



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Perampanel

Vom 3. Juni 2021

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	14
4.	Verfahrensablauf.....	14
5.	Beschluss	16
6.	Anhang	20
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	20
B.	Bewertungsverfahren	24
1.	Bewertungsgrundlagen	24
2.	Bewertungsentscheidung.....	24
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	24
2.2	Nutzenbewertung	24
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	25
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	26
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	30
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	31
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	31
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	32
5.1	Stellungnahme der Eisai GmbH.....	32
5.2	Stellungnahme der UCB Pharma GmbH.....	76
5.3	Stellungnahme der Gesellschaft für Neuropädiatrie	84

5.4	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie	89
5.5	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	96
D.	Anlagen	101
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	101
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	118

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 (Fycompa) wurde am 15. September 2012 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 10. November 2020 hat Perampanel die Zulassung für ein 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.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 4. Dezember 2020, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Perampanel mit

dem neuen Anwendungsgebiet (Epilepsie, prim. generalisierte Anfälle, 7 bis < 12 Jahre) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. März 2021 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. 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 (Perampanel) wird angewendet als Zusatztherapie bei

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 03.06.2021):

Fycompa (Perampanel) wird angewendet als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten von 7 bis < 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Kinder im Alter von 7 bis <12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen in der Zusatztherapie:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Auswahl von

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Clobazam, Lamotrigin, Topiramamat, Valproinsäure²

unter Berücksichtigung der Basis- und (den) Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel sowie der etwaig einhergehenden Nebenwirkungen.

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 Anwendungsgebiet sind die Wirkstoffe Clobazam, Clonazepam, Carbamazepin, Lamotrigin, Phenytoin, Phenobarbital, Primidon, Topiramamat und Valproinsäure zugelassen.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht.
- zu 3. Es liegen keine Beschlüsse über die Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Kindern im Alter von 4 bis 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie vor. In der Altersgruppe ab 12 Jahren liegt der folgende Beschluss vor:
 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Perampanel vom 17.05.2018.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Für die Zusatzbehandlung bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten von 7 bis < 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE) stehen entsprechend des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes die o.g. Wirkstoffe zur Verfügung. Die Bewertung

²Valproinsäure kommt für die Zusatzbehandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Kindern im Alter von 4 bis 11 Jahren aufgrund von potentiell auftretenden Leberschäden und der Teratogenität nicht regelhaft in Frage. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen.

der vorliegenden Evidenz ergab, dass eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapie(en) sowie unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen zweckmäßig ist, soweit diese medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind.

Unter Beachtung der Zulassung für das Zusatzbehandlung bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten von 7 bis < 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE) stehen die Wirkstoffe Clobazam, Clonazepam, Carbamazepin, Lamotrigin, Phenytoin, Phenobarbital, Primidon, Topiramamat und Valproinsäure zur Verfügung. Zur Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden die Wirkstoffe mit einer Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet von Perampanel benannt und einzeln aufgezählt. Eine Überlegenheit für einen dieser Wirkstoffe lässt sich anhand der Evidenz nicht ableiten.

Der Wirkstoff Valproinsäure kommt für die Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 7 bis < 12 Jahren aufgrund von potentiell auftretenden Leberschäden und der Teratogenität nicht regelhaft in Frage. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen.

Aufgrund unzureichender Evidenz sind die Wirkstoffe Clonazepam, Carbamazepin, Primidon, Phenytoin und Phenobarbital nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.

In Abgrenzung zur Veröffentlichung der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit der Nutzenbewertung wurde folgender Satz ergänzt „unter Berücksichtigung der Basis- und (den) Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel sowie der etwaig einhergehenden Nebenwirkungen“. Hierbei handelt es sich um eine redaktionelle Klarstellung, die keine inhaltliche Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt.

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

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Perampanel wie folgt bewertet:

Für Kinder im Alter von 7 bis < 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen in der Zusatztherapie, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel wurden die einarmigen Studien *E2007-G000-311* und *E2007-G000-232* vorgelegt.

Studie E2007-G000-311

In der Studie *E2007-G000-311* wurden 180 Kinder mit Epilepsie im Alter von 4 bis < 12 Jahren mit fokalen oder generalisierten Anfällen untersucht, die trotz ihrer bisherigen antiepileptischen Therapie in den 12 Wochen vor Beginn der Behandlungsphase mindestens

einen fokalen oder primär generalisierten tonisch-klonischen Anfall gehabt hatten. Von den 180 Kindern hatten 25 Kinder eine Epilepsie mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und waren zwischen 7 und < 12 Jahren alt. Nach einer vierwöchigen Baseline-Phase erhielten die Kinder zusätzlich zu ihrer bisherigen antiepileptischen Therapie Perampanel. Im Rahmen einer 11-wöchigen Titrationsphase wurde die Dosis von Perampanel wöchentlich schrittweise in zwei unterschiedlichen Dosierungen (je nachdem ob die Basistherapie ein enzyminduzierendes Antiepileptikum enthielt) gesteigert. Die verabreichte Perampanel-Dosierung wich von den Vorgaben der Fachinformation ab, da zum einen die Dosierung nicht gewichtsadaptiert nach festen Vorgaben (< 20 kg, 20 kg bis < 30 kg und ≥ 30 kg) erfolgte und zum anderen die Einnahme enzyminduzierender Antiepileptika bei den Titrationschritten nicht über die Höhe der täglichen Dosis, sondern über den zeitlichen Abstand der Titrationschritte berücksichtigt wurde. Zudem wurde die in der Fachinformation empfohlenen Anfangs- und Höchstdosen bei Kindern mit enzyminduzierenden Antiepileptika in der Basistherapie überschritten. Im Anschluss an die Titrationsphase folgte eine 12-wöchige Erhaltungsphase. Daran anschließend folgte entweder eine vierwöchige Nachbeobachtungsphase (ohne Behandlung mit Perampanel) oder der Wechsel in eine einarmige Anschlussstudie. Während des gesamten Studienverlaufs waren weder patientenindividuelle Dosisänderungen, noch die Hinzunahme oder das Absetzen von Wirkstoffen erlaubt. Die Dosierungen der bisherigen antiepileptischen Therapie mussten zudem bereits mindestens 4 Wochen vor Beginn der Baselinephase stabil gewesen sein. Aufgrund des fehlenden Vergleiches von Perampanel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann die Studie *E2007-G000-311* nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Studie E2007-G000-232

In der Studie *E2007-G000-232* wurden Kinder im Alter von 2 bis < 12 Jahren mit einer diagnostizierten Epilepsie unabhängig des Subtyps untersucht, die trotz ihrer bisherigen antiepileptischen Therapie in den vier Wochen vor Beginn der Behandlungsphase mindestens einen Anfall gehabt hatten. Von den 50 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern hatten 3 eine Epilepsie mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und waren zwischen 7 und < 12 Jahren alt. Nach einer zweiwöchigen Baseline-Phase erhielten die Kinder zusätzlich zu ihrer bisherigen antiepileptischen Therapie Perampanel. Im Rahmen einer 7-wöchigen Titrationsphase wurde die Dosis von Perampanel schrittweise wöchentlich bis zum Erreichen der maximal patientenindividuell tolerierten Dosis gewichtsadaptiert gesteigert. Die verabreichte Perampanel-Dosierung wich von den Vorgaben der Fachinformation ab, die abweichend von den oben genannten Gewichtsspannen pro kg Körpergewicht erfolgte. Die Startdosis in der Studie liegt deutlich unter der in der Fachinformation vorgegebenen, ferner soll laut Fachinformation die Dosissteigerung nur dann in wöchentlichen Schritten erfolgen, wenn gleichzeitig enzyminduzierende Antiepileptika eingenommen werden, was hier keine Berücksichtigung fand. Im Anschluss an die Titrationsphase folgte eine vierwöchige Erhaltungsphase. Daran anschließend folgte entweder eine vierwöchige Nachbeobachtungsphase oder der Wechsel in eine einarmige Anschlussstudie. Wie auch bei zuvor beschriebener Studie war während des gesamten Studienverlaufs weder patientenindividuelle Dosisänderungen, noch die Hinzunahme oder das Absetzen von Wirkstoffen erlaubt. Ebenfalls mussten die Dosierungen der bisherigen antiepileptischen Therapie bereits mindestens 4 Wochen vor Beginn der Baselinephase stabil gewesen sein. Da die Studie keine Daten für einen Vergleich von Perampanel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liefert und zudem die vierwöchige Erhaltungsphase deutlich zu kurz ist, kann auch diese Studie nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Insbesondere in der vulnerablen Patientenpopulation der Kinder im Alter von 7 bis < 12 Jahre wären vergleichende Daten – auch zur Abschätzung des Sicherheitsprofils – wünschenswert.

Auch wenn die Zulassung für Kinder von 7 bis < 12 Jahren von der EMA auf Basis einer Extrapolation von pharmakokinetischen/-dynamischen Daten erfolgt ist, kann im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren keine Übertragung eines Zusatznutzens von Erwachsenen auf Kinder erfolgen, da im Nutzenbewertungsverfahren der Erwachsenen (Beschlussdatum: 17.05.2018) kein Zusatznutzen festgestellt wurde, weil keine bewertbaren Daten vorlagen.

Die Anerkennung eines Zusatznutzens für Kinder auf der Grundlage von Ergebnissen bei Erwachsenen ist somit nicht möglich.

Insgesamt wurden keine vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Ein Zusatznutzen von Perampanel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zum medizinischen Nutzen von Perampanel, der Schwere der Erkrankung und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität kann Perampanel für Kinder im Alter von 7 bis <12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen in der Zusatztherapie in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden die zwei einarmigen Studien *E2007-G000-311* und *E2007-G000-232* zu Perampanel vorgelegt. Die Studie *E2007-G000-232* umfasste nur eine vierwöchige Erhaltungsphase von Perampanel. Es liegen für Perampanel keine Daten für die Zusatztherapie bei Kindern im Alter von 7 bis <12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie) vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Perampanel kann für Kinder im Alter von 7 bis <12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen in der Zusatztherapie in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen.

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.

Ausgehend von der Gesamtbevölkerung Deutschlands im Jahr 2019 beträgt die Anzahl der Kinder im Alter von 7 bis 11 Jahren 3.695.576³, wobei von einem Anteil der GKV-Versicherten von 87,84 %⁴ ausgegangen wird.

3 Statistisches B. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre. 2020.

4 Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln [online]. 2020. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2020Bund_Juli_2020.pdf.

Die Ermittlung der Prävalenz erfolgte auf Grundlage von Publikationen zur Prävalenz bei Kindern mit Epilepsie⁵ sowie dem Anteil von Kindern mit idiopathisch generalisierter Epilepsie⁶ und primär generalisierten Anfällen^{7 8}.

Aus den Angaben einer Sekundärauswertung von Hamer et al.⁹ folgt, dass der Anteil der Kinder und Jugendlichen mit Epilepsien, die eine Kombinationstherapie erhalten (d.h. mindestens zwei antiepileptische Wirkstoffe), 41,7 % beträgt. Da dieser Anteil jedoch nicht auf Kinder mit fokalen Epilepsien beschränkt ist, sondern auch Kinder und Jugendliche (bis 18 Jahren) mit anderen Formen der Epilepsie umfasst, sind die Angaben insgesamt mit Unsicherheiten behaftet.

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. März 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fycompa-epar-product-information_de.pdf

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Mai 2021).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

5 Camfield P, Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disord* 2015; 17(2): 117-123

6 Jallon P, Latour P. Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005; 46(Suppl 9): 10-14

7 Forsgren L, Beghi E, Öun A et al. The epidemiology of epilepsy in Europe – A systematic review. *Eur J Neurol* 2005; 12(4): 245-253.

8 Aaberg KM, Surén P, Sjøraas CL et al. Seizures, syndromes, and etiologies in childhood epilepsy: The International League Against Epilepsy 1981, 1989, and 2017 classifications used in a population-based cohort. *Epilepsia* 2017; 58(11): 1880-1891

9 Hamer HM, Dodel R, Strzelczyk A et al. Prevalence, utilization, and costs of antiepileptic drugs for epilepsy in Germany--a nationwide population-based study in children and adults. *J Neurol* 2012; 259(11): 2376-2384.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie ¹⁰	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Perampanel SUE + FTA	1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Clobazam SUS + TAB	2 x täglich	365	1	365
Lamotrigin TSE + TAB	1 - 2 x täglich	365	1	365
Topiramate FTA	2 x täglich	365	1	365
Valproinsäure LSE + FTA	2 - 4 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das Körpergewicht (KG) wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 - Körpermaße der Bevölkerung“¹¹ zugrunde gelegt. Das durchschnittliche Körpergewicht von 7-Jährigen 26,6 kg und von 11-Jährigen 42,1 kg.

Bei dem hier vorliegenden, besonderen Patientenkollektiv obliegt die Entscheidung dem Arzt, welche die in Abhängigkeit von Körpergewicht und Dosis am besten geeignete

¹⁰ Abkürzungen gemäß Richtlinie der IFA GmbH (https://www.ifaffm.de/mandanten/1/documents/02_ifa_anbieter/richtlinien/IFA-Richtlinien_Darreichungsformen.pdf). FTA: Filmtabletten; LSE: Lösung zum Einnehmen; SUE: Suspension zum Einnehmen; TAB: Tabletten

¹¹ Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 28.04.2021]. URL: www.gbe-bund.de

Darreichungsform für den jeweiligen Patienten von 7 Jahren bis < 12 Jahren darstellt. Aus diesem Grund werden, sofern verfügbar, pro Wirkstoff jeweils die Dosierungen sowohl einer festen (Tablette bzw. Hartkapsel) als auch einer flüssigen Formulierung (Lösung, Suspension oder Sirup) abgebildet.

Falls mehrere Behandlungsmodi in der Fachinformation angegeben waren, wurde zur besseren Nachvollziehbarkeit „zweimal täglich“ berechnet.

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die genaue berechnete Dosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere oder niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchs- chnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Perampanel SUE + FTA	4 mg -	4 mg -	1 x 4 mg -	365	365 x 4 mg -
	8 mg	8 mg	1 x 8 mg		365 x 8 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Clobazam SUS	7,98 mg -	0,3 mg/kg = 7,98 mg -	1 x 8 mg -	365	2.920 mg -
	42,1 mg	1 mg/kg = 42,1 mg	1 x 42 mg		15.330 mg
Clobazam TAB	7,98 mg -	0,3 mg/kg = 7,98 mg -	1 x 10 mg -	365	365 x 10 mg -
	42,1 mg	1 mg/kg = 42,1 mg	2 x 20 mg		730 x 20 mg
Lamotrigin TSE	13,3 mg -	1 mg/kg = 26,6 mg -	6 x 5 mg -	365	2.190 x 5 mg -
	200 mg	400 mg ¹²	2 x 200 mg		730 x 200 mg
Lamotrigin TAB	13,3 mg -	1 mg/kg = 26,6 mg -	1 x 25 mg -	365	365 x 25 mg -

¹² Die Dosisspanne richtet sich danach, ob zusätzlich Valproat und/oder Induktoren der Glucuronidierung von Lamotrigin eingenommen werden. Die obere Grenze der Spanne kann bei der Zusatztherapie OHNE Valproat und MIT Induktoren der Glucuronidierung von Lamotrigin eingesetzt werden, wobei die maximale Erhaltungsdosis 400 mg/Tag beträgt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	200 mg	400 mg ¹²	2 x 200 mg		730 x 200 mg
Topiramamat FTA 4 – 11 Jahre	66,5 mg - 189,45 mg	5 – 9 mg/kg KG = 133 mg - 378,9 mg	2 x 50 mg - 2 x 200 mg	365	730 x 50 mg - 730 x 200 mg
Valproinsäure LSE 4 - 11 Jahre ¹³	399 mg - 631,5 mg	30 mg/kg KG = 798 mg - 1.263 mg	2 x 396,4 mg ¹⁴ - 2 x 632,1 mg ¹⁵	365	289.372 mg - 461.433 mg
Valproinsäure FTA 4 - 11 Jahre	399 mg - 631,5 mg	30 mg/kg KG = 798 mg - 1.263 mg	2 x 300 mg - 2 x 600 mg	365 365	730 x 300 mg - 730 x 600 mg

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Perampanel 0,5 mg/ml	340 ml SUE	84,62 €	1,77 €	4,07 €	78,78 €

13 Die Dosierungsangabe bezieht sich auf Natriumvalproat. 1 ml der Lösung zum Einnehmen entspricht 28 Tropfen und enthält 300 mg Natriumvalproat (entsprechend 260,3 mg Valproinsäure).

14 Die Dosierung von 396,4 mg Natriumvalproat entspricht 37 Tropfen der Lösung.

15 Die Dosierung von 632,1 mg Natriumvalproat entspricht 59 Tropfen der Lösung.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Perampanel 4 mg	98 FTA	350,36 €	1,77 €	18,79 €	329,80 €
Perampanel 8 mg	98 FTA	350,36 €	1,77 €	18,79 €	329,80 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Clobazam 2 mg/ ml	150 ml SUE	146,00 €	1,77 €	6,41 €	137,82 €
Clobazam 10 mg ¹⁶	50 TAB	18,93 €	1,77 €	0,00 €	17,16 €
Clobazam 20 mg ¹⁶	50 TAB	23,65 €	1,77 €	0,00 €	21,88 €
Lamotrigin 5 mg ¹⁶	60 TSE	11,29 €	1,77 €	0,02 €	9,50 €
Lamotrigin 200 mg ¹⁶	100 TSE	40,00 €	1,77 €	2,29 €	35,94 €
Lamotrigin 25 mg ¹⁶	200 TAB	19,23 €	1,77 €	0,65 €	16,81 €
Lamotrigin 200 mg ¹⁶	100 TAB	40,00 €	1,77 €	2,29 €	35,94 €
Topiramamat 50 mg ¹⁶	200 FTA	83,40 €	1,77 €	5,72 €	75,91 €
Topiramamat 200 mg ¹⁶	200 FTA	267,56 €	1,77 €	20,29 €	245,50 €
Valproinsäure 300 mg/ml ¹⁶	100 ml LSE	22,82 €	1,77 €	0,93 €	20,12 €
Valproinsäure 300 mg ¹⁶	200 FTA	33,92 €	1,77 €	1,81 €	30,34 €
Valproinsäure 600 mg ¹⁶	200 FTA	49,81 €	1,77 €	3,07 €	44,97 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; TAB = Tabletten; TSE = Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; SUE = Suspension zum Einnehmen					

Stand Lauer-Steuer: 15. Mai 2021

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, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

¹⁶ Festbetrag

3. Bürokratiekostenermittlung

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 25. Juni 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 4. Dezember 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Perampanel beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 9. Dezember 2020 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 11. März 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. März 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. April 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 26. April 2021 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 26. Mai 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. Juni 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. Juni 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	21. April 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	26. April 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	5. Mai 2021 19. Mai 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. Mai 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. Juni 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Der Sachverhalt wurde in der Arbeitsgruppe AG § 35a am 19. Mai 2021 und im Unterausschuss Arzneimittel am 26. Mai 2021 beraten und eine entsprechende Beschlussempfehlung für das Plenum erstellt.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. Juni 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Berlin, den 3. Juni 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Perampanel (neues Anwendungsgebiet: Epilepsie, primär generalisierte Anfälle, 7 bis < 12 Jahre)

Vom 3. Juni 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. Juni 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 3. Juni 2021 (BAnz AT AT 28.06.2021 B2), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Perampanel gemäß dem Beschluss vom 07. März 2013, zuletzt geändert am 17. Mai 2018, nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Perampanel

Beschluss vom: 3. Juni 2021
In Kraft getreten am: 3. Juni 2021
BANz AT 06.07.2021 B1

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 10. November 2020):

Fycompa (Perampanel) wird angewendet als Zusatztherapie bei

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 3. Juni 2021):

Fycompa (Perampanel) wird angewendet als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten von 7 bis < 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kinder im Alter von 7 bis < 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen in der Zusatztherapie:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Auswahl von Clobazam, Lamotrigin, Topiramaten, Valproinsäure¹

unter Berücksichtigung der Basis- und (den) Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel sowie der etwaig einhergehenden Nebenwirkungen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Perampanel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

¹Valproinsäure kommt für die Zusatzbehandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Kindern im Alter von 4 bis 11 Jahren aufgrund von potentiell auftretenden Leberschäden und der Teratogenität nicht regelhaft in Frage. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

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

Kinder im Alter von 7 bis < 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen in der Zusatztherapie:

ca. 195 - 663 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: 7. April 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fycompa-epar-product-information_de.pdf

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Kinder im Alter von 7 bis < 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen in der Zusatztherapie:

Bezeichnung der Therapie ²	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Perampanel SUE + FTA	676,58 € - 1 353,16 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Clobazam SUS + TAB	125,27 € - 7 042,60 €
Lamotrigin TSE + TAB	30,68 € - 346,75 €
Topiramate FTA	277,07 € - 896,08 €
Valproinsäure LSE + FTA	225,56 € - 309,49 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2021)

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 3. Juni 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 3. Juni 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

² Abkürzungen gemäß Richtlinie der IFA GmbH
(https://www.ifaffm.de/mandanten/1/documents/02_ifa_anbieter/richtlinien/IFA-Richtlinien_Darreichungsformen.pdf). FTA: Filmtabletten; LSE: Lösung zum Einnehmen; SUE: Suspension zum Einnehmen; TAB: Tabletten; TSE: Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung

eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):
Perampanel**

(neues Anwendungsgebiet: Epilepsie, primär generalisierte Anfälle, 7 bis < 12 Jahre)

Vom 3. Juni 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. Juni 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 3. Juni 2021 (BAnz AT 28.06.2021 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Perampanel gemäß dem Beschluss vom 7. März 2013, zuletzt geändert am 17. Mai 2018, nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Perampanel

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 10. November 2020):

Fycompa (Perampanel) wird angewendet als Zusatztherapie bei

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 3. Juni 2021):

Fycompa (Perampanel) wird angewendet als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten von 7 bis < 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kinder im Alter von 7 bis < 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen in der Zusatztherapie:



Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Auswahl von

Clobazam, Lamotrigin, Topiram, Valproinsäure¹

unter Berücksichtigung der Basis- und (den) Vorthherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel sowie der etwaig einhergehenden Nebenwirkungen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Perampanel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

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

Kinder im Alter von 7 bis < 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen in der Zusatztherapie:

ca. 195 bis 663 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: 7. April 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fycompa-epar-product-information_de.pdf

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Kinder im Alter von 7 bis < 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen in der Zusatztherapie:

Bezeichnung der Therapie ²	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Perampanel SUE + FTA	676,58 € – 1 353,16 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Clobazam SUS + TAB	125,27 € – 7 042,60 €
Lamotrigin TSE + TAB	30,68 € – 346,75 €

¹ Valproinsäure kommt für die Zusatzbehandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Kindern im Alter von 4 bis 11 Jahren aufgrund von potentiell auftretenden Leberschäden und der Teratogenität nicht regelhaft in Frage. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen.

² Abkürzungen gemäß Richtlinie der IFA GmbH (https://www.ifaffm.de/mandanten/1/documents/02_ifa_anbieter/richtlinien/IFA-Richtlinien_Darreichungsformen.pdf). FTA: Filmtabletten; LSE: Lösung zum Einnehmen; SUE: Suspension zum Einnehmen; TAB: Tabletten; TSE: Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen



Bezeichnung der Therapie ²	Jahrestherapiekosten/Patient
Topiramate FTA	277,07 € – 896,08 €
Valproinsäure LSE + FTA	225,56 € – 309,49 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2021)

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 3. Juni 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 3. Juni 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 4. Dezember 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Perampanel eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. März 2021 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 Patientengruppen"

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: Epilepsie, prim. generalisierte Anfä



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Perampanel (Neues Anwendungsgebiet: Epilepsie, prim. generalisierte Anfälle, 7 bis < 12 Jahre)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.12.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.03.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.04.2021
- **Beschlussfassung:** Anfang Juni 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Neues Anwendungsgebiet: Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 Verfo

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-12-15-D-634)

Modul 1

(pdf 363,23 kB)

Modul 2

(pdf 285,42 kB)

Modul 3

(pdf 1,17 MB)

Modul 4

(pdf 5,13 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 519,26 kB)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Perampanel (Neues Anwendungsgebiet: Epilepsie, prim. generalisierte Anfä
Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Perampanel (Fycompa)

Fycompa (Perampanel) wird angewendet als Zusatztherapie bei

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zusatztherapie bei pädiatrischen Patienten im Alter von 7 bis 11 Jahren mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen:

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Perampanel:

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

Lamotrigin, Topiramat, Valproinsäure(1), Clobazam(2)

(1) Valproinsäure kommt für die Zusatzbehandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 7 bis 11 Jahren aufgrund von potentiell auftretenden Leberschäden und der Teratogenität nicht regelhaft in Frage. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen.

(2) Für Kinder ab 6 Jahren

Stand der Information: Juni 2019

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 15.03.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 675.46 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.04.2021
 - Mündliche Anhörung: 26.04.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 19.04.2021 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(doc 155.50 kB)

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 Ärztesellschaften 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 **06.04.2021** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Perampanel - 2020-12-15-D-634*). 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 26.04.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 19.04.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Juni 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 15.09.2012 (Verfahren abgeschlossen) [aufgehoben]

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/633/>

15.03.2021 - Seite 3 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Perampanel (Neues Anwendungsgebiet: Epilepsie, prim. generalisierte Anfä
Verfahren vom 15.05.2014 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.12.2017 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.12.2020 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 26.04.2021 um 14:15 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Eisai GmbH	06.04.2021
UCB Pharma GmbH	06.04.2021
Gesellschaft für Neuropädiatrie	06.04.2021
Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE)	06.04.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.04.2021

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						
Mehlig, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Kockelmann, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Eheberg, Hr. (IQVIA GmbH)	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Schwenke, Hr. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
UCB Pharma GmbH						
Balkaya, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Schneider, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE)						
Hamer, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Bast, Hr. PD Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, 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	06. April 2021
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) als Zusatztherapie bei pädiatrischen Patienten im Anwendungsgebiet (AWG) Zusatztherapie bei fokalen Anfällen (POS) mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 bis 11 Jahren (IQWiG 2021a) und Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (PGTC) bei Patienten ab 7 bis 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE) (IQWiG 2021b).</p> <p>Inhalt der Stellungnahme:</p> <p>Teil 1:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Das Wichtigste in Kürze2. Einleitung zur Stellungnahme3. Darstellung des Zusatznutzens<ol style="list-style-type: none">a. Evidenzbasis für den Zusatznutzenb. Wirksamkeit von Perampanel bei pädiatrischen Patienten (relevante Verminderung der Anfallshäufigkeit bis hin zu Anfallsfreiheit)c. Verbesserung des Allgemeinzustandesd. Zusammenschau der Wirksamkeit von Perampanel4. Verträglichkeit von Perampanel bei pädiatrischen Patienten	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>5. Untersuchungen zur altersgemäßen mentalen Entwicklung</p> <p>6. Zusammenfassende Einschätzung des Zusatznutzens von Perampanel bei pädiatrischen Patienten</p> <p>Teil 2: Stellungnahme zu spezifischen Aspekten</p>	
<p>Das Wichtigste in Kürze</p> <ul style="list-style-type: none">• Eine im Kindesalter einsetzende Epilepsie ist eine äußerst beanspruchende Situation. Die Anfallskontrolle stellt für die betroffenen Patienten, auch vor dem Hintergrund der Gefahr kognitiver Beeinträchtigungen, Entwicklungsstörungen, mentaler und emotionaler Probleme und Stigmatisierung, ein herausragendes Therapieziel dar.• Aufgrund der besonderen Bestimmungen im Hinblick auf die Arzneimittelzulassung für pädiatrische Patienten lagen zur Untersuchung der vorliegenden Fragestellung keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien vor. Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden daher die Ergebnisse der beiden einarmigen Zulassungsstudien 232 und 311 herangezogen. Ein adjustierter indirekter Vergleich ist aufgrund des nicht-vergleichenden Studiendesigns der Zulassungsstudien nicht möglich.• Die European Medicines Agency (EMA) hat beide Studien als geeignet betrachtet, um die Wirksamkeit von Perampanel in der pädiatrischen	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Altersgruppe von 4 bis 11 Jahren (bzw. 7 bis 11 Jahren) als gegeben zu betrachten. Eisai folgt dieser Einschätzung und widerspricht dem IQWiG hinsichtlich der Kritikpunkte Länge der Erhaltungsphase, Titration sowie Pharmakoresistenz, die aus Sicht des IQWiG die Eignung der Studien 232 und 311 zur Herleitung eines Zusatznutzens in Frage stellen.</p> <ul style="list-style-type: none">• Aus Sicht von Eisai sind Valproinsäure und Clobazam nicht als gleichrangige Therapieoptionen im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) anzusehen.• In den Studien 232 und 311 konnte eine hohe Wirksamkeit von Perampanel in der Reduktion von fokalen Anfällen inklusive sekundär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle und primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle gezeigt werden. Insbesondere für die besonders beeinträchtigenden generalisierten Anfallsformen zeigt sich Perampanel dabei als hoch wirksam.• Aufgrund der patientenrelevanten Reduktion der Anfallshäufigkeit bis hin zur Anfallsfreiheit, der altersgemäßen Entwicklung gemessen über den Aldenkamp-Baker Neuropsychological Assessment Schedule (ABNAS), den Lafayette Grooved Pegboard Test (LGPT) und die Child Behaviour Check List (CBCL) sowie des insgesamt gut beherrschbaren Sicherheits- und Verträglichkeitsprofils ergibt sich aus Sicht von Eisai für Perampanel ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen.	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung zur Stellungnahme</p> <p>Im Dossier für die Nutzenbewertung von Perampanel als Zusatztherapie bei pädiatrischen Patienten im AWG Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 bis 11 Jahren und Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 bis 11 Jahren mit IGE ist entgegen der Einschätzung des IQWiG, die in den Berichten A20-117 und A20-119 niedergelegt wurde, aus Sicht von Eisai relevante Evidenz vorgelegt worden, die bei der Bestimmung des Zusatznutzens durch den G-BA bitte berücksichtigt werden sollte.</p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Dossierbewertung korrekterweise fest, dass im Rahmen des Dossiers weder direkt vergleichende Studien gegenüber der vom G-BA im AWG festgelegten ZVT herangezogen wurden, noch ein indirekter Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT dargestellt wurde. Darüber hinaus setzt sich das IQWiG nicht weiter mit der Datenbasis auseinander, auf der Eisai einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet hat, auseinander. Eisai weist hier noch einmal auf die im Dossier für die Nutzenbewertung dargestellten umfassenden und detaillierten Analysen und Ergebnisse zum patientenrelevanten Zusatznutzen hin.</p> <p>Die Stellungnahme von Eisai zu Perampanel als Zusatztherapie bei pädiatrischen Patienten im AWG Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 bis 11 Jahren und Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 bis 11 Jahren mit IGE bezieht sich auf beide</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossierbewertungen des IQWiG, A20-117, welche auf die Teilpopulation der pädiatrischen Patienten ab 4 bis 11 Jahren mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung abstellt, und A20-119, welche die Teilpopulation der pädiatrischen Patienten ab 7 bis 11 Jahren mit IGE und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen betrifft. Wenn sich ein Aspekt der Stellungnahme ausschließlich auf eines der beiden Teilgebiete bezieht, wird dies im Text entsprechend kenntlich gemacht.</p> <p>Zur besseren Lesbarkeit wird im weiteren Verlauf in der Stellungnahme analog zum Dossier das AWG für Teilpopulation C1 „Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 bis 11 Jahren“ verkürzt. Wo immer es angemessen ist, z. B. in Tabellenüberschriften, wird die gekürzte Darstellung „Teilpopulation C1 (POS)“ verwendet. Selbiges trifft auf Teilpopulation C2 „Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 bis 11 Jahren mit IGE“ zu, die, wo immer es angemessen ist, mit „Teilpopulation C2 (PGTC)“ abgekürzt wird.</p>	
<p>Darstellung des Zusatznutzens</p> <p><u>Evidenzbasis für den Zusatznutzen</u></p> <p>Zur Untersuchung der vorliegenden Fragestellung lagen keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien vor. Aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Zulassungsstudien für Perampanel im AWG Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 bis 11 Jahren und Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 bis 11 Jahren mit IGE ist ein adjustierter indirekter Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkompator nicht möglich.</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt daher die Ergebnisse der klinischen Studien für Perampanel als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 bis 11 Jahren und Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 bis 11 Jahren mit IGE, die zur Zulassung von Perampanel im AWG führten. Diesbezüglich sollte berücksichtigt werden, dass pädiatrische Patienten besonders vulnerabel sind, weshalb in der Arzneimittelzulassung besondere Bestimmungen für diese vorgesehen sind. Die International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E11(R1) „Guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population“ der EMA legt in den ethischen Erwägungen dar, dass ein grundlegendes Prinzip in der pädiatrischen Arzneimittelentwicklung verlangt, dass Kinder nicht in eine klinische Studie aufgenommen werden sollten, es sei denn, dies ist für den Erkenntnisgewinn hinsichtlich der Gesundheit und Behandlung dieser spezifischen pädiatrischen Patienten unumgänglich (EMA 2018). Wenn klinische Studien erforderlich sind, um Informationen zu erhalten, die für die Verwendung eines Arzneimittels relevant sind, sollten solche Studien in den Gruppen pädiatrischer Patienten durchgeführt werden, die an der Krankheit oder dem Zustand leiden und für die das Prüfpräparat bestimmt ist, es sei denn eine Ausnahme ist gerechtfertigt. Ohne die Aussicht auf einen direkten klinischen Nutzen einer experimentellen Intervention oder eines experimentellen Verfahrens müssen die vorhersehbaren Risiken und Belastungen, denen Kindern ausgesetzt wären, gering sein, d. h. vergleichbar mit den Risiken und Belastungen, die bei ihrer klinischen Routineversorgung auftreten. Auch die Belastung durch studienbezogene Aktivitäten sollte minimiert werden. Experimentelle Interventionen oder Verfahren, die ein mehr als geringes Risiko für die Teilnehmer darstellen, müssen eine</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ausreichende Aussicht auf einen klinischen Nutzen bieten, um die Exposition einer Gruppe pädiatrischer Patienten gegenüber einem solchen Risiko zu rechtfertigen oder aufzuwiegen. Ebenso muss das Verhältnis zwischen Risiko und erwartetem klinischen Nutzen mindestens vergleichbar sein mit den verfügbaren alternativen Behandlungsmethoden, sodass das Kind durch die Aufnahme in eine entsprechende klinische Studie nicht benachteiligt wird. Es sollte die begründete Erwartung bestehen, dass das aus der Studie resultierende Wissen zur Gesundheit der Gruppe pädiatrischer Patienten beitragen wird (EMA 2018).</p> <p>Des Weiteren kann es angemessen sein, die Anzahl der Kinder, die an einer Studie teilnehmen, niedrig zu halten und auf einen Vergleichsarm zu verzichten, wenn Studien in erwachsenen Patienten zur Verfügung stehen, auf deren Basis man den zu erwartenden Effekt bei Kindern im Rahmen eines Evidenztransfers extrapolieren kann. Das Vorgehen der Extrapolation von den Erkenntnissen der gut untersuchten Population der jugendlichen und erwachsenen Patienten mit Epilepsie auf die pädiatrischen Patienten wird daher auch bei den Zulassungsbehörden Food and Drug Administration (FDA) und EMA angewendet. Bei Perampanel standen den Zulassungsbehörden hierfür die Erkenntnisse aus einer sehr breiten Evidenzbasis für Jugendliche und Erwachsene zur Verfügung, die drei pivotale Studien mit Patienten mit fokalen Anfällen und eine pivotale Studie mit Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen umfasst.</p> <p>Dabei werden von den Zulassungsbehörden, neben den patientenrelevanten Endpunkten, die auch im vorliegenden Dossier dargestellt wurden, ebenfalls die pharmakokinetischen Endpunkte berücksichtigt, die in den klinischen Studien erfasst wurden. Anhand der pharmakokinetischen Endpunkte wurde im Zulassungsprozess bestätigt, dass sich die bei Erwachsenen beobachteten</p>	<p>Auch wenn die Zulassung für Kinder von 7 bis < 12 Jahren von der EMA auf Basis einer Extrapolation von pharmakokinetischen/-dynamischen Daten erfolgt ist, kann im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren keine Übertragung eines Zusatznutzens von Erwachsenen auf Kinder erfolgen, da im Nutzenbewertungsverfahren der Erwachsenen (Beschlussdatum: 17.05.2018) kein Zusatznutzen festgestellt wurde, weil keine bewertbaren Daten vorlagen.</p> <p>Die Anerkennung eines Zusatznutzens für Kinder auf der Grundlage von Ergebnissen bei Erwachsenen ist somit nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Effekte auch in den pädiatrischen Patienten finden. Solche Endpunkte werden jedoch regelhaft vom G-BA, im Gegensatz zu den Zulassungsbehörden, nicht berücksichtigt und als nicht unmittelbar patientenrelevant eingestuft, da im Health Technology Assessment (HTA) Verfahren eine andere Zielsetzung verfolgt wird. Aus diesem Grund wurde auch auf eine Darstellung dieser Endpunkte im Dossier verzichtet. Auch wenn der Grundgedanke nachvollziehbar erscheint, dass die Pharmakokinetik nicht unmittelbar patientenrelevante Ereignisse wiedergibt, so ist das Wissen, ob pädiatrische Patienten in ähnlicher Weise auf einen Wirkstoff reagieren, wie erwachsene Patienten, für die bereits eine breite Datenbasis hinsichtlich dieser Endpunkte vorliegt, von großer Bedeutung zur Beurteilung der zu erwartenden Wirksamkeit und Verträglichkeit und damit für die Zulassung des Medikaments. Aus dem Zusammenspiel der oben beschriebenen Aspekte ergibt sich, dass in einem AWG wie der Epilepsie, in welchem eine breite Erkenntnisbasis aus erwachsenen Patienten vorliegt, eine Präferenz der Zulassungsbehörden für Studientypen in der Gruppe pädiatrischer Patienten besteht, die zur Extrapolation geeignet sind. Damit stellen die beiden einarmigen Studien zum einen eine adäquate Evidenzbasis für die Zulassung dar, zum anderen die beste verfügbare Evidenzbasis für Perampanel im vorliegenden AWG und sollten dementsprechend im vorliegenden Verfahren zur Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p> <p><u>Wirksamkeit von Perampanel bei pädiatrischen Patienten (relevante Verminderung der Anfallshäufigkeit bis hin zu Anfallsfreiheit):</u></p> <p>Perampanel weist in den Zulassungsstudien E2007-G000-232 (kurz 232) und E2007-G000-311 (kurz 311) in der Gruppe pädiatrischer Patienten eine hohe Wirksamkeit in der Reduktion von fokalen Anfällen und primär</p>	<p>Insgesamt wurden keine vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Perampanel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>generalisierten tonisch-klonischen Anfällen auf. Insbesondere bei den besonders beeinträchtigenden generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, unabhängig davon, ob diese primär generalisiert oder sekundär generalisiert sind, zeigt sich Perampanel als hoch wirksam. Dieser für den Patienten unzweifelhaft patientenrelevante Effekt auf diese schweren Anfallsformen konnte in den jeweiligen pivotalen Zulassungsstudien auch schon für die jugendlichen und erwachsenen Patienten festgestellt werden.</p> <p>Wiederkehrende Anfälle sind charakteristisch für die Epilepsie (EMA 2010). Anfälle werden gemäß der Klassifikation der International League Against Epilepsy (ILAE) hauptsächlich in fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung, generalisierte und nicht näher klassifizierte Anfälle eingeteilt (ILAE 1981). Das übergeordnete Behandlungsziel der Epilepsie ist die vollständige Anfallsfreiheit bei möglichst geringen Nebenwirkungen und Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens (French 2009; Kotsopoulos 2002). Eine im Kindesalter beginnende Epilepsie ist eine äußerst beanspruchende Situation. Die frühzeitige Kontrolle der Anfälle ist dabei für Kinder und Eltern von größter Bedeutung und stellt damit eben auch das herausragende Therapieziel für Ärzte dar. Während die frühzeitige Kontrolle der Anfälle in sich selbst ein übergeordnetes Ziel für den Patienten ist, trägt sie auch dazu bei, andere relevante Ziele zu erreichen, so z. B. eine möglichst wenig beeinträchtigte und altersgemäße mentale Entwicklung der Patienten sowie eine geringere Mortalität (Berg 2013). Da bei Patienten, bei denen bereits mehrere Wirkstoffe eingesetzt wurden, ohne dass eine ausreichende Anfallskontrolle erreicht wurde, eine völlige Anfallsfreiheit unwahrscheinlich ist, gilt eine effektive Reduktion von Anfällen als Hauptziel einer Zusatztherapie mit Antiepileptika (AEDs). Gemäß den Empfehlungen der EMA ist die Response definiert als Rückgang der prozentualen Anfallshäufigkeit von üblicherweise mindestens 50 % (EMA 2010).</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In Studie 311 konnte bei 44,3 % der pädiatrischen Patienten eine Verbesserung der Anfallshäufigkeit zu Baseline um mindestens 50 % hinsichtlich jeglicher Anfälle erreicht werden. Auch hinsichtlich fokaler Anfälle zu Baseline und komplex-fokaler Anfälle konnten in Teilpopulation C1 (POS) der Studie 311 bei 46,6 % und 41,2 % der pädiatrischen Patienten eine Anfallsreduktion der jeweiligen Anfälle zu Baseline um mindestens 50 % erreicht werden. Bei den besonders belastenden sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten 64,8 % der Patienten in Teilpopulation C1 (POS) der Studie 311 eine Reduktion der Anfälle zu Baseline um mindestens 50 %. Die Ergebnisse der Phase II-Studie 232 zeigen eine vergleichbare Wirksamkeit. In Studie 232 erreichten 66,7 % der Patienten eine Reduktion der Anfallshäufigkeit von jeglichen Anfällen um mindestens 50 %. Bei fokalen Anfällen erreichten 70,0 % der Patienten in Teilpopulation C1 (POS) der Studie 232 eine Reduktion um mindestens 50 % und bei komplex-fokalen Anfällen erreichten 64,0 % der Patienten eine Reduktion um mindestens 50 %. Bei den besonders belastenden sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten 81,2 % der Patienten in Teilpopulation C1 (POS) der Studie 232 eine Reduktion der Anfälle um mindestens 50 %.</p> <p>Diese sehr hohe Wirksamkeit bei tonisch-klonischen Anfällen konnte auch bei Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen in Teilpopulation C2 (PGTC) nachgewiesen werden. In Studie 311 erreichten 63,2 % der Patienten in Teilpopulation C2 (PGTC) eine Reduktion der primär generalisierten tonisch-klonischen Anfälle zu Baseline um mindestens 50 %. Eine Reduktion jeglicher Anfälle zu Baseline um 50 % erreichten in Teilpopulation C2 (PGTC) 40,0 % der Patienten.</p> <p>Auch wenn, wie oben bereits eingeführt, völlige Anfallsfreiheit grundsätzlich ein herausragendes Therapieziel und das übergeordnete Behandlungsziel der</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Epilepsie darstellt, ist diese in Patienten, die auf eine Zusatztherapie angewiesen sind, im vorliegenden AWG in den meisten Fällen kein realistisches Behandlungsziel mehr. Dies liegt im Wesentlichen daran, dass bei Patienten, die auf eine Zusatztherapie angewiesen sind, die patientenindividuell vielversprechendsten Substanzen, meist bereits in Monotherapie eingesetzt wurden, sodass für die Zusatztherapie Wirkstoffe zur Verfügung stehen, die in der ersten patientenindividuellen Therapieentscheidung nicht berücksichtigt wurden oder deren Wirkprinzip bereits einmal zur Anwendung gekommen ist, ohne dass eine ausreichende Kontrolle der Anfälle erreicht wurde. Bei Medikamenten mit einem neuartigen Wirkmechanismus, wie es auf Perampanel, dem ersten und bisher einzigen für die Epilepsitherapie zugelassenen selektiven, nicht-kompetitiven α-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure (α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, AMPA)-Rezeptor-Antagonist zutrifft, besteht jedoch eine berechtigte Hoffnung, dass Patienten unter dieser Therapie doch noch Anfallsfreiheit erreichen können. In Teil 2 zu spezifischen Aspekten wird im Abschnitt zur Pharmakoresistenz die pädiatrische Patientenpopulation, die in den Studien 232 und 311 eingeschlossen wurde, noch einmal hinsichtlich der Vortherapien betrachtet. Dabei wird auch das Thema Pharmakoresistenz, und was dies für diese Patienten bedeutet, noch einmal ausführlicher aufgegriffen.</p> <p>In Studie 311 erreichten in Teilpopulation C1 (POS) 10,7 % der pädiatrischen Patienten und in Teilpopulation C2 (PGTC) 16,0 % der Patienten Anfallsfreiheit für jegliche Anfälle. In Studie 232 erreichten in Teilpopulation C1 (POS) mit 23,3 % der pädiatrischen Patienten fast ein Viertel aller Patienten Anfallsfreiheit für jegliche Anfälle.</p> <p>Anfallsfreiheit für fokale Anfälle erreichten in Teilpopulation C1 (POS) 11,5 % der Patienten, 15,5 % der Patienten erreichten Anfallsfreiheit für komplex-</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>fokale Anfälle. Bei den besonders belastenden sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten 18,5 % der Patienten in Teilpopulation C1 (POS) der Studie 311 Anfallsfreiheit. In Studie 232 erreichten in Teilpopulation C1 (POS) 26,7 % der Patienten Anfallsfreiheit für fokale Anfälle, 40,0 % der Patienten Anfallsfreiheit für komplex-fokale Anfälle und 62,5 % der Patienten Anfallsfreiheit für sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle.</p> <p>In Teilpopulation C2 (PGTC) erreichten mit 52,6 % über die Hälfte aller pädiatrischen Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen zu Baseline Anfallsfreiheit für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle.</p> <p><u>Verbesserung des Allgemeinzustands</u></p> <p>Diese deutliche Verbesserung des Anfallsgeschehens, gemessen über die Reduktion der Anfälle im Vergleich zum Zustand vor Therapiebeginn sowie über den Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichten, sowohl in Teilpopulation C1 (POS) als auch in Teilpopulation C2 (PGTC), spiegelt sich auch in der klinischen Beurteilung der Patienten anhand der Clinical Global Impression (CGI)-Skalen wider. In Teilpopulation C1 (POS) erreichten 42,2 % der Patienten in Studie 311 und 67,7 % der Patienten in Studie 232 eine deutliche oder sehr deutliche Verbesserung ihrer Beurteilung der Erkrankung im Vergleich zu Studienbeginn. In Teilpopulation C2 (PGTC) erreichten in Studie 311 17,4 % der Patienten eine deutliche oder sehr deutliche Verbesserung ihrer Beurteilung der Erkrankung anhand der CGI-Skalen im Vergleich zu Studienbeginn.</p>	<p>Insgesamt wurden keine vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Perampanel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Zusammenschau der Wirksamkeit von Perampanel</u></p> <p>Dementsprechend ergibt sich für die Wirksamkeit von Perampanel hinsichtlich der Reduktion von Anfällen zu Baseline, des prozentualen Anteils der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichten, und der klinischen Beurteilung der Patienten anhand der CGI-Skalen, eine patientenrelevante Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und damit gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 AM-NutzenV ein Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	
<p>Verträglichkeit von Perampanel bei pädiatrischen Patienten</p> <p>Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Perampanel ist bekannt und im klinischen Alltag gut beherrschbar. In der Gruppe pädiatrischer Patienten wurden keine neuen Signale entdeckt, die nicht bereits von der Behandlung erwachsener und jugendlicher Patienten bekannt waren. Auch bei den pädiatrischen Patienten kann anhand der in beiden Studien niedrigen Raten an Abbrüchen auf Grund von unerwünschten Ereignissen (UE) erkannt werden, dass die Vorteile der Behandlung nicht durch etwaige Nachteile in der Verträglichkeit bedeutsam geschmälert werden.</p> <p>Bei der Bewertung unterschiedlicher AEDs ist es von hoher Relevanz, nicht nur deren Indikationsspektren und Wirkung zu betrachten, sondern auch deren Sicherheit und Verträglichkeit, welche anhand der Art, der Häufigkeit und des Schweregrads von während der Behandlung aufgetretenen UE bewertet werden (Arzimanoglou 2010; Bazil 2004). Als zentralnervös wirksame Medikamente kommt bei AEDs neben der Beurteilung der Wirksamkeit, der Bewertung von UE eine zentrale Bedeutung zu. UE sind als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt (EMA 2010; G-BA 2014, 2016; Mohanraj 2003; Wilby 2005). Hierbei muss der zu erwartende patientenindividuelle Nutzen eines AED durch eine aus einer Reduktion der</p>	<p>Insbesondere in der vulnerablen Patientenpopulation der Kinder im Alter von 7 bis < 12 Jahre wären vergleichende Daten – auch zur Abschätzung des Sicherheitsprofils – wünschenswert.</p> <p>Insgesamt wurden keine vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Ein Zusatznutzen von Perampanel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anfallshäufigkeit resultierende verminderte Morbidität und Mortalität (Ficker 2000; Nei 2007; Sperling 2004; Wiebe 2006), der Häufigkeit und zu erwartenden Art von schwerwiegenden UE (SUE) gegenübergestellt werden (Perucca 2000). Ein weiterer wesentlicher Faktor ist der Anteil der UE, die zu einem Therapieabbruch führen. Therapieabbrüche müssen aufgrund des durch die RANSOM-Studie belegten Zusammenhangs zwischen dem Einhalten einer verschreibungsgemäßen Therapie und der daraus resultierenden Verminderung von Krankenhausaufenthalten, Verkürzung stationärer Aufenthalte und Vorstellungen in der Notaufnahme, ebenfalls als patientenrelevant betrachtet werden (Faught 2008).</p> <p>Die Ergebnisse zur Analyse der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit ergaben für die Kategorien SUE, schwere UE und UE, die zum Therapieabbruch führten, weder einen geringeren noch größeren Schaden für Perampanel als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 bis 11 Jahren und als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 bis 11 Jahren mit IGE. Die UE nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT), die bei mindestens 10 % der pädiatrischen Patienten in den Studien 232 und 311 aufgetreten sind, entsprechen den erwarteten und für den Wirkstoff Perampanel bekannten UE. Unter den SUE und schweren UE gibt es kein PT, das bei mindestens 5 % der pädiatrischen Patienten aufgetreten ist.</p> <p>Insgesamt kommt auch die EMA im European public assessment report (EPAR) zur selben zusammenfassenden Schlussfolgerung, dass das Sicherheitsprofil von Perampanel angemessen ist und die Daten, die für Perampanel im AWG gezeigt wurden, zum bereits etablierten Sicherheitsprofil von Perampanel passen. Dies wird insbesondere dadurch gestützt, dass insgesamt sehr wenige SUE im Rahmen der beiden</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zulassungsstudien 311 und 232 berichtet wurden und keine neuen Sicherheitssignale aufgetreten sind.	
<p>Untersuchungen zur altersgemäßen mentalen Entwicklung</p> <p>Für Perampanel liegen ausführliche Daten zur altersgemäßen kognitiven und emotionalen Entwicklung der Patienten aus einer klinischen Studie mit pädiatrischen Patienten vor. Die entsprechenden Ergebnisse wurden auch in die Fachinformation von Perampanel aufgenommen.</p> <p>Epilepsie im Kindesalter ist mit einer erhöhten Gefahr für kognitive Beeinträchtigungen sowie emotionale und verhaltensbezogene Probleme assoziiert. Diese können verschiedene Formen und Schweregrade annehmen und reichen von Aufmerksamkeits- und Konzentrationsproblemen bis hin zu schwerwiegenden psychischen Problemen (Lagae 2006). Dies zieht wiederum weitere Erschwernisse für die Betroffenen nach sich, wie schlechtere schulische und akademische Leistungen und einen niedrigeren sozioökonomischen Status im Erwachsenenalter. Beobachtungsstudien legen nahe, dass eine frühere Manifestation der Epilepsie in sensiblen Phasen der Hirnentwicklung zu deutlicheren Beeinträchtigungen kognitiver Teilleistungen führt als ein späteres Auftreten (Gonzalez 2014).</p> <p>Ein besonders wichtiger Faktor, der mit der kognitiven und emotionalen Beeinträchtigung der Betroffenen korreliert, ist die Anzahl der Anfälle. In einer Studie von Braakman et al. konnte dieser Zusammenhang gezeigt werden. In dieser Studie mit 71 Patienten mit Frontallappenepilepsie war die Anfallshäufigkeit der einzige epilepsiebezogene Faktor, der einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Rechenfähigkeit hatte (Braakman 2012).</p>	<p>Insbesondere in der vulnerablen Patientenpopulation der Kinder im Alter von 7 bis < 12 Jahre wären vergleichende Daten – auch zur Abschätzung des Sicherheitsprofils – wünschenswert.</p> <p>Insgesamt wurden keine vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Ein Zusatznutzen von Perampanel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es ist daher naheliegend, dass die Kontrolle der Anfälle auch für die kognitive und emotionale Entwicklung von pädiatrischen Patienten mit Epilepsie als äußerst relevant anzusehen ist. Bei Erwachsenen konnte bereits nachgewiesen werden, dass das Erreichen von Anfallsfreiheit bei Patienten mit Temporallappenepilepsie zu einer Beendigung der Verschlechterung von Gedächtnisfunktionen führen kann (Helmstaedter 2003). Allerdings muss dabei berücksichtigt werden, dass auch AEDs eine Ursache für Beeinträchtigungen der altersgemäßen kognitiven Leistungsfähigkeit sein können. Auch gehören UE, die im Zusammenhang mit Verhaltensauffälligkeiten stehen, zu den am häufigsten gemeldeten UE bei Kindern (Anderson 2015).</p> <p>Daher ist es umso bedeutsamer, dass die Erfassung und Beurteilung der altersgemäßen, kognitiven und emotionalen Entwicklung von Kindern auch im Rahmen von klinischen Studien bei pädiatrischen Patienten mit Epilepsie erfolgt. Leider ist die Kenntnis des Zusammenhangs zwischen AEDs und deren Einfluss auf Kognition und Verhalten noch relativ neu, sodass dieser Zusammenhang vorrangig bei AEDs der neueren Generation im Rahmen von klinischen Studien systematisch untersucht wurde (Lagae 2017).</p> <p>Im Rahmen der Zulassungsstudie 311 für Perampanel kamen die, auch im klinischen Alltag weitverbreiteten und in vielen Studien erprobten, Testverfahren und Fragebögen ABNAS, LGPT und CBCL zum Einsatz, um den Einfluss von Perampanel auf Kognition und Verhaltensentwicklung abschätzen zu können. Bei der überwiegenden Mehrheit der untersuchten Parameter konnte keine Beeinträchtigung bei Studienende im Vergleich zur Baseline festgestellt werden. Für viele der verfügbaren AEDs gibt es keine entsprechenden Daten, sodass für diese eine Beeinträchtigung in dieser Hinsicht nicht ausgeschlossen werden kann. Eine Prüfung der Fachinformationen und der öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen bei</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
<p>der EMA ergaben, dass für keinen der Wirkstoffe der ZVT entsprechende Informationen aus dem Zulassungsprozess vorliegen.</p>											
<p>Zusammenfassende Einschätzung des Zusatznutzens bei pädiatrischen Patienten</p> <p>Die Ergebnisse der Zulassungsstudien 232 und 311 lassen sich wie folgt für die Teilpopulationen C1 (POS) und C2 (PGTC) zusammenfassen.</p> <p>Tabelle 1: Ausmaß des Zusatznutzens für Perampanel als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 bis 11 Jahren und Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 bis 11 Jahren mit IGE.</p> <table border="1" data-bbox="163 869 1144 1355"> <thead> <tr> <th data-bbox="163 869 591 965">Endpunktkategorie* Endpunkt*</th> <th data-bbox="591 869 1144 965">Ergebnissicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="163 965 1144 1010">Teilpopulation C1 (POS)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 1010 591 1086">Morbidität</td> <td data-bbox="591 1010 1144 1086">Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 1086 591 1163">Gesundheitsbezogene Lebensqualität</td> <td data-bbox="591 1086 1144 1163">Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 1163 591 1355">Sicherheit und Verträglichkeit UE Endpunkte Endpunkte zur Entwicklung pädiatrischer Patienten (ABNAS, LGPT, CBCL)</td> <td data-bbox="591 1163 1144 1355">Kein geringerer oder größerer Schaden Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunktkategorie* Endpunkt*	Ergebnissicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens	Teilpopulation C1 (POS)		Morbidität	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen	Sicherheit und Verträglichkeit UE Endpunkte Endpunkte zur Entwicklung pädiatrischer Patienten (ABNAS, LGPT, CBCL)	Kein geringerer oder größerer Schaden Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	<p>Es liegen für Perampanel keine Daten für die Zusatztherapie bei Kindern im Alter von 7 bis <12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie) vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.</p>
Endpunktkategorie* Endpunkt*	Ergebnissicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens										
Teilpopulation C1 (POS)											
Morbidität	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen										
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen										
Sicherheit und Verträglichkeit UE Endpunkte Endpunkte zur Entwicklung pädiatrischer Patienten (ABNAS, LGPT, CBCL)	Kein geringerer oder größerer Schaden Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen										

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Teilpopulation C2 (PGTC)		
Morbidität	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	
Sicherheit und Verträglichkeit		
UE Endpunkte Endpunkte zur Entwicklung pädiatrischer Patienten (ABNAS, LGPT, CBCL)	Kein geringerer oder größerer Schaden Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	
*Die Zusammenfassung basiert auf den Ergebnissen der Zulassungsstudien 311 und 232, wobei nicht alle Endpunkte in beiden Studien 311 und 232 für beide Teilpopulationen C1 (POS) und C2 (PGTC) erhoben wurden bzw. bewertbar waren.		
<p>Für Perampanel als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 bis 11 Jahren und Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 bis 11 Jahren mit IGE ergibt sich ein Zusatznutzen aufgrund der patientenrelevanten Reduktion der Anfallshäufigkeit bis hin zur Anfallsfreiheit und der altersgemäßen Entwicklung gemessen über den ABNAS, den LGPT und die CBCL, ohne dass die Verträglichkeit den Zusatznutzen schmälert.</p> <p>Auf Grundlage dieser Bewertung wird das Ausmaß des Zusatznutzens für Perampanel als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 bis 11 Jahren und</p>		

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 bis 11 Jahren mit IGE als nicht quantifizierbar eingeschätzt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai 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>A20-117 S.6, Z.12-15; S.10, Z.21-25</p> <p>A20-119 S.6, Z.12-15; S.10, Z.22-26</p>	<p><u>Anmerkung:</u> <i>„Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Dabei wird eine Mindestdauer der Erhaltungstherapie von 12 Wochen vorausgesetzt. Dies entspricht nicht den Einschlusskriterien des pU, der keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer vornimmt.“</i></p> <p><i>„Für die Studie E2007-G000-232 kommt hinzu, dass die nur 4-wöchige Erhaltungsphase deutlich zu kurz ist. In der vorliegenden Indikation wird in Übereinstimmung mit den Leitlinien der EMA zu klinischen Studien bei Epilepsie [6] für die Nutzenbewertung eine Mindestdauer der Erhaltungsphase von 12 Wochen vorausgesetzt.“</i></p> <p><u>Stellungnahme:</u> Das IQWiG stellt in seiner Begründung für die Nicht-Berücksichtigung der zulassungsrelevanten Studie 232 unter anderem darauf ab, dass diese mit einer „nur 4-wöchige(n) Erhaltungsphase deutlich zu kurz“ sei und dass „in der vorliegenden Indikation (...) in Übereinstimmung mit den Leitlinien der EMA zu klinischen Studien bei Epilepsie für die</p>	

Stellungnehmer: Eisai 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><i>Nutzenbewertung eine Mindestdauer der Erhaltungsphase von 12 Wochen vorausgesetzt“ werde.</i></p> <p>Hierzu möchten wir folgendes anmerken.</p> <p>Zunächst bezieht sich die EMA in dem durch das IQWiG zitierten Passus der <i>Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders</i> auf die Erhaltungsphase in Placebo-kontrollierten konfirmatorischen Studien zur initialen Etablierung der Wirksamkeit mit dem Vermerk, dass die Erhaltungsphase unter Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel einen Zeitraum von mindestens 12 Wochen umfassen sollte, um sicherzustellen, dass die (Übersetzung) „<i>Wirksamkeit nicht (nur) von kurzer Dauer</i>“ ist.</p> <p>Der genannte Zeitraum ist also klar mit dem Kriterium des Wirksamkeitsnachweises und dessen Nachhaltigkeit assoziiert und stellt keine generelle Empfehlung zur Berücksichtigung oder Nicht-Berücksichtigung von Studien mit Erhaltungsphasen anderer Längen dar.</p> <p>Die Entscheidung hierüber sollte aus unserer Sicht immer abhängig von der Fragestellung erfolgen.</p> <p>Den formalen Wirksamkeitsnachweis hat Perampanel in mehreren qualitativ hochwertigen Studien der Phase III für fokale Anfälle und primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle bei</p>	

Stellungnehmer: Eisai 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>Patienten mit IGE erbracht (French 2015; Steinhoff 2014). Diese Wirksamkeit zeigte sich über Beobachtungszeiträume von mehreren Jahren stabil (Krauss 2018; Rektor 2020).</p> <p>Betrachtet man des Weiteren die Wirksamkeitsergebnisse von Studie 232 in der Zusammenschau mit denen der Studie 311, in der wie vom IQWiG korrekt beschrieben eine 12-wöchige Erhaltungsphase verwirklicht wurde, so zeigen sich die Ergebnisse sowohl hinsichtlich der abgebildeten Responder-Raten als auch der medianen prozentualen Reduktion der Anfallsfrequenz (beides jeweils relativ zur Situation zu Baseline) als vergleichbar und somit konsistent, was für die Validität der Ergebnisse spricht. Die Responder-Rate für fokale Anfälle liegt in Studie 311 bei 46,6 %, in Studie 232 bei 70 %. Für sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle lauten die Ergebnisse für Responder 64,8 % (311) vs. 81,2 % (232). Für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle lauten die Ergebnisse in Studie 311 für Responder 63,2 %.</p> <p>Und schließlich möchten wir konstatieren, dass Studie 232 nicht allein aus der 4-wöchigen Erhaltungsphase bestand, sondern zusätzlich eine längere Titrationsphase von 7 Wochen einschloss, und die Studie somit eine Gesamtexposition von 41 Kindern und Jugendlichen über einen Zeitraum von 11 Wochen abbildet. Die hierin gewonnenen Daten zu Sicherheit und Verträglichkeit</p>	<p><i>Studie E2007-G000-311</i></p> <p>Aufgrund des fehlenden Vergleiches von Perampanel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann die Studie <i>E2007-G000-311</i> nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p> <p><i>Studie E2007-G000-232</i></p> <p>Da die Studie keine Daten für einen Vergleich von Perampanel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liefert und zudem die vierwöchige Erhaltungsphase deutlich zu kurz ist, kann auch diese Studie nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p>

Stellungnehmer: Eisai 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>wurden zur Bewertung des Nutzen-Risikoprofils (EMA 2020) herangezogen, und sind aus unserer Sicht durchaus auch relevant zur Einordnung des Zusatznutzens.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Eisai bittet den G-BA im Rahmen seiner Beratungen zur Beschlussfassung diese Ausführungen und die Studie 232 bei der Bestimmung des Zusatznutzens von Perampanel im AWG zu berücksichtigen.</p>	
<p>A20-117 S.8, Z.8-17; S.9, Z.9-17 A20-119 S.8, Z.5-14 S.9, Z.7-14</p>	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p><i>„Die in der Studie vorgenommene Titration entspricht aus mehreren Gründen nicht den Vorgaben der Fachinformation von Perampanel [5]. So soll die Einnahme enzyminduzierender Antiepileptika bei den Titrationsschritten berücksichtigt werden, allerdings nicht über die Höhe der täglichen Dosis, sondern über den zeitlichen Abstand der Titrationsschritte (statt wöchentlich alle 2 Wochen). Bei Kindern mit enzyminduzierenden Antiepileptika in der Basistherapie wurden die in der Fachinformation empfohlenen Anfangs- und Höchstdosen in den Vorgaben der Studie überschritten (4 und maximal 16 mg statt 2 und maximal 12 mg). Zudem soll die Dosierung bei Kindern gewichtsadaptiert nach festen Vorgaben erfolgen (< 20 kg, 20 kg</i></p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Perampanel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnehmer: Eisai 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><i>bis < 30 kg und ≥ 30 kg), was in der Studie E2007-G000-311 nicht umgesetzt ist.“</i></p> <p><i>„Die Titration von Perampanel entspricht aus mehreren Gründen nicht den Vorgaben der Fachinformation. Abweichend von den bereits oben genannten Gewichtsspannen erfolgte die Titration in der Studie E2007-G000-232 pro kg Körpergewicht. Die Startdosis in der Studie liegt mit 0,015 mg/kg deutlich unter der in der Fachinformation vorgegebenen Startdosis von 1 mg/Tag bzw. 2 mg bei einem Körpergewicht ab 30 kg. Ferner soll die Dosissteigerung laut Fachinformation nur dann in wöchentlichen Schritten erfolgen, wenn gleichzeitig enzyminduzierende Antiepileptika eingenommen werden. Dies findet in den Vorgaben zur Dosierung in der Studie keine Berücksichtigung.“</i></p> <p><u>Stellungnahme:</u></p> <p>Das IQWiG adressiert in seinen Berichten auf Seite 8 Absatz 2 und Seite 9 Absatz 1, dass sowohl Studie 311 als auch Studie 232 nicht zur Ableitung eines Zusatznutzen geeignet seien. Dies wird im Fall der Studie 311 mit den von der Fachinformation abweichenden Titrationsschemata begründet. Es wird angeführt, dass die Titration bei Einnahme von enzyminduzierenden AEDs nicht über die Titrationsgeschwindigkeit, sondern eine Anpassung der</p>	

Stellungnehmer: Eisai 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>Dosierung erfolgt sei. Ebenso wurde anders als in der Fachinformation das Gewicht der Patienten für die Dosierung nicht berücksichtigt.</p> <p>Hierzu führt Eisai aus, dass sowohl Studie 311 als auch Studie 232 in Übereinstimmung mit dem pädiatrischen Investigationsplan primär nicht als konfirmatorische Studie für die Wirksamkeit von Perampanel in der ausgewiesenen Indikation angelegt waren, sondern vielmehr der Evaluation der Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik einschließlich Dosisfindung und Dosis-Wirksamkeit-Beziehung dienen sollten. Beide Studien lieferten wertvolle Daten, die eine Abschätzung pharmakokinetischer Parameter in dieser Patientengruppe ermöglichten. Auf der Basis der beiden pädiatrischen Studien 232 und 311 sowie 20 Phase I Studien bei Erwachsenen und 6 Phase II/III Studien bei Erwachsenen und Jugendlichen wurde ein Populations-pharmakokinetisches Modell entwickelt, das nach Modifikation auf Basis von EMA Anmerkungen als Grundlage für die Empfehlungen des Committee for medicinal products for human use (CHMP) und die Dosierungsempfehlung der zugelassenen Fachinformation diene.</p> <p>In die Entwicklung der Prüfpläne für die Studien 232 und 311 flossen bereits die aus früheren Untersuchungen bekannten Erkenntnisse zur Basisedikation mit enzyminduzierenden AEDs</p>	

Stellungnehmer: Eisai 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>ein. Aus pharmakokinetischen Untersuchungen und Modellen ist bekannt, dass enzyminduzierende AEDs nachweislich die Perampanel Konzentration beeinflussen (Gidal 2015; Takenaka 2018). Dieser Umstand wurde im Design der Studie 311 mit einer angepassten Dosis für die Initiierung der Therapie, einer flexiblen Dosisanpassung sowie der maximalen Dosierung in Abhängigkeit von der Basismedikation entsprechend berücksichtigt.</p> <p>Auf dieser Grundlage erschien eine initiale Dosis von 4 mg bei einer Basistherapie mit enzyminduzierenden AEDs als geeignet. Anhand der vorliegenden Verträglichkeits-/Sicherheitsdaten lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden initialen Dosierungen 2 mg vs. 4 mg erkennen: behandlungsbezogene UE wurden bei 83 % der Patienten mit enzyminduzierenden AEDs in der Basistherapie und 91 % der Patienten ohne diese berichtet. Gleiches gilt für die maximale Dosis. Tatsächlich findet eine Dosierung >12 mg in der klinischen Praxis kaum Anwendung (Chez 2019).</p> <p>Bezüglich der kritisierten fehlenden Gewichtsadaptierung in Studie 311 bleibt zu bemerken, dass die Studie 311 zu allererst die Grundlage für eine Modellierung der pharmakokinetischen Daten in dieser Altersgruppe 4 bis 11 Jahre lieferte. Aus der Analyse dieser Daten ergab sich ein Gewichtseffekt für Perampanel,</p>	

Stellungnehmer: Eisai 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>welcher folgerichtig in der Dosierungsempfehlung der Fachinformation umgesetzt werden konnte.</p> <p>Auch die Studie 232 war primär zur Evaluation der Pharmakokinetik aufgesetzt mit begleitender Analyse vorläufiger Sicherheits-, Verträglichkeits- und Wirksamkeitsdaten. Dabei folgte die initiale Überlegung zur Titration dem Ansatz einer gewichtsadaptierten Aufdosierung äquivalent einer Startdosis von 1 mg bei 70 kg Körpergewicht eines erwachsenen Patienten (EMA 2020). Analog zur Studie 311 sollten diese Daten primär dazu dienen, das Populations-Pharmakokinetik Modell für diese Altersgruppe zu ergänzen.</p> <p>Die EMA hat beide Studien als geeignet betrachtet, um auf Basis von Extrapolation die Wirksamkeit von Perampanel in der pädiatrischen Altersgruppe von 4 bis 11 Jahren als gegeben zu betrachten:</p> <p><i>„The CHMP considered that for the treatment of POS and SGTCS, the clinical efficacy observed through descriptive data from study 311 was overall reassuring. The efficacy results could be considered clinically meaningful for both age cohorts (4 to <7 years and 7 to <12 years). The efficacy between adults and children > 4 years of age in the treatment of POS and SGTCS seems comparable and acceptable from a clinical point of view. In line with the guideline, the effect of perampanel on POS, with or</i></p>	

Stellungnehmer: Eisai 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><i>without SGTCS, could be extrapolated from adults to children > 4 years of age, provided the dose is established. The CHMP agreed that the number of subjects was large enough to consider that these observed clinical results were sufficient for an established dosing regimen, based on PK/PD extrapolation from adults to the target population, to be accepted.</i></p> <p><i>Regarding patients with PGTCS, although the clinical efficacy observed through descriptive data from study 311 is overall in favour of perampanel, the CHMP agreed that the small number of paediatric subjects less than 7 years of age (only 4 patients <7 years) made the clinical relevance disputable and did not allow to yield any conclusion in the PGTCS indication for this paediatric population under 7 years of age” (EMA 2020).</i></p> <p>Eine individuelle Anpassung der Dosierung an die Bedürfnisse pädiatrischer Patienten konnte auf Grundlage der Ergebnisse dieser beiden Studien vorgenommen werden. Eisai hält daher beide Studien - in Übereinstimmung mit dem durch die EMA anerkannten Konzept der Extrapolation unumgänglich (EMA 2018) und der Zulassungsempfehlung des CHMP - für geeignet, auch im Rahmen der Nutzenbewertung eine Aussage zur klinischen Wirksamkeit und zum Zusatznutzen der Therapie mit Perampanel für pädiatrische Patienten im Alter von 4 bis 11 Jahren abzuleiten.</p>	

Stellungnehmer: Eisai 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><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Eisai bittet den G-BA im Rahmen seiner Beratungen zur Beschlussfassung die gesamten Teilpopulationen C1 (POS) und C2 (PGTC) der Studie 311, unabhängig von der Titration, und der gesamten Teilpopulation C1 (POS) der Studie 232, wiederum unabhängig von der Titration, bei der Bestimmung des Zusatznutzens von Perampanel im AWG zu berücksichtigen.</p>	
<p>A20-117 S.10, Z.11-19</p> <p>A20-119 S. 10, Z.9-19</p>	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p><i>„Es liegen außerdem auch keine Hinweise vor, dass zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Therapieoptimierung durch eine individuelle Zusatztherapie mit einer der möglichen Vergleichstherapien z. B. wegen einer Pharmakoresistenz oder Unverträglichkeit nicht mehr infrage gekommen wäre. So wurde circa die Hälfte der Kinder (55 % in E2007-G000-311 und 56 % in E2007-G000-232) zu Studienbeginn mit 2 Antiepileptika behandelt und nur rund ein Viertel bekam die maximal mögliche Anzahl von 3 gleichzeitig eingenommenen Antiepileptika. Zu früheren Therapien (vor Studieneinschluss) liegen keine Angaben vor.“</i></p> <p><u>Stellungnahme:</u></p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Perampanel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnehmer: Eisai 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>Zunächst möchten wir noch einmal auf die nach wie vor gültige Definition von <i>Pharmakoresistenz</i> hinweisen, die gemäß der <i>International League against Epilepsy</i> dann gegeben ist, wenn bei einem Patienten mit zwei angemessenen Medikamenten alleine oder in Kombination keine anhaltende Anfallsfreiheit erreicht werden konnte (Kwan 2010). Ist eine Pharmakoresistenz gegeben, sinkt die Wahrscheinlichkeit, mit weiteren medikamentösen Therapieversuchen Anfallsfreiheit zu erreichen, auf unter 5 % ab (Chen 2018). Dabei ist es unerheblich, welche Medikamente hierbei zum Einsatz kamen.</p> <p>Wir möchten also feststellen, dass das Kriterium <i>Pharmakoresistenz</i> bei alleiniger Betrachtung der aktuellen Baseline-Medikation bereits bei 55 % der Patienten der Studie 311 und 56 % der Patienten der Studie 232 und somit der Mehrheit der Patienten erfüllt war. Und dies ohne die Berücksichtigung möglicher vorheriger Therapien, die bei einer mittleren Erkrankungsdauer von 5,6 Jahren bei den Patienten der Studie 311 in Teilpopulation C1 (POS) und 6,8 Jahren bei Patienten in Teilpopulation C2 (PGTC) und 4,9 Jahren bei den Patienten in Teilpopulation C1 (POS) der Studie 232 ebenfalls deutlich ins Gewicht fallen dürften.</p> <p>Weiterhin verdient aus unserer Sicht für die Interpretation der Baseline-Therapien in Zusammenhang mit der Bewertung des</p>	

Stellungnehmer: Eisai 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>Zusatznutzens neuer Therapien auch deren Zusammensetzung eine differenzierte Betrachtung.</p> <p>In der klinischen Praxis finden sich innerhalb der ersten beiden Therapieversuche bei fokaler Epilepsie und leitlinienkonform (Elger 2017) sehr häufig Levetiracetam (LEV) als SV2A-Ligand und Lamotrigin (LTG) als natriumkanalwirksame Substanz; gleichzeitig sind damit zwei der wesentlichen Wirkmechanismen in der Epilepsitherapie abgedeckt. Bei generalisierter Epilepsie finden sich in erster Linie Valproinsäure (VPA), LTG, und LEV. Bei Betrachtung der Basismedikation der Studie 311 wird deutlich, dass sich diese Verhältnisse in den Gruppen der Patienten mit fokalen Anfällen und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen wiederfinden, und somit die Studie gut geeignet ist, die klinische Situation von Pharmakoresistenz und den Effekt von Perampanel in einer Gruppe von Patienten abzubilden, bei denen wesentliche Medikamente bereits in hohem Maß ausgeschöpft waren und die Patienten weiterhin unter einer hohen Anfallslast litten: In der Gruppe mit Patienten mit fokalen Anfällen erhielten etwa 1/3 der Patienten aktuell LEV und zusätzlich fast 2/3 Natriumkanalblocker wie LTG, Carbamazepin, Oxcarbazepin oder Lacosamid.</p> <p>In der Gruppe von Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen wurden 35 % gleichzeitig mit VPA behandelt,</p>	

Stellungnehmer: Eisai 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>42 % gleichzeitig mit LEV und 32 % erhielten gleichzeitig LTG, was ebenfalls einer weitreichenden Berücksichtigung gängiger Medikamente in dieser Indikation in der Basismedikation gleichkommt, in der durch eine entsprechende Zulassung für den pädiatrischen Bereich abgedeckte Therapieoptionen ohnehin eingeschränkt sind.</p> <p>Speziell möchten wir noch zu folgendem Kommentar des IQWiG Stellung nehmen: <i>„So wurde circa die Hälfte der Kinder (...) zu Studienbeginn mit 2 Antiepileptika behandelt und nur rund ein Viertel bekam die maximal mögliche Anzahl von 3 gleichzeitig eingenommenen Antiepileptika.“</i></p> <p>Dies ist zwar numerisch wie beschrieben korrekt, könnte aber so interpretiert werden, als sei im Rahmen der Studien anderes im Sinne höherer Baseline Drugloads sinnvoll und möglich gewesen, was aus unserer Sicht keine realistische Erwartung ist, wie nachfolgend begründet. Eines der Grundprinzipien der medikamentösen antiepileptischen Therapie bei Patienten mit schwer behandelbaren Epilepsien ist es, eine möglichst wirksame und dabei verträgliche Medikation zu etablieren (DGfE 2012). Dabei bedeutet ein Mehr an Medikamenten nicht zwangsläufig ein Mehr an Wirksamkeit. Eher ist es so, dass es unter Polytherapien mit mehr als 2 Medikamenten häufiger zu</p>	

Stellungnehmer: Eisai 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>Nebenwirkungen kommen kann, ohne dass dies von einem Wirksamkeitsvorteil begleitet wäre (Poolos 2012).</p> <p>Der Umstand, dass bereits vor Therapiebeginn mit Perampanel in den Studien 232 und 311 mehr als die Hälfte der Patienten 2 AEDs, und (wir möchten im Gegensatz zum IQWiG an dieser Stelle eher von „sogar“ denn von „nur“ sprechen) ein Viertel 3 AEDs erhielt, spricht wiederum für einen sehr hohen Grad an Ausschöpfung medikamentöser Optionen in diesen Studien.</p> <p>Zum anderen spricht sich die an anderer Stelle durch das IQWiG zitierte <i>Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders</i> der EMA für Add-on Studien dafür aus, dass diese optimalerweise in Anwesenheit von 1 bis 2 Baseline-AEDs durchgeführt werden sollten. Als Gründe hierfür gibt die EMA eine bessere Zuordnung von UE zur Testsubstanz an, sowie die Minimierung pharmakokinetischer Interaktionen, der in den vorliegenden Studien 232 und 311 zur Etablierung eines pharmakokinetischen Modells für den pädiatrischen Bereich überdies eine akzentuierte Bedeutung zukam.</p> <p>Insgesamt möchten wir also zum einen dem Argument deutlich widersprechen, es habe keine Hinweise auf Pharmakoresistenz in den betrachteten Gruppen gegeben und dem Eindruck entgegenwirken, dass eine (noch) höhere Drugload zur Baseline in</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zulassungsstudien zur Zusatztherapie bei pädiatrischen Patienten ein realistisches oder gar erstrebenswertes Ziel gewesen wäre.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Eisai bittet den G-BA im Rahmen seiner Beratungen zur Beschlussfassung diese Ausführungen zur Pharmakoresistenz zu berücksichtigen.</p>	
<p>A20-117 S.3, Z.11-15 A20-119 S.3, Z.11-15</p>	<p><u>Anmerkung:</u> <i>Der pU folgt weitgehend der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, schließt den Wirkstoff Valproinsäure jedoch als Therapieoption aus. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht, da alle vom G-BA genannten Wirkstoffe für eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie infrage kommen können. Die Nutzenbewertung erfolgt daher gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.</i></p> <p><u>Stellungnahme:</u> Das IQWiG berücksichtigt in der Dossierbewertung weder die Rationale für den sachgerechten Ausschluss von Valproinsäure noch für den sachgerechten Ausschluss von Clobazam aus den Wirkstoffen, die vom G-BA als ZVT bestimmt wurden.</p>	<p>Unter Beachtung der Zulassung für die Zusatzbehandlung bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten von 7 bis < 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE) stehen die Wirkstoffe Clobazam, Clonazepam, Carbamazepin, Lamotrigin, Phenytoin, Phenobarbital, Primidon, Topiramidat und Valproinsäure zur Verfügung. Zur Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden die Wirkstoffe mit einer Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet von Perampnel benannt und einzeln aufgezählt. Eine Überlegenheit für einen dieser Wirkstoffe lässt sich anhand der Evidenz nicht ableiten</p> <p>Der Wirkstoff Valproinsäure kommt für die Zusatzbehandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 7 bis <12 Jahren aufgrund von potentiell auftretenden Leberschäden und der Teratogenität nicht regelhaft in</p>

Stellungnehmer: Eisai 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>Wie in Modul 3.1.2 ausführlich begründet, teilt Eisai die Rationale des G-BA für die Bestimmung von Valproinsäure als ZVT nicht. Valproinsäure kann nach Ansicht von Eisai aufgrund der dem Wirkstoff innewohnenden Teratogenität, der Hepatotoxizität sowie dem Risiko metabolische und hormonelle Störungen auszulösen und darüber hinaus dem Fehlen einer modernen Evidenzbasis anhand von Endpunktstudien im AWG nicht als Therapieoption im Sinne der ZVT-Bestimmung verstanden werden. Dies trifft sowohl für Teilpopulation C1 (POS) als auch für Teilpopulation C2 (PGTC) zu. Des Weiteren ist für Clobazam keinerlei aktuell relevante Evidenz aus randomisierten, kontrollierten Studien im AWG von Perampnel verfügbar. Es fehlt somit die Evidenzbasis anhand von Endpunktstudien im AWG. Außerdem ist das Risiko der Abhängigkeitsentwicklung auch bei therapeutischer Dosierung so weit einschränkend, dass Clobazam nicht als gleichrangige Therapieoption im Sinne der ZVT gesehen werden kann (Eisai GmbH 2019b).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Eisai bittet den G-BA im Rahmen seiner Beratungen zur Beschlussfassung die Streichung von Valproinsäure und Clobazam</p>	<p>Frage. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen.</p> <p>Aufgrund unzureichender Evidenz sind die Wirkstoffe Clonazepam, Carbamazepin, Primidon, Phenytoin und Phenobarbital nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	aus der Liste der Wirkstoffe der ZVT aufgrund der ausführlichen Begründungen in Modul 3.1.2 zu berücksichtigen.	
A20-117 S.17, Z.16ff	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p><i>„Ebenfalls nicht berücksichtigt sind bei der Kostenberechnung die Suspension mit dem Wirkstoff Zonisamid [30] sowie die Hartkapseln mit dem Wirkstoff Topiramate [31].“</i></p> <p><i>„Zudem liegt bei Brivaracetam [26,27] der therapeutische Dosisbereich zwischen 1 bis 4 mg/kg pro Tag, wodurch sich eine größere Verbrauchsspanne ergeben kann.</i></p> <p><i>Bei Levetiracetam ist der vom pU ermittelte minimalste Verbrauch (2-mal 12,5 mg/kg Körpergewicht/Tag) nicht den Fachinformationen [39,40] zu entnehmen und daher nicht nachvollziehbar. Für einen maximalen Verbrauch legt der pU eine Dosis von 2-mal 750 mg Levetiracetam zugrunde, die sich aus der Fachinformation der Tabletten [40] für Kinder ab 25 kg Körpergewicht ergibt. Aus der Fachinformation der Lösung [39] lässt sich für Kinder ab 25 kg Körpergewicht mit einer Empfehlung von maximal 2-mal täglich 30 mg Wirkstoff pro kg Körpergewicht auch ein höherer Verbrauch ermitteln.</i></p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Eisai 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><i>Bei Levetiracetam [...]. Daraus können sich auch ein höherer Verbrauch und höhere Kosten für die Obergrenze der Jahrestherapiekosten ergeben.</i></p> <p><i>Bei Topiramate ist die Angabe zur Untergrenze plausibel. Die Angabe der Obergrenze berücksichtigt nicht die Hartkapseln, die zu höheren Jahrestherapiekosten führen.</i></p> <p><i>Bei Zonisamid fehlen die Kostenangaben für die Darreichungsform Suspension. Bei Berücksichtigung dieser Darreichungsform ergeben sich in der Obergrenze höhere Jahrestherapiekosten. Die Angabe zur Untergrenze ist plausibel.</i></p> <p><u>Stellungnahme:</u></p> <p>Die methodischen Unterschiede zwischen dem Ansatz, der vom IQWiG gewählt wurde, um die Jahrestherapiekosten zu ermitteln und dem Ansatz, der von Eisai gewählt wurde, erklären die vom IQWiG beschriebene Diskrepanz. Das IQWiG ermittelt die Jahrestherapiekosten auf Basis des günstigsten Preises pro mg Wirkstoff. Eisai ermittelt die Jahrestherapiekosten auf Basis der günstigsten Packung oder Kombination aus Packungen, mit der der jährliche Verbrauch erreicht werden kann. Der Ansatz vom IQWiG führt dabei zu einer geringfügig höheren Obergrenze der Jahrestherapiekosten, da zwar der günstigste Preis pro mg</p>	

Stellungnehmer: Eisai 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>Wirkstoff die Basis für die Berechnung ist, dabei aber ein höherer Anteil an unberücksichtigten Gaben pro Packung entsteht, die nicht zum Erreichen des Jahresverbrauchs pro Patient benötigt werden.</p> <p>Insgesamt sind beide Ansätze sachgerecht und führen zu ähnlichen Ergebnissen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderungen:</u></p> <p>Keine; bei der Aktualisierung der Jahrestherapiekosten, um die Änderung der Mehrwertsteuer auf 19 % zu berücksichtigen, wurde weiterhin der Ansatz, der im Dossier zu Anwendung kam, verwendet.</p>	
A20-117 S.18, Z.13ff	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p><i>Bei Eslicarbazepin [33,34] wird der Verbrauch nach dem Körpergewicht berechnet, wobei die Höchstdosis maximal 1200 mg beträgt. Der pU legt für den minimalsten Verbrauch das Gewicht für Kinder der Altersgruppe 6 bis unter 7 Jahren zugrunde. Eslicarbazepin ist jedoch für Kinder über 6 Jahren zugelassen, sodass das Gewicht für Kinder der Altersgruppe 7 bis unter 8</i></p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Eisai 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><i>Jahren für die Berechnung angemessener ist. Hierdurch ergibt sich ein höherer Verbrauch in der Untergrenze.</i></p> <p><i>Für Lamotrigin nimmt der pU teilweise eine Aufrundung für den ermittelten Verbrauch vor. Laut Fachinformationen sollte die berechnete Dosis von Lamotrigin für die Behandlung von Kindern mit Epilepsie abgerundet werden, wenn sie nicht mit ganzen [38] oder halben [44] Tabletten verabreicht werden kann.</i></p> <p><i>Bei Zonisamid rundet der pU für den maximalen Verbrauch von 336,8 mg/Tag auf Grundlage der Hartkapseln die ermittelte Dosis auf 350 mg/Tag auf. Hier ist eine Abrundung auf 325 mg/Tag angemessene“</i></p> <p><i>Bei Eslicarbazepin liegt in der Untergrenze aufgrund des zu gering angesetzten Verbrauchs eine Unterschätzung vor. Die Angaben des pU zur Obergrenze sind plausibel.</i></p> <p><i>Bei Gabapentin sind die Berechnungen der Obergrenze zu den Jahrestherapiekosten nicht nachvollziehbar; die Angabe ist unterschätzt. Die Angabe zur Untergrenze ist plausibel.</i></p> <p><i>Bei Lacosamid ist die abschließende Berechnung der Jahrestherapiekosten des pU für den Sirup nicht korrekt. Die Jahrestherapiekosten sind hierdurch insgesamt unterschätzt.</i></p> <p><i>Die Angabe für Lamotrigin ist für die Untergrenze plausibel. Zur Erreichung einer individuellen Zieldosis, bei denen Kombinationen</i></p>	

Stellungnehmer: Eisai 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><i>von Tabletten mit unterschiedlichen Wirkstoffstärken erforderlich sind, können sich für die Obergrenze höhere Kosten ergeben.</i></p> <p><i>Bei Oxcarbazepin stellen die Angaben des pU zur Untergrenze der Jahrestherapiekosten aufgrund einer fehlerhaften Kostenangabe pro Packung eine Unterschätzung dar, die Obergrenze ist hingegen plausibel.</i></p> <p><u>Stellungnahme:</u> Die IQWiG Vorgehensweise wird berücksichtigt und aufgegriffen. Eine Umsetzung der Kostendarstellung mit aktuellen Zahlen und einer Mehrwertsteuer von 19 % wird der Stellungnahme angehängt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Eisai bittet den G-BA die aktualisierten Kostenangaben in seiner Beschlussfassung zu berücksichtigen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Anderson M., Egunsola O., Cherrill J. et al. 2015. *A prospective study of adverse drug reactions to antiepileptic drugs in children*. *BMJ open* 5 (6), S. e008298.
2. Arzimanoglou A., Ben-Menachem E., Cramer J. et al. 2010. *The evolution of antiepileptic drug development and regulation*. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape* 12 (1), S. 3–15.
3. Bazil C. W. 2004. *Comprehensive Care of the Epilepsy Patient - Control, Comorbidity, and Cost*. *Epilepsia* 45 (Suppl. 6), S. 3–12.
4. Berg A. T., Baca C. B., Loddenkemper T. et al. 2013. *Priorities in pediatric epilepsy research: improving children's futures today*. *Neurology* 81 (13), S. 1166–1175.
5. Braakman H. M. H., Ijff D. M., Vaessen M. J. et al. 2012. *Cognitive and behavioural findings in children with frontal lobe epilepsy*. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society* 16 (6), S. 707–715.
6. Chen Z., Brodie M. J., Liew D. et al. 2018. *Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study*. *JAMA neurology* 75 (3), S. 279–286.
7. Chez M. G., Patten A. und Malhotra M.j. 2019. *PROVE Study 506: Retrospective, Phase IV Study of Perampanel in Real-World Clinical Care of Patients Aged 4 to -12 Years with Epilepsy*. Data on file.
8. Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) 2012. *Schwer behandelbare Epilepsie*. Verfügbar unter: <http://www.izepilepsie.de/home/showdoc,id,431,aid,4371.html#:~:text=Epilepsien%20gelten%20als%20schwer%20behandelbar,eines%20Jahres%20zur%20Anfallsfreiheit%20f%C3%BChren.,> abgerufen am: 31.03.2021.
9. Elger C. E., Berkenfeld R., Bast T. et al. 2017. *S1-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter: Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, Gültig bis: 29. April 2022*. *Aktuelle Neurologie* 44 (09), S. 603–636.
10. European Medicines Agency (EMA) 2010. *Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders: CHMP/EWP/566/98 Rev.2/Corr*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-epileptic-disorders-revision-2_en.pdf, abgerufen am: 06.10.2020.
11. European Medicines Agency (EMA) 2018. *ICH E11(R1) guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population: EMA/CPMP/ICH/2711/199*. Date for coming into effect: 28.02.2018. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e11r1-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-pediatric-population-revision-1_en.pdf, abgerufen am: 14.10.2020.
12. European Medicines Agency (EMA) 2020. *European public assessment report (EPAR) for Fycompa - Anhang 1: ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fycompa-epar-product-information_de.pdf, abgerufen am: 02.12.2020.

13. Faught E., Duh M. S., Weiner J. R. et al. 2008. *Nonadherence to antiepileptic drugs and increased mortality: Findings from the RANSOM Study*. *Neurology* 71 (20), S. 1572–1578.
14. Ficker D. M. 2000. *Sudden Unexplained Death and Injury in Epilepsy*. *Epilepsia* 41 (Suppl. 2), S. 7–12.
15. French J. A. und Faught E. 2009. *Rational polytherapy*. *Epilepsia* 50 (Suppl. 8), S. 63–68.
16. French J. A., Krauss G. L., Wechsler R. T. et al. 2015. *Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy A randomized trial*. *Neurology* 85 (11), S. 950–957.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014. *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V: Wirkstoff: Retigabin nach § 2 Abs. 2 VerfO des G-BA*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-433/Retigabin_Nutzenbewertung_2014-01-15-D-098.pdf, abgerufen am: 01.07.2019.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Brivaracetam*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2675/2016-08-04_AM-RL-XII_Brivaracetam_D-208_BAnz.pdf, abgerufen am: 16.04.2019.
19. Gidal B. E., Laurenza A., Hussein Z. et al. 2015. *Perampanel efficacy and tolerability with enzyme-inducing AEDs in patients with epilepsy*. *Neurology* 84 (19), S. 1972–1980.
20. Gonzalez L. M., Embuldeniya U. S., Harvey A. S. et al. 2014. *Developmental stage affects cognition in children with recently-diagnosed symptomatic focal epilepsy*. *Epilepsy & behavior* : E&B 2014 (39), S. 97–104.
21. Helmstaedter C., Kurthen M., Lux S. et al. 2003. *Chronic epilepsy and cognition: a longitudinal study in temporal lobe epilepsy*. *Ann Neurol* 54 (4), S. 425–432.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2021a. *Perampanel (Epilepsie, 4 bis < 12 Jahre, fokale Anfälle) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Version 1.0 vom 11.03.2021: A20-117*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4307/2020-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Perampanel-D-604.pdf, abgerufen am: 31.03.2021.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2021b. *Perampanel (Epilepsie, 7 bis < 12 Jahre, primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Version 1.0 vom 11.03.2021: A20-119*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4325/2020-12-15-Nutzenbewertung-IQWiG_Perampanel-D-634.pdf, abgerufen am: 31.03.2021.
24. International League Against Epilepsy (ILAE) 1981. *Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures: From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy*. *Epilepsia* 1981 (22), S. 489–501.
25. Kotsopoulos I. A. W., van Merode T., Kessels F. G. H. et al. 2002. *Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures*. *Epilepsia* 43 (11), S. 1402–1409.
26. Krauss G. L., Perucca E., Kwan P. et al. 2018. *Final safety, tolerability, and seizure outcomes in patients with focal epilepsy treated with adjunctive perampanel for up to 4*

- years in an open-label extension of phase III randomized trials: Study 307. *Epilepsia* 59 (4), S. 866–876.
27. Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A. T. et al. 2010. *Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies*. *Epilepsia* 51 (6), S. 1069–1077.
28. Lagae L. 2006. *Cognitive side effects of anti-epileptic drugs. The relevance in childhood epilepsy*. *Seizure* 15 (4), S. 235–241.
29. Lagae L. 2017. *The importance of assessing behaviour and cognition in antiepileptic drug trials in children and adolescents*. *Acta neurologica Belgica* 117 (2), S. 425–432.
30. Mohanraj R. und Brodie M. J. 2003. *Measuring the efficacy of antiepileptic drugs*. *Seizure: The journal of the British Epilepsy Association* 12 (7), S. 413–443.
31. Nei M. und Bagla R. 2007. *Seizure-related Injury and Death*. *Curr Neurol Neurosci Rep* 7 (4), S. 335–341.
32. Perucca E., Beghi E., Dulac O. et al. 2000. *Assessing risk to benefit ratio in antiepileptic drug therapy*. *Epilepsy research* 41 (2), S. 107–139.
33. Poolos N. P., Warner L. N., Humphreys S. Z. et al. 2012. *Comparative efficacy of combination drug therapy in refractory epilepsy*. *Neurology* 78 (1), S. 62–68.
34. Rektor I., Krauss G. L., Inoue Y. et al. 2020. *Assessment of the long-term efficacy and safety of adjunctive perampanel in tonic-clonic seizures: Analysis of four open-label extension studies*. *Epilepsia* 61 (7), S. 1491–1502.
35. Sperling M. R. 2004. *The consequences of uncontrolled epilepsy*. *CNS spectrums* 9 (2), S. 98-101, 106-9.
36. Steinhoff B. J. 2014. *Efficacy of perampanel: a review of pooled data*. *Epilepsia* 55 Suppl 1, S. 9–12.
37. Takenaka O., Ferry J., Saeki K. et al. 2018. *Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of adjunctive perampanel in subjects with partial-onset seizures*. *Acta neurologica Scandinavica* 137 (4), S. 400–408.
38. Wiebe S. 2006. *Burden of intractable epilepsy*. *Advances in neurology* 97 (n.a.), S. 1–4.
39. Wilby J., Kainth A., Hawkins N. et al. 2005. *Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation*. *Health Technology Assessment* 9 (15), S. 1-157, iii-iv.

5.2 Stellungnahme der UCB Pharma GmbH

Datum	06. April 2021
Stellungnahme zu	Perampanel (Fycompa®)
Stellungnahme von	UCB Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: UCB

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. März 2021 die vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Perampanel (Fycompa®) als Zusatztherapie bei</p> <ul style="list-style-type: none">- fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern im Alter von 4 bis < 12 Jahren mit Epilepsie- primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Kindern im Alter von 7 bis < 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie <p>veröffentlicht.</p> <p>Die UCB Pharma GmbH als betroffenes Unternehmen gemäß 5. Kapitel § 19 VerfO vertreibt in Deutschland die Arzneimittel Briviact® (Wirkstoff Brivaracetam), Vimpat® (Wirkstoff Lacosamid) sowie Keppra® und Levetiracetam UCB® (Wirkstoff Levetiracetam) jeweils auf Grundlage einer für die UCB Pharma S.A. beziehungsweise für die UCB Pharma GmbH erteilten Zulassung.</p> <p>Briviact® wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie (1).</p> <p>Vimpat® ist indiziert zur Monotherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie.</p> <p>Vimpat® ist indiziert zur Zusatztherapie:</p>	

Stellungnehmer: UCB

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie.• primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (2). <p>Keppra® (sowie Levetiracetam UCB®) sind indiziert:</p> <ul style="list-style-type: none">• zur Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie.• zur Zusatzbehandlung partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer 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 Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (3).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: UCB

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>Anmerkung:</p> <p>Für die Indikationen „Zusatztherapie bei</p> <ul style="list-style-type: none"> - fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern im Alter von 4 bis < 12 Jahren mit Epilepsie - primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Kindern im Alter von 7 bis < 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie“ <p>wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) unter anderem Valproinsäure bestimmt. Der pU schließt den Wirkstoff Valproinsäure aus der zVT als Therapieoption aus. Das IQWiG betrachtet dieses Vorgehen als nicht sachgerecht.</p> <p>In Übereinstimmung mit dem pU sieht die UCB Pharma GmbH den Wirkstoff Valproinsäure nicht als angemessene Therapieoption im Rahmen der oben genannten Anwendungsgebiete von Perampanel (Fycompa®) an.</p> <p>Der Wirkstoff Valproinsäure ist mit einer Reihe an Sicherheitsrisiken behaftet. Hier sind an erster Stelle das teratogene Potential der Substanz zu nennen, welches in Hinblick auf die Langzeitbehandlung der Epilepsie bereits bei Behandlungsbeginn im Kindes- und Jugendalter zu berücksichtigen ist. Das Risiko für Leber- und/oder</p>	<p>Der Wirkstoff Valproinsäure kommt für die Zusatzbehandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 7 bis <12 Jahren aufgrund von potentiell auftretenden Leberschäden und der Teratogenität nicht regelhaft in Frage. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen.</p>

Stellungnehmer: UCB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Pankreasschädigungen ist vor allem bei Kindern und hier in Kombinationstherapie erhöht. In Hinblick auf die Einnahme weiterer Medikamente durch das Vorliegen von Komorbiditäten ist zudem das äußerst ungünstige Interaktionsprofil der Valproinsäure zu bedenken (4).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus den genannten Gründen spricht sich die UCB Pharma GmbH gegen den Einschluss der Valproinsäure als Bestandteil der zVT für die oben genannten Anwendungsgebiete aus.</p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p>Aus Sicht von UCB Pharma GmbH entsprechen die Darstellungen der Dosierungsspannen für Briviact®, Keppra® und Vimpat® in Modul 3 des pharmazeutischen Unternehmers nicht dem aktuellen Stand der Fachinformationen. Ein entsprechender Einfluss auf die Berechnung der Kosten ist zu prüfen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Dosierangaben sind wie folgt anzupassen:</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: UCB

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><u>Briviact®:</u> Kinder (≥ 4 Jahre) und Jugendliche < 50 kg: 1 - 4 mg/kg/Tag Jeweils aufgeteilt auf zwei gleiche Dosen – morgens und abends (1)</p> <p><u>Vimpat®:</u> Für Kinder (≥ 4 Jahre) und Jugendliche < 50 kg gilt folgende gewichtsabhängige Dosierung: Die Dosis wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht festgelegt. Es empfiehlt sich daher, die Behandlung mit dem Saft zu beginnen und dann ggf. auf die Tabletten umzustellen.</p> <ul style="list-style-type: none">• Körpergewicht < 20 kg: 4 mg/kg/Tag bis 12 mg/kg/Tag• Körpergewicht ≥ 20 bis < 30 kg: 4 mg/kg/Tag bis 10 mg/kg/Tag• Körpergewicht ≥ 30 bis < 50 kg: 4 mg/kg/Tag bis 8 mg/kg/Tag <p>Jeweils aufgeteilt auf zwei gleiche Dosen – morgens und abends (2)</p> <p><u>Keppra® (sowie Levetiracetam UCB®):</u></p>	

Stellungnehmer: UCB

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>Keppra® Lösung zum Einnehmen ist die bevorzugte Darreichungsform für Säuglinge und Kinder unter 6 Jahren.</p> <p>Kinder (2 bis 11 Jahre) und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) mit einem Körpergewicht unter 50 kg:</p> <ul style="list-style-type: none">• 20 mg/kg/Tag bis 60 mg/kg/Tag• Bzw. ab 25 kg Körpergewicht 500 mg/Tag – 1500 mg/Tag <p>Jeweils aufgeteilt auf zwei gleiche Dosen – morgens und abends (3)</p>	

Literaturverzeichnis

1. UCB Pharma S.A. (2016): Briviact®; Produktinformation. Stand: Dezember 2020. [Zugriff 01.04.2021] URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/briviact-epar-product-information_de.pdf.
2. UCB Pharma S.A. (2008): Vimpat®; Produktinformation. Stand: Januar 2021. [Zugriff 01.04.2021] URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vimpat-epar-product-information_de.pdf.
3. UCB Pharma S.A. (2000): Keppra®; Produktinformation. Stand: März 2021. [Zugriff 01.04.2021] URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keppra-epar-product-information_de.pdf.
4. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (1980): Ergenyl® 150 mg/300 mg/500 mg Ergenyl® 300 mg/ml Lösung; Fachinformation. Stand: Oktober 2020. [Zugriff 01.04.2021] URL: www.fachinfo.de.

5.3 Stellungnahme der Gesellschaft für Neuropädiatrie

Datum	<< 31 März 2021>>
Stellungnahme zu	<< Perampanel 2020-12-15-D-604 und Perampanel 2020-12-15-D-634>>
Stellungnahme von	<< Gesellschaft für Neuropädiatrie>>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ulrich Brandl, Gesellschaft für Neuropädiatrie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der GBA hatte im Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Perampanel nach dessen erweiterter Zulassung zur Anwendung in Kombinationstherapie bei fokalen Anfällen ab dem Alter von 4 Jahren sowie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen ab dem Alter von 7 Jahren für beide Indikationen keinen Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber möglichen Vergleichstherapien festgestellt. Dies entspricht nicht den Erfahrungen mit dieser Substanz bei Kindern und Jugendlichen mit schwer behandelbaren Epilepsien.</p> <p>Bei der Bewertung eines Antikonvulsivums für Epilepsien des Kindesalters als Zusatztherapie sollte berücksichtigt werden, dass eine solche Substanz nur zur Anwendung kommt, wenn die primär zur Behandlung des jeweiligen epileptischen Syndroms empfohlenen Therapien nicht zu einer ausreichenden Besserung geführt haben. Daher ergibt sich ein Zusatznutzen nicht aus einem Head-to-Head-Vergleich mit Therapien, die in erster oder zweiter Linie eingesetzt werden, sondern aus der Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Kindern, bei denen durch Anwendung dieser Substanzen keine ausreichende Anfallskontrolle erreicht werden konnte.</p> <p>Epilepsien des Kindesalters sind Erkrankungen mit äußerst heterogenen Ursachen. Fokale Epilepsien können durch Hirnfehlbildungen, Hirnläsionen durch Hypoxie (z.B. perinatal), Schädel-Hirn-Traumata, Entzündungen oder genetische Ursachen ausgelöst werden. Bei generalisierten Epilepsien stehen genetische Ursachen zahlenmäßig im Vordergrund, sie können aber auch durch eine Vielzahl anderer Ätiologien ausgelöst werden. Insgesamt handelt es sich, ätiologisch</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ulrich Brandl, Gesellschaft für Neuropädiatrie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gesehen, um mehrere hundert unterschiedlicher Erkrankungen des Gehirns, die alle in neuronale Netzwerkstörungen einmünden, die entweder fokale und sekundär bilaterale oder generalisierte Anfälle auslösen können.</p> <p>Nur bei wenigen epileptischen Syndromen ist eine durch die Ätiologie der Erkrankung determinierte Therapie möglich. Außer bei einigen sehr therapieschwierigen Epilepsien (z.B: Lennox-Gastaut-Syndrom) sprechen gut die Hälfte der Patienten auf die meist verabreichten Substanzen, wie Levetiracetam, Oxcarbazepin, Lamotrigin oder Valproat an. Bei den nach zwei erfolglosen Therapieversuchen verbleibenden Patienten ist in der Regel eine hochgradig individualisierte Therapie erforderlich. Daher sind auch in den Studien in der Regel Patienten mit sehr variablen Vorbehandlungen und unterschiedlichen Zahlen an vorher eingesetzten Medikamenten vertreten. Dies entspricht auch der Realität der Therapie.</p> <p>Bei der Individualisierung der Therapie ist auch zu berücksichtigen, dass eine Vielfalt unterschiedlicher Angriffspunkte die Chancen auf eine erfolgreiche Therapie erhöht. Parampanel hat mit seiner kompetitiven Hemmung der AMPA-Rezeptoren einen Wirkungsmechanismus, der als Alleinstellungsmerkmal anzusehen ist. Die sonst verfügbaren Antikonvulsiva wirken vor allem auf spannungsabhängige Natrium-Kanäle, Calcium-Kanäle oder agonistisch auf das GABAerge System.</p> <p>Bei der Indikation primär generalisierter Anfälle, wo sich Perampanel in den Zulassungsstudien als besonders wirksam erwiesen hat, stehen außerdem nur weit weniger Substanzen zur Verfügung als bei fokalen oder sekundär bilateralen Anfällen. Daher ist Perampanel in diesem Indikationsbereich als besonders wertvolle Ergänzung der verfügbaren Therapieoptionen anzusehen.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ulrich Brandl, Gesellschaft für Neuropädiatrie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Daneben ist hervorzuheben, dass Perampanel insbesondere im kognitiven Bereich keine unerwünschten Wirkungen [1] zeigt. Dies ist bei der Behandlung von Kindern im hier zu bewertenden Zulassungsbereich als besonders wichtig anzusehen. Beispielsweise wird von der ILAE vor Substanzen mit nachgewiesenen ungünstigen kognitiven Effekten, wie Topiramat gewarnt. Andere Substanzen, die als Reservemittel bei schwer therapierbaren generalisierten Epilepsien eingesetzt werden, zeigen teilweise in älteren Studien (Barbiturate) oder in der klinischen Anwendung (Benzodiazpine, Kaliumbromid) häufig deutliche kognitive Nebenwirkungen. In den durchgeführten Studien zu Perampanel zeigten sich keine ungünstigen Effekte von Perampanel auf die Kognition bei Kindern und Jugendlichen [2, 3].</p> <p>Daher ist die Substanz aus neuropädiatrischer Sicht als erhebliche Bereicherung des Spektrums einsetzbarer Antikonvulsiva bei Kindern und Jugendlichen anzusehen.</p>	

Literaturverzeichnis

- 1) Aldenkamp A., Besag F., Gobbi G. et al. Psychiatric and behavioural disorders in children with epilepsy (ILAE Task Force Report): Adverse cognitive and behavioural effects of antiepileptic drugs in children. *Epileptic Disord* 2016;18 (Suppl. 1):S55-S67
- 2) Fogarasi F, Flamini R, Milh M et al. Open-label study to investigate the safety and efficacy of adjunctive perampanel in pediatric patients (4 to <12 years) with inadequately controlled focal seizures or generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsia*. 2020;61:125–137.
- 3) Operto F.F., Pastorino G.M.G., Mazza R. et al. Perampanel tolerability in children and adolescents with focal epilepsy: Effects on behavior and executive functions. *Epilepsy Behav* 2020;103:106879.

5.4 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie

Datum	<< 31 März 2021>>
Stellungnahme zu	<< Perampanel 2020-12-15-D-604 und Perampanel 2020-12-15-D-634>>
Stellungnahme von	<< Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGfE

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als Deutsche Gesellschaft für Epileptologie müssen wir leider feststellen, dass der GBA im Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Perampanel nach dessen erweiterter Zulassung zur Anwendung in Kombinationstherapie bei fokalen Anfällen ab dem Alter von 4 Jahren sowie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen ab dem Alter von 7 Jahren für beide Indikationen keinen Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber möglichen Vergleichstherapien feststellte. Dem ist unter Berücksichtigung der Interessen unserer Patienten gerade mit schwer behandelbaren Epilepsien und insbesondere im Kindesalter zu widersprechen. Als Fachgesellschaft kommen wir aus folgenden Gründen zu der abweichenden Auffassung einer positive Bewertung.</p> <p>1. Epilepsie ist keine Krankheit im Sinne einer Entität sondern Folge zahlreicher prokonvulsiver und/oder epileptogener Pathomechanismen auf der Basis verschiedenster Ätiologien wie z.B. strukturellen oder genetischen Veränderungen. Für einen Großteil der betroffenen Menschen muss von einer zwischen den Individuen erheblich variablen Kombination verschiedener Faktoren ausgegangen werden. Selbst bei ein und derselben monogenetischen Epilepsieveranlagung weichen die Phänotypen und damit auch der Epilepsieverlauf bis hin zum Ansprechen auf einzelne antikonvulsive Substanzen voneinander ab. In diesem Sinne kann nur bei einer ersten Monotherapie mit zwei vorseiten des Wirkmechanismus ähnlichen Antikonvulsiva eine Aussage bezüglich einer statistischen Überlegen- oder Unterlegenheit im Sinne einer höheren Anfallsfreiheitsrate im Kopf-an-Kopf-Vergleich getroffen werden. Handelt es sich um Substanzen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen ist davon auszugehen, dass die jeweilige Gruppe an</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGfE

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>anfallsfreien Patienten / Respondern wegen der Variabilität der zugrundeliegenden Ätiologien und Pathomechanismen andere Individuen enthält. Dies gilt dann umso mehr für die Gruppe der bislang mit ein oder zwei Antikonvulsiva nicht ausreichend gut behandelbaren Patienten oder beim Einsatz von Substanzen mit völlig unterschiedlichen Wirkmechanismen. Der GBA bemängelt, dass die Vormedikation im Rahmen der durchgeführten Studien in Zahl und Art der eingesetzten Substanzen variabel war und daher nicht auszuschließen wäre, dass ein Teil der erfolgreich behandelten Patienten auch auf eine andere Substanz hätte ansprechen können. Eine solche Sichtweise sprengt den Rahmen der auch nur ansatzweise denkbaren Studiendesigns und entspricht nicht der klinischen Vorgehensweise im Rahmen der Epilepsitherapie. Bei der Auswahl eines Antikonvulsivums spielen eine Rolle: Chance auf Anfallsfreiheit, Nebenwirkungsspektrum (gerade wegen der häufigen Komorbiditäten im Rahmen von Epilepsien wichtig), Pharmakologie (einschließlich potenziellen Wechselwirkungen) und auch die Frage, wie rasch eine Therapie etabliert werden muss (Situation des Patienten) und kann (Pharmakologie) [3].</p> <p>2. Es ist als sicher anzunehmen, dass individuelle Patienten aufgrund der Kombination verschiedener Pathomechanismen auch unterschiedlich auf verschiedene Substanzen und deren Wirkmechanismen ansprechen. Je mehr Substanzen mit komplett unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Verfügung stehen, umso höher ist die Chance für den einzelnen Patienten auch nach Versagen vorangehender Behandlungsversuche die richtige Therapie für eine Anfallskontrolle zu finden. Perampanel ist das einzige verfügbare Antikonvulsivum mit einem nennenswerten (hier überwiegenden)</p>	

Stellungnehmer: DGfE

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Effekt einer Abschwächung von glutamatergen Wirkungen durch Antagonisierung am AMPA-Rezeptor. Es ist in Europa keine andere Substanz verfügbar, die ähnliche Effekte hätte. Dies gilt auch über die vom GBA als potenzielle Vergleichssubstanzen aufgeführten Antikonvulsiva hinaus. Damit muss es Patienten geben, für die wie beim Schlüssel-Schloss-Prinzip ein positiver Effekt zu erwarten ist. Im Gegensatz zu anderen Krankheitsbildern, z.B. im Bereich der Infektiologie auf Basis von Resistenzprüfungen, existieren bei Epilepsie aber keine validen Biomarker, die eine solche Effektivität voraussagen könnten</p> <p>3. Kinder brauchen verträgliche Medikamente. Dies gilt vor allem hinsichtlich der kognitiven Entwicklung. Das Ziel der antiepileptischen Therapie im Kindesalter ist wie bei Erwachsenen die Beschwerdefreiheit. Beschwerdefreiheit geht über Anfallsfreiheit hinaus, denn sie schließt auch eine gute Verträglichkeit der Therapie ein [3]. Wie bei der Frage des antikonvulsiven Effekts ist im Einzelfall auch keine Vorhersage der Verträglichkeit möglich. Bei Kindern kommen im Vergleich zu Erwachsenen noch die Aspekte der Entwicklung hinzu. Störwirkungen auf Kognition und/oder Verhalten können bei Kindern lebenslange Konsequenzen nach sich ziehen und erfordern eine ganz besondere Aufmerksamkeit. Insbesondere die im Kindesalter zur Behandlung von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen aufgeführten Substanzen sind bezüglich der Verträglichkeit kritisch zu hinterfragen. Lamotrigin ist zwar rein statistisch vonseiten der kognitiven und emotionalen Effekte eine günstige Substanz. Es wird aber nur ein Teil der Patienten auf Lamotrigin ansprechen. Zudem birgt Lamotrigin das Risiko auch schwerer idiosyncratischer Störwirkungen, wie sie insbesondere bei Kindern häufiger als bei Erwachsenen</p>	

Stellungnehmer: DGfE

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vorkommen, was die Notwendigkeit einer besonders langsamen Eindosierung begründet. In manchen schweren Fällen ist diese lange Eindosierungszeit aufgrund der Anfallsituation schlichtweg zu gefährlich. Der Einsatz von Valproat ist bei Mädchen, die es möglicherweise auch nach Erreichen der Geschlechtsreife noch einnehmen müssen, nur erlaubt, wenn es keine Alternativen gibt. Die ILAE warnt bei der Beurteilung von möglichen negativen kognitiven Effekten von Antikonvulsiva im Kindesalter explizit vor dem Einsatz von Topiramamat [1]. wobei die Datenlage zur Beurteilung von Clobazam nicht ausreichte. Obwohl die Datenlage für einen Beweis eines hohen Risikos kognitiver Störwirkungen von Clobazam im Kindesalter bislang nicht ausreichte, besteht aus klinischer Sicht kein Zweifel daran. Demgegenüber ergab eine Analyse der kognitiven Effekte von Perampanel bei Kindern und Jugendlichen keine relevanten Gefährdungen [6]. Perampanel wäre eine zu nennende und in diesem Sinn überlegene Alternative.</p> <p>4. Die Analyse der zulassungsrelevanten Studien im Rahmen des Nutzungsbewertungsverfahrens durch den GBA konterkariert die seit Jahren geforderten und nun endlich durch die EMA umgesetzten Erleichterungen einer Zulassung von Medikamenten im Kindesalter durch explizite wissenschaftliche Extrapolation von Wirksamkeitsdaten aus Erwachsenenstudien [4,5]. Wie die FDA hat auch die EMA verstanden, dass es in Bezug auf Antiepileptika keinerlei Hinweise auf eine abweichende Wirksamkeit bei Kindern gegenüber Erwachsenen gibt [2]. Daher fordert die EMA bei einem entsprechenden Wirksamkeitsnachweis im Rahmen randomisierter, Placebo-kontrollierter Studien bei Erwachsenen keine weiteren Placebo-kontrollierten Studien bei Kindern. Notwendig für die Zulassung sind</p>	

Stellungnehmer: DGfE

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dann neben validen Daten zur Pharmakokinetik bei Kindern "nur" noch Sicherheitsdaten. Diesem Algorithmus folgend können die zitierten Studien also so interpretiert werden, dass nicht ein Wirksamkeitsnachweis das Ziel war, sondern dass sie die Verträglichkeit bei Kindern dokumentieren sollten. Die Aussage, dass sich gegenüber den Ergebnissen bei Erwachsenen keine nennenswerten Abweichungen im Wirksamkeitsprofil bei Kindern ergaben, ist dabei die einzig relevante Aussage, denn es soll ja eben nach Maßgabe der EMA gar keine Kontrollgruppe zum Vergleich geben. Dass aber der GBA genau dies ein Jahr nach der Zulassung zur Nutzenbewertung im Kindesalter fordert, droht dem mühsamen Prozess einer Zulassung von mehr Medikamenten in dieser Altersgruppe in Deutschland entgegen zu wirken. Es droht in Deutschland eine fehlende Verfügbarkeit der ja eigentlich Europa-weit zugelassenen Substanzen. So befürchten wir, dass in Deutschland zugelassene innovative Therapien nicht mehr möglich sein werden und unsere Patienten hierzulande zum Beispiel bei Epilepsie im Kindesalter weiter im großen Stil außerhalb der Zulassung und auf Risiko der behandelnden Ärzte mit noch gar nicht hinsichtlich ihrer Sicherheit und Pharmakokinetik untersuchten im Markt verfügbaren Alternativen therapiert werden müssen.</p>	

Literaturverzeichnis

- 1) Aldenkamp A., Besag F., Gobbi G. et al. Psychiatric and behavioural disorders in children with epilepsy (ILAE Task Force Report): Adverse cognitive and behavioural effects of antiepileptic drugs in children. *Epileptic Disord* 2016;18 (Suppl. 1):S55-S67
- 2) Arzimanoglou A., D'Cruz O., Nordli D., et al. Pediatric Epilepsy Academic Consortium for Extrapolation (PEACE). A Review of the New Antiepileptic Drugs for Focal-Onset Seizures in Pediatrics: Role of Extrapolation. *Paediatr Drugs*. 2018;20:249-264
- 3) Bast T. Medikamentöse Therapie fokaler Anfälle bei Kindern. *Zeitschr Epileptol* 2019;32:126-134
- 4) Ollivier C., Thomson A., Manolis E. et al. Commentary on the EMA Reflection Paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85:659-668
- 5) Ollivier C., Mulugeta Y.L., Ruggieri L., et al. Paediatric extrapolation: A necessary paradigm shift. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85:675-679
- 6) Operto F.F., Pastorino G.M.G., Mazza R. et al. Perampanel tolerability in children and adolescents with focal epilepsy: Effects on behavior and executive functions. *Epilepsy Behav* 2020;103:106879.

5.5 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	6.4.2021
Stellungnahme zu	Perampanel (Fycompa)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

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 15. März 2021 eine IQWiG-Nutzenbewertung zu Perampanel (Fycompa) von Eisai GmbH veröffentlicht.</p> <p>Perampanel im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten ab 4 Jahren. Die Nutzenbewertung bezieht sich dabei auf pädiatrische Patienten im Alter von 4 bis 11 Jahren. Perampanel ist zudem zugelassen als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE). Die Nutzenbewertung bezieht sich dabei auf pädiatrische Patienten im Alter von 7 bis 11 Jahren.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA fest:</p> <p>„Eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Berücksichtigung folgender Wirkstoffe:</p> <p>Eslicarbazepin(1), Gabapentin(2), Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin(2), Topiramamat, Valproinsäure(3), Zonisamid(2), Brivaracetam</p> <p>(1) Für Kinder über 6 Jahren (2) Für Kinder ab 6 Jahre</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(3) Valproinsäure kommt für die Zusatzbehandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 11 Jahren aufgrund von potentiell auftretenden Leberschäden und der Teratogenität nicht regelhaft in Frage. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen.“</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung für beide Anwendungsgebiete jeweils einen Zusatznutzen als nicht belegt an und stuft die vorgelegten einarmigen Zulassungsstudien als nicht verwertbar ein. Der Hersteller beansprucht hingegen einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerFO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	
<p>Besonderheiten einer pädiatrischen Studiendurchführung</p> <p>Festzustellen ist, dass mit Perampanel wiederholt ein Arzneimittel in einem pädiatrischen Anwendungsgebiet an den Bewertungskriterien der Nutzenbewertung scheitert. Die Vorgehensweise des IQWiG steht damit nicht nur im Widerspruch zur Zulassungsbehörde, sondern auch zur Intention des Gesetzgebers im AM-VSG, die Besonderheiten bei der Studiendurchführung für Kinderarzneimittel in der Nutzenbewertung besser zu berücksichtigen. Diese Besonderheiten finden in der Bewertung des IQWiG weiterhin keinerlei Beachtung. Der G-BA sollte in seiner Entscheidung die Bewertung des IQWiG kritisch hinterfragen und die Vorgabe des Gesetzgebers zur Berücksichtigung der Besonderheiten bei der Studiendurchführung von Kinderarzneimitteln berücksichtigen.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

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:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Perampanel (D-604, D-634)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 26. April 2021

von 13:30 Uhr bis 14:24 Uhr–

Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Eisai GmbH**:

Herr Mehlig
Herr Dr. Kockelmann
Herr Eheberg
Herr Dr. Schwenke

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

Frau Dr. Balkaya
Frau Schneider

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE)**:

Herr Prof. Dr. Hamer
Herr PD Dr. Bast

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13:30 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel, meine sehr verehrten Damen und Herren. Ich begrüße Sie zur Fortsetzung der Anhörungen gemäß § 35 a, jetzt Perampanel, zwei Dossiers, D-604 und D-634, fokale Epilepsie und generalisierte Epilepsie. Wir haben die beiden Verfahren zusammengelegt. Basis der Anhörung sind die Dossierbewertungen des IQWiG. Beide datieren vom 11. März 2021. Stellung genommen hatten zum einen Eisai als pharmazeutischer Unternehmer, zum anderen als Fachgesellschaften die GNP und die DGfE sowie UCB Pharma und der vfa.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir auch in diesem digitalen Format wieder Wortprotokoll führen. Für Eisai sind anwesend Herr Mehlig, Herr Dr. Kockelmann, Herr Eheberg und Herr Dr. Schwenke. Dann haben wir für die DGfE Herrn Professor Dr. Hamer und Herrn Dr. Bast, für den vfa Herrn Dr. Rasch und für UCB Frau Dr. Balkaya und Frau Schneider. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte der beiden Dossierbewertungen einzugehen, und dann würden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde, die Sie ja alle schon kennen, eintreten. Wer macht das für Eisai? – Herr Mehlig, Sie haben das Wort. Bitte schön.

Herr Mehlig (Eisai): Vielen Dank, Herr Professor Hecken, für Ihre Einführung und für die Gelegenheit, eine Einleitung geben zu dürfen. – Zuvor möchte ich kurz meine Kollegen vorstellen. Herr Dr. Edgar Kockelmann ist Senior Medical Manager der Geschäftseinheit Neurologie bei Eisai und vonseiten Medical Affairs zuständig für Perampanel. – Ihre Zustimmung vorausgesetzt, Herr Professor Hecken, wird er gleich die Einleitung für Eisai vornehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Kein Problem, bitte.

Herr Mehlig (Eisai): Danke schön. - Herr Dr. Carsten Schwenke ist allen wohlbekannt, denke ich. Er berät uns zu methodischen und biometrischen Fragestellungen bei all unseren Nutzenbewertungsverfahren. Herr Dirk Eheberg ist Director im HTA-Bereich bei IQVIA und war sehr intensiv bei der Erstellung des Dossiers sowie der Stellungnahme beteiligt. Mein Name ist Hilmar Mehlig; ich bin Market Access Manager bei Eisai und würde jetzt gerne an Herrn Dr. Kockelmann übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Herr Mehlig. – Bitte schön, Herr Kockelmann, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Kockelmann (Eisai): Danke schön, Herr Mehlig. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Gelegenheit, unsere Position zu Fycompa, Wirkstoff Perampanel, im Rahmen dieser Anhörung vertreten zu können. Aus unserer Sicht wurde mit den in Dossier und Stellungnahme dargestellten umfassenden Analysen, basierend auf den Zulassungsstudien 232 und 311, bewertbare Evidenz vorgelegt, aus der sich für die pädiatrische Indikationserweiterung von Perampanel ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableiten lässt.

Wir möchten im Rahmen dieser Anhörung dafür werben, diese Evidenzbasis noch einmal genauer zu betrachten. Entsprechend habe ich meine Einführung in folgende drei kurze Teile

strukturiert: Zunächst möchte ich ein paar Worte zur Erkrankung selbst sagen, dann versuchen, die Wirksamkeitsergebnisse einzuordnen, und mit dem Verträglichkeitsprofil unter besonderer Berücksichtigung von Entwicklungsparametern schließen. Ich fange mit dem allgemeinen Teil an.

Eine im Kindesalter einsetzende Epilepsie stellt für die betroffenen Kinder, deren Eltern und die behandelnden Ärzte eine äußerst beanspruchende Situation dar. Die Erreichung von Anfallsfreiheit oder der bestmöglichen Anfallssituation ist dabei von großer Bedeutung, auch vor dem Hintergrund der Gefahr kognitiver Beeinträchtigungen, Entwicklungsstörungen, emotionaler Probleme und der Stigmatisierung, die mit einer aktiven Epilepsie in diesen sensiblen Entwicklungsphasen einhergehen kann.

Seit der Zulassungserweiterung im November 2020 steht mit Fycompa ein zusätzliches Medikament für die Zusatztherapie von Kindern mit epileptischen Anfällen zur Verfügung, das helfen kann, eben dieses Ziel zu erreichen. Fycompa wird als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten ab vier Jahren sowie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, im Folgenden abgekürzt pGTKA, bei Patienten ab sieben Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie angewendet. Die Zulassung schließt somit explizit die Behandlung der früher als Grand Mal bezeichneten großen konvulsiven Anfälle ein, die nach wie vor das in der Öffentlichkeit existierende Bild der Epilepsie prägen. Diese generalisierten tonisch-klonischen Anfälle sind gleichzeitig auch diejenigen, die mit der höchsten Morbidität und Mortalität assoziiert sind.

In der zulassungsrelevanten pädiatrischen Studie 311 erreichten unter Perampanel fast zwei Drittel der Kinder eine mindestens 50-prozentige Reduktion der Frequenz sekundär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle, und Anfallsfreiheit wurde beinahe bei jedem fünften Kind erreicht. Für pGTKA waren sogar mehr als die Hälfte der Kinder im Beobachtungszeitraum anfallsfrei. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit den guten Daten zur Wirksamkeit gegenüber generalisierten Anfällen aus den vier an anderer Stelle bereits ausführlich dargestellten randomisierten kontrollierten Zulassungsstudien bei Patienten ab zwölf Jahren.

Um den Wert einer Therapieoption einschätzen zu können, muss man immer auch einen genauen Blick auf die untersuchte Population und die therapeutischen Alternativen werfen. Wir haben versucht, diese Aspekte im Dossier und dann in Zusammenhang mit einer Frage zur Pharmakoresistenz auch noch einmal in der Stellungnahme einzuordnen; deshalb hier nur das Allerwichtigste: Von Pharmakoresistenz spricht man gemäß Definition der International League Against Epilepsy dann, wenn mit zwei angemessenen Medikamenten allein oder in Kombination keine anhaltende Anfallsfreiheit erreicht werden kann. Ist eine Pharmakoresistenz festgestellt, dann liegt die Wahrscheinlichkeit, mit weiteren medikamentösen Therapieversuchen noch Anfallsfreiheit zu erreichen, im niedrigen einstelligen Bereich. Dabei ist es unerheblich – auch das noch mal zur Klärung –, welche Medikamente hierbei zum Einsatz kommen.

Schauen wir uns die Medikamente der Zulassungsstudien an. Das Kriterium Pharmakoresistenz mit dieser negativen Implikation für die Wirksamkeit war in den Studien 232 und 311 bei alleiniger Betrachtung der Medikamente zum Zeitpunkt der Baseline bereits bei der Mehrheit der Kinder erfüllt. In der Gruppe mit fokalen Anfällen erhielten etwa ein Drittel der Kinder aktuell den SV-2 Allegiant Levetiracetam und zusätzlich fast zwei Drittel Substanzen wie Lamotrigin. Mit diesen zwei genannten Medikamenten, die gleichzeitig auch

die gemäß Leitlinien bevorzugten Mittel der Wahl bei fokalen Anfällen sind, sind dann auch bereits zwei der wesentlichen Wirkmechanismen in der Epilepsitherapie abgedeckt.

In der Gruppe mit pGTKA wurden 35 Prozent der Kinder gleichzeitig mit Valproinsäure behandelt, 42 Prozent mit Levetiracetam, und noch mal knapp ein Drittel erhielten gleichzeitig Lamotrigin, was ebenfalls einer weitreichenden Berücksichtigung gängiger Medikamente in dieser Indikation entspricht. Bei pGTKA ist es dann noch so, dass durch eine entsprechende Zulassung im pädiatrischen Bereich abgedeckte Therapieoptionen noch mal wesentlich eingeschränkter verfügbar sind als bei fokalen Anfällen.

In diesen Situationen kam mit Perampanel im Rahmen der Studie ein Wirkstoff zum Einsatz, der als einziger bislang zugelassener selektiver AMPA-Rezeptor-Antagonist in Bezug auf seinen Wirkmechanismus ein in den vorherigen patientenindividuellen Therapieentscheidungen noch nicht berücksichtigtes Prinzip darstellt. Somit erscheinen die Studien aus unserer Sicht gut geeignet, den Effekt von Perampanel in einer Gruppe von Patienten abzubilden, bei denen wesentliche Medikamente bereits in hohem Maße ausgeschöpft waren. Auch sind die geschilderten Wirksamkeitsergebnisse im Hinblick auf eine realistische Erwartung dessen, was in solch einer Gruppe von Patienten an Wirksamkeit noch möglich ist, mit dieser Information vielleicht ein Stück besser einzuordnen.

Ich komme zum letzten Punkt, zur Verträglichkeit. Gleichzeitig ist es so, dass das Verständnis der Gruppencharakteristika wichtig ist, insbesondere angesichts des Fehlens einer Kontrollgruppe, um die Prozentzahlen richtig einordnen zu können. In den Studien 232 und 311 erhielten mehr als die Hälfte der Kinder Perampanel als drittes, ein Viertel sogar als viertes gleichzeitig verabreichtes Antiepileptikum, was einer hohen Drug Load entspricht.

Wie in der Stellungnahme in diesem Zusammenhang erläutert, weisen klinische Daten darauf hin, dass ein Mehr an Medikamenten nicht unbedingt auch ein Mehr an Wirksamkeit bedeuten muss. Es ist eher so, dass es in komplexen Polytherapien mit mehr als zwei Medikamenten häufiger zu Nebenwirkungen kommen kann, ohne dass auf der anderen Seite ein Wirksamkeitsvorteil generiert würde. In diesem Sinne waren also die Ausgangsbedingungen für Perampanel recht schwierig. Nichtsdestoweniger – und dies ist eine im European Public Assessment Report der EMA getroffene Einordnung – stehen die Ergebnisse der Studien 232 und 311 im Einklang mit dem bekannten Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Perampanel.

In der Fachinformation wird diese Einschätzung in dem Sinne ergänzt, dass das Gesamtsicherheitsprofil von Kindern mit denjenigen von Jugendlichen und Erwachsenen vergleichbar ist, jedoch Somnolenz, Reizbarkeit, Aggression und Agitiertheit in der 311-Studie häufiger beobachtet wurden als in den Studien mit Jugendlichen und Erwachsenen. Diese Nebenwirkungen sind in ihrer individuellen Ausprägung in der Klinik zu beachten und auch im Rahmen der Fachinformation unter Abschnitt 4.4 mit entsprechenden wichtigen Hinweisen versehen. Hinweise auf neue Nebenwirkungsqualitäten ergaben sich für die pädiatrische Population jedoch nicht.

Wie bereits gesagt, stellt der Erhalt der kognitiven Leistungsfähigkeit im schulischen und im sozialen Kontext im Kindesalter ein hohes Gut dar, und die Beschreibung möglicher Effekte von Medikamenten auf Kognition und Verhalten hat in den vergangenen Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Diese Aspekte wurden für Perampanel in mehreren Studien mit objektiven und subjektiven Verfahren untersucht. Das hat die Substanz zumindest im Sinne

von im Zulassungskontext bewerteter Evidenz, deren Ergebnisse dann auch Eingang in die Fachinformation gefunden haben, vielen anderen Präparaten voraus.

Im Rahmen der Zulassungsstudie 311 wurden mögliche Veränderungen kognitiver Teilleistungen unter Perampanel anhand des in vielen Epilepsiestudien erprobten ABNAS-Scores erhoben. Das ist ein Fragebogen, der für Veränderungen in den Bereichen Müdigkeit, Verlangsamung, Gedächtnis, Konzentration, motorische Koordination und Sprache sensitiv ist. Dabei ergaben sich im Verlauf der Kernstudie für Perampanel keine Hinweise auf klinisch relevante Veränderungen im Vergleich zu Baseline. Ähnliches gilt für den Lafayette Grooved Pegboard Test, einen Steckbretttest zur visumotorischen Koordination. Auch hier zeigten sich im Verlauf keine Hinweise auf klinisch relevante Veränderungen.

Weiterhin wurden mögliche Verhaltenseffekte mit dem Child Behavior Check List, abgekürzt CBCL, geprüft. Das ist ein Elternfragebogen, der die Bewertung alltagsrelevanter Kompetenzen wie soziale Kompetenz und Schulleistung, aber auch Problemscores internalisierenden und externalisierenden Verhaltens abbildet. Auch hier ergaben sich in Bezug auf die Gesamtgruppe wiederholt getesteter Kinder keine Hinweise auf klinisch relevante Veränderungen. Die Fachinformation bildet diesen gesamten Komplex inklusive weiterer Wachstums- und Entwicklungsparameter entsprechend positiv ab, wobei die Aussage – das sei dazu gesagt – auf verfügbare Daten bis zu einem Jahr Beobachtungsdauer beschränkt bleibt.

Neben den genannten Aspekten, die sich in ausführlicher Darstellung in Dossier und Stellungnahme wiederfinden, gibt es noch mindestens ein weiteres wichtiges Argument pro Perampanel, das schwer zu quantifizieren ist; aber weil es in der klinischen Praxis doch eine Rolle spielen kann, sei es hier zumindest kurz erwähnt. Aufgrund der langen Halbwertszeit ist Perampanel eine echte Einmalgabe in Form einer kleinen Tablette am Abend oder als orale Suspension, die also im Hinblick auf die Verringerung der Pillenlast, wie man so sagt, und gegebenenfalls auch auf die Adhärenz von Kindern und Jugendlichen vorteilhaft sein kann.

Ich fasse zusammen: In der Therapie kindlicher epileptischer Anfälle besteht ein bedeutsamer ungedeckter medizinischer Bedarf. Dies gilt im Besonderen auch für die Indikation pGTKA, da hier durch eine Zulassung abgedeckte therapeutische Alternativen relativ rar sind. Aufgrund der guten Wirksamkeit kann Perampanel mit seinem alternativen Wirkmechanismus bei Versagen vorgeschalteter Optionen eine sinnvolle Ergänzung des therapeutischen Spektrums im pädiatrischen Bereich darstellen. Unter Einbeziehung der dargestellten Daten zu ABNAS, LGPT und CBCL kommen wir daher für Perampanel als Zusatztherapie im genannten erweiterten Anwendungsbereich zu dem Schluss, dass hieraus ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet werden kann. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Kockelmann, für diese Einleitung. – Ich würde mal mit der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie beginnen. – Herr Professor Hamer, Herr PD Dr. Bast, Sie haben ja in Ihrer Stellungnahme im Wesentlichen vier Punkte adressiert. Das könnten Sie vielleicht gleich noch einmal vortragen, damit wir auf der Basis dann eben in die Diskussion einsteigen können.

Zum einen tragen Sie als ein Argument, das regelhaft kommt, vor, dass, je mehr Substanzen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Verfügung stünden, umso höher auch die Chance für den einzelnen Patienten sei, nach Therapieversagen noch eine Therapie zu finden.

Zum anderen tragen Sie vor – da würde mich vielleicht noch ein bisschen mehr Feedback interessieren –, dass es keine optimale Therapiesituation für Kinder mit Epilepsie gebe, weil das, was wir heute haben, doch mit relativ hohen Raten unerwünschter Ereignisse belastet sei. Sie sagen, Perampanel sei hier überlegen, bezogen auf das Sicherheitsprofil. Dann – dies eine eher verfahrenmäßige Einwendung – sagen Sie, die EMA-Erleichterungen für Kinderzulassungen würden durch die Dossierbewertung des IQWiG insoweit konterkariert, als hier eine Kontrollgruppe gefordert werde. Wir haben ja immer nur eine einarmige Studie; das ist klar. Nach Ihrer Auffassung muss also Verträglichkeit und nicht Wirksamkeit im Fokus stehen. Letzter Einwand. Bei der Epilepsie im Kindesalter ergebe sich ein Zusatznutzen nicht aus einem Head-to-Head-Vergleich mit First- oder Secondline-Therapien, sondern aus der Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Kindern ohne ausreichende Anfallskontrolle trotz Therapie. – Das sind so die wesentlichen Punkte. UCB Pharma hatte zudem noch angemerkt, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie, also Valproinsäure, nicht angemessen sei.

Aber vielleicht könnten Sie uns diese Punkte jetzt noch einmal kurz zusammengefasst und komprimiert vorstellen. Anschließend würden wir den Bänken und der Patientenvertretung die Möglichkeit geben, Fragen zu stellen. Wer möchte beginnen?

Herr Mehlig (Eisai): Thomas Bast ist Pädiater und Leiter des Epilepsiezentrums in Kork und kann deswegen sehr fundiert auf diese Fragen antworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann fangen wir mit Ihnen an, Herr Dr. Bast; dann kann Herr Hamer vielleicht noch etwas ergänzen.

Herr PD Dr. Bast (DGfE): Ja, gerne; vielen Dank. – Ich war in den Runden nicht dabei. Ich weiß aber – das hatten Sie auch gesagt, Herr Professor Hecken –, dass immer mal wieder von den Epileptologen geäußert wird, man könne gar keine richtige Vergleichstherapie formulieren. Das steht ja auch wieder in unserer Stellungnahme, weil wir einfach bei Epilepsie im Grunde genommen von einem Symptom sprechen und die Pathomechanismen, die hinter dem Symptom Epilepsie oder Anfall stecken, einfach mannigfaltig sind und kombiniert auftreten.

Wir hatten auch als Beispiel gesagt – und das ist ja auch belegt –, dass selbst bei einem monogen vererbten Krankheitsbild das Ansprechen auf und die Verträglichkeit von Medikation zwischen den Betroffenen hochvariabel sein können. Das ist ein Gespräch, das ich jede Woche mehrfach führen muss, wenn ich versuche, Familien zu einer Medikamentenbehandlung zu motivieren, wobei ich sage: Wenn wir zehn Kinder wie Ihres haben – dasselbe Alter, dasselbe EEG, dasselbe MRT, dieselbe Entwicklung, dieselben Anfälle – und wir meinetwegen mit Oxcarbazepin oder Lamotrigin behandeln, dann werden vier oder fünf Familien glücklich sein, weil es vertragen wird, weil es wirkt, und das war's, und die anderen Familien nicht, obwohl die Kinder gleich aussehen.

Es ist ein Riesenknackpunkt, dass wir eben in der Epileptologie gar keinen Biomarker haben, der uns ein Ansprechen auf eine bestimmte Substanz und damit bestimmte Wirkmechanismen voraussagt. Hätten wir eine Resistenzbestimmung so wie die Antibiotikaentwicklung, dann hätten wir natürlich definierte Keime, definierte Vorbehandlungen, definierte Resistenzen; aber das haben wir nicht. Und dieser Punkt macht uns die Handhabung einer solchen Stellungnahme des fehlenden Zusatznutzens sehr, sehr schwer. Das ist dieser eine Punkt, den wir tatsächlich, obwohl es schon mehrfach gesagt

wurde, als Fachgesellschaft, als diejenigen, die vor dem Patienten sitzen, die sich aber auch in der Wissenschaft damit beschäftigen, noch einmal unterstreichen müssen.

Das Konzept dieser Vergleichstherapie ist daher sehr schwierig. Greifen könnte es natürlich, wenn man rein statistisch die Wirksamkeit in der ersten Monotherapie betrachtete. Das wäre noch die Stufe, wo man am allerallerersten sagen könnte, was zumindest unter wirtschaftlichen Aspekten und Gesamterentionsraten den anderen überlegen ist. Schon nach der ersten Monotherapie wird es dann schwierig, erst recht, wenn wir von refraktären Patienten sprechen.

Wir sind da auch noch mal auf die Methodik eingegangen; das war der vierte Punkt. Wir sind ja als Pädiater hochfroh, dass es möglich wurde, sowohl in den USA als auch in Europa, durch explizite Extrapolation die Wirksamkeitsnachweise nicht mehr so führen zu müssen, und dass von der Politik eben vorgegeben wird – in dem Fall jetzt von der EMA –, die Verträglichkeit zu belegen, die pharmakokinetischen Unterschiede zu beleuchten. Das ist ein Punkt, der in der Pädiatrie – Herr Professor Hecken, darauf möchte ich jetzt auch noch mal eingehen – ganz enorm wichtig ist.

Es reicht uns eben nicht, wenn das Kind anfallsfrei ist. Das ist auch ein Standardsatz. Wenn ich Familien über die Antiepileptikatherapie aufkläre, dann sage ich, dass ich jedes Kind hier auf der Station anfallsfrei kriege, die ganzen Helmträger, die Tetraspastiker, die Gymnasiasten, alle: Ich lege sie in Narkose, und dann haben sie keine Anfälle mehr. – Dann gucken mich die Eltern an, und ich sage: Genau, das geht nicht. Das geht nicht. Wir können nicht um jeden Preis Anfallsfreiheit erzwingen, sondern wir brauchen eine Therapie, die für den Alltag, die Teilhabe, die Schule, das Verhalten, den Schlaf gut verträglich ist.

Da gibt es eben erhebliche Unterschiede zwischen den Substanzen. Nehmen wir beispielsweise die für generalisierte Epilepsie vorgeschlagenen Vergleichstherapien. Hier haben wir mit Topiramate, mit Valproat, mit Clobazam Schwergewichte in der Epileptologie. Das sind Medikamente, die ich meinem Kind sehr ungern geben würde. Wenn das Kind in die Schule geht, dann haben wir – die Daten hat Herr Kockelmann ja vorgestellt –, was die Kognition betrifft, gute Erfahrungen. Wir müssen bei Perampnol auf das Verhalten achten, aber da haben wir eben eine durchaus gute Konkurrenzfähigkeit, und selbst wenn die Wirksamkeit gleich ist, ist das Leben der Kinder da besser.

Die Kombinationen bei den fokalen Epilepsien sind für mich zwei völlig verschiedene Szenarien, die hier jetzt gerade besprochen werden. Das eine sind die in der Regel kognitiv intakten Schüler mit idiopathisch generalisierten Epilepsien, das andere sind oft schwerbehinderte komorbide Patienten, die schon zig Medikamente hinter sich haben. Da ist das Verträglichkeitsprofil in ganz anderer Weise wichtig, zum Beispiel in Bezug auf Schlaf. Schlaf spielt eine enorme Rolle. Kinder werden durch Anfälle im Schlaf gestört, durch Medikamente im Schlaf gestört, haben vielleicht Regulationsstörungen. Hier sehen wir zum Beispiel – das hat die Firma gar nicht aufgeführt; dazu gibt es ja auch Daten –, dass wir eine wesentliche Verbesserung der Schlafqualität haben, was für die betroffenen Familien wirklich ein Segen ist. Und es gibt wenige Substanzen, für die ich jetzt als Kliniker – ich bin nicht der Programmentwickler bei Eisai – sagen kann: Das ist ein Riesenvorteil. Auch da geht es um Verträglichkeit; auch bei den behinderten Kindern kann so etwas Unterschiede machen.

Das soll noch einmal darstellen, warum wir so sehr auf die Verträglichkeit abzielen, insbesondere im Kindesalter. Ein Alleinstellungsmerkmal – deshalb hatte ich mich und hatten sich auch andere für die Substanz von vornherein, als sie noch gar nicht zugelassen war,

interessiert – ist eben der Wirkmechanismus. Ja, klar, schön wäre es, wir könnten den Einzelpatienten herausfinden. Ich habe ja gesagt: Wir haben keinen Biomarker. Selbst bei jemandem, der beispielsweise eine glutamatrezeptorbasierte Erkrankung hat, ob immunologisch oder genetisch bedingt, können wir nicht sagen, dass Perampanel wirkt. Aber im Gros der Patienten wissen wir, dass auf Basis der unterschiedlichen Wirkmechanismen Glutamat und damit auch AMPA-vermittelte Effekte eine Rolle spielen, und wir haben keine andere Substanz, die da angreift.

Wenn sie nichts taugt, dann wird sie verschwinden. Wir haben das zum Beispiel bei Retigabin gesehen: Das war ein Kalium Channel Enhancer, der dann aus Verträglichkeitsgründen verschwunden ist. Aber der wurde schon vorher gar nicht mehr verschrieben. Also, wenn Sie den Markt angucken, sehen Sie: Das Medikament hat nichts getaugt. Es war zugelassen, hatte einen speziellen Wirkmechanismus, aber hat sich nicht bewährt, sodass da meiner Meinung nach auch nicht wahnsinnige Kosten entstanden sind. Es war relativ schnell klar: Das taugt nichts.

Das sehe ich zum Beispiel bei Perampanel anders. Da war ja die Entwicklung selbst im Off-label-Bereich – das hatten wir bisher; es ist ja jetzt erst zugelassen – eher dadurch gekennzeichnet, dass die Verschreiber, mich eingeschlossen, mit dem Medikament doch recht zufrieden waren.

Da ich sehr aufgeregt bin und das erste Mal dabei bin, weiß ich jetzt nicht mehr, was der vierte Punkt war, zu dem ich etwas sagen sollte. Aber ich hoffe, aufmerksame Zuhörer können mich schubsen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Der vierte Punkt war, dass Sie gesagt haben, bei Epilepsien im Kindesalter ergebe sich kein Zusatznutzen aus dem Head-to-Head-Vergleich, sondern wir müssten hier Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Kindern ohne ausreichende Anfallskontrolle trotz Therapie betrachten, und das ist ja im Prinzip schon mit beantwortet.

Herr PD Dr. Bast (DGfE): Es ist schon beantwortet: Einen Head-to-Head-Vergleich hätten wir gerne, Herr Professor Hecken. Ich wäre dafür hochdankbar, wenn wir etwas wie die gerade erschienene zweite Auflage der SANAD-Studie hätten, in der ja überwiegend Erwachsene waren, weil es uns natürlich sowohl unter Verträglichkeits-, Sicherheits- und Wirksamkeitsaspekten als auch unter Wirtschaftlichkeitsaspekten hilft, eine Auswahl zu treffen. Davon sind wir im Kindesalter leider weit entfernt. Asche auf unser Haupt, aber es leider ist viel zu divers. – Das war jetzt das Gejammer des Pädiaters.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön. – Ist auch aus Ihrer Sicht alles gesagt, Herr Hamer, oder haben Sie noch eine Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE): Nein, ich stimme ihm voll zu. Die Prinzipien, die wir schon mehrmals besprochen haben, gelten eben auch für das Pädiatrische. Im Wesentlichen ist alles gesagt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir haben uns an dem Wirkstoff auch schon 44-mal abgearbeitet, auch noch mit Herrn Hamer im Vorfeld. Wir haben es vor Jahren rauf- und runterdekliniert.

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE): Das ist alles bekannt hier in diesem Kreis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Genau. Es gibt ja eine Brieffreundschaft über Facebook und Gott weiß was; das haben wir alles schon hinter uns. Okay. – Dann ist jetzt die Frage: Wer möchte von den Bänken eine Frage stellen? Patientenvertretung, IQWiG? – Ich sehe Frau Biester, IQWiG. – Bitte.

Frau Biester: Vielen Dank, Herr Bast, dass Sie das noch mal so anschaulich beschrieben haben. Ich bin bei Ihrem letzten Satz so ganz aufmerksam geworden, als Sie sagten, Head-to-Head-Vergleiche hätten wir total gerne, haben wir leider nicht. Aus Ihren Ausführungen kann ich schon entnehmen, dass das schwierig ist. Ich sehe die Schwierigkeiten, ich sehe aber nicht, dass ein Head-to-Head-Vergleich unmöglich ist. Deswegen möchte ich eigentlich die Frage auch an den Hersteller spielen, warum es hier keine Versuche gibt. Es gibt schon zahlreiche Anhörungen; bei Erwachsenen war das allerdings im Indikationsgebiet auch schon. Aber Jugendliche? Die Diskussionspunkte sind immer die gleichen. Es gab auch schon eine Runde, die sich mal interdisziplinär zusammengesetzt hat und deren Mitglieder gemeinsame Ergebnisse publiziert haben. Das bezog sich zwar auf Erwachsene; aber das Studiendesign, was da miteinander besprochen und diskutiert wurde, lässt sich aus meiner Sicht genauso auf Kinder übertragen. Deswegen verstehe ich den Punkt tatsächlich nicht, auch wenn ich die Schwierigkeiten in der Behandlung der Kinder sehe. Das ist aber, glaube ich, ein anderer Punkt.

Herr PD Dr. Bast (DGfE): Sie fragten die Firma Eisai; ich würde trotzdem gern zuerst antworten, weil es sich auf meine Aussage bezieht.

Ich glaube, dass eine Head-to-Head-Studie unter statistischen Aspekten bei der ersten Monotherapie funktionieren würde, und sie wäre wahnsinnig wünschenswert. In dem Moment – das haben wir ja gesehen; das hat Herr Dr. Kockelmann dargestellt –, wenn die Kinder mit ihren Vorbehandlungen zu uns kommen – also, ich gehe immer davon aus, ich mache meine Sprechstunde, die kommen von überall hierher –, ist das ja quasi die Einschlusssituation in eine Studie: Die Kinder haben ihre Vorbehandlung und sind darin sehr unterschiedlich – ich habe dargestellt, was in den pathophysiologischen Grundlagen unterschiedlich ist –, sodass es einfach nicht gelingt.

Ich stelle mir das ganz einfach vor. Ich meine, ich bin nicht in der Medikamentenentwicklung. Aber nehmen wir an, ich habe einen resistenten Erreger und habe zwei neue Antibiotika. Ich habe den Erreger, den ich spezifizieren kann. Ich kann Resistenzbestimmungen machen, und dann kann ich die beiden neuen Antibiotika vergleichen. – In eine solche Situation kommen wir nie. Das können wir tausendmal fordern; aber wir werden nicht hineinkommen, weil wir keine verlässlichen Biomarker haben.

Bei der Monotherapie kann ich mir vorstellen, dass man unter den statistischen Aspekten – so handeln wir als Schulmediziner ja; im Grunde mache ich jeden Tag nur Statistik, nämlich die Chance, dass es wirkt, gegen das Risiko abzuwägen, dass es nicht vertragen wird – die Qualität verbessert. Es ist ja auch nicht jeder ein Spezialist am Epilepsiezentrum, sondern eben auch in der Praxis mit ganz anderer Herangehensweise. Aber wenn ich dann die Patienten sehe, die in diesen Studien eingeschlossen sind, dann kann ich mir nicht vorstellen, dass wir durch einen Head-to-Head-Vergleich wirklich das herausarbeiten.

Wir hatten das ja schon mal bei den Erwachsenen. Mein Kollege nebenan hatte da eine Akademikerin, die unter Perampanel anfallsfrei war und ihn groß anguckte und sagte: Ja, aber ich bin doch der Zusatznutzen; ich bin anfallsfrei. Ich war es vorher mit den anderen Medikamenten nicht. – Das ist eben diese Nichtvergleichbarkeit der Patienten. Alleine EEG,

Alter und MRT reichen eben nicht, um eine Vorhersage zu treffen oder eine Eingrenzung vorzunehmen.

Damit wollte ich nur konkretisieren, warum ich diese Aussage gemacht habe. Zu dem, was da methodisch dranhängt, gebe ich gerne an die Firma Eisai zurück. Ich habe nicht die Valenzen, solch eine Studie zu machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Bast. – Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Eisai): Vielleicht kann ich als Statistiker und Methodiker, der auch in der klinischen Entwicklung tätig ist, noch ein bisschen was dazu zu sagen. – Der Hauptpunkt, warum es hier keine Head-to-Head-Studie gibt, besteht schlichtweg darin, dass es sich hierbei um eine pädiatrische Indikation handelt und – das muss man eben noch berücksichtigen – es Erwachsenendaten und Jugendlichendaten gibt. Bei Erwachsenen und Jugendlichen kann man wunderbar RCTs machen. Sie sind – Herr Bast hat es angesprochen – durch die heterogene Population natürlich sehr groß, weil man diese Unsicherheit, die man durch diese Heterogenität und die heterogene Indikation hat, natürlich mit in die Stichprobenplanung einbeziehen muss. Nun ist es so, dass die EMA beim Zulassungsprozess eben diese Übertragbarkeit immer heranzieht. Das heißt, dass man dann, wenn es Erwachsenendaten, wenn es Jugendlichendaten gibt, die Ergebnisse der Sicherheit und der Wirksamkeit über die drei Populationen überträgt, also von Erwachsenen auf Jugendliche auf Kinder, und sich dadurch anschaut, ob der Nutzen an sich immer noch so da ist.

Das Hauptproblem dabei ist schlichtweg, dass man, wenn man dann noch eine Head-to-Head-Studie in dieser Kinderindikation plant, häufig diese Studie nicht zugelassen bekommt, das heißt gar nicht erst anfangen kann. Das ist das Hauptproblem, weil man dann, wenn man einen Head-to-Head-Vergleich macht, auch relativ große Studien machen muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schwenke. Das ist der entscheidende Punkt, wo dann die Grenzen der ethischen Limitation gerade mit Blick auf die Studiengröße greifen. – Herr Professor Hamer, ergänzend dazu, bevor Herr Kuhn die Möglichkeit zu einer weiteren Frage bekommt. – Herr Professor Hamer.

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE): Ich möchte mich ganz kurz noch einmal zu der unterschiedlichen Auffassung äußern, was „Zusatznutzen“ aus klinisch-praktischer Sicht und aus methodischer Sicht bedeuten kann, ebenso zu den Arbeiten, die schon angesprochen worden sind, dass es doch auch in dieser Situation einen Head-to-Head-Vergleich geben könnte, zum Beispiel mit Best Medical Treatment, was ja in dieser Publikation zu Recht als mögliches Studiendesign herausgekommen ist.

Wir können diese Studie mit Best Medical Treatment machen. Sie könnte zwar das Binnenverhältnis einzelner Substanzen durchaus klären; aber es würde in der praktischen Therapie nichts daran ändern, dass wir einen Bedarf an neuen Therapieformen haben, dass wir keine Standardtherapie haben, denn das würde nicht gehen: ein Studiendesign gegen eine allgemeingültige Standardtherapie. Auch die gerade angesprochene Publikation ist in dem Wissen entstanden, dass es in der Epileptologie keine Standardtherapie gibt, sowohl in der Erwachsenenmedizin wie in der Pädiatrie nicht. Das heißt, diese eine Studie, die man brauchte, um einen klassischen Zusatznutzen gegen eine zVT zu haben, wird es wahrscheinlich in der nächsten Zeit nicht geben. Es bleibt dann dieses Best Medical Treatment, das im Studiendesign sicherlich sehr, sehr schön war, aber nichts an der Tatsache ändern würde,

erstens keine Standardtherapie zu sein und zweitens, dass der Zusatznutzen für viele Personen eben im Individuellen liegt und deswegen auch die individuelle Therapie ist. Da plädieren wir weiterhin dafür, dass placebokontrollierte Studien, die den Nutzen, die Wirksamkeit zeigen, durchaus auch als Hinweis für den individuellen Zusatznutzen angesehen werden können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hamer. – Jetzt hat sich Frau Biester noch mal dazu gemeldet. Sie würde ich vorziehen, und dann kommt Herr Kuhn vom GKV-SV. – Frau Biester, IQWiG, bitte.

Frau Biester: Vielen Dank noch mal. – Ich möchte auf die Punkte Übertragbarkeit und Ethik von Herrn Schwenke eingehen und auch das hinzunehmen, was Herr Hamer gerade ergänzt hat.

Einmal vermischen Sie da die Punkte Übertragbarkeit und eine Studie, also entweder das eine oder das andere. Zum Thema Übertragbarkeit möchte ich nur sagen, dass es auch bei den Erwachsenen keine Studien versus aktive Therapien gibt. Das heißt, das wäre gar nicht möglich. Also auch hier fehlt die Evidenz. Und alles, was Sie ausgeführt haben, trifft auf die Fragestellung der Zulassung zu, aber nicht auf die des Zusatznutzens. Das finde ich wichtig. Die Karte, etwas sei ethisch oder sei unethisch, ist natürlich immer schnell gezogen. Man kann auch überlegen, wie ethisch es ist, wenn man keine Daten hat.

Ich sehe auch die Argumente, die Herr Hamer gerade genannt hat, dass es einen Bedarf an neuen Therapien gibt – ja. Perampanel ist ja auch zugelassen, es ist ja da, jetzt mal so ein bisschen platt: kann man ja nehmen, kann man geben, ist zugelassen. Wichtig ist, dass ich nicht meinte, dass man eine Studie versus einer Standardtherapie machen sollte. Vielmehr ist die Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die der G-BA festgelegt hat, patientenindividuelle Therapie unter dem Einsatz ganz verschiedener Möglichkeiten. Das ist keine Standardtherapie, sondern man würde die Kinder in der Vergleichstherapie so behandeln, wie man es auch im Alltag machen würde. Das heißt, es geht gar nicht um die Forderung, dass im Vergleichsarm ein Medikament eingesetzt wird, weil das tatsächlich nicht zielführend wäre. Das sehe ich vollkommen. Das wollte ich nur noch mal geraderücken, dass das nicht gemeint war. – Okay, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt haben Sie eine Reihe von Antworten provoziert, Frau Biester. – Dazu haben sich Herr Schwenke und Herr Eheberg gemeldet; dann kommt Herr Kuhn. – Bitte schön, Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Eisai): Genau dazu. Es ist auf der einen Seite natürlich so: Bei den Erwachsenen gibt es placebokontrollierte Studien. Das sind ja explizit Add-on-Studien, und die sind entsprechend der EMA-Guideline geplant und durchgeführt und so auch in den Zulassungsprozess gekommen. Dass die Studien dann so hier im AMNOG-Prozess nicht akzeptiert wurden, ist, glaube ich, eine andere Geschichte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Na klar.

Herr Dr. Schwenke (Eisai): Es geht erst mal darum: Wie wird innerhalb des Zulassungsprozesses übertragen? Und das ist genau das, was ich eben beschrieben habe. Das heißt, übertragen wird von den Erwachsenen – placebokontrollierte Add-on-Studie –, über die Jugendlichen – placebokontrollierte Add-on-Studie – bei den Kindern dann entsprechend auf

die einarmige Studie, um sich die Sicherheit und die Wirksamkeit anzuschauen und da die Übertragbarkeit zu betrachten, Das genau macht die EMA.

Hier vielleicht auch noch zu dem Punkt Ethik: Natürlich wird das immer wieder angezogen, aber es ist bei Kinderstudien explizit so: Wenn es Erwachsenenstudien gibt, wenn da Daten vorliegen, dann soll man keine kontrollierte Studie machen, sondern die Kinderstudie möglichst klein halten. Das ist wirklich ein Unterschied zu anderen Indikationen, bei denen es auch in den Kindern RCTs gibt, wo aber keine Erwachsenendaten da sind. Das heißt, dann muss man RCTs machen; hier sollte man keine machen.

Bei der patientenindividuellen Therapie stimme ich mit Ihnen überein. Wenn man schon eine kontrollierte Studien machen würde oder machen sollte, dann natürlich mit der entsprechenden patientenindividuellen Therapie, wobei man sich dann aber überlegen muss, vorher festzulegen, was denn diese Therapie sein würde. Dann könnte man entsprechend stratifiziert die Studie durchführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schwenke. – Das Problem der patientenindividuellen Therapie haben wir ja auch bei den Erwachsenen schon mehrfach gehabt. Das ist – ich sage das wirklich in Anführungszeichen – das „Elend“, das wir bei den ganzen Bewertungen hatten, die wir in der Vergangenheit angestellt haben und die alle von den Ergebnissen her relativ gleich lagen. Da ist es immer sehr schwierig gewesen, dann hier in Ermangelung – eben hat es Herr Dr. Bast so wunderbar gesagt – von standardisierten Biomarkern, die eine saubere Einteilung ermöglichen, saubere patientenindividuelle Therapie festzulegen.

Jetzt habe ich Herrn Eheberg dazu, und dann kommt Herr Kuhn vom GKV-Spitzenverband. – Herr Eheberg vom pharmazeutischen Unternehmer.

Herr Eheberg (Eisai): Das hat sich erledigt, ist bereits komplett beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Herr Kuhn, GKV-SV.

Herr Kuhn: Vielen Dank. – Ich wollte auch noch einmal auf das zurückkommen, was Frau Biester und Herr Schwenke gerade diskutiert haben. Ich glaube, Sie haben auch ein bisschen aneinander vorbeigeredet, Herr Schwenke. Niemand hier ist der Auffassung, dass Kinder einem Placebo ausgesetzt werden sollten, und dass das unethisch sein kann, das ist, glaube ich, keine Frage. Das kann auch bei Erwachsenen unethisch sein. Deswegen fordern wir auch keine Placebostudie.

Aber ich möchte doch Ihrer Aussage entgegentreten, dass eine randomisierte Studie bei Kindern in diesem Anwendungsgebiet generell unethisch sei. Es wurde im Übrigen gerade erst vor wenigen Wochen eine randomisierte Studie bei Kindern im Anwendungsgebiet „Generalisierte Epilepsie“ im „Lancet“ publiziert, die Studie SANAD II, Erstautor Marson, die genau diese Frage gestellt, nämlich Valproat mit Levetiracetam in einem ganz ähnlichen Anwendungsgebiet verglichen hat, wie wir das hier jetzt beraten, was, glaube ich, noch mal zeigt, dass randomisierte kontrollierte Studien hier durchführbar sind und dass es eben davon abhängt, ob ein Unternehmer dann auch die entsprechenden Ressourcen zur Verfügung stellt, um diese wissenschaftliche Frage zu beantworten, oder nicht. Aber die Ethik hier ins Feld zu führen, halte ich, ehrlich gesagt, für ein vorgeschobenes Argument. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schwenke dazu und Herr Hamer dazu, dann Herr Eheberg, und anschließend kommt Frau Teupen von der Patientenvertretung. – Bitte schön, Herr Dr. Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Eisai): Vielen Dank. – Ich möchte das zurückweisen. Dieser Punkt mit der Ethik ist nicht vorgeschoben. Es ist auch in den EMA-Guidelines recht klar dargelegt, wie die Zulassung zu erfolgen hat, wenn denn Erwachsenendaten vorliegen, und das ist genau der Knackpunkt. Wenn Erwachsenendaten vorliegen und man hier die Studien entsprechend den Zulassungsbestimmungen durchführt – und das ist bei den Erwachsenen eine placebokontrollierte Add-on-Studie –, kann man die Daten extrapolieren. Man will ja auch möglichst wenige Kinder auf Risiko setzen, wenn man sie in eine Studie überführt, und man möchte den Stichprobenumfang möglichst überschaubar halten, um trotzdem Daten für die Zulassung zu sammeln, sodass man am Ende sicher ist: Wie sieht es mit der Sicherheit aus, wie sieht es mit der Wirksamkeit aus? Dass diese Daten dann nicht AMNOG-konform sind, ist uns auch bewusst. Aber wir sind da natürlich auch in einem gewissen Korsett, weil man solche Studien in Kindern – und ich möchte noch mal betonen: in Kindern! – in der pädiatrischen Indikation, wenn vergleichende Erwachsenendaten vorliegen, hier nicht einfach machen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schwenke. – Herr Professor Hamer, dann Herr Eheberg, dann Herr Kuhn noch mal dazu, weil er ja der Stein des Anstoßes für diese Diskussion war, dann Frau Teupen, Patientenvertretung. – Herr Professor Hamer, bitte.

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE): Nur ganz kurz zur SANAD-Studie, weil das, wenn wir noch mehr epileptologische Substanzen hier sehen werden, immer auch ein Meilenstein sein wird. Das ist in den Meilenstein-Studien, auch die SANAD-II-Studie. Wenn das Design der SANAD-II-Studie sozusagen von Authorities akzeptiert werden würde, wäre vieles einfacher. Aber leider wird es nicht akzeptiert. Das ist eine Open-Label-Studie, die randomisiert ist, die bestimmte Dosierungen nur als Rahmen vorgibt, die eine individuelle Behandlung vorgibt. Das wird eine für die Epileptologie ganz wichtige Studie sein, aber keine der Authorities – EMA, FDA usw. – hat diese Studiendesigns, die dort gemacht werden, ein Non-inferiority-Design zum Beispiel, bisher akzeptiert, sodass ich glaube, dass das Design der SANAD-Studie leider in diesem Rahmen, in dem wir jetzt diskutieren, auf keinen fruchtbaren Boden fallen würde.

Sozusagen daraus folgernd müssen wir schauen, dass wir den Zusatznutzen auf einen Boden stellen können, der eine klinische Relevanz hat. Er muss eine klinische Relevanz für die Therapeuten und die Betroffenen haben. Und da kann die SANAD-Studie uns zwar ein Stück weit in der Praxis helfen, aber offensichtlich noch nicht bei den Zulassungsbehörden, vor allem auch insofern – und das noch einmal dazu, welche Lehre man aus der SANAD-Studie vielleicht ziehen kann –, dass es noch gar nicht gelungen ist, eine Harmonisierung herbeizuführen. Ich weiß, wir hier sind nicht der Kreis, der das entscheiden kann. Aber wenn Sie gerade schon die Diskussion geführt haben, wie man Studienergebnisse von Erwachsenen in die Pädiatrie übertragen kann, so verweise ich darauf, dass es dazu unterschiedliche Auffassungen gibt. Wir haben auch aus der Gesellschaft heraus einen großen Appell, zu einer Harmonisierung zu gelangen, zu einer Harmonisierung der Endpunkte, einer Harmonisierung der Studiendesigns zu gelangen. Das würde meines Erachtens dann auch bei der initialen Planung solcher Zulassungsstudien oder solcher erweiterter Studien helfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hamer. Es sind ganz interessante Informationen, die ich auch noch nicht hatte, dass die SANAD-Studie von den

Regulatoren bislang jedenfalls kritisch gesehen wird. – Herr Eheberg noch mal dazu; Herr Kuhn hat zurückgezogen. Dann wäre Frau Teupen dran.

Herr Eheberg (Eisai): Ich wollte ebenfalls darauf hinweisen, dass es sich bei der SANAD-Studie eben nicht um eine Zulassungsstudie handelt. Wir reden über Zulassungsstudien; denn Perampanel ist zu dem Zeitpunkt für Kinder in dem Alter nicht zugelassen. Das ist eine Zulassungsstudie gewesen, bei der immer die EMA-Bestimmungen dafür greifen, was ich übertrage. Die SANAD-Studie ist eine Phase-IV-Studie, wenn ich das richtig sehe, also keine Zulassungsstudie. Das alles sind Medikamente, die bereits zugelassen sind. Das muss man an der Stelle auch berücksichtigen. Die Bestimmungen für pädiatrische Studien zur Zulassung gelten nur für die Zulassungsstudien, nicht für alle anderen Studien, die ich jemals in diesen Patienten machen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eheberg, für diesen Hinweis. – Frau Teupen, Patientenvertretung.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Ich wollte noch mal zurück zum Wirkstoff. Wir haben an die Experten auch noch mal die konkrete Frage: Wie sehen Sie den Stellenwert von Perampanel gerade aktuell in Ihrer Versorgung, und können Sie da die Effekte beschreiben? Wir haben jetzt keine Daten dazu. Der Hersteller sagte etwas von 50 Prozent Reduktion von Anfällen, 35 Prozent Anfallsfreiheit, falls ich das richtig mitgeschrieben habe. Vielleicht können Sie aus Ihrer Sicht noch mal sagen, wo Sie den Stellenwert von Perampanel sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Bast.

Herr PD Dr. Bast (DGfE): Da fühle ich mich als Pädiater angesprochen. Ich weiß nicht, ob Herr Hamer Kinder schwarz behandelt, aber ich muss es ja jeden Tag. – Also, ich sehe einen Stellenwert darin, dass man tatsächlich manchmal das Gefühl hat – und da reden wir aber über Gefühl –, dass man ein Schlüssel-Schloss-Medikament hat. Ich habe Patienten – wir sind jetzt bei fokalen Epilepsien –, die zunächst Zusatzbehandlungen haben, die unterschiedliche Substanzen, unterschiedliche Dosierungen hatten. Man hat das Gefühl, dass wir damit zwar ungefähr dieselbe Ansprechrate haben wie bei den anderen Medikamenten an so einem Zentrum. Die Ergebnisse, die wir sehen, sind ja immer viel schlechter als in den Studien generell. Das ist eine Auswahl von hochschwierigen Patienten, die wir hier haben. Aber wenn wir Effekte haben, dann haben wir sie richtig, also nicht ein bisschen weniger Anfälle, sondern relevant, nicht nur signifikant weniger, und dies oft schon bei niedrigen Dosierungen. Es ist die absolute Ausnahme, dass wir da auf 10, 12 mg hochgehen müssen, sondern wir behandeln oft mit 3, 4 mg, also Bruchteilen davon. Nun ist die Kinderzulassung ja ungefähr in diesem Rahmen; aber auch bei Jugendlichen geben wir zum Beispiel Bruchteile dessen, was wir könnten. Aufgrund dessen hat man als Behandler durchaus den Eindruck, dass ein Unterschied zu anderen Substanzen besteht.

Den Stellenwert von Perampanel bei den fokalen Epilepsien sehen wir darin, dass wir keine Wechselwirkungsprobleme haben; das ist bei unseren Kombinationstherapien, die wir in dieser Gruppe machen müssen, ein erheblicher Vorteil. Wir haben keine wirklich relevanten Schwierigkeiten bei Umstellungen der Behandlung. Wir haben diesen Effekt auf den Schlaf. Es gibt Patienteltern, gar nicht wenige, die sagen: Na ja, mit den Anfällen ist es vielleicht ein bisschen weniger, aber das Kind schläft; sie wollen dann in dieser Belastungssituation auch nicht mehr absetzen. Wir haben eben keine kognitiven Dinge. Sicherlich muss man das

Verhalten bei Kindern weiter kritisch angucken. Auch die Studie hat ja schon gezeigt, dass es durchaus Impulsivität oder Aggressivität gibt. Das kennen wir aber auch von anderen Substanzen, dass das im Kindesalter eine größere Rolle spielt; denken wir an Levetiracetam. Das ist sicherlich ein Punkt, den man als Behandler im Blick haben muss.

Von der organischen Seite haben wir ja schon die langjährige Erfahrung. Bei den Jugendlichen sehen wir keine wesentlichen Probleme. Ich musste noch nie – noch nie! – wegen organischer Störwirkung absetzen, sondern wenn, weil es nicht geholfen hat oder eben in einzelnen Fällen wegen des Verhaltens.

Bei den generalisierten Epilepsien halte ich den Stellenwert für größer. Sicherlich ist die Gruppe kleiner; das stimmt. Die generalisierten Epilepsien, die refraktär verlaufen, sind eine kleinere Gruppe; aber die Alternativen, die wir haben, sind keine guten. Wenn Sie einer Mutter vorschlagen, Topiramate als drittes Medikament zu geben, und wissen, dass 20 Prozent von Gedächtnis und Sprache her einbrechen, sodass also wirklich nichts mehr geht, dann sind das gar keine charmanten Aussichten. Da haben wir mit dem Perampanel als fünftem zugelassenem Medikament, wenn man mal von Phenobarbital und Primidon und so etwas absieht, was ja Körperverletzung ist, tatsächlich einen großen Stellenwert, glaube ich. Da haben wir tatsächlich auch kaum Alternativen, und wenn, dann als Off-Label-Use; es gibt ja einige Substanzen, die da auch wirken, aber nicht zugelassen sind. In-Label, glaube ich, hat das schon eine klare Bedeutung. Was die Verträglichkeit betrifft, gilt dasselbe wie für die Gruppe I, fokale Epilepsie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Bast. – Herr Hamer, Sie hatten zurückgezogen: Es ist alles gesagt, also jetzt unabhängig davon, ob Sie Kinder schwarz behandeln oder nicht.

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE): Entschuldigung, ich wollte das nicht unterstellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielleicht haben Sie ja heimlich mal einen Aufsatz gelesen.

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE): Ja, genau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es könnte rein theoretisch sein, dass Sie vom Hörensagen berichten.

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE): Sagen wir mal so: Wenn das Nachbarskind einen Anfall hat, dann wende ich mich nicht ab. Aber damit ist alles gesagt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Herzlichen Dank. – Frau Teupen, Frage beantwortet?

Frau Teupen: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Ich sehe keine mehr. – Nein, das ist nicht der Fall. Dann würde ich dem pU die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht noch mal zusammenzufassen, was im Verlauf der letzten 50 Minuten wichtig war. Wer macht das? – Herr Mehlig, bitte. – Man hört Sie nicht. – Ist kaputt. Dazu, woran das liegt, müssten wir auch mal eine Studie machen.

Herr PD Dr. Bast (DGfE): Manchmal liegt es am Kabel. Da ist noch mal ein extra Knopf, und wenn man da aus Versehen drankommt – – Jetzt hören wir Sie auch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Learning by doing. Jetzt haben wir doch schon mal wieder einen Mehrwert heute Mittag; das ist doch gut. – Bitte schön, Herr Mehlig.

Herr Mehlig (Eisai): Zu der Studie bei Stummschaltung kann ich jetzt nichts sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aus ethischen Gründen mache ich das jetzt nicht mit Randomisierung, sondern ich nehme Einzelfallbeispiele, und da sind Sie schon mal ganz vorne dabei. Aber heute Morgen hatten wir Ähnliches bei onkologischen Bewertungen, also kein Problem. – Bitte, Herr Mehlig.

Herr Mehlig (Eisai): Wir haben eine ganze Reihe von verschiedenen Aspekten thematisiert. Ich glaube, bei den methodischen Aspekten werden wir die Diskussion noch weiterführen, auch über die nächsten Jahre hinweg. Aber ich hoffe, es ist uns trotzdem gelungen, nicht nur viele, sondern die meisten Fragen zu adressieren und eine Einordnung für das Perampanel in dieser Runde zu finden.

Wir bitten Sie, die gute Wirksamkeit, die auch schon mehrfach betont wurde, insbesondere bei den gefährlichsten, den generalisierten tonisch-klonischen Anfällen zu berücksichtigen und auch die eben mit verschiedenen Instrumenten gemessene altersgemäße Entwicklung der Kinder bei Ihrer Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel zu berücksichtigen. – Ich bedanke mich sehr herzlich für die sehr lebhaft und sehr sachliche Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Mehlig, ganz herzlichen Dank an Sie alle, insbesondere an Herrn Dr. Bast und Herrn Professor Hamer, die uns als Kliniker hier Rede und Antwort gestanden und eben auch unsere Fragen beantwortet haben. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich in unserer Entscheidungsfindung berücksichtigen.

Damit können wir diese Anhörung schließen. Ich bedanke mich noch mal bei denjenigen, die uns jetzt verlassen. – Ich sage Herrn Professor Hamer: Passen Sie auf die Nachbarskinder auf. Wenn da was ist: Erste Hilfe leisten und dann den Kollegen anrufen.

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE): Genau! Das war mein Vorschlag.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): So machen wir das, damit wir hier dann auch in einem vernünftigen triagierten Verfahren vorgehen können. Damit ist die Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 14:24 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: 2019-B-090 Perampanel

Stand: Juni 2019

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Perampanel (2019-B-090)

Zur Behandlung der idiopathischen generalisierten Epilepsie (primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle)

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

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

Siehe Übersicht „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“

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beratungen

- 2017-B-264-z Perampanel (UA am 12.12.2017)
- 2015-B-016 Perampanel (Antwortschreiben)

Beschlüsse

- D-325 Perampanel (nAWG, Beschluss vom 17.05.2018)

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 Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Perampanel N03AX22 Fycompa® 2, 4, 6, 8, 10 und 12 mg Filmtabletten	Primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle: Zusatztherapie bei pädiatrischen Patienten im Alter von 7 bis 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie.
Valproinsäure N03AG01 z.B. Convulex® 300 und 500mg magensaftresisten te Kapsel	Zur Behandlung von: <ul style="list-style-type: none"> – Generalisierten Anfällen in Form von Absencen, myoklonischen Anfällen und tonisch-klonischen Anfällen, – fokalen und sekundär-generalisierten Anfällen- und zur Kombinationsbehandlung bei anderen Anfallsformen, z. B. fokalen Anfällen mit einfacher und komplexer Symptomatologie sowie fokalen Anfällen mit sekundärer Generalisation, wenn diese Anfallsformen auf die übliche antiepileptische Behandlung nicht ansprechen. <p><i>Hinweis:</i> Bei Kleinkindern sind valproinsäurehaltige Arzneimittel nur in Ausnahmefällen Mittel erster Wahl; Convulex sollte nur unter besonderer Vorsicht nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und möglichst als Monotherapie angewendet werden. Aus FI 4.2: Dosierungsempfehlungen für Kinder ab 3 Monaten.</p>
Lamotrigin N03AX09 z.B. Lamotrigin acis 25, 50, 100 und 200 mg Tabletten	Kinder und Jugendliche von 2 bis 12 Jahren <ul style="list-style-type: none"> – Zusatztherapie bei partiellen und generalisierten Anfällen einschließlich tonisch-klonischer Anfälle sowie bei Anfällen in Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom. – Monotherapie typischer Absencen.
Topiramamat N03AX11 z.B. Topamax® 25, 50, 100 und 200 mg Filmtabletten	Monotherapie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit fokalen Krampfanfällen mit oder ohne sekundär generalisierten Anfällen und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen . Zusatztherapie bei Kindern ab 2 Jahren , Jugendlichen und Erwachsenen mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung oder primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und zur Behandlung von Anfällen, die mit dem Lennox-Gastaut Syndrom assoziiert sind.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Clobazam N05BA09 Frisium®</p>	<p>Zusatztherapie bei Patienten mit epileptischen Anfällen, die mit einer Standardbehandlung – bestehend aus einem oder mehreren Antiepileptika – nicht anfallsfrei waren. (Aus FI 4.2: Dosierungsempfehlungen für Kinder ab 6 Jahren)</p>
<p>Clonazepam N03AE01 Rivotril® 0,5, 2 und 2,5 mg Tabletten</p>	<p>Als Zusatztherapie oder in Fällen von Nichtansprechen auf andere Arzneimittel zur Behandlung der meisten Formen der Epilepsie, insbesondere von Absencen, inklusive atypischen Absencen, Lennox-Gastaut-Syndrom sowie myoklonischen und atonischen Anfällen indiziert. Bei infantilen Krampfanfällen (inklusive des West-Syndroms) und tonisch-klonischen Anfällen ist Rivotril ausschließlich als Zusatztherapie oder bei Nichtansprechen auf andere Arzneimittel indiziert. (Aus FI 4.2: Dosierungsempfehlungen für Patienten ab 0 Monaten)</p>
<p>Carbamazepin N03AF01 z.B. Carbadura® 200, 300, 400 und 600 mg Retardtabletten</p>	<p>Epilepsie – generalisierte tonisch-klonische Anfälle – partielle Anfälle (Aus FI 4.2: Dosierungsempfehlungen für Kinder ab unter 1 Jahr)</p>
<p>Primidon N03AA03 z.B. Primidon Holsten 250 mg Tabletten</p>	<p>Partielle Anfälle mit und ohne Generalisation zu tonisch-klonischen Anfällen, primär generalisierende tonisch-klonische Anfälle, Absencen, myoklonische Anfälle des Jugendlichen. (Aus FI 4.2: Dosierungsempfehlungen für Kinder ab 6 Monaten)</p>
<p>Phenytoin N03AB02 z.B. Phenhydan®</p>	<p>Fokal eingeleitete generalisierende und generalisierte tonisch-klonische Anfälle (Grand mal) sowie einfache (z.B. Jackson Anfälle) und komplexe Partialanfälle (z.B. Temporallappenanfälle). Prophylaxe von Krampfanfällen, z.B. bei neurochirurgischen Eingriffen. Neurogene Schmerzzustände vom Typ des Tic-douloureux und andere zentrale oder periphere neurogene Schmerzzustände, wenn andere Therapiemaßnahmen nicht erfolgreich waren oder nicht durchführbar sind. (Aus FI 4.2: Dosierungsempfehlungen bereits für Kinder unter 6 Jahren)</p>
<p>Phenobarbital N03AA02 z.B. Phenobarbital-neuraxpharm 15 und 100 mg</p>	<p>– Verschiedene Formen der Epilepsie (Grand-mal, Impulsiv-Petit-mal) – Grand-mal-Schutz bei Petit-mal-Anfällen im Kindesalter (Aus FI 4.2: Dosierungsempfehlungen für Kinder und Erwachsene ohne Altersangaben)</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Tabletten

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen, Stand Mai 2019.

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2019-B-090 (Perampanel)

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 28. Mai 2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews	6
3.3 Systematische Reviews.....	9
3.4 Leitlinien.....	15
3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	18
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	19
Referenzen	21

Abkürzungsverzeichnis

AED	anti-epileptic drugs
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IGE	idiopathic generalised epilepsy
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PGTCS	primary generalised tonic clonic seizures
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle: Zusatztherapie bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation tonisch-klonische Anfälle/Epilepsie durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 22.05.2019 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, 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 94 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 5 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

Zur Fragestellung konnten keine relevanten G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte identifiziert werden.

3.2 Cochrane Reviews

Bresnahan R et al., 2019 [1].

New, published in Issue 3, 2019.

Brivaracetam add-on therapy for drug-resistant epilepsy

Fragestellung

To evaluate the efficacy and tolerability of brivaracetam when used as add-on treatment for people with drug-resistant epilepsy.

Methodik

Population:

- People of any age with drug-resistant focal-onset seizures (simple focal, complex focal, or secondary generalised tonic-clonic seizures) or generalised-onset seizures.

Intervention:

- brivaracetam in addition to an existing antiepileptic drug regimen

Komparator:

- matched placebo or active comparator in addition to an existing antiepileptic drug regimen

Endpunkte:

- 50% or greater reduction in seizure frequency (responder rate)
- Seizure freedom, Treatment withdrawal, Adverse events, Drug interactions

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Register of Studies (CRS Web); Medline (Ovid) 1946 to 8 October 2018; ClinicalTrials.gov; World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB-tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- six studies that included a total of 2 411 participants

Charakteristika der Population:

- aged 16 to 80
- most participants had focal epilepsy (i.e. epilepsy that originates in one area of the brain)

Qualität der Studien:

- evidence was of moderate quality
- Evidence regarding the tolerability of brivaracetam, for example, the number of people who withdrew from these studies and the number of people who experienced side effects,

however, was of low quality. This means that we cannot be sure that trial findings are completely accurate, and that more research is needed to fully investigate the tolerability of brivaracetam.

Studienergebnisse:

- with brivaracetam in addition to normal antiepileptic medication a 50% or greater reduction in the frequency of seizures is almost twice as likely
- nearly six times more likely to achieve freedom from all seizures
- more likely to withdraw from studies due to side effects, but not actually more likely to experience side effects

Anmerkung/Fazit der Autoren

... we can be fairly certain that study findings showing that brivaracetam is effective in reducing the frequency of seizures in drug-resistant epilepsy are accurate. Evidence regarding the tolerability of brivaracetam, for example, the number of people who withdrew from these studies and the number of people who experienced side effects, however, was of low quality. This means that we cannot be sure that trial findings are completely accurate, and that more research is needed to fully investigate the tolerability of brivaracetam. All study participants were adults, and most had focal epilepsy. As a result, the review cannot inform us about how effective brivaracetam is in children or in individuals with other types of epilepsy, for example, generalised epilepsy, which is epilepsy that involves the whole brain.

Kommentare zum Review

- *Direkte Aussagen zu Kindern und allgemein Menschen mit primär generalisierten Anfällen nicht möglich.*

Song L et al., 2018 [5].

New, published in Issue 5, 2018

Clonazepam add-on therapy for refractory epilepsy in adults and children

Fragestellung

To assess the efficacy and tolerability of clonazepam when used as an add-on therapy for adults and children with refractory focal onset or generalised onset epileptic seizures, when compared with placebo or another antiepileptic agent.

MethodikPopulation:

- children (< 16 years) or adults with drug-resistant generalised or focal onset epileptic seizures, people with eclampsia, mood disorders, schizophrenia, disorders with psychotic features, and alcohol-related disorders excluded

Intervention:

- clonazepam in addition to their regular antiepileptic drug therapy

Komparator:

- placebo or another antiepileptic agent in addition to their regular antiepileptic drug therapy

Endpunkte:

- 50% or greater reduction in seizure frequency
- total cessation of seizures
- treatment withdrawn during the course of the treatment period (due to adverse effects, lack of efficacy, or a combination of both)

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Epilepsy Group Specialized Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) via Cochrane Register of Studies Online (CRSO), MEDLINE (Ovid 1946 to 14 September 2017), ClinicalTrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB-tool

ErgebnisseAnzahl eingeschlossener Studien:

- No double-blind randomised controlled trials met the inclusion criteria.

Anmerkung/Fazit der Autoren

There is no evidence from double-blind randomised controlled trials for or against the use of clonazepam as an add-on therapy for adults and children with refractory focal or generalised onset epileptic seizures.

3.3 Systematische Reviews

Colleran N et al., 2017 [2].

Anti epileptic drug trials for patients with drug resistant idiopathic generalised epilepsy: A meta-analysis

Fragestellung

What is the impact of anti-epileptic drugs for all patients with drug resistant IGE?

Methodik

Population:

- patients with drug resistant Idiopathic generalised epilepsy (IGE)

Intervention:

- various anti-epileptic drugs (AED) treatments options

Komparator:

- with each other or placebo

Endpunkte:

- efficacy (reduction in seizures, seizure freedom) and tolerability (Adverse events)

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Cochrane Epilepsy Group Central Specialised Register, Cochrane Central Register of controlled Trials (CENTRAL), Embase and Lensus and Health Technology Assessment (HTA) database

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias assessment from the Review Manager

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 9 studies, 921 participants

Charakteristika der Population:

- Four of the trials included a total 106 children, <16 years of age [20]; 2–12 years of age [21]; <16 years of age [19] and (2–12 years of age) [24].

Referenzen aus dem Review

[19] Berkovic SF, et al. Placebo-controlled study of levetiracetam in idiopathic generalised epilepsy. *Neurology* 2007;69:1751–9.

[20] Biton V, et al. A randomized, placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic clonic seizures. *Neurology* 1999;52:1330–7.

[21] Biton V, et al. Double-blind, placebo-controlled study of lamotrigine in primary generalized tonic-clonic seizures. *Neurology* 2005;65:1737–43.

[24] Trevathan E, et al. Lamotrigine adjunctive therapy among children and adolescents with primary generalised tonic clonic seizures. *Pediatrics* 2008;118:e371–8.

- Berkovic et al. 2017: Randomised double blinded placebo controlled parallel group trial of **levetiracetam** in idiopathic generalised epilepsy
 - Participants: 164 adults and children 4 to 65 years of age, >20 kg, mean age 28,75 (17 of 164 patients <16 years old), on 1–2 other AED's
 - Outcomes: Primary outcome was percentage reduction in PGTCS frequency per week over the 24 week treatment period. Secondary outcome was percentage reduction in seizure days per week (all seizures) in terms of PGTCS frequency per week and seizure days per week from prospective baseline period defined as more than 50% reduction; percentage of seizure free patients (all seizures) during the evaluation and treatment periods. Adverse events.
- Bias
 - Allocation concealment (Selection bias): not stated - Unclear risk
 - Selective reporting (Reporting bias): High rate of placebo seizure freedom, perhaps due to lifestyle changes while enrolled in a clinical trial. - High risk
 - Other bias: No standardisation of IGE diagnosis between the different recruiting centres, patients with partial in addition to generalised seizures as part of an IgE syndrome were NOT excluded, short titration time 4 weeks, patient or carer entered data in a seizure diary which may be subjective. - High risk
- Biton et al. 1999: Randomised double blind parallel-group, placebo controlled multi centre trial of **topiramate** in PGTCS
 - Participants: 80 patients, 3–59 years of age, weighed more than 25kg's, who experienced PGTCS with or without other generalised seizure types. EEG findings consistent with generalised seizures. On 1–2 other AED's.
 - Interventions: Topiramate versus placebo
 - Outcomes: Percentage reduction in PGTC seizure rate during the double blind phase, % reduction in all generalised seizures in double blind phase, proportion of patients with 50% or more, 75% or more, 100% reduction in PGTCS and all generalised seizures and safety evaluations including adverse events.
- Bias
 - Allocation concealment (Selection bias): Not stated - Unclear risk
 - Other bias: Patient or carer entered data in a seizure diary which may be subjective - High risk
- Biton et al. 2005: Randomised, double blind, placebo controlled trial of **lamotrigine** in PGTC seizures.
 - Participants: 117 participants, aged 2–55 years of age with a diagnosis of epilepsy with PGTC seizures who were receiving one or two AED's at study entry.
 - Interventions: Lamotrigine versus placebo
 - Outcomes Percentage change in PGTCS frequency from baseline, percentage change in other generalised seizure types monthly. Median seizure counts, Proportion of people greater than 25% reduction, 50% reduction, 75% reduction or 100% reduction in frequencies of PGTCS and all generalised seizures. Withdrawal from study for any reason. Adverse effects.
- Bias

- Random sequence generation (Selection bias): Unclear just randomized 1:1 to receive either **LTG** or Placebo - Unclear risk
- Allocation concealment (Selection bias): not stated - Unclear risk
- Blinding of participants and personnel (Performance bias): not stated - Unclear risk
- Blinding of outcome assessment (Detection bias): not stated - Unclear risk
- Selective reporting (Reporting bias): 39/117 patients had no generalised discharges on routine EEG therefore not definite IGE and some had seizures not typical of IGE eg. tonic seizures. - High risk
- Other Bias: Patient or carer entered data in a seizure diary which may be subjective. Seizure counts of PGTC seizures not stated if 28/30 day month. Absence seizures were counted which can introduce bias as some may be missed and difficult to count – high risk
- Trevathan et al. 2006: Randomised, double blinded, parallel controlled clinical trial of **lamotrigine** adjunctive therapy among children and adolescents with Primary generalised tonic clonic seizures
 - Participants: 45 children and adolescents 2–20 years of age in total randomly assigned on 1–2 other AED's. Evidence of PGTC seizure on EEG, no historical or EEG evidence of partial seizures however patients with a normal interictal EEG were included if their clinical history was believed to be clinically consistent with PGTCS. On 1–2 current AED's
 - Interventions: Lamotrigine versus placebo
 - Outcomes Primary outcome was the median reduction in the frequency of PGTCS from baseline. The median percentage change from the baseline in the average monthly seizure frequency for other Generalised seizure types and the percentage of patients who had a reduction of >25%, >50%, >75% Or 100% in frequency of PGTCS and all other generalised seizures. Adverse events.
- Bias
 - Allocation concealment (Selection bias): Not stated – unclear risk
 - Blinding of participants and personnel (Performance bias): Double blinded. Otherwise nothing else stated – unclear risk
 - Blinding of outcome assessment (Detection bias): not stated – unclear risk
 - Selective reporting (Reporting bias): Risk of reporting bias as did not present data for all secondary efficacy endpoints ie. 50% reduction in seizure frequency Other bias High risk This is a post hoc analysis of the pediatric population and adolescent population from a larger RCT and as such has its limitations. It was estimated that 150 patients (adults and children >2 years of age) would need to be enrolled to randomly assign 104 patients required to satisfy the power calculations. This clinical trial was not specifically powered for this post subanalysis of the children and adolescents (2–20 years of age). High placebo response in the subgroup analysis is not likely to be because of small sample size as high placebo response was similar to overall clinical trial, atonic and tonic seizures and not likely in IGE. Of the 45 children randomly assigned, 74% had generalised spike, polyspike, and/or generalized spike and wave discharges on routine EEG, 26% had no clear EEG findings. Patients or legal guardians recorded seizures therefore subjective. – High risk

Qualität der Studien:

- Siehe Studienbeschreibung

Studienergebnisse:

- The first paediatric only data from a placebo controlled trial was reported [24]
 - did not present findings for **≥50% reduction in PGTC seizures** in children and adolescents which was one of their outcomes
 - report is a post hoc analysis of the paediatric population in a bigger trial, limitations as the trial was not powered for this subgroup analysis
 - percentage reduction of PGTC seizures among children who received lamotrigine was significant and not likely due to chance ($p = 0.044$)
- **adverse effects:** in two lamotrigine trials similar rates for dizziness, somnolence and nausea [21,22], in each was one withdrawal in the lamotrigine groups due to non serious rash
 - subgroup analysis of children: headache most common adverse event, no reports of rash

Anmerkung/Fazit der Autoren

This systematic review demonstrated efficacy of adjunctive anti-epileptic drugs with regard to 50% reduction and seizure freedom. Adverse events are identified in all of the studies in the drug treatment groups but are consistent with previous studies of these drugs. Additional adequately powered studies with long term follow up needs to be conducted to unequivocally establish the long term efficacy and tolerability of anti-epileptic drug's for patients with drug resistant idiopathic generalised epilepsy.

Kommentare zum Review

- *Suchzeitraum nicht identifiziert*
- *wenige oder keine Informationen aus den Subgruppen für Kinder vorhanden*
- *Conflicts of interest: None.*
- *Keine Angaben zur Finanzierung*

Cross HJ, 2015 [3].

BMJ Clinical Evidence reviews: Epilepsy (generalised seizures)

Fragestellung

What are the effects of additional treatments in people with drug-resistant epilepsy characterised by generalised seizures?

MethodikPopulation:

- people with drug-resistant epilepsy characterised by generalised seizures

Intervention:

- additional treatments

Komparator:

- k.A.

Endpunkte:

- seizure frequency, proportion of responders (response defined as at least 50% reduction in seizure frequency); quality of life; adverse effects

Recherche/Suchzeitraum:

- 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 in the the Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
- and Health Technology Assessment (HTA) database

Qualitätsbewertung der Studien:

- GRADE-Systematik (Ergebnis im Volltext abgebildet)

ErgebnisseAnzahl eingeschlossener Studien:

- four studies

Charakteristika der Population:

- siehe Studienergebnisse

Qualität der Studien:

- moderate-quality evidence

Studienergebnisse:

OPTION: ADDITION OF LAMOTRIGINE COMPARED WITH ADDING PLACEBO IN PEOPLE WITH DRUGRESISTANT EPILEPSY CHARACTERISED BY GENERALISED SEIZURES (Likely to be beneficial)

Seizure frequency

- Adding lamotrigine compared with adding placebo 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: Adding lamotrigine versus adding placebo:
 - one systematic review [21] of two RCTs: without pooling of data due to differences in study design between the two RCTs (one crossover RCT [23], one parallel RCT [24])
 - one subsequent RCT [22] comparing addition of lamotrigine with addition of placebo in people who had not responded to usual drug treatment

Referenzen aus Leitlinien

21. Tjia-Leong E, Leong K, Marson AG. Lamotrigine adjunctive therapy for refractory generalized tonic-clonic seizures. In: The Cochrane Library, Issue 4, 2014. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. Search date 2010.

- second RCT: parallel design, 121 people with primary generalised tonic clonic seizures, aged 2–55 years [mean age about 26 years], 53% men
 - compared adding lamotrigine (maximum 200–400 mg/day) with adding placebo to usual drug treatment (up to 2 drugs allowed)

24. Biton V, Sackellares JC, Vuong A, et al. Double-blind, placebo-controlled study of lamotrigine in primary generalized tonic-clonic seizures. *Neurology* 2005;65:1737–1743.

- included a dose-escalation phase (lamotrigine dose titrated to target dose over 7 weeks for people aged 12 years or more, or over 12 weeks for children aged 2–12 years, versus placebo), followed by a maintenance phase (target lamotrigine dose versus placebo for 12 weeks)
- proportion of people with a 50% or greater reduction in primary generalised tonic clonic seizures over both dose-escalation and maintenance phases: 64% with lamotrigine v 39% with placebo; $P < 0.05$; over maintenance phase only: 72% with lamotrigine v 49% with placebo; $P < 0.05$; absolute numbers not reported; intention-to-treat analysis
- high proportion of people (34/121 [28%]) did not complete the study (data on all randomised people who received at least one dose of study medication (117 people) in its intention-to-treat analysis included)

Anmerkung/Fazit der Autoren

Few RCTs have compared second-line drugs directly with each other. The RCTs did not report outcomes separately for adults and children. It was noted that rash was more prevalent with lamotrigine, and this risk is higher when the medication is added to sodium valproate; although, the risk can be minimised by a slow cautious introduction.

Some anti-epileptic drugs (AEDs) are associated with an increased risk for congenital malformations in the unborn child in women taking AEDs while pregnant. The risk appears low with lamotrigine monotherapy. There has also been increasing concern about the effects of valproate on longer term cognition and behaviour in children born to mothers taking valproate during pregnancy. However, lamotrigine does not appear to be implicated.

Kommentare zum Review

- *Competing interests: JHC is on the advisory board to Eisai, Vitaflo, Nutricia, and Viropharma, for which remuneration is made to the Clinical Neurosciences department at UCL Institute of Child Health. JHC is also a speaker for Nutricia and Viropharma; remuneration is made to above-mentioned department at UCL.*

3.4 Leitlinien

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2012 [4].

Epilepsies: diagnosis and management

Fragestellung

16. What AED treatment should be used in adults and children?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: aktuelle Version ist Ergebnis der zweijährlichen Überprüfung (siehe „Surveillance report 2018 – Epilepsies: diagnosis and management (2012) NICE guideline CG137“)

Recherche/Suchzeitraum:

- for Cochrane reviews between 11 September 2013 and 19 December 2017
- relevant ongoing research, National Institute for Health Research (NIHR) signals, policy and guidance documents

LoE/GoR

- GRADE-Systematik

Sonstige methodische Hinweise

- Overall decision
 - After considering the guideline content, all the evidence and views of topic experts, the surveillance team recommend that NICE guideline CG137 on epilepsies: diagnosis and management requires a full update.
- 1.9.12 Pharmacological treatment of idiopathic generalised epilepsy (IGE)
- 1.9.14 Pharmacological treatment of epilepsy with generalised tonic–clonic (GTC) seizures only
 - Impact statements: This section of the guideline should be updated as safety concerns about sodium valproate in women have suggested the need to review the recommendations for sodium valproate and its place in the management of the epilepsies. New evidence identified that may change current recommendations.

Anmerkung: Alle Informationen zur Evidenzbasis sind in Anhängen der Leitlinie enthalten. Unklar bleibt der Extrapolationsprozess für die Empfehlungen für Kinder.

1.9.12 Pharmacological treatment of idiopathic generalised epilepsy (IGE)

First-line treatment in children, young people and adults with IGE

Empfehlung 1.9.12.1 (Empfehlungsgrad: siehe Formulierung)

Offer sodium valproate as first-line treatment to children, young people and adults with newly diagnosed IGE, particularly if there is a photoparoxysmal response on EEG. Follow the MHRA safety advice on sodium valproate. [2018]

Empfehlung 1.9.12.2 (Empfehlungsgrad: siehe Formulierung)

Offer lamotrigine[15] if sodium valproate is unsuitable or not tolerated. Be aware that lamotrigine can exacerbate myoclonic seizures. If JME is suspected see recommendations 1.9.13.1 and 1.9.13.2. Follow the MHRA safety advice on sodium valproate

Empfehlung 1.9.12.3 (Empfehlungsgrad: siehe Formulierung)

Consider topiramate[15] but be aware that it has a less favourable side-effect profile than sodium valproate and lamotrigine. Follow the MHRA safety advice on sodium valproate. [2018]

Adjunctive treatment in children, young people and adults with IGE

Empfehlung 1.9.12.4 (Empfehlungsgrad: siehe Formulierung)

Offer lamotrigine[15], levetiracetam[15], sodium valproate or topiramate[15] as adjunctive treatment to children, young people and adults with IGE if first-line treatments (see recommendations 1.9.12.1, 1.9.12.2 and 1.9.12.3) are ineffective or not tolerated. Follow the MHRA safety advice on sodium valproate. [2018]

Empfehlung 1.9.12.5 (Empfehlungsgrad: siehe Formulierung)

If adjunctive treatment (see recommendation 1.9.12.4) is ineffective or not tolerated, discuss with, or refer to, a tertiary epilepsy specialist and consider clobazam[15], clonazepam or zonisamide[15]. [new 2012]

Empfehlung 1.9.12.6 (Empfehlungsgrad: siehe Formulierung)

Do not offer carbamazepine, gabapentin, oxcarbazepine, phenytoin, pregabalin, tiagabine or vigabatrin. [new 2012]

1.9.14 Pharmacological treatment of epilepsy with generalised tonic-clonic (GTC) seizures only

First-line treatment in children, young people and adults with epilepsy with GTC seizures only

Empfehlung 1.9.14.1 (Empfehlungsgrad: siehe Formulierung)

Offer lamotrigine or sodium valproate as first-line treatment to children, young people and adults with epilepsy with GTC seizures only. If they have suspected myoclonic seizures, or are suspected of having JME, offer sodium valproate first, unless it is unsuitable. Follow the MHRA safety advice on sodium valproate. [2018]

Empfehlung 1.9.14.2 (Empfehlungsgrad: siehe Formulierung)

Consider carbamazepine and oxcarbazepine[15] but be aware of the risk of exacerbating myoclonic or absence seizures. [new 2012]

Adjunctive treatment in children, young people and adults with epilepsy with GTC seizures only

Empfehlung 1.9.14.3 (Empfehlungsgrad: siehe Formulierung)

Offer clobazam[15], lamotrigine, levetiracetam, sodium valproate or topiramate as adjunctive treatment to children, young people and adults with epilepsy with GTC seizures only, if first-line treatments (see recommendations 1.9.14.1 and 1.9.14.2) are ineffective or not tolerated. Follow the MHRA safety advice on sodium valproate. [2018]

[15] Treatment with AEDs is associated with a small risk of suicidal thoughts and behaviour; available data suggest that the increased risk applies to all AEDs and may be seen as early as 1 week after starting treatment.

MHRA advice on valproate: In April 2018, we added warnings that valproate treatment must not be used in girls and women including in young girls below the age of puberty, unless alternative treatments are not suitable and unless the conditions of the pregnancy prevention programme are met. Valproate must not be used in pregnant women. See also the MHRA toolkit to ensure female patients are better informed about the risks of taking valproate during pregnancy. See update information for more details.

Referenzen aus Leitlinien

182 Guerreiro MM, Vigonius U, Pohlmann H et al. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Res.* 1997; 27(3):205-213.

3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

Zur Fragestellung konnten keine relevanten ergänzenden Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren identifiziert werden.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 5 of 12, May 2019)
am 06.05.2019**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Epilepsy, Generalized] this term only
2	MeSH descriptor: [Epilepsy, Tonic-Clonic] explode all trees
3	(epilep* OR seizure* OR convulsion*):ti,ab,kw
4	(grand NEXT mal):ti,ab,kw OR ("tonic-clonic" OR (tonic NEXT clonic) OR generalized):ti,ab,kw
5	#1 OR #2 OR (#3 AND #4)
6	#5 with Cochrane Library publication date from May 2014 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 06.05.2019

#	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 ((systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab]))

	OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab])))))
6	(#5) AND ("2014/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
8	(#7) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
9	(#8) NOT retracted publication[ptyp]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 06.05.2019

#	Suchfrage
1	Epilepsy, Generalized[mh:noexp]
2	Epilepsy, Tonic-Clonic[mh]
3	epilep*[tiab] OR seizure*[tiab] OR convulsion*[tiab]
4	„grand mal“[tiab] OR “tonic-clonic”[tiab] OR (tonic[tiab] AND clonic[tiab]) OR generalized[tiab]
5	#1 OR #2 OR (#3 AND #4)
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	(#6) AND ("2014/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
9	(#8) NOT retracted publication[ptyp]

Referenzen

1. **Bresnahan R, Panebianco M, Marson AG.** Brivaracetam add-on therapy for drug-resistant epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2019(3):CD011501. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011501.pub2>.
2. **Colleran N, O'Connor T, O'Brien JJ.** Anti epileptic drug trials for patients with drug resistant idiopathic generalised epilepsy: A meta-analysis. Seizure 2017;51:145-156.
3. **Cross JH.** Epilepsy (generalised seizures). BMJ Clin Evid 2015;2015.
4. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Epilepsies: diagnosis and management [online]. 04.2018. London (GBR): NICE; 2012. [Zugriff: 07.05.2019]. (Clinical guideline; Band 137). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/evidence/full-guideline-pdf-4840753069>.
5. **Song L, Liu F, Liu Y, Zhang R, Ji H, Jia Y.** Clonazepam add-on therapy for refractory epilepsy in adults and children. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2018(5):CD012253. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012253.pub2>.