konstruktiven Zusammenarbeit zum Wohl der Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie eingegangen.</p> <p>Bzgl. weiterer spezifischer Anmerkungen verweisen wir auf die die frühere Stellungnahmen der DGfE im Rahmen der Nutzenbewertungen von Perampanel (www.dgfe.org im Ordner Mitteilungen).</p>	

Literaturverzeichnis

- 1) Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, Allgulander C, Alonso J, Beghi E, Dodel R, Ekman M, Faravelli C, Fratiglioni L, Gannon B, Jones DH, Jennum P, Jordanova A, Jonsson L, Karampampa K, Knapp M, Kobelt G, Kurth T, Lieb R, Linde M, Ljungcrantz C, Maercker A, Melin B, Moscarelli M, Musayev A, Norwood F, Preisig M, Pugliatti M, Rehm J, Salvador-Carulla L, Schlehofer B, Simon R, Steinhausen HC, Stovner LJ, Vallat JM, den Bergh PV, van OJ, Vos P, Xu W, Wittchen HU, Jonsson B, Olesen J. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21: 718-779.
- 2) Hamer HM, Dodel R, Strzelczyk A, Balzer-Geldsetzer M, Reese JP, Schoffski O, Graf W, Schwab S, Knake S, Oertel WH, Rosenow F, Kostev K. Prevalence, utilization, and costs of antiepileptic drugs for epilepsy in Germany - a nationwide population-based study in children and adults. *J Neurol* 2012; 259: 2376-2384.
- 3) Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010; 51: 1069-1077.
- 4) Steinhoff BJ, Hamer H, Trinkla E, Schulze-Bonhage A, Bien C, Mayer T, Baumgartner C, Lerche H, Noachtar S. A multicenter survey of clinical experiences with perampanel in real life in Germany and Austria. *Epilepsy Res*. 2014;108(5):986-988

5.3 Stellungnahme der UCB Pharma GmbH

Datum	<< 21.03.2018 >>
Stellungnahme zu	Perampanel/Fycompa®
Stellungnahme von	UCB Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Modul	<p>Die UCB Pharma GmbH vertreibt in Deutschland die Arzneimittel Keppra® und Levetiracetam UCB® (Wirkstoff Levetiracetam) auf Grundlage einer für die UCB Pharma SA bzw. für die UCB Pharma GmbH erteilten Zulassung.</p> <p>Keppra® und Levetiracetam UCB® sind indiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zur Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie. ▪ zur Zusatzbehandlung bei partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat mit Epilepsie (ab 4 Jahren beim Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung). ▪ zur Zusatzbehandlung myoklonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit juveniler myoklonischer Epilepsie. ▪ zur Zusatzbehandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie. <p>Anmerkung:</p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3B S. 66 & Nutzen bewert ung S. 26 ff.	<p>Die im Modul 3B des Nutzendossiers unter Abschnitt 3.3.5 auf S. 66 und die in der Nutzenbewertung auf S. 26 ff. aufgeführten Summen zu den Jahrestherapiekosten von Levetiracetam sind nicht korrekt.</p> <p>Da entsprechend der Fachinformation die therapeutische Initialdosis in der Zusatzbehandlung zweimal täglich 500 mg beträgt und je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit auf zweimal täglich 1.500 mg gesteigert werden kann, ist für die Berechnung der Jahrestherapiekosten von Levetiracetam eine Erhaltungsdosis von 1.000 mg-3.000 mg zugrunde zu legen. Ein Verzicht hierauf sowie ausschließlich die Angabe der Jahrestherapiekosten je Defined daily Dose (DDD) nach der anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation (ATC) ist demnach nicht zulässig.</p> <p>Des Weiteren verfälscht eine nochmalige Berücksichtigung eines schon abgelösten Generikarabatts (§130a Absatz 3b Satz 2 SGB V) die anfallenden Jahrestherapiekosten zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung. Aus diesem Grund wird empfohlen ausschließlich die tatsächlichen Herstellerabschläge laut LAUERTAXE® zu berücksichtigen.</p> <p>Für Levetiracetam würden somit nicht die wie in Modul 3B des Nutzendossiers angegebenen Jahrestherapiekosten in Höhe von 348,25 € oder 238,32 € - 689,71 €, wie durch das IQWiG in der Nutzenbewertung kalkuliert, anfallen, sondern</p>	<p>Der Berechnung der Jahrestherapiekosten von Levetiracetam wurde entsprechend der Fachinformation eine Erhaltungsdosis von 1.000 mg-3.000 mg zugrunde gelegt.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Jahrestherapiekosten in Höhe von 255,90 € - 753,00 € resultieren.</p> <p>Die zugrunde gelegten Festbeträge je Arzneimittelpackung mit 200 Filmtabletten betragen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bei einer Wirkstärke von 500 mg je Filmtablette 71,88 € ▪ bei einer Wirkstärke von 1.000 mg je Filmtablette 137,96 € <p>Abzüglich des Apotheken-Abschlags in Höhe von 1,77 € ergeben sich somit Kosten zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung in Höhe von 70,11 € beziehungsweise 136,19 € je Packung.</p> <p>Zur Behandlung eines Patienten mit einer täglichen Erhaltungsdosis von</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1.000 mg werden zwei Filmtabletten zu je 500 mg ▪ 3.000 mg werden zwei Filmtabletten zu je 500 mg sowie zwei Filmtabletten zu je 1.000 mg <p>benötigt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Jahrestherapiekosten von Levetiracetam zu Lasten der GKV: 255,90 € - 753,00 €</p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Modul 3B S. 11 & S. 16	Gerne würden wir im Hinblick auf die Referenzierung der Fachinformation von Keppra® darauf hinweisen, dass anstelle der Fachinformation Stand November 2016, die aktuelle Version mit Stand März 2017 herangezogen werden sollte.	

Literaturverzeichnis

Fachinformation Keppra® (Levetiracetam) 250 mg/500 mg/750 mg/1000 mg Filmdoubletten,
Stand März 2017.

5.4 Stellungnahme des vfa

Datum	22.03.2018
Stellungnahme zu	Perampanel (Fycompa®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.03.2018 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für das neue Anwendungsgebiet des Wirkstoff's Perampanel (Fycompa®) der Eisai GmbH veröffentlicht.</p> <p>Perampanel in neuen Anwendungsgebiet wird angewendet als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie. Das Medikament ist seit einigen Monaten wieder auf dem deutschen Markt verfügbar nachdem es im Jahre 2013 vom Hersteller aus dem Markt genommen wurde.</p> <p>Der G-BA hat für die vorliegende Nutzenbewertung eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie mit einem der folgenden Wirkstoffe als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgelegt: Lamotrigin, Levetiracetam, Valproinsäure, Topiramamat, Clobazam.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Nutzenbewertung den Zusatznutzen als nicht belegt an. Eine vom Hersteller vorgelegte Studie wurde dabei nicht berücksichtigt. Nach Ansicht des IQWiG habe in dieser Studie die im Kontrollarm eingesetzte Therapie nicht der zVT des G-BA entsprochen, da die Patienten im Vergleichsarm der Studie Placebo zusätzlich zu ihrer bestehenden antiepileptischen Basistherapie erhielten, welche während der</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Studie nicht angepasst werden durfte. Insgesamt wäre so die Studie für die Bewertung des Zusatznutzens ungeeignet.	
<p>Vorgaben der Nutzenbewertung werden den therapeutischen Besonderheiten der Epilepsie nicht gerecht</p> <p>Die vom Hersteller vorgelegte Zulassungsstudie zum Vergleich von Perampanel vs. Placebo, jeweils zusätzlich zu ihrer bisherigen patientenindividuellen antiepileptischen Basistherapie, wurde vom IQWiG als nicht geeignet eingestuft. Als Begründung führt das IQWiG auf, dass im Kontrollarm der Studie damit die G-BA-Vorgabe der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Sinne einer individuellen Zusatztherapie mit einer der 5 möglichen Vergleichstherapien nicht umgesetzt wurde. Zugleich verweist das IQWiG auf ein hypothetisches Konstrukt zur Durchführung einer Studie zur Ableitung eines Zusatznutzens (Perampanel als Zusatztherapie in der Interventionsgruppe vs. individuelle Zusatztherapie mit einer der 5 möglichen Vergleichstherapien in der Kontrollgruppe). Die vorliegende Nutzenbewertung folgt damit sowohl in der Begründung wie auch im Ergebnis einer langen Reihe von Bewertungsergebnissen von Antiepileptika im AMNOG, die stets ohne belegten Zusatznutzen endeten. Deutlich wird dabei erneut, dass die Vorgaben der Nutzenbewertung den therapeutischen Besonderheiten der Epilepsie offensichtlich nicht gerecht werden.</p> <p>Die Vorgaben des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie das in der Nutzenbewertung vorgeschlagene hypothetische Studiendesign bilden offenkundig die Behandlungsrealität der</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Epilepsie-Patienten nicht adäquat ab und werden den Besonderheiten der antiepileptischen Arzneimittel nicht gerecht.</p> <p>Die Epilepsie ist eine Krankheit mit einem höchst patientenindividuellen Verlauf und großen Unterschieden im Bezug auf das Ansprechverhalten für bestimmte Arzneimittel. Der bisherige wissenschaftliche Erkenntnisstand erlaubt es dabei nicht, Patientengruppen prognostisch bezüglich Ihres Ansprechens auf bestimmte Therapien sinnvoll zu unterscheiden. Es gibt demnach keine Kriterien, die ein gutes Ansprechen auf eine bestimmte neue Therapie sicher kennzeichnen würden. Maßgeschneiderte Studien zum Zusatznutzen unter Einschränkung auf bestimmte Patientengruppen sind damit derzeit nicht möglich. Damit ist es nicht möglich zielgenau Patientengruppen zu identifizieren, die von einer Therapie im Sinne eines Zusatznutzens nach Vorgaben des G-BA profitieren. [1,2]</p> <p>Die Vorgaben des IQWiG und des G-BA an das hypothetische Studiendesign sind damit nicht sachgerecht. Das höchst individuelle Ansprechen von Patienten würde in einer klinischen Studie nach solchen Vorgaben dazu führen, dass potenzielle Wirksamkeitsunterschiede zwischen Substanzen egalisiert werden. Ein Zusatznutzen ist in einem solchen Studiendesign demnach nicht zu belegen. [1,2] Gerade deshalb hat in der Epilepsie eine jede weitere Therapieoption einen patientenrelevanten Mehrwert und sollte als Zusatznutzen anerkannt werden. Anderenfalls werden die eigentlichen Vorteile</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einer neuen Therapie im Rahmen der der frühen Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Ein neues Medikament, welches mit einem neuen Wirkmechanismus aufweist und therapieresistenten Patienten in der individuellen Therapiesituation eine zusätzliche Chance auf Anfallsfreiheit gibt, wird nicht als „Mehrwert“ bzw. als Zusatznutzen anerkannt.</p> <p>Zu berücksichtigen sind anderenfalls die Konsequenzen einer formalen Feststellung „Zusatznutzen nicht belegt“, die zu einer Beeinträchtigung in der Versorgung führen würde. Die abschreckende Signalwirkung einer solchen Feststellung würde sich als Hürde für die Verordnung neuer Antiepileptika durch die Ärzte erweisen. Damit kämen neue Wirkstoffe genau dort nicht an, wo sich dringend benötigt werden: in der Behandlung therapieresistenter Epilepsiepatienten, für die jeder neuer Wirkansatz eine zusätzliche Chance auf Anfallsfreiheit bzw. Krankheitslinderung darstellt.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

- [1] Strzelczyk A, Hamer HM. Auswirkungen der frühen Nutzenbewertung auf Patienten mit Epilepsie in Deutschland. Nervenarzt 2016; 87: 386-393
- [2] Gründer G. Bedeutung des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes für die Psychopharmakotherapie. Nervenarzt 2016; 87: 356-366

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Perampanel

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 9. April 2018

von 11.17 Uhr bis 12.28 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Eisai GmbH**:

Herr Eheberg
Herr Dr. Kockelmann
Herr Mehlig
Frau Dr. Schmitz

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **UCB Pharma GmbH**:

Frau Dr. Molzan
Frau Schulz

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE)** und der **Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)**:

Herr Prof. Dr. Hamer
Herr Prof. Dr. Holtkamp

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11:17 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen hier im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Entschuldigung, es hat jetzt bei der ersten Anhörung ein bisschen länger gedauert; aber da hatten wir auch relativ viele Teilnehmer. Herzlich willkommen zum Stellungnahmeverfahren Perampanel. Ich habe gerade gesagt: Perampanel die x-te.

Uns liegt die Dossierbewertung des IQWiG vom 26. Februar 2018 vor, auf die sich das Stellungnahmeverfahren ebenso wie auf das vom Unternehmer vorgelegte Dossier bezieht. Stellung genommen zu dieser Dossierbewertung haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Eisai GmbH und zum anderen die Deutsche Gesellschaft für Epileptologie und die Deutsche Gesellschaft für Neurologie, ferner UCB Pharma und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Für Eisai müssten Herr Eheberg, Herr Dr. Kockelmann, Herr Mehlig und Frau Dr. Schmitz anwesend sein – ja, sie sind alle da. Dann müssten für UCB Pharma Frau Dr. Molzan und Frau Schulz da sein – ja –, weiter müsste Herr Professor Dr. Hamer für die DGfE da sein – jawohl. Herr Professor Holtkamp fehlt noch. –

(Zuruf: Er wird nicht kommen!)

– Er wird nicht kommen. Okay, dann können wir ihn durchstreichen. – Des Weiteren sind Herr Rasch und Herr Werner vom Verband der forschenden Arzneimittelhersteller da. Damit sind alle Anwesenden aufgerufen und festgestellt.

Ich werde dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit einer Einführung geben. Davor folgender Hinweis: Wir führen Wortprotokoll; deshalb bitte jeweils Namen, entsendendes Unternehmen bzw. Gesellschaft nennen und Mikrofon benutzen.

Zwei, drei Dinge würde ich gerne etwas vertieft diskutieren, zum einen folgende für mich ganz wichtige Frage: An welchen Parametern lässt sich möglicherweise in der Indikation Epilepsie eine Pharmakoresistenz festmachen, und wie ist das für die Patienten in der Studie dokumentiert? Das ist ja wirklich ein entscheidender Aspekt für die Frage, ob es eine Möglichkeit gibt, einen Nutzen abzuleiten.

Zum anderen würde mich vonseiten der Kliniker Folgendes interessieren: Gemäß Zulassung ist das Anwendungsgebiet von Perampanel nicht auf pharmakoresistente Patienten eingeschränkt. In welcher Therapielinie sehen Sie aus Ihrer Sicht den Stellenwert des hier in Rede stehenden Wirkstoffs, und an welchen Endpunkten macht sich möglicherweise eben dieser Stellenwert fest? Ferner steht die Frage nach dem Nebenwirkungsprofil: Wie schätzen Sie dieses Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu anderen verfügbaren Therapien ein, insbesondere in Bezug auf psychiatrische Erkrankungen wie Suizidgedanken oder aggressives Verhalten? Darüber sollten wir auf alle Fälle auch sprechen.

Aber jetzt möchte ich zunächst einmal dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, in die Thematik einzuführen. – Wer macht das? – Frau Schmitz, bitte schön.

Frau Dr. Schmitz (Eisai): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren, wir möchten uns beim G-BA für die Einladung zu dieser Anhörung bedanken. Wir hoffen, im Rahmen der Diskussionen wichtige Aspekte der Nutzenbewertung darstellen und

klären zu können, um in diesem Bewertungsverfahren zur neuen Indikationen von Perampanel zu einer sachgerechten Beurteilung zu gelangen. Diese neue Indikation ist die Anwendung als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie.

Zunächst möchte ich das hier anwesende Team vorstellen. Herr Dirk Eheberg ist unser externer Berater, Herr Hilmar Mehlig ist Market Access Manager, Herr Dr. Edgar Kockelmann ist Senior Medical Manager der Geschäftseinheit Neurologie. Mein Name ist Helga Schmitz; ich bin medizinische Direktorin bei Eisai.

Nach der Außervertriebnahme im Juli 2013, während der Eisai durch ein Importprogramm längerfristig die kostenfreie Versorgung der Patienten sichergestellt hat, wurde Perampanel im Dezember 2017 in Deutschland erneut auf dem Markt eingeführt. Zu diesem Zeitpunkt wurde auch die Vorlage eines Nutzendossiers für die bereits im Juli 2015 erfolgte Zulassungserweiterung für die Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen notwendig. Die heutige Anhörung erfolgt also aufgrund dieses genannten neuen Anwendungsgebietes.

Epilepsie ist eine häufige und schwerwiegende chronische Erkrankung, die alle Lebensbereiche der Patienten betrifft. Unkontrollierte generalisierte tonisch-klonische Anfälle sind mit einem erheblichen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko behaftet. Diese gefährlichste Anfallsform ist immer von Bewusstseinsverlust und Amnesie für das Anfallsgeschehen begleitet. Die bei diesen Anfällen auftretenden heftigen und abrupten Stürze bedingen ein erhöhtes Unfall- und Verletzungsrisiko. Daneben besteht ein erhebliches Sterblichkeitsrisiko durch die Gefahr des sogenannten SUDEP, des plötzlichen unerwarteten Todes bei Epilepsie. Darüber hinaus hat Epilepsie erhebliche soziale Konsequenzen für die Patienten. So kommt es zur Stigmatisierung durch die Erkrankung und zum Verlust der Fahreignung, und die berufliche Perspektive ist häufig schlecht, um nur einige dieser Konsequenzen zu nennen.

Erstes Ziel bei der Behandlung der Epilepsie ist daher immer eine Verbesserung der Anfallskontrolle durch Medikamente, insbesondere hinsichtlich dieser gefährlichsten Anfallsformen, der primär generalisierten tonisch-klonischen Anfälle. Epilepsie-chirurgische Maßnahmen kommen für diese Patienten nicht infrage. Perampanel ist dabei eine von nur vier Substanzen, die neben Topiramat, Lamotrigin und Levetiracetam verfügbar ist und für die ein Wirksamkeitsnachweis als Zusatztherapie in der Behandlung primär generalisiert tonisch-klonischer Anfälle auf Basis kontrollierter Studien vorliegt, die heutigen modernen Ansprüchen gerecht werden.

Wenn wir jetzt die Ergebnisse der Zulassungsstudie mit Perampanel ansehen, so zeigt sich eine erhebliche Verbesserung hinsichtlich der Erreichung von Anfallsfreiheit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Fast ein Drittel der Patienten wurde unter Zusatztherapie mit Perampanel anfallsfrei. Dieses sowohl statistisch signifikante als auch klinisch relevante Ergebnis konnte bei Patienten erzielt werden, die zu Baseline bereits über 15 Jahre erkrankt waren und bei denen es trotz einer bestehenden Behandlung im Median zu 2,5 Anfällen pro Monat kam. Das Behandlungsziel vollständiger Anfallsfreiheit ist gerade bei Patienten mit einer mehrjährigen Krankheitsgeschichte oft nur noch schwer zu erreichen. Daher stellt auch die Reduktion der Anzahl der Anfälle in dieser Patientengruppe ein sehr wichtiges klinisches Behandlungsziel dar, da jeder einzelne Anfall zu einer Erhöhung der genannten Risiken beiträgt. Es gibt umfassende Evidenz dafür, dass Mortalität, Morbidität

und Lebensqualität der Patienten in erheblichem Ausmaß durch die Häufigkeit und Schwere von Anfällen beeinflusst werden.

In der Perampanel-Studie zeigte sich eine beträchtliche Reduktion der Häufigkeit der primär generalisierten tonisch-klonischen Anfälle. Bei 64 Prozent der mit Perampanel behandelten Patienten wurde die Anfallshäufigkeit um mindestens die Hälfte reduziert, was eine beeindruckende Responderrate darstellt.

Im Rahmen der oben genannten übergeordneten Behandlungsziele ist überdies wichtig, dass diese unter möglichst geringen Nebenwirkungen und Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens erreicht werden. In der Perampanel-Studie zeigte sich unter Betrachtung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowie der unerwünschten Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, dass Perampanel die Nebenwirkungslast gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht maßgeblich erhöht und daher als sehr verträglich angesehen werden kann. Bei einer chronischen Erkrankung wie Epilepsie, die einer dauerhaften und somit auch dauerhaft wirksamen und verträglichen medikamentösen Therapie bedarf, sind längerfristige Therapieeffekte von besonderer Bedeutung. Die Ergebnisse der offenen Verlängerungsphase der Studie 332 liefern daher wichtige zusätzliche Informationen zu Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Perampanel, welche über einen Zeitraum von bis zu 142 Wochen beobachtet wurden.

Unter Perampanel wurde gut ein Viertel der Patienten, die aus dem vorherigen Kontrollarm wechselten, anfallsfrei. Mehr als ein Drittel der bereits in der doppelblinden Studienphase mit Perampanel behandelten Patienten blieben für mindestens zwölf Monate durchgängig anfallsfrei. Die höchstmögliche Outcome-Kategorie der Internationalen Liga gegen Epilepsie für ein Therapieansprechen im Sinne anhaltender Anfallsfreiheit wurde somit für diese Patienten erreicht. Angesichts der Schwere der Anfallsform und der Begrenztheit alternativer therapeutischer Optionen sind diese Ergebnisse von hoher Relevanz. Insgesamt belegen die Ergebnisse, dass Perampanel bei einem bedeutenden Anteil der Patienten früh nach Therapiebeginn und anhaltend zu Anfallsfreiheit bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen führen kann. Wir sind davon überzeugt, dass im Dossier für die Nutzenbewertung von Perampanel im neuen Anwendungsgebiet der Nachweis für einen Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, im Folgenden zVT, entgegen der Einschätzung des IQWiG erbracht worden ist. Die Vereinbarkeit der vorgelegten Studiendaten mit der vom G-BA bestimmten zVT wurde in unserer Stellungnahme ausgeführt sowie ausführlich und nachvollziehbar begründet. Dies wird, wie von Ihnen, Herr Professor Hecken, bereits angekündigt, sicherlich noch diskutiert werden.

Im Kern der Argumentation zur Vereinbarkeit mit der vom G-BA festgelegten zVT steht, dass für Patienten mit Pharmakoresistenz gemäß der allgemein gültigen Festlegung der Internationalen Liga gegen Epilepsie die angemessene Behandlung eine patientenindividuelle antiepileptische Therapie nach Wahl des Arztes darstellt.

In der Studie 332 sind die Anzahl der Wirkstoffe in der Basistherapie bzw. die langjährige Dauer seit der Epilepsiediagnose geeignet, um das Vorliegen der Pharmakoresistenz nachzuvollziehen. Patienten haben demnach bereits mindestens zwei Wirkstoffe erhalten, ohne eine anhaltende Anfallsfreiheit zu erlangen, waren also pharmakoresistent. Damit ist die Betrachtung des Zusatzeffektes eines neuen Wirkstoffes zu einer wirksamen, aber nicht

ausreichend wirksamen Basistherapie wie in Studie 332 geeignet, den Zusatznutzen nachzuweisen.

Perampanel ist seit 2012 zugelassen und in mehr als 50 Ländern verfügbar. Weltweit liegen bereits Erfahrungen aus der Therapie von mehr als 70.000 Patientenjahren vor. In Deutschland leiden zwischen 4.000 und 12.000 Patienten an pharmakoresistenter generalisierter Epilepsie. Diese Patienten sind auf neue Behandlungsmöglichkeiten mit neuartigem Wirkmechanismus wie Perampanel zur Anfallskontrolle angewiesen. Perampanel bedeutet für diese Patienten eine wichtige Behandlungsoption, die ihre Situation verbessern kann.

Ich bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit. Wir stehen jetzt gerne für Ihre Fragen und zur Diskussion zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Schmitz. – Ich habe die erste Frage von Frau Müller; dann kommt Herr Vervölgyi.

Frau Dr. Müller: Ich würde gerne auf die Definition einer therapieresistenten Epilepsie eingehen und habe dazu eine Frage an Sie, Herr Professor Hamer, weil Sie als Vertreter der Fachgesellschaft hier sind, vielleicht auch an den pU. Ich habe Sie in der Stellungnahme so verstanden, dass Sie die Begründung – das haben Sie eben auch noch einmal ausgeführt – auf die Definition der Internationalen Liga gegen Epilepsie, also Kwan 2010, zurückführen. Ich habe Sie so verstanden, dass Sie das interpretiert haben, diese Therapieresistenz bestehe nach mindestens zwei Antiepileptika, unabhängig von der Art der Vortherapie; so hatte ich die These verstanden. Nachdem ich mir das noch einmal genauer angesehen habe, habe ich das so gelesen, dass es sich hierbei lediglich um einen Expertenkonsens handelt: Es wird eine Hypothese formuliert, und sie soll in prospektiven Studien weiter untersucht werden. Ich habe das also bisher noch nicht als den allgemein anerkannten Konsens gelesen; aber korrigieren Sie mich, falls das inzwischen nicht mehr aktuell ist. Das war das eine.

Das andere: Dort wurden auch Kriterien benannt, wie diese zwei Therapien beschaffen sein mussten, die als mögliches Kriterium formuliert wurden. Da wurde explizit darauf hingewiesen, dass zum einen die Interventionen appropriately sein müssen, also mit entsprechender Wirksamkeit belegt, vorzugsweise aus RCTs, was wir ja bei der zVT versucht haben, und zum anderen, dass auch die Gründe für das Therapieversagen dokumentiert sein müssten, und zwar vor dem Hintergrund, dass natürlich ein Therapiewechsel wegen Problemen mit den Nebenwirkungen etwas anderes ist als ein Therapieversagen. – Es wäre nett, wenn Sie mir zu diesen Punkten ein bisschen weiterhelfen könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Hamer.

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE/DGN): Gerne. – Zuerst zu der Frage der Definition: Sie haben vollkommen recht, das ist eine Expertenmeinung – aber sie ist durchaus mit einem größer werdenden Studien- oder Ergebnisschatz hinterlegt –, die letztendlich Folgendes darstellt. Es gibt in der Wirksamkeit von Antikonvulsiva keine klare Grenze, jenseits dessen es wirkt, während es auf der anderen Seite gar nicht mehr wirken kann. Das ist ein Kontinuum, das dadurch beschrieben wird, dass die Chance auf eine Wirksamkeit – lassen Sie es 50 Prozent Anfangsresponse sein, lassen Sie es Anfallsfreiheit sein – auch von der Anzahl der zuvor

ausprobierten Antikonvulsiva abhängt. Je später ein Antikonvulsivum also in die Therapie eingeführt wird, desto geringer sind die Chancen, dass es wirkt.

Der pathophysiologische Hintergrund scheint zu sein, dass die meisten der Antikonvulsiva ja auf die neuronale Membran wirken, also eine Fazilitation, eine Erregung, hemmen sollen oder eine Hemmung verstärken sollen, sodass also sicherlich die Wirkungen hier etwas anders sind, aber der Wirkort im Großen und Ganzen gleich ist. Es scheinen also Epilepsien zu sein, die über diesen Wirkort beeinflussbar sind, oder andere zu sein, die auf diesen Wirkort nicht beeinflussbar sind oder nicht so gut beeinflussbar sind.

Nun ist die Frage: Ab wann kann man das eigentlich voraussehen? Damit kommen wir jetzt auf die Expertenmeinungen. Wann können wir voraussehen, dass das eher eine etwas schwieriger zu therapierende Epilepsie wird – das ist sozusagen mit dem Begriff „refraktäre Epilepsie“ belegt –, und wann kann man sagen, man hat noch eine gute bis sehr gute Chance, mit einem Antikonvulsivum Anfallsfreiheit zu erreichen? Dazu gibt es jetzt mehrere Daten, die zeigen: Das erste Antikonvulsivum, alle über einen Kamm geschoren, ergibt 50 Prozent Anfallsresponse, das zweite ungefähr 30 Prozent Anfallsresponse, während wir beim dritten dann bei 20 Prozent liegen – je nachdem, welche Studien Sie lesen – und schließlich beim sechsten, siebten Antikonvulsivum hinunter auf circa 5 Prozent plus/minus 5 Prozent kommen, und darunter geht es auch nie mehr. Es gibt immer also noch – Der Kampf geht weiter, aber das Glas ist sozusagen zu 95 Prozent leer und zu 5 Prozent voll.

Auf der anderen Seite – und das war so ein bisschen die Idee, eigentlich der Hintergrund dieser Pharmakorefraktarität der Definition – gibt es ein zweites Standbein der Epilepsie-Therapie; das ist die Epilepsie-Chirurgie. Sie spielt bei den generalisierten Epilepsie keine Rolle, aber bei den fokalen. Ab wann kann man denn eigentlich sagen, die Epilepsie-Chirurgie sei natürlich eine gute Option, wissend, dass dies eine Operation ist und man perioperative Risiken hat, um die man nie herumkommt? An dieser Stelle hat man letztendlich diesen Expertenkonsensus genommen und gesagt: Wenn das zweite Medikament – ich nenne es einmal so; ich komme gleich darauf – versagt hat, man damit also nicht den gewünschten Erfolg hat, dann ist die Chance auf Erfolg mit einem dritten Medikament so gering, dass die Epilepsie-Chirurgie mit einer Erfolgsrate von 50, 60, 70 Prozent bei den richtig selektierten Patienten durchaus in die Erwägung aufgenommen werden könnte. Deswegen wurde dieser Schnitt nach dem zweiten Antikonvulsivum gemacht. Dann reden wir über 20 Prozent Response; das ist eine im Vergleich zu anderen Therapieoptionen deutlich geringere Response. Sicherlich muss es in prospektiven Studien evaluiert werden, vor allem auch in Richtung der Epilepsie-Chirurgie, was so ein bisschen der Hintergrund ist.

Jetzt zu der Frage, was Response heißt: Nun, da haben Sie auch wieder vollkommen recht. Es macht natürlich einen Unterschied, ob man Lamotrigin eingesetzt hat und nicht über 50 Milligramm hinausgekommen ist, weil eine Allergie aufgetreten ist, oder ob man Lamotrigin abgesetzt hat, weil bei 450 Milligramm ein nicht tolerabler Tremor oder eben keine Wirkung aufgetreten ist. Deswegen steht in dieser Kwan-Arbeit auch *adequately dosed*. Es muss durchaus ein *appropriately used*, also *apply*, und ein *adequately dosed* Medikament sein. Wir müssen also eine Dosis haben, von der wir glauben können, dass sie überhaupt eine Wirkung und einen Effekt hat. Ich verstehe das so – das ist durchaus in der Gemeinde etwas diskutiert –: *Appropriately* heißt natürlich, wir müssen es hinsichtlich des Epilepsie-Syndroms richtig gewählt haben. Wir sollten nicht ein Mittel, von dem wir wissen, dass es bei generalisierten Epilepsien nicht wirkt, das wir dort aber angewandt haben, weil

wir die Diagnose noch nicht richtig fassen konnten, dann bereits in diese Rechnung aufnehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Frau Müller, dann Herr Rodewyk dazu, dann Herr Vervölgyi und Herr Hälbig.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank für die ausführliche Erklärung. Ich habe das Paper in manchen Punkten ein bisschen anders verstanden, aber ich bin ja, wie gesagt, nicht vom Fach. Ich hatte es schon so verstanden, dass Appropriate Intervention wirklich gezielt meint, dass man ausreichende Wirksamkeitsnachweise aus RCT hat und nicht nur eine individuelle Entscheidung. Ich habe es auch so verstanden, dass es wichtig ist, dass diese Kriterien primär erarbeitet wurden, um eine Vergleichbarkeit in Studien herzustellen, weil es vorher ein Durcheinander von Kriterien gab und man dann hier einen Effekt sah, und dann hat man sozusagen versucht, einen Konsens zu finden, unter bestimmten Bedingungen, um überhaupt eine Aussage machen zu können. Das mit der Epilepsie-Chirurgie war mir nicht so im Vordergrund, gut. Aber einen Teil haben Sie ja schon erklärt. Ich denke aber trotzdem, dass man sozusagen vor dem Hintergrund, dass es sich hierbei um eine Hypothese handelt – Sie haben ein paar Zahlen genannt, die Sie aus der Erfahrung haben, die aber nicht in diesem Paper stehen –, dies nicht als die feststehenden Kriterien benennen kann. Oder würden Sie mir da widersprechen?

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE/DGN): Da würde ich Ihnen gar nicht widersprechen. Die Idee habe ich versucht deutlich zu machen, ebenso, dass es ein Kontinuum ist. Es ist ein Kontinuum, es gibt keine klare Grenze: Hier wirkt es, und dort wirkt es nicht. Irgendwo wird man dann, um, wie Sie ja selber sagen, eine Operationalisierung dieses Gedankens vorzunehmen, irgendeine Grenze ziehen müssen, ob man jetzt an Epilepsie-Chirurgie denkt oder sagt, wir haben die initiale Monotherapie und spät in der Therapiekaskade Medikamente und müssen diese Gruppen untereinander trennen. Da bin ich ganz bei Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Herrn Rodewyk, Herrn Vervölgyi, Herrn Hälbig und Herrn Eyding. – Bitte schön, Herr Rodewyk.

Herr Dr. Rodewyk: Ich habe auch noch einmal eine Frage an Herrn Professor Hamer. Ich bin Internist, und bei Internisten gibt es Eskalationsschemata. Wenn ich einen Blutdruck oder eine Herzinsuffizienz einstelle, dann fange ich mit Präparat A an, geht das nicht, gibt es Präparat B da drauf, usw. Das gibt es jetzt bei der Epileptologie so nicht, oder? Vor 20 Jahren kam jeder, der einen Anfall hatte, mit Valproinsäure wieder, und heute kommen sie alle mit Levetiracetam wieder; das ist okay, wenn die funktionieren. – Das ist das, was ich als Hausarzt noch mitkriege, und alles Weitere läuft dann jenseits meiner Vorstellung ab. Aber mir fehlt es – oder gibt es das nicht? –, dass man sagt: So, die Basis ist Präparat A. Haut das nicht hin, tue ich B drauf; haut das nicht hin, nehme ich A weg und tue C drauf. Gibt es ein solches Eskalationsschema? Wenn dem so wäre, wäre es natürlich ganz einfach, dass man sagen kann, da sind zwei, drei Präparate, und wenn das nicht funktioniert, dann wäre jetzt Perampanel dran. Aber das scheint es nicht zu geben.

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE/DGN): Beides: Ja, ja. Es gibt es nicht, und mir fehlt es auch.

(Heiterkeit)

Um eine Hierarchisierung zu schaffen, fehlt es an zwei Dingen, zum einen daran, dass wir Medikamente in Bezug auf ihre Nebenwirkungen hierarchisieren könnten. Das gibt es sehr wohl, beispielsweise darin, dass wir in der Erstlinie nicht mehr Phenobarbital einsetzen, obwohl es zugelassen ist, weil es zahlreiche Nebenwirkungen aufweist, oder zum Beispiel Topiramate. Dort gibt es also eine gewisse Hierarchisierung, aber in der großen Gruppe, bei fokalen Epilepsien – wir reden jetzt hier aber über generalisierte –. Valproat zum Beispiel rangiert bei Frauen wegen der Teratogenität nicht mehr in der ersten Wahl. Das ist das eine.

Das Zweite: Von der Medikamentenhierarchisierung gibt es das nicht, bis auf diese Ausnahmen oder diese kleinere Gruppe, und von der Patientenhierarchisierung geht es leider auch nicht. Das fehlt mir fast noch mehr. Ich würde so gerne Patientengruppen stratifizieren können, um zu sagen: Das ist die Lamotrigin-Gruppe, das ist die Levetiracetam-Gruppe, das ist die Perampamel-Gruppe. Das geht leider nicht. Das ist ein großes Manko in der Epilepsie, wo auch viel geforscht wird; aber wir sind in der Klinik noch nicht so weit. Wir können nicht stratifizieren und wie in der Onkologie sagen, hier müssen wir diesen Weg, jenen Weg, einen weiteren Weg gehen. Das können wir leider nicht. Das gibt es nicht, und zwar trotz vieler pathophysiologischer Bemühungen, die bisher unternommen worden sind. Wir sind in einem sehr individuellen Therapieumfeld.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe auch noch eine Frage an Herrn Hamer, die auf dem aufbaut, was Frau Müller und Herr Rodewyk schon gefragt haben und meines Erachtens den entscheidenden Aspekt darstellt: Wenn ich das richtig verstanden habe, liegt der Grund dafür, die Einteilung in pharmakoresistent oder nicht pharmakoresistent vorzunehmen, tatsächlich darin, Patientengruppen voneinander zu separieren.

Sie hatten gerade einen ganz interessanten Satz gesagt, wenn ich es noch richtig im Kopf habe: Der Kampf hört nie auf. – Man würde also trotzdem versuchen, irgendwie weiterzumachen. Meine Frage ist jetzt tatsächlich: Was passiert denn mit Patienten im Therapiealltag, die man als pharmakoresistent einstuft? Also, gäbe es eine Situation, in die Patienten kommen können, dass einfach nichts mehr geht? Sie sind unzureichend eingestellt, bekommen wie in der Studie zum Beispiel diese drei Anfälle in acht Wochen; es sind Patienten, bei denen man einfach nichts mehr machen kann. Gibt es eine solche Situation? Oder würde man trotzdem noch versuchen, weiter zu optimieren?

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE/DGN): Vielen Dank. – Das ist meines Erachtens eine der entscheidenden Fragen, auch was das Studiendesign angeht, nämlich Best Medical Treatment als Vergleichsgruppe, ja oder nein. Das ist eine ganz brisante Frage.

Vielleicht zuerst direkt zu Ihrer Frage und dann zu dem, was Sie meines Erachtens implizieren. – Ja, nein, natürlich nicht. Man würde immer irgendwelche Dinge machen wollen können; obwohl ich dann eine – – Letztendlich gibt es verzweifelte Situationen. Aber auch da würde ich irgendetwas machen, bis dahin, dass ich tatsächlich Phenobarbital einsetze, obwohl ich weiß, dass der Patient schon eine Osteoporose hat oder so, weil ich unter Umständen das SUDEP-Risiko oder das Versterbensrisiko als höher als dasjenige einschätze, dass der Patient einen Wirbelbruch erleidet. Aber wenn ich irgendwie könnte, würde ich es gerne vermeiden, dass er einen Wirbelbruch hat. – Also, nein, man würde irgendetwas machen, wenn es auch durchaus verzweifeltere und weniger verzweifelte Therapiemaßnahmen gibt.

Das, worauf Sie wohl hinauswollen, empfinde ich als eine ganz interessante Frage, die aber meines Erachtens in diesem Rahmen nicht abschließend diskutiert werden kann: Was ist ein Studiendesign Best Medical Treatment? Kann man in einer epileptologischen Zulassungsstudie oder Studie welcher Art wie auch immer Best Medical Treatment als den Vergleichsarm nehmen? Das ist meines Erachtens noch nicht wirklich abschließend zwischen den verschiedenen Methodikern, Klinikern usw. ausdiskutiert. Es sind sehr interessante Überlegungen, ob das möglich ist. Wenn das ginge, wäre es sicherlich sehr interessant. Ich bin noch nicht 100-prozentig überzeugt, dass das überhaupt möglich ist, beziehungsweise muss man da methodisch noch äußerst viel Arbeit leisten. Nach meinem Dafürhalten können wir uns das mit Stand heute in diesem Rahmen nicht bereits aus der Lamäng als Standard oder sozusagen als Verfahren überlegen.

Zwei Überlegungen dazu: Erstens. Beim Best Medical Treatment hat ja dann der Arzt in der Vergleichsgruppe die freie Wahl, in der Verum-Gruppe nicht, und die Frage ist: Führt diese freie Wahl schon ein Bias ein? Darüber müssen wir schon einen Tag lang diskutieren.

Zweitens: Können Gruppenvergleiche in diesem individuellen Therapieumfeld, wo ich es gar nicht stratifizieren kann, überhaupt etwas sagen? Ich bin ja dann auch ein Verfechter der Forderung, dass wir Postmarketing-Daten brauchen, mit deren Hilfe wir Subgruppen oder einzelne zu identifizieren versuchen, die auf das Medikament gut ansprechen, weil wir das vorweg in größeren Gruppen vielleicht gar nicht übersehen könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage, Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich glaube tatsächlich, dass man darüber diskutieren kann und auch sollte. Also, nach meinem Dafürhalten würde ich das eher für machbar und realistisch halten, auch vielleicht bei der Epilepsie. Vielleicht lehne ich mich damit zu weit aus dem Fenster; aber das kann ich nicht als so speziell ansehen, weil es auch andere Indikationen gibt, bei denen man Patientengruppen nicht unbedingt ganz klar charakterisieren kann – diese sprechen auf die Therapie an oder jene eventuell nicht –, weil man dann ja gegebenenfalls Responderraten von null Prozent in den verschiedenen Studien hätte. Von daher glaube ich schon, dass das ginge.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt haben wir Herrn Hälbig, Herrn Eyding, Frau Müller und Herrn Mayer.

Herr Dr. Hälbig: Das ist ja eine Neuauflage dessen, was wir schon 2014 mit den Einwänden und mit den Erwiderungen diskutiert haben. Insofern bin ich nicht sicher, wie ausführlich wir uns noch einmal wiederholen sollen.

Die entscheidende Frage für uns ist mit Blick auf das Studiendesign, ob man hier sagen kann, dass aufgrund der Erfüllung der ILAE-Kriterien der Pharmakoresistenz für den individuellen Patienten in der Studie eine Therapieoptimierung nicht mehr möglich ist. Ich habe Herrn Professor Hamer so verstanden, dass trotz der Sinnhaftigkeit der ILAE-Pharmakoresistenzdefinition daraus beileibe nicht folgt, dass man im klinischen Alltag die therapeutischen Bemühungen dann einstellt. Sie haben ja Zahlen genannt, dass mit zunehmender Zahl der eingesetzten AEDs dann auch die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens sinkt. Aber das führt, wenn ich Sie richtig verstanden habe, nicht dazu, dass man dann einfach nicht mehr behandelt. Das ist doch der entscheidende Punkt, den wir hier

abbilden wollen, in der Studie abgebildet sehen wollen, nämlich: Welchen Zusatznutzen hat denn tatsächlich Perampanel gegenüber den dann patientenindividuell eingesetzten AEDs?

Mit Best Medical Treatment hat das jetzt meiner Ansicht nach nichts zu tun; vielmehr geht es darum, die verbliebenen Optionen einzusetzen. Wenn es keine gäbe, dann ginge man selbstverständlich mit Placebo in die Studie hinein. Aber es gibt ja Kriterien – sie haben Sie ja auch zitiert –, ILAE- Kriterien, die erfüllt sein müssen, um mit Blick auf eine bestimmte Substanz, mit Blick auf ein bestimmtes AED sagen zu können: Es ist raus, weil es eben tatsächlich nicht zu einer Anfallsfrequenzreduktion geführt hat, weil es nicht vertragen wird oder weil Kontraindikationen bestehen. Wenn für alle zur Verfügung stehenden AEDs dieser Nachweis erbracht ist, dann gibt es überhaupt kein Problem, eine Placebo-Studie auch hier in Betracht zu ziehen. Nur sehen wir eben ganz in Übereinstimmung mit Ihren Ausführungen, Herr Hamer, nicht wirklich, warum tatsächlich auf der Basis des Erfülltseins der ILAE-Kriterien eine Placebo-Designkonstruktion für diese Studie gewählt wurde. Das entspricht unserer Ansicht nach nicht der klinischen Situation; darin fühlen wir uns durch die Ausführungen von Herrn Professor Hamer auch bestätigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Als Erstes Herr Professor Hamer, dann Herr Mehlig und Herr Eheberg.

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE/DGN): Ganz kurz nur zur Situation: Was kann ich machen, was kann ich nicht machen? Wann führe ich denn ein neues Antikonvulsivum, wenn ich es zur Verfügung hätte, in die Therapie ein? Ich führe es nicht in die Therapie ein, wenn nicht alles andere schon ausprobiert worden ist. Nehmen wir nur folgendes Beispiel: Für die fokale Epilepsie haben wir etwas weniger Medikamente als für die generalisierte, sagen wir einmal, 20 Antikonvulsiva. Wir setzen sie in der refraktären Situation in der Zweifach-, selten in der Dreifachtherapie ein. Wenn ich alle Dosierungen, alle Kombinationen durchexerzieren müsste, bis ich sagen könnte, dass mir plötzlich ein neues Antikonvulsivum zur Verfügung stünde, dann brauchten wir meines Erachtens gar keine neuen Antikonvulsiva.

Daraus ergibt sich eigentlich das Realistische, so wie wir von der therapeutischen Behandlerseite in der Regel herangehen. Es gibt viele Dinge, die einfach aus meiner Sicht gar nicht mehr infrage kommen, obwohl sie prinzipiell zugelassen und möglich wären. Ich nenne nur die Beispiele Phenytoin und Phenobarbital in der Kombination wie im Nebenwirkungsprofil oder wenn ich jemanden habe, der eben schon depressiv ist und dann noch einmal Levetiracetam bekommt. Es gibt Dinge, bei denen ich das sehr stark einschränken muss, sodass ich früher auf Mittel zurückgreifen würde oder mehr Optionen hätte, weil ich einiges eben auch ausschließen will und nicht durchführen muss oder nicht gezwungen bin durchzuführen, um auf etwas Neues zurückgreifen zu können, das vielleicht diese Nachteile eben nicht hat. – Dies von der praktischen Seite.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend zur Antwort Herr Mehlig und Herr Eheberg, dann Nachfrage dazu, Herr Mayer? – Okay, dann stellen Sie zuerst die Frage, Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Kurze Frage, Herr Hamer: Sie haben von irgendwelchen Strohhalmen gesprochen, irgendwelchen abstrusen Siebt-, Acht-, Neunt-, Zehntsubstanzen. Aber wenn ich mir jetzt die fünf Substanzen angucke, die der G-BA als zVT bestimmt hat, so sind das ja evidenzbasierte Substanzen. Müsste ich nicht zumindest voraussetzen, dass diese fünf Substanzen ausprobiert worden sind und nicht gewirkt haben, um zum Patienten zu sagen,

ja, ich habe eigentlich nichts mehr? Sie haben selber für diese Substanzen soeben Ansprechwahrscheinlichkeiten zitiert, 30 Prozent nach der zweiten, 20 Prozent nach der dritten und eben ab der fünften, sechsten weniger als 5 Prozent. Es gibt natürlich auch noch das vierte und fünfte, wobei ich dann sage, na ja, wahrscheinlich irgendwo um 25 Prozent Ansprechraten. Das ist ja nicht nichts; das heißt, das würde ich draußen doch auch machen. Deswegen frage ich noch einmal: Müssten diese fünf evidenzbasiert eigentlich infrage kommenden Arzneimittel oder Substanzen nicht letztendlich auch in der Realität ausprobiert worden sein, um zu sagen, ich mache nichts mehr?

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE/DGN): Jein. Ja, Sie haben recht, sie müssen zumindest erwogen worden sein. Aber jetzt gehen Sie doch die fünf einmal durch. Sie haben eine 25-jährige Frau, die refraktäre Epilepsie hat. Das heißt, Sie haben Lamotrigin und Levetiracetam schon probiert. Das ist eben die Regel; das wird probiert worden sein. Valproat fällt heraus, weil Sie sagen, sie wird irgendwann Kinder kriegen wollen, oder Sie wollen es nur wirklich in der letzten Möglichkeit einsetzen, Clobazam, also ein Benzodiazepin in der Dauertherapie, ist zwar zugelassen, hat aber ein Problem. Topiramate ist eines der nebenwirkungsreichsten Medikamente, die wir besonders bei kognitiv intakten Menschen feststellen. In der prächirurgischen Diagnostik sagen wir immer den Neuropsychologen: Sie können bei jedem Patienten, der auf Topiramate und jenseits der 100 Milligramm ist, kognitive Defizite sehen. Ob sie klinisch relevant sind usw. – – In diesem Zusammenhang habe ich noch Topiramate, oder ich würde sagen, ich bin schon mit dem Rücken an der Wand. Also, ich kann sehr schnell an die Wand kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend dazu noch einmal Herr Hälbig.

Herr Dr. Hälbig: Das können wir sehr gut nachvollziehen. Was Sie sagen, steht ja völlig in Übereinstimmung und ist in Einklang mit den Formulierungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bringen. Da wird ja nicht gefordert, dass sie alle eingesetzt werden, wenn es Kontraindikationen gibt. Es wird auch nicht gefordert, dass sie ad libitum eingesetzt werden, trotz Auftretens von Nebenwirkungen. Alle Kriterien, die Sie genannt haben, sind ja durchaus nachvollziehbar für uns. Wenn sie gegeben sind und dokumentiert sind, dann wird man selbstverständlich nicht fordern, dass das achte auch noch eingesetzt wird. Insofern sehen wir eigentlich Ihre Ausführungen vollständig in Übereinstimmung mit der Formulierung der zVT hier.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay? – Jetzt Herr Mehlig, dann Herr Eheberg; anschließend machen wir weiter mit Herrn Eyding, Frau Müller und dann noch einmal Herr Mayer.

Herr Mehlig (Eisai): Vielen Dank. – Ich würde gerne eine ganze Reihe von Punkten hoffentlich kurz aufgreifen und würde auch Herrn Dr. Kockelmann und Herrn Eheberg bitten, mich zu ergänzen.

Sie haben gesagt, Herr Hälbig, dass wir diese Diskussion 2014 schon geführt haben: Ich denke, es ist wichtig, uns vor Augen zu halten, dass wir hier über ein anderes Anwendungsgebiet sprechen als das, was wir seinerzeit – ja, schon zweimal für Perampanel, ja, auch schon für Retigabin, und ja, auch schon für Brivaracetam – besprochen haben. Wir sprechen hier über primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle, die schwerste

Anfallsform, die ein Patient erleiden kann und die mit einem nachvollziehbaren und offensichtlichen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko verbunden ist.

Es gibt einen weiteren wichtigen Unterschied, den Herr Professor Hamer eben angesprochen hat. Wir haben eine sehr viel begrenztere Anzahl von evidenzbasierten Optionen. Sie erlauben mir die kurze Bemerkung, dass wir in unserer Stellungnahme ausgeführt haben, dass es eben keine Evidenz zu Clobazam gibt und sie für uns auch für Valproat in der Zusatztherapie vom primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen nicht zu finden ist. Es wird niemand diskutieren, dass Valproat seit Jahrzehnten ein Standardmedikament zur Behandlung von primär generalisierten Epilepsien ist. Dass es mit einer ganzen Reihe von Einschränkungen, Anwendungs- und Warnhinweisen belegt wurde – zuletzt am 23. März diesen Jahres, glaube ich –, ist auch schon angesprochen worden. Das ist dem G-BA bei der Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auch in der Fußnote nicht nur aufgefallen, sondern er hat es auch dargestellt: Für Clobazam gibt es keine Evidenz. Herr Professor Hamer hat eben schon angesprochen, dass ein Präparat, das in der Akuttherapie sicherlich seinen Platz hat, sowohl die Toleranzentwicklung als auch die Abhängigkeitsentwicklung in der Dauertherapie für Patienten nicht regelhaft haben sollte. Wir sind also auf drei moderne Antiepileptika beschränkt. Modern heißt, Substanzen – das letzte war Levetiracetam, das, glaube ich, 2007 für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle zugelassen wurde –, die für Patienten als Option zur Verfügung stehen, die evidenzbasiert sind und die ja auch Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind.

Ich würde gerne noch auf Folgendes hinweisen, weil Frau Dr. Müller ein bisschen angesprochen hat, wie verbindlich denn die ILAE-Kriterien zur Pharmakoresistenz sind: Meines Erachtens ist es ein sehr valider, weltweit eingeführter und akzeptierter Konsens, der ja auch schon in den Tragenden Gründen des Gemeinsamen Bundesausschusses 2014 übernommen wurde und den das IQWiG in seinem Bericht zu Recht auch als wesentliches Kriterium für die Pharmakoresistenz angeführt hat. Ich denke, wir sollten uns diesem Konsens einmal anschließen. Der Konsens hat auch Relevanz für die Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, in der ja die Populationen in solche mit Pharmakoresistenz und solche ohne Pharmakoresistenz geteilt werden. Über solche Patienten, die eine Pharmakoresistenz gemäß dieser Definition haben, sprechen wir, wenn wir die Patienten der Studie 332 der Zulassungsstudie ansprechen. Für diese Patienten ist es nachvollziehbar, da sie nach über 15 Jahren seit ihrer Diagnose nach wie vor Anfälle haben und zwei Drittel der Patienten dieser Studie ja zwei oder drei Antiepileptika bereits in der Basistherapie haben, also ganz offensichtlich pharmakoresistente Patienten sind.

Hinsichtlich des einen Drittels der Patienten, das in Monotherapie in die Studie gekommen ist, können wir davon ausgehen, dass aufgrund der Länge der Zeit seit Erstdiagnose dies eine Monotherapie ist, die sicherlich nicht die erste Monotherapie für diese Patienten darstellt, sondern eine Folgetherapie oder eine Rückführung aus einer Kombination, wenn sie nämlich tatsächlich an die Grenzen dessen gestoßen sind, was sie mit ihrer medikamentösen Therapie noch erreichen können. Das ist ja dann auch die Situation, in der placebokontrollierte Studien als Zulassungsstudien stattfinden, um den Nachweis der Wirksamkeit zu erbringen und um die definitive Dosis festzulegen. Das ist auch der Hauptsinn der Zulassungsstudie 332 gewesen. Wir glauben aber dennoch – das haben wir in der Stellungnahme auch versucht darzulegen –, dass es durchaus eine Vereinbarkeit mit der vom G-BA bestimmten zVT gibt; denn er trennt ja durch seine Definition der zVT zwischen pharmakoresistenten Patienten und solchen, die keine Pharmakoresistenz haben, wenn

geschrieben steht, eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert, und falls noch keine Pharmakoresistenz festgestellt wurde, und wenn dann die einzelnen Wirkstoffe benannt werden.

Unseres Erachtens ist es legitim und nachvollziehbar, dass für pharmakoresistente Patienten eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie nach Wahl des Arztes im Kern der zVT-Bestimmung steht. Das ist genau das, was wir in der Studie 332 sehen. Der Zusatznutzen ergibt sich aus dem zusätzlichen Effekt, den Perampanel gegenüber der bereits in der Basistherapie eingeführten medikamentösen Therapie bei diesen pharmakoresistenten Patienten erbringt. Was Frau Dr. Schmitz eingangs ausgeführt hat, ist: Für die Patienten bedeutet das, dass über ein Viertel anfallsfrei werden kann, und zwar dauerhaft anfallsfrei, und dies nach einer Krankheitsgeschichte von über 15 Jahren.

Dies ist unseres Erachtens nachvollziehbar ein Zusatznutzen. Wir glauben auch, dass die Bestimmung der zVT, der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sowohl mit den Daten der Studie 332 als auch mit der Bestimmung vereinbar ist, wie sie der G-BA intendiert hat, nämlich um einen Zusatznutzen für diese schwerstkranken Patienten aufzeigen zu können. Ich höre jetzt einmal auf, aber ich würde gerne, wenn sich die Zeit ergibt, mit Herrn Dr. Vervölgyi auch noch über die Vergleichsstudie diskutieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Sie hatten jetzt noch Ergänzungen durch Herrn Kockelmann und Herrn Eheberg angekündigt. Dann habe ich eine Meldung von Herrn Hälbig zu einer Nachfrage gesehen, dann habe ich noch drei weitere, und dann kommt Herr Vervölgyi noch einmal, um die Diskussion aufzunehmen. – Haben Sie noch etwas zu ergänzen, Herr Kockelmann?

Herr Dr. Kockelmann (Eisai): Ja, ganz kurz habe ich noch Folgendes zu ergänzen: Man muss sich die Patientenpopulation in der Studie 332 eigentlich relativ genau anschauen, um Schlüsse ziehen zu können, wie refraktär oder wie möglich eine reine Therapieoption gewesen wäre.

Herr Mehlig hat ausgeführt, die Patienten waren seit 15 Jahren an Epilepsie erkrankt, zwei Drittel der Patienten wurden zum Zeitpunkt der Baseline allein in einer Kombinationstherapie behandelt. Das heißt, für diese Patienten war quasi zum Zeitpunkt der Baseline bereits das Kriterium der Pharmakoresistenz erfüllt, wenn man es als Anwendung von zwei Medikamenten definiert.

Darüber hinaus hatten die Patienten hohe Anfallsfrequenzen: Sie hatten zu Baseline drei Anfälle innerhalb von acht Wochen, im Endeffekt 2,5 pro Monat. Darüber hinaus, wenn man sich die Therapien anschaut, die zu Baseline verwendet worden sind, waren 68 unterschiedliche Kombinationen eingesetzt. Viele Medikamente in dieser Basismedikation waren nicht zugelassen oder nicht durch eine entsprechende Evidenz in der Indikation abgedeckt. Wenn man sich anschaut, inwieweit die zVT als Teil der Basismedikation umgesetzt ist, so erkennt man: 80 Prozent der Patienten in der Studie wurden mit mindestens einem Medikament der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt. Bei ungefähr 40 Prozent der Patienten war es sogar so, dass mindestens zwei Medikamente der zVT umgesetzt waren. Von daher denke ich – da pflichte ich Herrn Mehlig bei –, dass die zVT in unserer Studie umgesetzt ist und auch das Kriterium der Pharmakoresistenz plausibel bei der großen Mehrzahl der Patienten erfüllt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eheberg als Ergänzung.

Herr Eheberg (Eisai): Ich möchte auch noch einmal ganz kurz etwas sagen. Pharmakoresistenz nach ILAE wird nicht gegenüber einzelnen Wirkstoffen nachgewiesen, sondern wird für den Patienten bestimmt, und zwar, ob er bereits adäquate Therapieoptionen hatte, die quasi nicht zur Anfallsfreiheit führten. Zwei sind dafür notwendig und die Pharmakoresistenz, die auch Teil der zVT-Bestimmung ist.

Ich möchte an dieser Stelle auch noch der Einschätzung widersprechen, ob die Studie möglich ist. Grundsätzlich ist es natürlich möglich, noch an der Therapieoption oder bei der Basistherapie zu drehen. Aber die zVT bestimmt ja nicht, ob grundsätzlich noch irgendetwas möglich ist oder etwas gemacht wird oder im klinischen Alltag noch etwas durchgeführt wird, sondern ob es dafür Evidenz gibt und ob man daraus eine zVT ableiten kann. Das wurde nicht gemacht, und genauso interpretieren wir auch die zVT; denn für diejenigen Patienten, für die bereits eine Pharmakoresistenz vorliegt, wird nur die Therapie nach Wahl des Arztes bestimmt, keine weiteren Wirkstoffe mehr. Da sehen wir natürlich die Basistherapie und den Add-on zur Basistherapie als geeignet, einen Zusatznutzen nachzuweisen, zumal wir diesbezüglich auch sehr beeindruckende Ergebnisse vorweisen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage dazu noch einmal, Herr Hälbig, oder war das eher allgemein? Ich hatte Sie gerade noch einmal gesehen. Ansonsten würde ich in der Rednerliste weitergehen; dann wäre Herr Eyding dran. – Herr Eyding; dann kommt Herr Hälbig und Schluss. – Herr Eyding, bitte.

Herr Eyding: Ja, meine Fragen bezogen sich auch genau auf diesen Themenkomplex. Ich möchte eine ergänzende Frage stellen: Wie sollen wir es glauben, dass die Patienten mit dem Rücken an der Wand standen und eine aktive Studie nicht möglich gewesen wäre? Das kann man jetzt glauben oder nicht. Sie, Herr Hamer, haben ja ausgeführt, dass in der Epilepsie, wenn man den dritten Versuch startet, irgendwie die Erfolgswahrscheinlichkeit so um die 5 Prozent liegt. Wie bringen Sie das mit der Tatsache überein, dass in dieser Studie im Placebo-Arm immer noch eine Responderrate, nein, eine Anfallsfreiheitsrate von 12 Prozent erreicht worden ist und in dem aktiven Arm auch eine von über 30 Prozent? Also, für mich klingt das eher so, als ob diese Patienten noch nicht mit dem Rücken an der Wand stehen, sondern sie sogar mit der Fortsetzung der unveränderten Basistherapie noch eine Anfallsfreiheit erreichen können. Das ist für mich eher ein Zeichen dafür, dass man auch im Kontrollarm da noch etwas hätte machen können, auch wenn die Patienten schon länger krank sind. Das erschließt sich mir so ohne Weiteres nicht, da Sie vorher gesagt haben, dass das bei einer aktiven Behandlung irgendwie 5 Prozent sind, wenn die Patienten dann einfach nicht mehr weiter können oder man in dieser quasi ausweglosen Situation ist, in der man schon alles probiert hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hamer.

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE/DGN): Da habe ich mich vielleicht missverständlich ausgedrückt. Es geht um die Arbeit, die Zahlen, die Sie zitiert haben, ab dem dritten Antikonvulsivum. Die Erfolgsraten in der Gesamtgruppe der Patienten liegen, je nachdem, welche Studie Sie heranziehen, um die 20 Prozent, und es fällt weiter ab bis zum sechsten, siebten Antikonvulsivum, bei dem wir dann um die 5 Prozent als Basiswert liegen. Das sind

Daten, die wir im Rahmen der Definitionskriterien der refraktären Epilepsie diskutiert haben; da sind alle Patientenreihen einbezogen worden.

Hier in dieser Gruppe bezieht sich das ja auf generalisierte tonisch-klonische Anfälle im Rahmen einer generalisierten Epilepsie. Die generalisierten Epilepsien unterscheiden sich von den fokalen Epilepsien, sie sind etwas seltener und sind insgesamt via Therapieresponse besser als die fokalen Epilepsien. Man geht hier sogar davon aus, dass man weit über 50 Prozent eigentlich dauerhaft mit den Antikonvulsiva, die man zur Verfügung hat, anfallsfrei gestalten kann. Aber es gibt nichtsdestotrotz auch dort eine kleine refraktäre Gruppe, bei der die derzeitigen Standardtherapien nicht so greifen und nicht so nebenwirkungsarm greifen oder eben auch die Anfallsfreiheit nicht herstellen.

Der andere Punkt ist folgender: Worin sich diese Studien im Vergleich zur realen Praxis unterscheiden, ist die Dauer. Wenn wir uns die Anfallssituationen anschauen, so gibt es bei fokalen Epilepsien viele Patienten, die jede Nacht Anfälle haben. Deren Therapieresponse kann ich somit in einem relativ kürzeren Zeitraum recht gut und für den Patienten sehr valide beurteilen. Das ist bei der generalisierten Epilepsie etwas anders, wo die Anfallsfrequenz unter Umständen deutlich geringer ist. Es gibt Menschen, die jedes Jahr nur wenige Anfälle haben, die aber trotzdem zum Beispiel ihren Beruf, trotzdem ihren Führerschein verloren haben. Da brauche ich, ehrlich gesagt, auch ganz andere Zeiträume, um für den Patienten individuell nachzuweisen, dass dieser Patient eigentlich in der realen Praxis dauerhaft anfallsfrei bleiben wird. Deswegen ist es ein klassisches Studienartefakt, wenn wir jetzt nur ein halbes Jahr, ein Vierteljahr oder ein Jahr sehen, gerade dann, wenn das Ereignis unter Umständen eher seltener auftritt, als wir hier sagen können. Darin liegen vielleicht diese Diskrepanzen begründet, dass wir eine höhere Anfallsfreiheitsrate im Studienintervall sehen, in der Praxis, wenn wir Real World Data anschauen, aber etwas niedriger liegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend dazu Herr Kockelmann.

Herr Dr. Kockelmann (Eisai): Sie haben recht, die Placebo-Response ist hoch; sie ist höher als bei den fokalen Anfällen. Wir haben einmal ein wenig ausgeführt, dass dies möglicherweise ein statistischer Effekt und tatsächlich indikationsspezifisch ist, weil auch bei anderen Medikamenten in dieser Indikation ähnlich hohe Placebo-Responses gefunden worden sind.

Herr Hamer hat auch recht: Man betrachtet einen relativ kurzen Zeitraum von 13 Wochen Erhaltungsphase. Wir haben uns natürlich in der offenen Verlängerungsstudie noch einmal diese Anfallsfreiheit auch über einen längeren Zeitraum angeschaut – ich denke, das ist sehr patientenrelevant – und dabei gesehen, dass ein Drittel bis ein Viertel dieser Patienten, die vorher, wie gesagt, 2,5 Anfälle pro Monat hatten, über einen Zeitraum von zwölf Monaten tatsächlich unter Perampanel anhaltend anfallsfrei wurden. Das ist dann noch einmal eine ganz andere Dimension und würde auch den ILAE-Kriterien der anhaltenden Anfallsfreiheit genügen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend noch einmal Herr Eheberg; danach folgt Herr Eyding.

Herr Eheberg (Eisai): Man muss sicherlich auch bedenken, dass die Compliance in einem Studiensetting sehr viel höher ist. Das spricht eher für die Wirksamkeit der Basistherapie und dafür, dass sie eben nicht rein keinerlei Wirksamkeit hätte, sondern bestätigt genau das, was

wir sagen: Es ist eine in den meisten Fällen unter realen Bedingungen nicht ausreichend wirksame Therapie. Wir haben uns einmal die Compliance-Daten angeschaut; sie liegt bei fast 95 Prozent. Das entspricht bei Weitem nicht dem Standard, was man bei Epilepsie sonst an Compliance-Daten findet. Das würde sehr gut erklären, warum wir hier ein Ansprechen in der Gruppe sehen, bei der es – Sie haben recht – erst einmal befremdlich ist, nämlich bei der späten – Wir reden hier von Patienten, deren Erkrankung im Mittelwert bereits seit 15 Jahren diagnostiziert ist und bei denen bereits alles versucht worden ist. Insofern erklärt sich das für uns ganz gut. Auch dort – das gilt ja für beide Arme – sehen wir immer noch einen deutlichen Anstieg bei den Patienten, die Perampanel zusätzlich bekommen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Herr Eyding dazu, dann gehen wir weiter mit Frau Müller, Herrn Mayer, Herrn Vervölgyi und Herrn Hälbig.

Herr Eyding: Kann ich Sie dann so paraphrasieren, dass Sie sagen, ja, wir stehen tatsächlich bei dieser Patientengruppe, die wir in dieser Studie haben, mit dem Rücken an der Wand, hatten keine andere Möglichkeit, aber leider war die Studie zu kurz, um zeigen zu können, dass wir einen echten Vorteil haben, und deswegen können wir die Studie nicht heranziehen, weil wir eine so hohe Placeborate haben? Kann man das so paraphrasieren? Weil die Ereignisse so selten auftreten, haben wir einfach zufällig Anfallsfreie auch im Placebo-Arm?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mehlig.

Herr Mehlig (Eisai): Es ist interessant, wie Sie mit pointierten Beiträgen bei der Epilepsieanhörung immer wieder diese Punkte ansprechen. Aber das Einzige, was wir meines Erachtens feststellen können, ist die Tatsache, dass die Placebo-Kontrolle in diesen Studien sehr wohl berechtigt und unbedingt notwendig ist, um einen nachweisbaren, wirklich statistisch signifikanten, klinisch relevanten Unterschied zwischen den Gruppen darzustellen. Ich glaube, dann dürfen Sie uns genauso paraphrasieren, dass es einen ganz wichtigen Platz für die placebokontrollierten Studien gibt, die auch zunächst durchgeführt sein müssen, um sicher zu zeigen, dass ein wirksames Medikament untersucht wird; dann kann man über das vom IQWiG vorgeschlagene Studiendesign und die Vor- und die Nachteile auch noch einmal diskutieren, wenn wir dazu kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich mache es jetzt einmal ganz kurz; ich wollte es noch einmal auf den Punkt bringen: Niemand hat angezweifelt, dass das Medikament wirksam ist, denke ich; vielmehr geht es um den Zusatznutzen. Wir haben die lange Diskussion über Therapierefraktärität geführt: Ist die zVT angemessen?

Ich habe jetzt einfach noch einmal, auf den Punkt gebracht, folgende Frage an Herrn Professor Hamer; Sie haben sich dazu auch schon geäußert: Würden Sie ganz konkret bei diesem Patientenkollektiv, das ja bis zu – aber eben nur bis zu – drei verschiedene Antiepileptika erhalten hat und nicht anfallsfrei ist, das Vorgehen im Vergleichsarm, weder die Dosis zu erhöhen noch ein anderes Antiepileptikum dazu zu geben noch vielleicht auch nur über einen Wechsel nachzudenken, als ein adäquates Vorgehen im Sinne eines Therapiestandards bezeichnen, gegen den wir hier vergleichen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hamer.

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE/DGN): Ihre Frage hat mehrere Dimensionen. Erstens: Ist es adäquat? Daran hänge ich mich gerade auf, darüber denke ich gerade nach. Definiere ich „adäquat“ im Sinne eines bestmöglichen Szenarios, das ich mir vorstellen kann, dann weiß ich es nicht. Das sage ich gar nicht, um mich jetzt hier aus der Affäre zu ziehen. Das knüpft an unsere Diskussion an, an dem IQWiG an: Gibt es prinzipiell ein Studiendesign, das besser ist als das, was wir jetzt haben? Das weiß ich wirklich nicht; ich hoffe, dass wir irgendwann einmal nach langen Mühen vielleicht etwas Besseres finden. Adäquat im Sinne dessen, was wir jetzt als ein Studiendesign weltweit sehen, ist es sicherlich, weil das etwas ist, was wir andauernd sehen und was in vielen Aspekten ja auch positive Ergebnisse nicht mehr im Sinne von Signifikanz, sondern positive Ergebnisse im Sinne einer klinischen Relevanz gezeigt hat. Ist es adäquat in dem Sinne, dass es das bestmögliche Szenario ist? Ich hoffe nicht; ich hoffe, dass wir irgendwann bessere Studien sehen. Aber das darf ich eigentlich nur dann sagen, wenn ich gleichzeitig erkläre: Das ist meine Alternative, das ist das bessere Design. – An diesem Punkt sind wir noch nicht, glaube ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich glaube, ich habe mich da nicht klar genug ausgedrückt. Meine Frage war jetzt nicht: Ist es das hier adäquate Studiendesign? Das war nicht die Frage, sondern Folgendes: Würden Sie diese Patienten, die hier in der Studie sind, die ich noch einmal kurz skizziert habe, die unter bis zu drei verschiedenen Antiepileptika nicht anfallsfrei sind, in der Praxis so behandeln bzw. nicht behandeln, wie das im Kontrollarm der Studie passiert ist?

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE/DGN): Das wird auf die eigentliche – –

Frau Dr. Müller: Ja, ja, das ist schon klar.

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE/DGN): Nein, es gibt immer irgendwelche Möglichkeiten, die ich anwenden würde, wie schon gesagt. Aber es gibt durchaus verzweifelte und weniger verzweifelte Dinge, die ich manchmal machen muss, um auch in dieser Behandlungssituation, in der ein gewisser Druck da ist – –Irgendetwas würde ich machen. Aber ob das eine schöne Situation wäre?

Zum Schluss: Ich behandle deswegen noch immer mit manchen der Medikamente – da haben wir die unschöne Situation –, behandle Menschen im Erwachsenenalter mit Primidon, also einem Phenobarbital-Abkömmling, was ich eigentlich wirklich nicht will, weil ich weiß, dass es ihnen auf Dauer schaden wird. Es gibt andere Situationen, in denen ich sagen würde, nein, da habe ich noch bessere Optionen. Ich würde etwas machen; aber die Frage ist, ob ich das gerne mache oder ob ich nicht doch in dieser Situation eine Alternative haben will.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mehlig, bitte.

Herr Mehlig (Eisai): Um Ihre Frage aufzugreifen, Frau Dr. Müller, und auch, um den Ausdruck aufzugreifen, die Patienten stünden mit dem Rücken zur Wand: Wir sollten bei der Studie 332 Folgendes im Kopf behalten – glauben Sie uns, wir hätten auch lieber noch andere Studiendesigns als die, die es seit vielen Jahren gibt und die sich in diesem Standard

immer wieder durchziehen, nicht nur durch die Epilepsie-Therapie –: Wir haben, um statistisch signifikante Nachweise führen zu können, die Möglichkeit eingeräumt, die Patienten nach Abschluss der Doppelblindphase eben auf eine Anschlussstudie überführen zu können. Es war den Patienten dann freigestellt, eine weitere, neue Option, nämlich das Perampanel, zu erhalten. Das ist der „Kompromiss“, der sich für diese Patienten ergibt, für die es aber eben auch ganz offensichtlich kaum noch etwas bis auf verzweifelte Ansätze gegeben hätte, um ihre Therapie zu verbessern. Das neue Präparat ist dann die nächste realistische, hoffentlich vielversprechende Option, die den Patienten geboten wurde. Die Tatsache, dass 97 Prozent der Patienten aus dem Placebo-Arm in den Verum-Arm herübergegangen sind, gibt auch einen Hinweis darauf, dass die Patienten für sich ebenso wie die behandelnden Ärzte wenig andere Optionen gesehen haben, außerhalb der Studie und außer der Möglichkeit, auf Perampanel umgestellt zu werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Mayer, Herrn Vervölgyi und Herrn Hälbig. – Herr Mayer, Sie waren dran. Hat es sich erledigt?

Herr Dr. Mayer: Mir fällt gerade etwas ein – ganz kurz, Entschuldigung –, weil Herr Eheberg vorhin ob der zVT noch einmal gesagt hat, wir hätten hier Pharmakoresistenz auch mit aufgenommen. Ich bin mir nicht sicher, ob tatsächlich in dieser Aufzählung, in der wir praktisch Pharmakoresistenz, Unverträglichkeit und Kontraindikation nennen und der G-BA dann fünf Substanzen aufzählt, wirklich die gleiche Art der Pharmakoresistenz gemeint ist, wie nach den ILAE-Kriterien.

(Widerspruch)

– Nein, es geht ja darum: Ich zähle auf und nenne fünf Substanzen. Macht es Sinn, diese Kriterien, also den Pharmakoresistenzbegriff, so in diesem Kontext zu verwenden und dann fünf Substanzen aufzuzählen? Ich frage dies, weil der G-BA dann wissentlich sagte: Na ja, irgendwie ist es doch so, dass eigentlich nur zwei reichen; denn dann brauche ich nicht fünf Substanzen einzusetzen. Die Unverträglichkeiten sind ja auch nicht generalisiert auf alle Substanzen gemünzt, sondern auf die unten aufgeführten Substanzen. So spricht man da meines Erachtens von Pharmakoresistenzen, obwohl eben Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegen. Dann würde ich sozusagen diese drei Begriffe anders gebrauchen, jeweils so, wie es passt, einerseits Pharmakoresistenz als patientenübergreifend und andererseits Kontraindikation und Unverträglichkeiten für die dann später genannten Substanzen. Ganz sicher bin ich mir nicht, ob dieser Begriff hier so zieht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer antwortet? – Zunächst Herr Mehlig, dann Herr Kockelmann.

Herr Mehlig (Eisai): Herr Dr. Mayer, Sie erlauben uns, dass wir die Interpretation gemäß der gängigen Definition der Pharmakoresistenz verstanden haben, als wir die zVT-Definition für uns in Übereinstimmung mit der zVT-Bestimmung des G-BA zu bringen versucht haben. Ich denke, wie ich vorhin gesagt habe, es ist günstig, wenn man über eine Pharmakoresistenz diskutiert, und zwar möglichst über diejenige, über die Konsens herrscht, und nicht unterschiedliches Verständnis für denselben Begriff einführt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt hatte sich noch erregt Herr Eheberg gemeldet. – Sie müssen als pU Ihre Reihenfolge auch selbst bestimmen. Ich bin nicht das

Kindermädchen. Wenn Sie meinen, untereinander in einer anderen Reihenfolge hier sachgerecht vortragen zu können, dann ist das Ihr Job. Vor diesem Hintergrund also Herr Eheberg, weil Sie so böse geguckt haben, damit Sie nicht nach vorne kommen und eine Schlägerei anfangen, dann Herr Kockelmann. – Ja, jetzt keine Höflichkeit. Wir sind jetzt nicht in der Tanzschule. – Dann Kockelmann, dann der Eheberg.

Herr Dr. Kockelmann (Eisai): Ja, ich habe dem, was Herr Mehlig gesagt hat, nichts hinzuzufügen.

(Heiterkeit)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eheberg.

Herr Eheberg (Eisai): Ich beneide Sie um Ihre Sehkraft. Das tut mir leid.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ja, der Jubilar nimmt rege am Zeitgeschehen teil. Sie sollten sich nicht täuschen.

Herr Eheberg (Eisai): Wunderbar. – Jetzt wird es ein bisschen formaler. Aber die Frage der Pharmakoresistenz ist hier nicht gleichberechtigt mit Unverträglichkeiten und Kontraindikationen zu sehen; so ist das auch nicht aufgeführt. Es wurde mit einem Schrägstrich getrennt, und man kann beides als Kriterien angucken, man kann über beide Dinge diskutieren. Ich gebe Ihnen recht: Wenn wir über Unverträglichkeiten und über Kontraindikationen gingen, dann hätten wir alle fünf Optionen – ob wir jetzt alle fünf als gleich relevant erachten, ist eine andere Frage – an dieser Stelle einmal durchexerzieren müssen, ob diese quasi nicht geeignet sind. Die Pharmakoresistenz wird von den ILAE-Kriterien definiert, auf die sich sowohl der G-BA als auch das IQWiG schon mehrfach berufen haben. Insofern sehen wir keinen Grund, dort andere Kriterien für die zVT-Bestimmung oder für die Interpretation der zVT-Bestimmung heranzuziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi, dann Herr Hälbig.

Herr Dr. Vervölgyi: Das meiste ist schon gesagt worden; vielleicht noch zwei Punkte: Der wichtigste Punkt, den wir gehört haben, besteht darin, dass das, was im Placebo-Arm der Studie passiert ist, nämlich die Patienten quasi ihrem Schicksal zu überlassen und nichts mehr weiter anzupassen, einfach nicht realistisch ist.

Der andere Punkt bezieht sich auf das Studiendesign und die Aussage, man hätte nichts Besseres. Das liegt einfach daran, dass die Zulassungsbehörden seit Jahren genau diese Studienart fordern und es deswegen auch keine anderen gibt. Wir haben in unserer Dossierbewertung einen Vorschlag gemacht, auch schon vor vier Jahren. Ich glaube, dass man sicherlich darüber nachdenken könnte, eine solche Studie durchzuführen. Das Argument, dass man eine Anschlussstudie gemacht hat, ist meines Erachtens unabhängig vom Studiendesign. Man kann natürlich auch mit einer aktiv kontrollierten Studie so vorgehen, die Patienten anschließend in offene Anschlussstudien mit Perampanel zu überführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mehlig, bitte.

Herr Mehlig (Eisai): Direkt dazu, wenn ich darf. – Herr Dr. Vervölgyi, das ist aber das, was ich versucht habe auszudrücken: Die Patienten hatten eine weitere Option, nämlich nach der begrenzten Zeitdauer der Doppelblindstudie Perampanel offen zu erhalten. Offensichtlich war das für die ganz große Mehrzahl der Patienten die Option, für die sie sich auch entschieden haben, gemeinsam mit ihrem Arzt. Es gibt also eine weitere Option.

Ohne jetzt angesichts der fortgeschrittenen Zeit die Diskussion vom Zaun brechen zu wollen, merke ich an, da Sie das Studiendesign ansprechen: Wir haben intern lange darüber diskutiert und auch extern darüber diskutiert. Die wichtigste Frage für uns blieb, welchen Vorteil denn der Patient davon hätte, sich in eine solche Studie einschließen zu lassen, wenn alle Optionen frei zugänglich wären; da waren wir vorhin ja schon. Welchen Grund gäbe es, für Perampanel die Zulassung vorauszusetzen, um eine solche Studie der Phase IV zu machen, wenn ich alle Präparate als zugelassene Option hätte? Warum sollte sich denn ein Patient in die methodischen Zwänge einer Studie begeben, wenn er patientenindividuell bei seinem Arzt jedes der Präparate, individuell für ihn eingestellt, bekommen könnte, wenn er gleichzeitig ohne das Risiko laufen will, mit einem möglicherweise für ihn nicht optimalen Präparat behandelt zu werden? Das haben wir nicht verstanden, was denn das ist, was den Patienten auszeichnen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielleicht ganz kurz dazu. Der Vorteil des Patienten wäre, dass er genau die Therapie erhielte, die er bekommen würde, wenn es Perampanel nicht gäbe. Das ist genau das, was man auch in der Praxis tun würde. Meines Erachtens ist das besser, als ihn in eine Studie zu überführen, ihn darin aufzunehmen, innerhalb derer er mit der für ihn tatsächlich nicht zureichenden Therapie weiterbehandelt wird, ohne anpassende Dosierung, ohne Anpassung irgendwelcher anderer Kriterien. Ich denke schon, dass es für den Patienten erst einmal einen Vorteil darstellt, in eine solche Studie aufgenommen zu werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mehlig, Herr Eheberg.

Herr Mehlig (Eisai): Vielleicht reden wir aneinander vorbei, Herr Dr. Vervölgyi. Aus meiner Sicht sprechen wir über eine Phase-IV-Studie. Aber warum soll ein Patient sich in eine Studie hineinbegeben, wenn er jedes der Präparate, das in der Studie angeboten wird, doch auch so von seinem Arzt bekommen kann, und zwar zu jeder Zeit, zu der er bei ihm vorspricht? Warum soll er sich in diese Studie hineinbegeben? Was ist für ihn der Nutzen, wenn er jede der Therapien doch ohnehin von seinem Arzt individualisiert erhalten kann? Das haben wir noch nicht verstanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Aus den gleichen Gründen, aus denen er auch in die placebokontrollierte Studie geht, mit der Aussicht, eine neue Therapie zu erhalten. Das ist doch der ganz normale Grund, warum Patienten in Studien aufgenommen werden, genau deswegen, also unabhängig davon, wie der Vergleichsarm aufgebaut ist. Vielmehr geht es doch um Folgendes: Es gibt ein neues Medikament, das ich dem Patienten zur Verfügung stellen möchte – das geht in der Studie und ist auch das Beste –; dem Patienten im Vergleichsarm möchte ich aber genau das zur Verfügung zu stellen, was er sowieso

bekommen würde, nämlich die bestmögliche Therapie, also einfach eine Fortführung dessen, was offensichtlich nicht funktioniert hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kockelmann.

Herr Dr. Kockelmann (Eisai): Sie meinen, anstelle einer Phase-III-Studie versus Placebo würden Sie dieses Studiendesign anwenden? – Dann hätten Sie keinen Wirksamkeitsnachweis.

Herr Dr. Vervölgyi: Oder zusätzlich? Das ginge ja auch. Also, man muss es nicht unabhängig – Die placebokontrollierte Studie, die Sie durchgeführt haben, brauchen Sie für die Zulassung. Das ist so, weil die Zulassungskriterien so sind. Aber die Kriterien für die Nutzenbewertung, in der wir uns hier bewegen, sind andere, und da braucht man andere Studien. Also muss man natürlich, wenn man die Zulassung damit nicht bedienen kann, eine zusätzliche Studie machen. Wenn man dann gleichzeitig die Zulassung bedienen kann, umso besser, dann reicht eine.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Hälbig, und dann sollten wir das auch einmal finalisieren.

Herr Dr. Hälbig: Wir haben jetzt keine weiteren Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es sonst noch Fragen? – Keine. – Dann würde ich Ihnen die Gelegenheit geben, noch einmal zusammenzufassen. Wer macht das? – Frau Schmitz, bitte schön.

Frau Dr. Schmitz (Eisai): Ja, vielen Dank für die interessanten und sachlichen Diskussionen der wichtigen Aspekte der Nutzenbewertung zu Perampanel im neuen Anwendungsgebiet. Wir hoffen, wir konnten einige, wenn auch nicht alle Ihrer Fragen beantworten, und hoffen, dass wir die Vereinbarkeit der vorgelegten Studiendaten mit der vom G-BA bestimmten zVT nachvollziehbar begründen konnten. Diese Studiendaten belegen, dass Perampanel bei einem relevanten Anteil von Patienten früh nach Therapiebeginn und anhaltend zu Anfallsfreiheit führen kann.

Mit der Vermeidung von großen Anfällen durch Perampanel – das möchte ich noch einmal herausstellen – kann die Gefahr schwerer Verletzungen und das Mortalitätsrisiko für diese Patienten gesenkt werden. Dies ist für die 4.000 bis 12.000 Patienten in Deutschland, die an pharmakoresistenter generalisierter Epilepsie leiden, wichtig; sie sind auch weiterhin auf neue Antikonvulsiva mit neuartigem Wirkmechanismus wie Perampanel zur Anfallskontrolle angewiesen. Wir bitten den G-BA um eine Entscheidung über den Zusatznutzen von Perampanel mit Augenmaß zum Nutzen dieser Patientinnen und Patienten. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ganz herzlichen Dank auch dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir entscheiden immer a) nach geltendem Recht, b) auf der Basis vorhandener Evidenz und c) selbstverständlich auch mit Augenmaß. Das zeichnet den G-BA aus. Insofern wird letztere Bitte mit Sicherheit erfüllt werden; die ersten beiden Kriterien, die Sie nicht genannt haben, werden aber auch berücksichtigt werden. – Danke, dass Sie da waren. Wir werden das jetzt eben zu diskutieren haben. – Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 12:28 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2017-12-01-D-325 Perampanel

Stand: Dezember 2017

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien der Verfo

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

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe unter II. – Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Nicht angezeigt.

Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

Nicht angezeigt.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung/Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel	
Perampanel N03AX22 Fycompa®	Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie.
Valproinsäure N03AG01 Valproinsäure- ratiopharm	Zur Behandlung von: - generalisierten Anfällen in Form von Absencen, myoklonischen Anfällen und tonisch-klonischen Anfällen - [...]
Phenobarbital N03AA02 Phenobarbital- neuraxpharm®	Verschiedene Formen der Epilepsie (Grand-mal, Impulsiv-Petit-mal).
Phenytoin N03AB02 Phenytoin AWD	Fokal eingeleitete generalisierende und generalisierte tonisch-klonische Anfälle (Grand mal) sowie einfache (z.B. Jackson-Anfälle) und komplexe Partialanfälle (z.B. Temporallappenanfälle).
Lamotrigin N03AX09 Lamotrigin Desitin®	<u>Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren:</u> Zusatz- oder Monotherapie partieller und generalisierter Anfälle einschließlich tonisch-klonischer Anfälle.
Topiramamat N03AX11 Topiramamat Desitin	Zusatztherapie bei Kindern ab 2 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung oder primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen [...].
Levetiracetam N03AX14 Levetiracetam Abz	Zusatzbehandlung - [...] - primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Idiopathischer Generalisierter Epilepsie.

Clobazam N05BA09 Frisium®	Zusatztherapie bei Patienten mit epileptischen Anfällen, die mit einer Standardbehandlung – bestehend aus einem oder mehreren Antiepileptika – nicht anfallsfrei waren.
Clonazepam N03AE01 Clonazepam- neuraxpharm®	<ul style="list-style-type: none"> - Zur Behandlung der Mehrheit der klinischen Formen der Epilepsie des Säuglings und des Kindes, insbesondere typischen und atypischen Petit-mal-Epilepsien, primär oder sekundär generalisierten tonisch-klonischen Krisen. - Zur Behandlung von Epilepsien - besonders fokalen Anfällen - des Erwachsenen.
Primidon N03AA03 Liskantin®	<ul style="list-style-type: none"> - Epileptische Anfälle, besonders Grand-mal-Anfälle, fokale Anfälle (Jackson-Anfälle, Adversivkrämpfe, psychomotorische Anfälle u.a.), myoklonische Anfälle des Jugendalters (Impulsiv-Petit-mal) - [...]

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung
der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach
§ 35a SGB V**

Vorgang: 2017-B-264z (Perampanel nAWG)

Auftrag von: Abt. AM

bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 28.11.2017

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Systematische Recherche:.....	2
Indikation:.....	3
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse.....	4
Cochrane Reviews	4
Systematische Reviews.....	4
Leitlinien	8
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	14
Cochrane Library.....	14
Literatur	15

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *tonisch-klonischer Krampfanfall/Epilepsie* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 15.11.2017 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA-Datenbank, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 90 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 3 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Indikation:

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

Abkürzungen:

AED	Anti-epileptic drug
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DAHTA	Datenbank der Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GTC	Generalized tonic-clonic
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

Systematische Reviews

Cross JH, 2015 [1]. Epilepsy (generalised seizures)	1. Fragestellung What are the effects of additional treatments in people with drug-resistant epilepsy characterised by generalised seizures?
	2. Methodik <u>Population:</u> people with generalised seizures (excluding status epilepticus) or where a subgroup analysis was carried out in people with generalised epilepsy (mehr Details, sofern verfügbar im Ergebnisteil) <u>Intervention:</u> lamotrigine, levetiracetam, lacosamide, perampnol, zonisamide <u>Komparator:</u> placebo or other antiepileptic drugs Endpunkt: Seizure frequency percentage reduction in seizure frequency, proportion of responders (response defined as at least 50% reduction in seizure frequency); quality of life; adverse effects. <u>Recherche:</u> The following databases were used to identify studies for this systematic review: Medline 1966 to April 2014, Embase 1980 to April 2014, and The Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, issue 4 (1966 to date of issue). Additional searches were carried out in the the Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) and Health Technology Assessment (HTA) database. <u>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</u> siehe Ergebnisteil <u>Qualitätsbewertung der Studien:</u> keine Qualitätsbewertung der Studien, aber Einschätzung des Evidenzgrades mittels GRADE
	3. Ergebnisdarstellung

TABLE GRADE evaluation of interventions for Epilepsy (generalised seizures)									
Important outcomes Seizure frequency, quality of life, adverse effects									
Number of studies (participants)	Outcome	Comparison	Type of evidence	Quality	Consistency	Directness	Effect size	GRADE	Comment
What are the effects of additional treatments in people with drug-resistant epilepsy characterised by generalised seizures?									
3 (296) [22] [23] [24]	Seizure frequency	Adding lamotrigine v adding placebo	4	-1	0	0	0	Moderate	Quality point deducted for incomplete reporting of results
2 (284) [24]	Seizure frequency	Adding levetiracetam v adding placebo	4	-1	0	0	0	Moderate	Quality point deducted for incomplete reporting of results (adults/children)

Type of evidence: 4 = RCT; 2 = Observational.
Consistency: similarity of results across studies.
Directness: generalisability of population or outcomes.
Effect size: based on relative risk or odds ratio.

ADDITION OF LACOSAMIDE COMPARED WITH ADDING PLACEBO IN PEOPLE WITH DRUG-RESISTANT EPILEPSY CHARACTERISED BY GENERALISED SEIZURES.

- No RCTs and no systematic review identified

Clinical Guide

Lacosamide is available to be used as an add-on agent where existing anti-epileptic drugs have failed. Individuals initiated on this medication should be under on-going review by an epilepsy specialist.

ADDITION OF LAMOTRIGINE COMPARED WITH ADDING PLACEBO IN PEOPLE WITH DRUG-RESISTANT EPILEPSY CHARACTERISED BY GENERALISED SEIZURES

Seizure frequency

Adding lamotrigine seems more effective than adding placebo at decreasing the frequency of generalised tonic clonic seizures and at increasing the proportion of people with a 50% or greater reduction in generalised seizures (moderate-quality evidence).

Benefits:

- Based on one systematic review (search date 2010, 2 RCTs, 143 people, aged 2–55 years, 51% men) and one subsequent RCT (153 people, aged at least 13 years, 51% male)
- each trial reported significant advantage of lamotrigine vs placebo in patients with primary generalised tonic clonic seizures:
 - o 50% or greater reduction in seizure rate: 50-75 % with lamotrigine vs 32-49 % with placebo

Harms:

- Rash (one study: 7/26 [27%] with lamotrigine v 0/26 [0%] with placebo; significance assessment not reported)
- higher rates of dizziness, nausea, and somnolence with adding lamotrigine compared with adding placebo to usual care (one study: dizziness: 5% with lamotrigine v 2% with placebo; nausea: 5% with lamotrigine v 3% with placebo; somnolence: 5% with lamotrigine v 2% with placebo; absolute results and significance assessment not reported)

Clinical guide

Lamotrigine has been demonstrated to be an effective medication in add-on therapy to first-line anti-epileptic drugs. It has been demonstrated to be effective in most epilepsies characterised by generalised seizures, although the clinician should note it may aggravate myoclonic seizures. Although there is an early risk of rash on initiation, in the longer term the medication appears to have a beneficial safety profile. The risk is highest when introduced with sodium valproate, although synergistic action may be seen on this combination. Although its safety profile for use in pregnancy appears favourable, adjustment in dose is likely to be required in some women through pregnancy and postpartem.

ADDITION OF LEVETIRACETAM COMPARED WITH ADDITION OF PLACEBO IN PEOPLE WITH DRUG-RESISTANT EPILEPSY CHARACTERISED BY GENERALISED SEIZURES

Seizure frequency

Adding levetiracetam seems to be more effective than adding placebo at increasing the proportion of responders (defined by at least a 50% reduction in seizure frequency) and seems to be more effective at increasing the proportion of people who are seizure-free at 16 and 24 weeks (moderate-quality evidence).

Benefits

- based on one systematic review (search date 2012, 2 RCTs, 284 people with primary generalised seizure, one RCT in patients with generalised tonic clonic seizures (164 people, aged 4–65 years [mean age 29 years], 44% male), one RCT in patients with myoclonic seizures (120 people, aged 12–65 years, 36% male,))
- significantly increased proportion of responders (defined as at least a 50% reduction in seizure frequency per week from baseline) compared with placebo at 16 or 24 weeks (50% reduction in weekly seizure frequency: 93/140 [66%] with levetiracetam v 52/144 [36%] with placebo; OR 3.70, 95% CI 2.24 to 6.12, P <0.00001)
- significantly increased proportion of people seizure-free compared with placebo at 16 to 24 weeks (37/140 [26%] with levetiracetam v 11/144 [8%] with placebo; OR 4.59, 95% CI 2.20 to 9.56, P <0.00001)

Harms

- no significant difference in rates of adverse drug reactions between levetiracetam and placebo in both RCTs.
- review of 13 RCTs of levetiracetam in various different population groups:
 - o adverse effects of somnolence, agitation, dizziness, asthenia, and infection more often in the levetiracetam group
 - o serious adverse reactions such as kidney and liver functional abnormality, rash, and decreases in white blood cells

occurred rarely in both drug and placebo groups

Clinical guide

- Levetiracetam has been shown to be an effective as an add-on to existing treatment in epilepsy characterised by generalised tonic clonic seizures.
- Lack of interactions with other medications can put levetiracetam ahead of lamotrigine in the treatment of individuals with epilepsy characterised by generalised seizures.

ADDITION OF ZONISAMIDE COMPARED WITH THE ADDITION OF PLACEBO IN PEOPLE WITH DRUG-RESISTANT EPILEPSY CHARACTERISED BY GENERALISED SEIZURE

- No RCTs and no systematic review identified

Comment

- Zonisamide is increasingly used as add-on therapy where other medication has failed. Somnolence and loss of appetite are noticed in clinical practice. There is little evidence of aggravation of seizures.

Clinical Guide

- Zonisamide is available to be used as an add-on agent where existing anti-epileptic drugs have failed. Individuals initiated on this medication should be under on-going review by an epilepsy specialist.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Adding lamotrigine or levetiracetam seems to be more effective than adding placebo at reducing seizure frequency in people with drug-resistant epilepsy characterised by generalised seizures.

We don't know about the benefits of adding lacosamide, perampanel, or zonisamide compared to adding placebo, as we found no systematic reviews or RCTs.

5. Kommentare zum Review: *systematisches Review zu Levetiracetam enthielt auch eine Studie mit Patienten mit myoklonischen Anfällen*

Leitlinien

<p>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2015 [3].</p> <p>Diagnosis and management of epilepsy in adults. A national clinical guideline</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung: This guideline provides recommendations based on current evidence for best practice in the diagnosis and management of epilepsy in adults.</p>																																				
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Update of a previous version (SIGN 70) of the guideline: Where no new evidence was identified to support an update, text and recommendations are reproduced verbatim from SIGN 70. The original supporting evidence was not reappraised by the current guideline development group. - systematic review of the literature (Medline, Embase, Cinahl, PsycINFO and the Cochrane Library) search period: 2001–2013 - systematic quality assessment of identified studies - developed by multidisciplinary groups of practising healthcare professionals using a standard methodology (AGREE II Standard) - guideline is considered for review in three years <p>LoE / GoR</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr style="background-color: black; color: white;"> <th colspan="2" style="text-align: left; padding: 2px;">KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND GRADES OF RECOMMENDATIONS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr style="background-color: #f2f2f2;"> <th colspan="2" style="text-align: left; padding: 2px;">LEVELS OF EVIDENCE</th> </tr> <tr> <td style="width: 10%; padding: 2px;">1⁺⁺</td> <td style="padding: 2px;">High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">1⁺</td> <td style="padding: 2px;">Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">1⁻</td> <td style="padding: 2px;">Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">2⁺⁺</td> <td style="padding: 2px;">High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">2⁻</td> <td style="padding: 2px;">Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">2[·]</td> <td style="padding: 2px;">Case-control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">3</td> <td style="padding: 2px;">Non-analytic studies, eg case reports, case series</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">4</td> <td style="padding: 2px;">Expert opinion</td> </tr> <tr style="background-color: #f2f2f2;"> <th colspan="2" style="text-align: left; padding: 2px;">GRADES OF RECOMMENDATION</th> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;"><i>Note: The grade of recommendation relates to the strength of the evidence on which the recommendation is based. It does not reflect the clinical importance of the recommendation.</i></td> </tr> <tr> <td style="width: 10%; padding: 2px; text-align: center;">A</td> <td style="padding: 2px;">At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1⁺⁺, and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1⁺, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px; text-align: center;">B</td> <td style="padding: 2px;">A body of evidence including studies rated as 2⁺⁺, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1⁺⁺ or 1⁺</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px; text-align: center;">C</td> <td style="padding: 2px;">A body of evidence including studies rated as 2⁻, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2⁺⁺</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px; text-align: center;">D</td> <td style="padding: 2px;">Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2⁻</td> </tr> <tr style="background-color: #f2f2f2;"> <th colspan="2" style="text-align: left; padding: 2px;">GOOD PRACTICE POINTS</th> </tr> <tr> <td style="padding: 2px; text-align: center;">✓</td> <td style="padding: 2px;">Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group</td> </tr> </tbody> </table>	KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND GRADES OF RECOMMENDATIONS		LEVELS OF EVIDENCE		1 ⁺⁺	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias	1 ⁺	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias	1 ⁻	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias	2 ⁺⁺	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal	2 ⁻	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal	2 [·]	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal	3	Non-analytic studies, eg case reports, case series	4	Expert opinion	GRADES OF RECOMMENDATION		<i>Note: The grade of recommendation relates to the strength of the evidence on which the recommendation is based. It does not reflect the clinical importance of the recommendation.</i>		A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1 ⁺⁺ , and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1 ⁺ , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results	B	A body of evidence including studies rated as 2 ⁺⁺ , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1 ⁺⁺ or 1 ⁺	C	A body of evidence including studies rated as 2 ⁻ , directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2 ⁺⁺	D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2 ⁻	GOOD PRACTICE POINTS		✓	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group
KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND GRADES OF RECOMMENDATIONS																																					
LEVELS OF EVIDENCE																																					
1 ⁺⁺	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias																																				
1 ⁺	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias																																				
1 ⁻	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias																																				
2 ⁺⁺	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal																																				
2 ⁻	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal																																				
2 [·]	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal																																				
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series																																				
4	Expert opinion																																				
GRADES OF RECOMMENDATION																																					
<i>Note: The grade of recommendation relates to the strength of the evidence on which the recommendation is based. It does not reflect the clinical importance of the recommendation.</i>																																					
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1 ⁺⁺ , and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1 ⁺ , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results																																				
B	A body of evidence including studies rated as 2 ⁺⁺ , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1 ⁺⁺ or 1 ⁺																																				
C	A body of evidence including studies rated as 2 ⁻ , directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2 ⁺⁺																																				
D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2 ⁻																																				
GOOD PRACTICE POINTS																																					
✓	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group																																				
	<p><u>Empfehlungen</u></p> <p><u>4.3.2 drug -resistant generalised or unclassified epilepsy</u></p>																																				

	<p>RCTs have shown that lamotrigine,⁹⁷ levetiracetam,^{97,111} sodium valproate and topiramate⁸⁷ are all effective in the adjunctive treatment of generalised epilepsy. Ethosuximide remains useful in patients with absence seizures. Drop attacks in patients with Lennox-Gastaut syndrome may respond to rufinamide.¹¹⁶</p> <p>Lamotrigine acts synergistically with sodium valproate to produce a better therapeutic outcome.¹⁰⁹ Lacosamide was shown to be effective and well tolerated. Treatment response was good regardless of type of concomitant AED but when lacosamide was used in combination with a non-sodium channel blocker response rates were higher and adverse events less frequent.¹¹⁰</p> <p>A Lamotrigine, levetiracetam, ethosuximide, sodium valproate and topiramate may be used in the adjunctive treatment of generalised epilepsy.</p> <p>B The choice of drugs in combination should be matched to the patient's seizure type(s) and should, where possible, be limited to two or at most three antiepileptic drugs.</p> <p>Referenzen: 87. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. <i>Lancet</i> 2007;369(9566):1016-26. 97. Maguire M, Marson AG, Ramaratnam S. Epilepsy (generalised). <i>Clinical Evidence</i> 2012;02:1201. 109. Brodie MJ, Yuen AW. Lamotrigine substitution study: evidence for synergism with sodium valproate? 105 Study Group. <i>Epilepsy Res</i> 1997;26(3):423-32. 110. Villanueva V, Lopez-Gomariz E, Lopez-Trigo J, Palau J, Garcia M, Villarroja T, et al. Rational polytherapy with lacosamide in clinical practice: results of a Spanish cohort analysis RELACOVA. <i>Epilepsy Behav</i> 2012;23(3):298-304. 111. Lo BW, Kyu HH, Jichici D, Upton AM, Akl EA, Meade MO. Metaanalysis of randomized trials on first line and adjunctive levetiracetam. <i>Can J Neurol Sci</i> 2011;38(3):475-86.</p> <p><i><u>Kommentare zur Leitlinie:</u> keine spezifischen Empfehlungen für Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, sondern allgemein für generalisierte Epilepsie; Zielpopulation: Erwachsene</i></p>
<p>National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2012 [2].</p> <p>Epilepsies: diagnosis and management</p>	<p>Clinical guidelines are defined as 'systematically developed statements to assist practitioner and patient decisions about appropriate healthcare for specific clinical circumstances'. This guideline is a partial update of the 2004 guideline and offers best practice advice on the treatment and management of the epilepsies in children and adults.</p> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Repräsentatives Gremium - Formulierung von PICO-Fragen - Systematische Literaturrecherche in mehreren Datenbanken (bis 3 Juni 2010), Datenextraktion, Qualitätsbewertung der identifizierten Literatur - Ein regelmäßiger Abgleich der Empfehlung mit neuer Evidenz findet statt (letztmalig 10 September 2013 – Evidence Update 53). Im Bezug zur Indikation wurde keine neue Evidenz identifiziert, die zu einer Änderung der bisherigen Empfehlungen führen könnte. - Bewertung der Evidenz und Stärke der Empfehlung nach GRADE - keine direkte Verknüpfung der Empfehlungen mit der Evidenz <p><u>10.5.7 Adjunctive therapy for the treatment of generalised tonic-clonic</u></p>

seizures

Summary of Clinical Evidence

Clobazam versus placebo (1 RCT: Aucamp, 1985)

- Significantly more participants taking clobazam adjunctive therapy were seizure free compared to placebo (7/9 (77.8%) vs. 1/9 (11.1%)). However, there is uncertainty about the magnitude of the clinical effect. (VERY LOW QUALITY (limited number of events, Cross-over RCT with unclear randomisation and allocation concealment))

Lamotrigine versus placebo (1 RCT: Biton, 2005)

- Significantly more participants in lamotrigine adjunctive therapy achieved at least a 50% reduction in seizure frequency compared to placebo. (37/58 (63.8%) vs 23/59 (39%); LOW QUALITY, unclear randomisation method and allocation concealment. High drop-out rate.)
- No significant difference between lamotrigine adjunctive therapy and placebo for the proportion of seizure free participants. (22/58 (37.9%) vs. 14/59 (23.7%); VERY LOW QUALITY, Unclear randomisation method and allocation concealment. High drop-out rate. Confidence interval crossed both MID points)
- No significant difference between lamotrigine adjunctive therapy and placebo for the proportion of participants having their treatment withdrawn due to adverse events. (5/58 (8.6%) vs. 2/59 (3.4%); VERY LOW QUALITY, Unclear randomisation method and allocation concealment. High drop-out rate. Limited number of events. Confidence interval crossed both MID points)

Lamotrigine extended-release versus placebo

- Significantly more participants taking lamotrigine extended-release adjunctive therapy were seizure free compared to participants taking placebo. (MODERATE QUALITY)
- Significantly more participants taking lamotrigine extended-release adjunctive therapy achieved at least a 50% reduction in seizure frequency compared to participants taking placebo. (MODERATE QUALITY)
- No significant difference between lamotrigine extended-release adjunctive therapy and placebo for the proportion of participants having treatment withdrawn due to adverse events. (VERY LOW QUALITY)
- No significant difference between lamotrigine extended-release adjunctive therapy and placebo for the incidence of the following adverse events: headache & vomiting

Levetiracetam versus placebo (1 RCT: Berkovic, 2007)

- Significantly more participants taking levetiracetam adjunctive therapy were seizure free compared to participants taking placebo. (27/80 (33.8%) vs. 9/84 (10.7%), HIGH QUALITY)
- Significantly more participants taking levetiracetam adjunctive therapy achieved at least a 50% reduction in seizure frequency compared to participants taking placebo. (57/80 (71.3%), 38/84 (45.2%); HIGH QUALITY)
- No significant difference between levetiracetam adjunctive therapy and placebo for the proportion of participants having treatment withdrawn due to lack of efficacy. (0/80 (0%) vs. 3/84 (3.6%), LOW QUALITY)
- No significant difference between levetiracetam adjunctive therapy and placebo for the proportion of participants having treatment withdrawn due to adverse events. (1/80 (1.3%) vs. 4/84 (4.8%), LOW QUALITY)
- No significant difference between levetiracetam adjunctive therapy and placebo for the incidence of the following adverse events:
 - o nasopharyngitis (11/80 (13.8%) vs. 4/84 (4.8%), MODERATE QUALITY)
 - o headache (8/80 (10%) vs. 10/84 (11.9%), LOW QUALITY),
 - o fatigue (8/80 (10%) vs. 7/84 (8.3%); LOW QUALITY),
 - o aggravation of seizures (8/80 (10%) vs. 13/84 (15.5%), LOW QUALITY)
- No statistically significant difference between levetiracetam adjunctive therapy and placebo in achieving a greater improvement in the quality of life. (18/47 (38.3%) vs. 16/56 (28.6%), LOW QUALITY)

Topiramate versus placebo (2 RCTs: Biton 1999, Barrett 1997 (unpublished))

- Significantly more participants taking topiramate adjunctive therapy compared to placebo achieved at least 50% reduction in seizure frequency. (22/39 (56.4%) vs. 8/41 (19.5%); VERY LOW QUALITY)
- No significant difference between topiramate adjunctive therapy and placebo in achieving a greater proportion of seizure-free participants. (5/39 (12.8%) vs. 2/41 (4.9%); VERY LOW QUALITY)
- No significant difference between topiramate adjunctive therapy and carbamazepine monotherapy for the proportion of participants who withdrew due to adverse events (1/39 (2.6%) vs. 1/41 (2.4%), VERY LOW QUALITY)
- No statistically significant difference between topiramate adjunctive therapy and placebo for the incidence for adverse events (VERY LOW QUALITY)

Recommendation:

Offer clobazam, lamotrigine, levetiracetam, sodium valproate, or topiramate as adjunctive treatment to children, young people and adults with GTC seizures if first-line treatments (see recommendations 90, 91 and 92) are ineffective or not tolerated. Be aware of teratogenic risks of sodium valproate (see recommendation 83). [new 2012]

Relative values of different outcomes:

The most important outcomes were adverse effects and 50% reduction in seizure frequency.

Trade off between clinical benefits and harms:

Lamotrigine, levetiracetam and topiramate as adjunctive therapies all significantly reduced seizure frequency by at least 50% when compared to placebo. There was significantly more seizure freedom with clobazam and levetiracetam compared to placebo but lamotrigine and topiramate showed no difference compared to placebo.

There was no significant difference for any adverse event, withdrawal due to adverse events or lack of efficacy for lamotrigine, levetiracetam and topiramate adjunctive therapies when compared to placebo.

Quality of evidence:

Diagnostic, demographic and dosing considerations must be taken into consideration. There was a lack of power in the studies particularly with regard to side-effects. The overall quality of evidence was low: some had no details of randomisation or allocation concealment, high drop-out rate or a very small sample size.

Other considerations

There is a pharmacodynamic interaction between levetiracetam and carbamazepine and between lamotrigine and carbamazepine so side effects may be enhanced.

Sodium valproate inhibits the metabolism of lamotrigine and this must be taken into consideration when introducing or withdrawing either medication. On withdrawal of sodium valproate, lamotrigine levels may drop and this may be the reason for breakthrough seizures.

There should be a concomitant increase in lamotrigine dose. Care should be taken when withdrawing clobazam with a slow withdrawal up to 4-6 months in view of the risk of withdrawal seizures.

Topiramate may affect phenytoin levels.

Referenzen:

Aucamp AK. Clobazam as adjunctive therapy in uncontrolled epileptic patients. *Current Therapeutic Research, Clinical & Experimental*. 1985; 37:1098-1103.
Biton V, Sackellares JC, Vuong A et al. Double-blind, placebo-controlled study of lamotrigine in primary generalized tonic-clonic seizures. *Neurology*. 2005; 65(11):1737-1743.
Berkovic SF, Knowlton RC, Leroy RF et al. Placebo-controlled study of levetiracetam in

idiopathic generalized epilepsy. Neurology. 2007; 69(18):1751-1760.
Biton V, Montouris GD, Ritter F et al. A randomized, placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures. Topiramate YTC Study Group. Neurology. 1999; 52(7):1330-1337.

Anmerkung: Quelle für Barrett 1997 (unpublished) konnte im Literaturverzeichnis nicht gefunden werden

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 14.11.2017

#	Suchfrage
1	[mh "Epilepsy, Tonic-Clonic"]
2	(epilep* or seizure* or convulsion*):ti,ab,kw
3	(Grand next Mal):ti,ab,kw or ("Tonic-Clonic" or (tonic next clonic)):ti,ab,kw
4	#1 or (#2 and #3)
5	#4 Publication Date from 2012-2017

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 14.11.2017

#	Suchfrage
1	Epilepsy, Tonic-Clonic[mh]
2	epilep*[tiab] or seizure*[tiab] OR convulsion*[tiab]
3	„Grand Mal“[tiab] OR "Tonic-Clonic"[tiab] OR (Tonic[tiab] and Clonic[tiab])
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	(#4) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract]))) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])))) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))
6	((#5) AND ("2012/11/01"[PDAT] : "2017/11/30"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp]))

Leitlinien in Medline (PubMed) am 14.11.2017

#	Suchfrage
1	(Epilepsy, Tonic-Clonic[mh]) OR Epilepsy, Generalized[mh:noexp]
2	epilep*[tiab] OR seizure*[tiab] OR convulsion*[tiab]
3	„Grand Mal“[tiab] OR "Tonic-Clonic"[tiab] OR (Tonic[tiab] AND Clonic[tiab])
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title])
6	((#5) AND ("2012/11/01"[PDAT] : "2017/11/30"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal])

Literatur

1. **Cross JH.** Epilepsy (generalised seizures). *BMJ Clin Evid* 2015;2015:pii1201.
2. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Epilepsies: diagnosis and management [online]. 02.2016. London (GBR): NICE; 2012. [Zugriff: 15.11.2017]. (Clinical guideline; Band 137). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/evidence/full-guideline-pdf-6664855034>.
3. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Diagnosis and management of epilepsy in adults. A national clinical guideline [online]. 05.2015. Edingburgh (GB),: SIGN; 2015. [Zugriff: 15.11.2017]. (SIGN publication; Band 143). URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN143.pdf>.