

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Perampanel (Fycompa[®])

Eisai GmbH als örtlicher Vertreter des
Zulassungsinhabers Eisai Europe Limited

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 07.09.2012

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	25
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	26
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-A: Analyse der Gesamtpopulation der gepoolten pivotalen Perampanel Studien für die gepoolten, nachweislich wirksamen Tagesdosierungen (4mg bis 12mg)	13
Tabelle 1-B: Analyse der Lamotrigin-Subpopulation der gepoolten pivotalen Perampanel Studien für die gepoolten, nachweislich wirksamen Tagesdosierungen (4mg, bis 12mg)	15
Tabelle 1-C: Adjustierter indirekter Vergleich der gepoolten pivotalen Perampanel Studien für die gepoolten, nachweislich wirksamen Tagesdosierungen (4mg bis 12mg) vs. Lamotrigindosierung (300mg) der Studie P42-05	16

Tabelle 1-D: Erwartete Patientenzahl im ersten, zweiten und dritten Jahr nach Markteinführung und Anteil an der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (gemäß Abschnitt 3.2.3) 23

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AED	Antiepileptikum (engl. Antiepileptic Drug)
AEDs	Antiepileptika (engl. Antiepileptic Drugs)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
EMA	engl. European Medicines Agency
FDA	engl. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
KI	Konfidenzintervall
QOLIE-31-P	Patientengewichteter Fragebogen zur Messung der Lebensqualität bei Epilepsiepatienten (engl. Patient-weighted Quality of Life in Epilepsy Questionnaire)
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SUDEP	Unerwartete Todesfälle im Rahmen der Epilepsie (engl. Sudden unexpected death in epilepsy)
SUEs	Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse
UEs	Unerwünschte Ereignisse
ZNS	Zentralnervensystem

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

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

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Eisai GmbH
Anschrift:	Lyoner Straße 36 60528 Frankfurt/Main

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

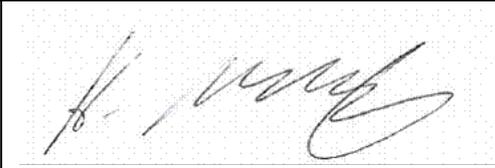
Name:	Hilmar Mehlig
Position:	Market Access Manager
Adresse:	Eisai GmbH Lyoner Straße 36 60528 Frankfurt/Main
Telefon:	Telefonnummer: 069-66 585 95 Mobil: 0160-355 69 53
Fax:	069-66 585 85
E-Mail:	hilmar_mehlig@eisai.net
Unterschrift:	

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Eisai Europe Limited
Anschrift:	Eisai Europe Limited European Knowledge Centre Mosquito Way Hatfield AL10 9SN Hertfordshire United Kingdom

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Perampanel
Markenname:	Fycompa®
ATC-Code:	N03AX22

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Perampanel ist ein oral aktiver, nicht-kompetitiver und hoch selektiver α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure (engl. α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid - AMPA)-Rezeptor-Antagonist für die Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie. Perampanel ist der erste Wirkstoff, der die glutamaterge Signalübertragung selektiv am AMPA-Rezeptor begrenzen und damit die Entstehung und Weiterleitung epileptiformer Aktivität unterdrücken kann. Perampanel ist damit der erste für die Epilepsietherapie zugelassene selektive, nicht-kompetitive AMPA-Rezeptor-Antagonist. Die anderen bislang in Deutschland zugelassenen Arzneimittel für die Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie ab 12 Jahren werden anderen Wirkprinzipien bzw. -mechanismen zugeordnet.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Fycompa® ist angezeigt als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.	23.07.2012	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.	Lamotrigin

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde in einem Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (Vorgangsnummer 2011-B-037) wie folgt festgelegt:

„Zweckmäßige Vergleichstherapie für das zu bewertende Arzneimittel Perampanel in dem angegebenen Anwendungsgebiet ist Lamotrigin. In den Fällen in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird stellt Topiramamat als Zusatztherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie dar“.

Der G-BA stellte zudem fest, „...ein Vergleich gegen Lamotrigin als Monotherapie sei aufgrund des geplanten Anwendungsgebiets für Perampanel als Zusatztherapie nicht zielführend“. Da nur in den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird, Topiramamat die zweckmäßige Vergleichstherapie wäre, ist ein Vergleich zu Topiramamat nicht zielführend und wird nicht durchgeführt.

In dem hier vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V folgt die Eisai GmbH der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Nutzen

Der Nachweis des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren, die eine Basistherapie von bis zu drei Antiepileptika (AEDs) in stabiler Dosierung erhalten (Gesamtpopulation der drei pivotalen Studien 304, 305 und 306), erfolgte in diesem Dossier anhand des Vergleichs von nachweislich wirksamen Dosierungen von Perampanel (4mg/Tag bis 12mg/Tag) vs. Plazebo. Dazu wurden die drei pivotalen Zulassungsstudien gepoolt. Die folgende Tabelle 1-A zeigt die Ergebnisse für die gepoolten Perampanel Dosierungen vs. Plazebo der pivotalen Zulassungsstudien als Relatives Risiko (RR) einschließlich dazugehöriges 95%-Konfidenzintervall (KI) und p-Wert (sofern berechnet) bzw. die mediane Differenz der Änderung der Anfallshäufigkeit als Hodges-Lehmann Schätzer einschließlich dazugehöriges 95%-KI.

Anhand der Ergebnisse der Endpunkte kann der Nutzen von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei individuell therapierten Epilepsiepatienten ab 12 Jahren auch in diesem Dossier geschlussfolgert werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-A: Analyse der Gesamtpopulation der gepoolten pivotalen Perampanel Studien für die gepoolten, nachweislich wirksamen Tagesdosierungen (4mg bis 12mg)

Endpunkt	Perampanel vs. Placebo ¹	
	RR (95%-KI)	p-Wert
Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))	1,76 (1,42; 2,17)	<0,0001
Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage (Doppelblind-Phase)*	-16,13 (-21,42; -10,91) [#]	<0,0001
Mediane und mittlere Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage (Doppelblind-Phase) *	-18,71 (-24,56; -12,74) [#]	<0,0001
Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage (Doppelblind-Phase)*	-30,83 (-41,59; -19,98) [#]	<0,0001
Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase)	3,82 (1,35; 10,82)	0,0047
QOLIE-31-P (Lebensqualität), bei Patienten mit einer Anfallsreduktion $\geq 50\%$ in den Kategorien: „Lebensqualität insgesamt“ „Sorge wegen der Anfälle“ „Gefühlszustand“ „Auswirkung des Medikamentes“	2,9% vs 1,7% 16,1% vs. 9,2% 2,5% vs. 1,4% 10,8% vs. 6,2%	<0,05
75% Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 75\%$ (Erhaltungs-Phase))	2,65 (1,78; 3,94)	<0,0001
Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))	1,66 (1,36; 2,02)	<0,0001
Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))	1,51 (1,22; 1,88)	<0,0001
Gesamtmortalität	0% vs. 0%	[§]
Unerwünschte Ereignisse gesamt	1,21 (1,12; 1,30)	[§]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt	1,19 (0,73; 1,94)	[§]
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	2,13 (1,34; 3,39)	[§]
Hautausschlag	1,55 (0,66; 3,61)	[§]
Schwindel	3,53 (2,58; 4,82)	[§]
Somnolenz	2,06 (1,42; 2,98)	[§]
Ataxie	4,2% vs. 0%	[§]
Übelkeit	1,29 (0,78; 2,14)	[§]
Erbrechen	0,96 (0,52; 1,78)	[§]
Kopfschmerzen	1,05 (0,76; 1,44)	[§]
Diplopie	2,06 (0,69; 6,13)	[§]
Verschwommensehen	2,15 (0,89; 5,19)	[§]
Stürze	1,75 (1,00; 3,08)	[§]
Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten	0,26 (0,02; 2,83)	[§]
Aggression	4,12 (0,95; 17,84)	[§]

RR: Relative Risiko; KI: Konfidenzintervall; *: Hodges-Lehmann Schätzer, negative Werte entsprechen einer Verbesserung; [#]: Median, [§]: keine Berechnung des p-Wertes aufgrund der Problematik des multiplen Testens (family-wise error rate (FWER)); ¹: Perampanel und Placebo jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

Zusatznutzen

Der Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren im Vergleich zu Lamotrigin als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren wurde über folgende zwei Ansätze erbracht:

1. Vergleich von Patienten, die Perampanel zusätzlich zu einer bestehenden Lamotrigintherapie mit mindestens einem weiteren Antiepileptikum (AED) erhalten, im Vergleich zu Patienten, die zu einer bestehenden Lamotrigintherapie und mindestens einem weiteren AED zusätzlich ein Placebo erhalten, so wie es seitens des G-BA im Beratungsgespräch am 08.05.2012 erläutert wurde (Analyse auf Grundlage der pivotalen Zulassungsstudien). Durch diesen Vergleich kann der Zusatznutzen nachgewiesen werden, der sich durch die Zugabe von Perampanel zu einer Basistherapie, die Lamotrigin und mindestens ein weiteres AED enthält, ergibt.
2. Bewertung des Zusatznutzens mittels adjustiertem indirektem Vergleich: Patienten, die Perampanel zusätzlich zu Lamotrigin und einem oder zwei weiteren AEDs erhalten, im Vergleich zu Patienten, die Lamotrigin zusätzlich zu bis zu drei AEDs erhalten (beide Gruppen werden über Placebo als gemeinsamen Komparator miteinander verglichen).

1. Direkter Vergleich

Die folgende Tabelle 1-B zeigt die Ergebnisse des ersten Ansatzes für die gepoolten Perampanel Dosierungen vs. Placebo der pivotalen Zulassungsstudien als RR einschließlich dazugehöriges 95%- KI und p-Wert (sofern berechnet) bzw. die mediane Differenz der Änderung der Anfallshäufigkeit als Hodges-Lehmann Schätzer einschließlich dazugehöriges 95%-KI.

Damit ergibt sich für Perampanel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lamotrigin als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen zum einen aufgrund der statistisch signifikanten und klinisch relevanten, konsistent nachgewiesenen deutlichen Reduktion der Anfallshäufigkeit, insbesondere auch bei schwereren Anfallsformen, wie komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen, und zum anderen einer Verbesserung der Lebensqualität, ohne dass die Verträglichkeit den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie schmälert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-B: Analyse der Lamotrigin-Subpopulation der gepoolten pivotalen Perampanel Studien für die gepoolten, nachweislich wirksamen Tagesdosierungen (4mg, bis 12mg)

Endpunkt	Perampanel vs. Plazebo ¹	
	RR (95%-KI)	p-Wert
Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))	2,18 (1,36; 3,49)	0,0004
Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage (Doppelblind-Phase)*	-16,30 (-25,30; -7,49) [#]	0,0005
Mediane und mittlere Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage (Doppelblind-Phase) *	-22,00 (-31,83; -11,96) [#]	<0,0001
Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage (Doppelblind-Phase)*	-30,63 (-52,65; -8,96) [#]	0,0017
Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase)	2,3% vs. 0%	0,1786
QOLIE-31-P (Lebensqualität), bei Patienten mit einer Anfallsreduktion $\geq 50\%$ in den Kategorien: „Lebensqualität insgesamt“ „Sorge wegen der Anfälle“ „Gefühlszustand“ „Auswirkung des Medikamentes“	2,8% vs. 1,3% 15,3% vs. 7,0% 2,4% vs. 1,1% 10,3% vs. 4,7%	<0,05
75% Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 75\%$ (Erhaltungs-Phase))	5,79 (1,83; 18,37)	0,0002
Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))	2,31 (1,47; 3,63)	<0,0001
Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))	1,80 (1,14; 2,85)	0,0053
Gesamtmortalität	0% vs. 0%	§
Unerwünschte Ereignisse gesamt	1,11 (0,97; 1,27)	§
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt	1,78 (0,51; 6,17)	§
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	3,55 (1,09; 11,56)	§
Hautausschlag	1,5% vs. 0%	§
Schwindel	3,37 (1,81; 6,28)	§
Somnolenz	2,89 (1,26; 6,63)	§
Ataxie	4,6% vs. 0%	§
Übelkeit	0,95 (0,40; 2,27)	§
Erbrechen	1,33 (0,44; 4,04)	§
Kopfschmerzen	1,22 (0,65; 2,28)	§
Diplopie	1,78 (0,20; 15,72)	§
Verschwommensehen	3,9% vs. 0%	§
Stürze	1,04 (0,41; 2,63)	§
Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten	0,44 (0,03; 7,04)	§
Aggression	0,89 (0,08; 9,70)	§

RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall; *Hodges-Lehmann Schätzer, negative Werte entsprechen einer Verbesserung; #: Median; §: keine Berechnung des p-Wertes aufgrund der Problematik des multiplen Testens (family-wise error rate (FWER)); ¹: Perampanel und Plazebo jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

2. Indirekter Vergleich

Die folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse des zweiten Ansatzes anhand des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher und des heterogenitätskorrigierten adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher für die gepoolten Perampanel Dosierungen der gepoolten post-hoc definierten Lamotrigin-Subpopulation vs. Lamotrigin in der 300mg Dosierung als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren (Lamotrigin Studie P42-05). Es werden das RR einschließlich dazugehöriges 95%- KI für den einzigen bestimmbar Endpunkt, Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) berichtet.

Tabelle 1-C: Adjustierter indirekter Vergleich der gepoolten pivotalen Perampanel Studien für die gepoolten, nachweislich wirksamen Tagesdosierungen (4mg bis 12mg) vs. Lamotrigindosierung (300mg) der Studie P42-05

Endpunkt	Perampanel vs. Lamotrigin	
	RR (95%-KI)	p-Wert
Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))	1,95 (0,83; 4,56)	n.a.
Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) - heterogenitätskorrigiert anhand der Plazeborate -	1,61 (0,69; 3,76)	n.a.

n.a.: nicht angewendet; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall

Hinsichtlich der Unterschiede in der Verträglichkeit erfolgte eine deskriptive Gegenüberstellung der Ergebnisse der Perampanelstudien und der Lamotrigin P42-05 Studie. Es konnte festgestellt werden, dass sich die Krankheitslast aufgrund der Unterschiede in den Charakteristika der Teilnehmer (Geschlecht und Anteil der Patienten mit drei AEDs zu Baseline) unterscheidet. Alle für die Lamotrigin P42-05 Studie berichteten unerwünschten Ereignisse (UEs) traten in den Perampanelstudien seltener auf: Die größten Unterschiede waren bei Diplopie (Perampanel: 1,5% vs. P42-05: 24%), Hautausschlag (Perampanel: 1,5% vs. P42-05: 11,3%), Erbrechen (Perampanel: 3,3% vs. P42-05: 11%) sowie Übelkeit (Perampanel: 5,8% vs. P42-05: 18%).

Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs untermauern die Ergebnisse der direkten Analyse hinsichtlich der klinisch relevanten Reduktion der Anfallshäufigkeit und der den Zusatznutzen nicht schmälern Verträglichkeit im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aus dem adjustierten indirekten Vergleich selbst können aber nur Nutzensaussagen mit geringerer Ergebnissicherheit abgeleitet werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die den Zusatznutzen belegenden Studien und Endpunkte sind wie folgt einzuschätzen:

Studienqualität:

Die vorliegenden Studien sind randomisierte doppelblinde Studien von hoher Qualität. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist jeweils gering.

Validität der herangezogenen Endpunkte:

Alle herangezogenen Endpunkte in den gewählten Operationalisierungen weisen jeweils nur geringes Verzerrungspotenzial auf und sind unmittelbar patientenrelevant. Die beiden primären Endpunkte (Responder Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs; Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage) wurden gemeinsam mit den Zulassungsbehörden Food and Drug Administration (FDA) und European Medicines Agency (EMA) abgestimmt.

Alle weiteren zur Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte sind ebenfalls patientenrelevant und validiert.

Evidenzklasse:

Alle Nachweise von Nutzen und Zusatznutzen beruhen auf Studien der höchsten Evidenzklasse (randomisierte kontrollierte doppelblinde Studien). Der Nachweis erfolgte auf der Basis des Beratungsgesprächs mit dem G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (s. Abschnitt 3.1).

Daher erfolgt der Vergleich von Perampanel mit der seitens des G-BA als „zweckmäßige Vergleichstherapie“ definierten Lamotrigin als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit und ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten im Alter von 12 Jahren und darüber für dieses Dossier in der „Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen: Epilepsiepatienten ab 12 Jahre, die eine Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung erhalten“ mittels Poolen der drei Einzelstudien.

Insgesamt konnte für den patientenrelevanten therapeutischen Effekt „Verbesserung des Gesundheitszustandes“ ein erheblicher Zusatznutzen für Perampanel als Zusatztherapie festgestellt werden, eindeutig belegt durch acht patientenrelevante Endpunkte zur Anfallshäufigkeit und Anfallsschwere.

Zudem liegt ein positiver Effekt hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der Auswertung der sieben Kategorien des epilepsiespezifischen Fragebogens QOLIE-31-P vor.

In der Zusammenschau von UEs, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) und UEs, die zum Studienabbruch führten, sowie einzeln betrachtete UEs ergibt sich, dass Perampanel als Zusatztherapie die Nebenwirkungslast gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht maßgeblich erhöht und als sehr verträglich angesehen werden können.

Die diesem postulierten Zusatznutzen zugrunde liegende Evidenz ist belastbar, da sie auf patientenrelevanten Endpunkten aus Studien der höchsten Evidenzklasse und mit niedrigem Verzerrungspotenzial beruht.

Damit ergibt sich für Perampanel als Zusatztherapie ein Zusatznutzen zum einen aufgrund der statistisch signifikanten und klinisch relevanten Reduktion der Anfallshäufigkeit - insbesondere der schwereren Anfälle (komplex-fokale Anfälle und sekundär generalisierte Anfälle) - und zum anderen einer Verbesserung der Lebensqualität, ohne dass die Verträglichkeit den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie schmälert.

Auf Grundlage dieser Einschätzung wird das Ausmaß des Zusatznutzens für Perampanel als Zusatztherapie bei Anfällen fokalen Ursprungs mit und ohne sekundäre Generalisierung als **erheblich** bewertet.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Perampanel (Fycompa®) ist gemäß zugelassener Fachinformation (Eisai Europe 2012) angezeigt als: “Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren“. Daraus ergeben sich als Zielpopulation alle Epilepsiepatienten mit fokalen Anfällen im Alter von 12 Jahren und darüber, bei denen eine Kombinationstherapie angezeigt ist. Dies sind in aller Regel die Patienten, bei denen ohne befriedigenden Erfolg mit mindestens zwei in Monotherapie verabreichten Antiepileptika (AEDs) angemessen und adäquat versucht wurde, Anfallsfreiheit oder zumindest eine relevante Reduktion der Anfallshäufigkeit zu erreichen. Diese Zielpopulation wird in den drei multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Phase-III Studien zur Feststellung der Wirksamkeit und Sicherheit von Perampanel als Zusatztherapie (in verschiedenen Dosierungen) abgebildet. In die Studien eingeschlossen wurden Patienten, die trotz des Einsatzes von zwei oder mehr AEDs innerhalb der letzten ca. zwei Jahre (Monotherapie oder Kombinationstherapie) zum jeweiligen Einschlussdatum einer Studie nicht anfallsfrei waren. Diese Patienten werden als bisher refraktär bzw. therapieresistent bezeichnet, da alle während der sechswöchigen Prärandomisierungs-Phase weiterhin mindestens fünf fokale Anfälle aufwiesen. Im Durchschnitt lag bei den Teilnehmern zum Zeitpunkt des Studieneintritts die Diagnose einer fokalen Epilepsie ca. 21 Jahre zurück.

Diese bisher refraktären Studienteilnehmer wurden mit einer für sie patientenindividuell festgelegten Basismedikation behandelt. Randomisiert zugeteilt wurden allen diesen patientenindividuell therapierten Teilnehmern der drei pivotalen Phase-III Studien unter Basismedikation entweder Perampanel in unterschiedlichen Dosierungen (2mg, 4mg, 8mg, 12mg) oder Plazebo (Studie E2007-G000-304, Studie E2007-G000-305, Studie E2007-G000-306). Die Verum- und Kontrollarme in den Phase-III Studien beinhalteten somit bisher refraktäre Patienten mit der für sie individuell festgelegten, optimierten Therapiewahl.

Analog zu den oben beschriebenen Patienten in den Perampanel Zulassungsstudien wird in der klinischen Praxis erst spät im Behandlungszyklus ein neues AED eingesetzt, d.h. nach weitgehender Ausschöpfung anderer medikamentöser Alternativen. Trotz der Zulassung als Zusatztherapie zur Behandlung fokaler Anfälle mit und ohne sekundäre Generalisierung bei

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Epilepsiepatienten ab 12 Jahren, wird daher auch Perampanel in der Praxis in den ersten Jahren nach Markteintritt nur spät in der Therapiekaskade zum Einsatz kommen. Dies zeigen auch die insgesamt langsame Marktdurchdringung und niedrigen Versorgungsanteile der zuletzt in Deutschland eingeführten AEDs.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Es stehen in Deutschland AEDs zur Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie ab 12 Jahren zur Verfügung, deren Wirksamkeit auf unterschiedlichen Wirkmechanismen beruht. Auch bei adäquater Dosierung der AEDs wird nur ein Teil der Patienten mit der ersten oder der zweiten Monotherapie, die bei fehlendem oder nicht ausreichendem Therapieerfolg eingesetzt wird, anfallsfrei. Wenn eine Monotherapie nicht zum gewünschten Erfolg führt, ist frühestens nach einer zweiten Monotherapie eine Kombinationstherapie angezeigt.

Brodie et al. zeigten in der in Abschnitt 3.2.1 beschriebenen Studie, dass ca. 40% der Patienten nach der zweiten Monotherapie nicht anfallsfrei waren. Der Annahme von Kwan und Brodie folgend gilt, dass, sofern auch durch das zweite AED keine Anfallsfreiheit erreicht werden kann, die Chancen auf Therapieerfolg beträchtlich sinken. Dennoch deutet weitere Literatur darauf hin, dass 10-20% der Patienten durch den Einsatz v.a. neuer AEDs und zuvor erfolglosen Therapieversuchen noch eine klinisch relevante Reduktion der Anfallshäufigkeit bzw. sogar Anfallsfreiheit erreichen können.

Es gibt somit einen oben beschriebenen Anteil an Patienten, die mit den bisher verfügbaren AEDs nicht ausreichend wirksam behandelt sind. Dies stellt für sich einen bedeutenden therapeutischen Bedarf dar.

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

Das National Clinical Guideline Centre (NCGC) weist in seiner aktuellen Leitlinie darauf hin, dass vollständige Anfallsfreiheit zwar Ziel einer antikonvulsiven Therapie ist, aber viel zu selten erreicht wird, weswegen eine möglichst optimale Kontrolle wiederkehrender Anfälle

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

angestrebt werden sollte. Dies entspricht auch der Empfehlung der EMA gemäß „Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders“: die Beurteilung der Wirksamkeit von AEDs sollte hauptsächlich auf der Erfassung des Auftretens von Anfällen und der Bestimmung der Anfallshäufigkeiten in den verschiedenen Studienarmen beruhen. Speziell bei der antiepileptischen Zusatztherapie sollte gemäß dieser Leitlinie der Beurteilungszeitraum zur Bestimmung der Anfallshäufigkeit im Vorfeld definiert werden, z.B. Anzahl Anfälle über vier Wochen. Dabei sollten zwei entscheidende Parameter im Studienprotokoll definiert werden, nämlich die Feststellung des Anteils von Patienten mit einer sog. Response bzw. Non-Response und die prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit. Response ist definiert als Rückgang der prozentualen Anfallshäufigkeit von üblicherweise mindestens 50%.

Es gibt ausreichend Evidenz, dass Häufigkeit und Schwere von Anfällen in erheblichem Maße Mortalität, Morbidität und Lebensqualität von Patienten beeinflussen. Epilepsiepatienten haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Verletzungs- und Erkrankungsrisiko (erhöhtes Risiko für (Auto-) Unfälle, Knochenbrüche, Kopfverletzungen und Verbrennungen, sowie eine höhere Mortalität, die direkt im Zusammenhang mit Anfällen steht (Unfalltode als unmittelbare Folge eines Anfalls; Unerwartete Todesfälle im Rahmen der Epilepsie (SUDEP)) oder indirekt mit Epilepsie oder Anfällen in Verbindung gebracht werden können (insbesondere Suizide).. Daraus ist zu folgern, dass AEDs in Zusatztherapie das Mortalitätsrisiko verringern können, indem sie die Anfallshäufigkeit reduzieren und dadurch Anfälle vermeiden. Dies geht mit der allgemeinen Forderung einher, dass generell die Vermeidung von vor allem schweren Anfällen zur Reduktion der Mortalität bei Patienten mit Epilepsie angestrebt werden muss.

Für alle Tagesdosierungen von Perampanel gepoolt betrachtet (4mg, 8mg und 12mg) sowie die gepoolten Tagesdosierungen (4mg bis 12mg) zeigte sich in den Zulassungstudien 304, 305 und 306 eine signifikante Erhöhung der Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) im Vergleich zu Patienten in der Placebo-Gruppe und damit eine klinisch relevante Anfallsreduktion, die sich insbesondere auch bei schweren Anfällen (komplex-fokale Anfälle und sekundär generalisierte Anfälle) zeigt (siehe Modul 4).

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

Es ist ein wichtiges Ziel der Neuentwicklung von AEDs neben der nachgewiesenen Wirksamkeit bei bisher therapierefraktären Patienten auch ein ausgewogenes und wenig

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

auffälliges Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu AEDs der ersten und zweiten Generation zu gewährleisten.

In der Zusammenschau von UEs, SUEs und UEs, die zum Studienabbruch führten, sowie einzeln betrachtete UEs ergibt sich, dass Perampanel als Zusatztherapie als sehr verträglich angesehen werden kann.

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.3)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.	70.992 (Aufgrund der starken Unsicherheit der verfügbaren Ergebnisse hier ebenfalls das 95%-KI [55.888; 84.586])

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])

Perampanel ist zugelassen für die Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren. Wie in Tabelle 3-2 beschrieben, ist die Behandlung mit Perampanel und der damit verbundene therapeutisch bedeutsame, als erheblich einzustufende Zusatznutzen rein rechnerisch für die genannte Anzahl der Patienten in der GKV relevant. Wie allerdings an anderer Stelle ausgeführt, wird Perampanel in der klinischen Praxis gemäß der deutschen Leitlinien folgend erst spät in der Abfolge möglicher AEDs als Zusatztherapie zu einer bestehenden Mono- oder Kombinationstherapie zum Einsatz kommen (vgl. Abschnitt 3.1). Generell ist in der heutigen Zeit das Verordnen von neuen AEDs mit Zulassung als Zusatztherapie im ambulanten Verordnungssetting zurückhaltend vorsichtig (vgl. Umsatz- und Absatzdaten in Abschnitt 3.3.6 der in der jüngeren Vergangenheit eingeführten neueren AEDs). Aufgrund dessen ist die angegebene Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Gesamtheit der GKV-Patienten in der Zielpopulation, vgl. Abschnitt 3.2.3 und Tabelle 3-1) für Perampanel eher als theoretische Rechengröße zu betrachten. Die Schätzung der erwarteten Versorgungsanteile von Perampanel ist unter 3.3.6, und in Tabelle 1-D wie folgt beschrieben.

Tabelle 1-D: Erwartete Patientenzahl im ersten, zweiten und dritten Jahr nach Markteinführung und Anteil an der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (gemäß Abschnitt 3.2.3)

		1. Jahr	2. Jahr	3. Jahr
Szenario 1: optimistischer Ansatz	Patientenzahl und Anteil an der Zielpopulation (Basisfall der Zielpopulation)	1600 (2,3%)	3763 (5,3%)	4312 (6,1%)
	Jahrestherapiekosten (GKV-Perspektive)	5.232.361,90 €	12.305.861,15 €	14.101.215,33 €
Szenario 2: konservativer Ansatz	Patientenzahl und Anteil an der Zielpopulation (Basisfall der Zielpopulation)	440 (0,6%)	1035 (1,5%)	1186 (1,7%)
	Jahrestherapiekosten (GKV-Perspektive)	1.438.899,52 €	3.384.684,11 €	3.878.488,26 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.	Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.	erheblich	70.992

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.	3.270,23 €	232.159.897,71 € (Untergrenze: 182.766.401,33 € Obergrenze: 276.615.352,55 € ¹)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

¹ Die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt wurden zunächst für den Basiswert der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation berechnet. Zusätzlich wurden die Unter- und Obergrenze der Jahrestherapiekosten GKV insgesamt anhand des in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Konfidenzintervalls ermittelt.

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
232.159.897,71 € (Untergrenze: 182.766.401,33 € Obergrenze: 276.615.352,55 € ¹)

¹ Die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt wurden zunächst für den Basiswert der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation berechnet. Zusätzlich wurden die Unter- und Obergrenze der Jahrestherapiekosten GKV insgesamt anhand des in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Konfidenzintervalls ermittelt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.	Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.	3.270,23 €	232.159.897,71 € (Untergrenze: 182.766.401,33 € Obergrenze: 276.615.352,55 €) ¹

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

¹ Die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt wurden zunächst für den Basiswert der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation berechnet. Zusätzlich wurden die Unter- und Obergrenze der Jahrestherapiekosten GKV insgesamt anhand des in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Konfidenzintervalls ermittelt.

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
232.159.897,71 € (Untergrenze: 182.766.401,33 € Obergrenze: 276.615.352,55 €) ¹

¹ Die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt wurden zunächst für den Basiswert der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation berechnet. Zusätzlich wurden die Unter- und Obergrenze der Jahrestherapiekosten GKV insgesamt anhand des in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Konfidenzintervalls ermittelt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren	Lamotrigin	Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.	291,71 €	20.708.934,34 € (Untergrenze: 16.302.976,70 € Obergrenze: 24.674.412,89 €) ¹

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

¹ Die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt wurden zunächst für den Basiswert der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation berechnet. Zusätzlich wurden die Unter- und Obergrenze der Jahrestherapiekosten GKV insgesamt anhand des in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Konfidenzintervalls ermittelt.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels. Die Fach- und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gebrauchsinformation von Perampanel enthält keine Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Es sind weder kurz- noch langfristige Überwachungsmaßnahmen angezeigt. Weiterhin bedarf es keiner speziellen Notfallmaßnahmen bzw. einer dafür erforderlichen Ausrüstung. Wechselwirkungen mit Lebensmitteln bestehen nicht.

Perampanel (Fycompa®) soll gemäß Fach- und Gebrauchsinformation angewendet werden, d. h. mit der zugelassenen Dosierung, sowie unter Berücksichtigung aller Gegenanzeigen, besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen, Neben- und Wechselwirkungen, wie sie in der Fachinformation dargestellt sind. Die Behandlung sollte durch einen Arzt veranlasst und überwacht werden, der mit der Behandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten und mit der Anwendung von Arzneimitteln gegen diese Erkrankung Erfahrung hat.

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

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

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

Folgende Gegenanzeigen sind zu berücksichtigen:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile

Daneben bestehen folgende besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zu:

- Suizidgedanken
- Erkrankungen des Nervensystems
- Orale Kontrazeptiva
- Behandlungsende
- Stürze
- Aggression
- Missbrauchspotential
- Gleichzeitige Anwendung von CYP 3A-induzierenden Antiepileptika
- Sonstige gleichzeitig angewendete (nicht zu den Antiepileptika gehörende) Cytochrom P450 Induktoren oder -Inhibitoren
- Monotherapie
- Fycompa enthält Lactose, deshalb sollten Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Wechselwirkungen mit folgenden Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen müssen berücksichtigt werden:

- Orale Kontrazeptiva
- Wechselwirkungen zwischen Fycompa und anderen Antiepileptika
- Einfluss von Perampanel auf CYP3A-Substrate
- Einfluss von Cytochrom P450-Induktoren auf die Pharmakokinetik von Perampanel
- Alkohol

Nebenwirkungen:

Mögliche Nebenwirkungen sind in der Fachinformation zu Perampanel (Fycompa®) tabellarisch aufgelistet.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

Ausführliche Informationen sind bitte der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation zu entnehmen. Die Fachinformation ist bei einer Behandlung mit Perampanel unbedingt zu beachten. Die für den Stand dieses Nutzendossiers (Stand: 07.09.2012) relevante Fachinformation ist Modul 5 beigelegt.