

IQWiG-Berichte – Nr. 146

**Perampanel –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A12-12
Version: 1.0
Stand: 13.12.2012

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Perampanel – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

15.09.2012

Interne Auftragsnummer:

A12-12

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Rüdiger Mielke, Lehrstuhl für Neurowissenschaften & Rehabilitation der Universität zu Köln

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Daher geben einzelne Passagen und Schlussfolgerungen in der Dossierbewertung nicht notwendigerweise die Meinung des Beraters wieder.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Michael Köhler
- Ulrich Grouven
- Thomas Kaiser
- Stefan Lhachimi
- Frank Sandmann
- Volker Vervölgyi
- Siw Waffenschmidt

Schlagwörter: Perampanel, Epilepsien – Partielle, Nutzenbewertung

Keywords: Perampanel, Epilepsies – Partial, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis.....	viii
1 Hintergrund.....	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	3
2.2 Fragestellung	6
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	6
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	8
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....	9
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	10
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	10
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	11
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	11
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	18
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	18
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	18
2.7.2.3.2 Studienpool	20
2.7.2.4 Ergebnisse.....	21
2.7.2.5 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	21
2.7.2.5.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	21
2.7.2.5.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	22

2.7.2.6	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	22
2.7.2.6.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	22
2.7.2.6.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	23
2.7.2.6.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	23
2.7.2.6.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	23
3	Kosten der Therapie	24
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	24
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	24
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	24
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz.....	24
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	26
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	27
3.2.1	Behandlungsdauer	27
3.2.2	Verbrauch	27
3.2.3	Kosten.....	27
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	28
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	28
3.2.6	Versorgungsanteile	28
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	29
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	30
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	30
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	30
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	30
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	31
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	31
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	31
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	31
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	32

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	33
6 Literatur	36
Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	38

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
Tabelle 2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	31
Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	32

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Mögliche Vergleiche zu Perampanel anhand der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
Abbildung 2: Vorgehen des pU für direkten Vergleich Perampanel vs. Lamotrigin.....	12
Abbildung 3: Vorgehen des pU für den indirekten Vergleich Perampanel vs. Lamotrigin.....	14
Abbildung 4: Möglicher indirekter Vergleich von Perampanel und Lamotrigin, jeweils als Zusatztherapie	16
Abbildung 5: Möglicher indirekter Vergleich von Perampanel und Topiramamat, jeweils als Zusatztherapie	17

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkassen
DDD	Defined Daily Dose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomised Controlled Trial)
SGB	Sozialgesetzbuch
WiDO	Wissenschaftliches Institut der AOK

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Perampanel gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.09.2012 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung, pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Perampanel gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.09.2012 übermittelt.

Fragestellung

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel gemäß Zulassung wurde für folgende Indikation durchgeführt: Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- Lamotrigin
- In den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird, stellt Topiramamat als Zusatztherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Der pU schließt sich der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA an, jedoch mit der Einschränkung, dass Topiramamat als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Ableitung des Zusatznutzens von Perampanel nicht betrachtet wird. Dieses Vorgehen begründet der pU mit der Feststellung des G-BA aus dem Beratungsgespräch, „...ein Vergleich gegen Lamotrigin als Monotherapie sei aufgrund des geplanten Anwendungsgebietes für Perampanel als Zusatztherapie nicht zielführend“. Da Topiramamat nur in dem spezifischen Fall zweckmäßige Vergleichstherapie sein soll, in dem Lamotrigin als Monotherapie angewendet wird, sei ein Vergleich mit Topiramamat ebenfalls nicht zielführend.

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Die Zweckmäßigkeit von Topiramamat als Vergleichstherapie ist gegeben, wenn es als Zusatztherapie zu einer lamotriginhaltigen Basistherapie verabreicht wird, sofern auch Perampanel als Zusatztherapie zu einer lamotriginhaltigen Basistherapie gegeben wird.

Die Bewertung erfolgte somit ohne Einschränkung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen.

Ergebnisse

Der pU schließt keine direkt vergleichenden Studien mit Perampanel versus Lamotrigin ein. Alle zu Perampanel identifizierten randomisierten kontrollierten Studien (RCT) sind placebokontrolliert und allein nicht ausreichend für den Nachweis eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pU führt dennoch auf Basis dieser

Studien einen direkten Vergleich mit einer Teilpopulation von Patienten durch, die als Teil ihrer Basistherapie Lamotrigin erhalten haben. Dabei werden Patienten, die Perampanel zusätzlich zu einer Lamotrigin enthaltenden Basistherapie einnahmen, mit Patienten verglichen, die Placebo zusätzlich zu einer Lamotrigin enthaltenden Basistherapie erhalten haben. Die präsentierten Daten stellen einen Vergleich mit Placebo dar und sind nicht geeignet, die Fragestellung der Nutzenbewertung zu beantworten.

Der pU führt weiterhin einen adjustierten indirekten Vergleich zwischen Perampanel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lamotrigin als Zusatztherapie durch. Als Brückenkomparator wählt der pU Placebo. Für Perampanel schließt er wiederum jene Teilpopulation von Patienten aus den 3 placebokontrollierten Zulassungsstudien ein, die Perampanel oder Placebo zusätzlich zu einer Lamotrigin enthaltenden Basistherapie erhielten. Für Lamotrigin schließt der pU 2 placebokontrollierte randomisierte Studien ein, in denen Lamotrigin oder Placebo zusätzlich zu einer Basistherapie gegeben wurde. Auch der indirekte Vergleich ist nicht zur Beantwortung der Fragestellung geeignet. Zum einen handelt es sich nicht um einen laut Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie geforderten Vergleich von Perampanel und Lamotrigin, jeweils als Zusatztherapie zu einer Basistherapie. Vielmehr wird hier die Kombination aus Perampanel und Lamotrigin mit Lamotrigin, jeweils als Zusatztherapie zu einer Basistherapie aus antiepileptischen Medikamenten verglichen. Weiter ist zu beachten, dass in den Studien zu Perampanel die Patienten in der Placebogruppe als Teil ihrer Basistherapie Lamotrigin erhielten, was in den Placebogruppen der Studien zu Lamotrigin nicht der Fall war. Somit ist auch die Ähnlichkeit des Brückenkomparators infrage zu stellen.

Die vom pU vorgelegten Daten sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lamotrigin als Zusatztherapie nicht relevant.

Einen Vergleich von Perampanel und Topiramamat führt der pU nicht durch. Er führt zwar eine entsprechende Suche nach Studien zu Topiramamat durch und präsentiert Ergebnisse zu 2 placebokontrollierten Studien zu Topiramamat, schließt diese jedoch nicht in einen indirekten Vergleich mit Perampanel ein.

Für die Fragestellung der Nutzenbewertung liegen im Dossier zusammenfassend keine relevanten Daten vor, weder für einen direkten Vergleich noch für einen indirekten Vergleich mit Lamotrigin oder Topiramamat. Damit ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Perampanel gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Perampanel wie folgt bewertet:

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Perampanel im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Demzufolge gibt es keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel gemäß Zulassung [3] wurde für folgende Indikation durchgeführt: Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- Lamotrigin
- In den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird, stellt Topiramamat als Zusatztherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Der pU schließt sich der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA an, jedoch mit der Einschränkung, dass Topiramamat als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Ableitung des Zusatznutzens von Perampanel nicht betrachtet wird. Dieses Vorgehen begründet der pU mit der Feststellung des G-BA aus dem Beratungsgespräch, „... ein Vergleich gegen Lamotrigin als Monotherapie sei aufgrund des geplanten Anwendungsgebietes für Perampanel als Zusatztherapie nicht zielführend“ (siehe Dossier Modul 3, Abschnitt 3.1). Da Topiramamat nur in dem spezifischen Fall zweckmäßige Vergleichstherapie sein soll, in dem Lamotrigin als Monotherapie angewendet wird, sei ein Vergleich mit Topiramamat ebenfalls nicht zielführend.

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Die Zweckmäßigkeit von Topiramamat als Vergleichstherapie ist gegeben, wenn es als Zusatztherapie zu einer lamotriginhaltigen Basistherapie verabreicht wird, sofern auch Perampanel als Zusatztherapie zu einer lamotriginhaltigen Basistherapie gegeben wird (siehe dazu Abschnitt 2.7.1 der vorliegenden Bewertung).

Die Bewertung erfolgte somit ohne Einschränkung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Festlegung des G-BA.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte.

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 sowie 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

- Bis zum 12.07.2012 abgeschlossene Studien des pU zu Perampanel (Studienliste des pU),
- Ergebnisse einer bibliografischen Literaturrecherche und einer Recherche in Studienregistern zu Perampanel (letzte Suche 20.06.2012 in bibliografischen Datenbanken bzw. 26.06.2012 in Studienregistern, Recherchen des pU),

- Ergebnisse einer bibliografischen Literaturrecherche und einer Recherche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Lamotrigin (letzte Suche 20.06.2012 in bibliografischen Datenbanken bzw. 26.06.2012 in Studienregistern, Recherchen des pU).

Aus den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung wurde für die vorliegende Fragestellung keine relevante direkt vergleichende Studie identifiziert. Auch die vom pU vorgelegten Daten für einen indirekten Vergleich von Perampanel mit Lamotrigin sind nicht geeignet, die vorliegende Fragestellung zu beantworten. Dies ist wie folgt begründet:

Der pU legt keine direkt vergleichenden Studien von Perampanel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Der pU schließt dennoch Daten aus 3 placebokontrollierten randomisierten kontrollierten Studien (RCT) ein, in denen Perampanel als Zusatztherapie bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren mit fokalen Anfällen untersucht wurde. Aufgrund der Placebokontrolle sind die Studien allein nicht ausreichend für den Nachweis eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie [4-7]. Um auf Basis dieser Studien Aussagen zum Zusatznutzen von Perampanel im Vergleich zu Lamotrigin treffen zu können, zieht der pU Ergebnisse von Teilpopulationen dieser Studien heran. Diese setzen sich zusammen aus denjenigen Patienten, die in der Basistherapie bereits Lamotrigin plus mindestens ein weiteres Antiepileptikum erhielten. Dabei werden Patienten, die Perampanel zusätzlich zu einer Lamotrigin enthaltenden Basistherapie erhielten, mit Patienten verglichen, die Placebo zusätzlich zu einer Lamotrigin enthaltenden Basistherapie erhielten. Dieser Vergleich ist für die Bewertung eines Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lamotrigin ungeeignet, da er einem Vergleich von Perampanel versus Placebo entspricht (siehe Abschnitt 2.7.2.1). Im Übrigen stellt in dieser Situation (Lamotrigin ist Teil der Basistherapie) Topiramate die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Der pU führt weiterhin einen adjustierten indirekten Vergleich zwischen Perampanel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lamotrigin als Zusatztherapie durch. Als Brückenkompator wählt der pU Placebo (zusätzlich zu einer Basistherapie aus einem oder mehreren Antiepileptika). Für Perampanel schließt der pU wie schon für den direkten Vergleich jene Teilpopulation von Patienten aus den 3 placebokontrollierten Zulassungsstudien ein, die Perampanel oder Placebo zusätzlich zu einer Lamotrigin enthaltenden Basistherapie erhielten. Aufseiten von Lamotrigin schließt der pU 2 placebokontrollierte Studien ein. In diesen Studien werden Lamotrigin und Placebo, jeweils zusätzlich zu einer Basistherapie, bei Epilepsiepatienten mit fokalen Anfällen verglichen [8,9]. Auch dieser indirekte Vergleich ist nicht geeignet, die Fragestellung der Nutzenbewertung zu beantworten (siehe auch Abschnitt 2.7.2.1). Zum einen gelten die gleichen Argumente wie für den oben beschriebenen direkten Vergleich. Der indirekte Vergleich untersucht nicht, wie gemäß Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gefordert, den Vergleich von Perampanel und Lamotrigin, jeweils als Zusatztherapie zu einer Basistherapie. Vielmehr wird hier die Kombination aus Perampanel und Lamotrigin mit Lamotrigin, jeweils als Zusatztherapie zu einer Basistherapie aus mindestens einem anderen Antiepileptikum, verglichen. Weiterhin gilt, dass für die

eingeschlossenen Patienten auf der Perampanelseite Topiramat die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt und nicht Lamotrigin. Darüber hinaus ist zu beachten, dass in den Studien zu Perampanel die Patienten in der Placebogruppe als Teil der Basistherapie Lamotrigin erhielten (siehe auch Modul 4, Abschnitt 4.2.5.6 des Dossiers), während das in den Placebogruppen der Studien zu Lamotrigin nicht der Fall war. Die Ähnlichkeit des gemeinsamen Komparators („Placebo“) ist deshalb infrage zu stellen.

Indirekte Vergleiche von Perampanel mit Topiramat wurden vom pU im Rahmen des Dossiers nicht durchgeführt. Obwohl der pU Topiramat als zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Festlegung des G-BA ablehnt (siehe Abschnitt 2.2), werden in Anhang 4-H, Abschnitt 4.3.2 des Dossiers jedoch Ergebnisse von zwei Studien zu Topiramat [10,11] präsentiert. Da diese Studien vom pU nicht für einen indirekten Vergleich genutzt werden und aus den von ihm vorgelegten Angaben nicht deutlich wird, ob oder wie viele der dort eingeschlossenen Patienten mit Lamotrigin in der Basistherapie behandelt wurden, können sie für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.

Insgesamt legt der pU keine Studiendaten vor, die für die Fragestellung der Nutzenbewertung relevant sind. Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde daher verzichtet.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1 sowie 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Fragestellung der Nutzenbewertung lagen keine relevanten Daten vor, weder für einen direkten Vergleich noch für einen indirekten Vergleich. Damit ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Perampanel gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Dies weicht vom Ergebnis des pU ab, der aus den von ihm vorgelegten Vergleichsdaten einen Zusatznutzen von Perampanel als Zusatztherapie ableitet.

Weitere Informationen zu den Ergebnissen zum Zusatznutzen befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.4 des Dossiers.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Perampanel gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen erheblichen Zusatznutzen von Perampanel als Zusatztherapie bei Anfällen fokalen Ursprungs mit und ohne sekundäre Generalisierung ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.5 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Entfällt, da der pU in seinem Dossier keine Studiendaten vorgelegt hat, aus denen sich ein Zusatznutzen von Perampanel gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ermitteln lässt.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

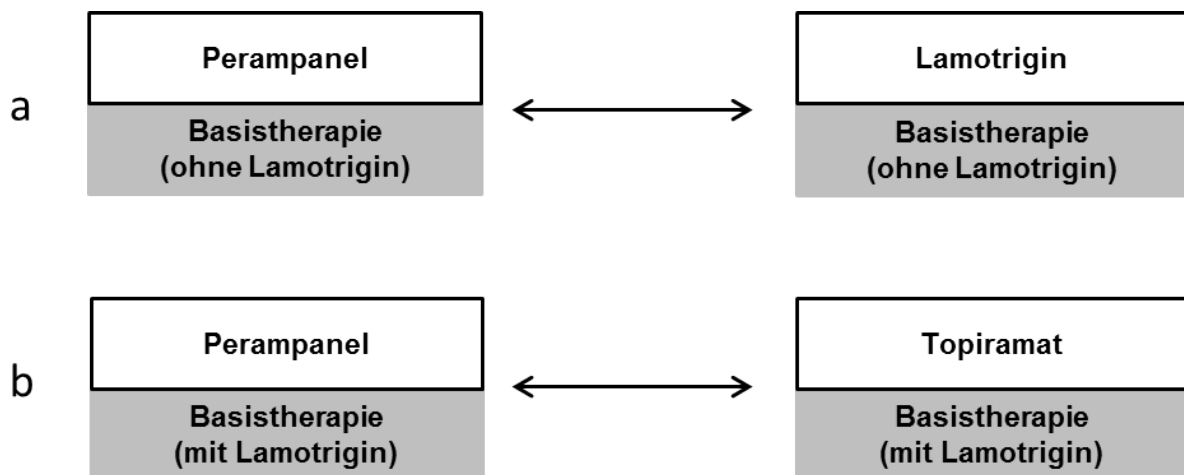
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt folgende zweckmäßige Vergleichstherapie:

„Als zweckmäßige Vergleichstherapie für den Wirkstoff Perampanel in dem angegebenen Anwendungsgebiet als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren wurde vom G-BA Lamotrigin bestimmt. In den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird, stellt Topiramamat als Zusatztherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie dar“ (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1 des Dossiers).

Demzufolge lassen sich zwei Situationen unterscheiden, in denen Perampanel als Zusatztherapie mit der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen werden kann. In Abbildung 1 sind die sich aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergebenden möglichen Vergleiche schematisch dargestellt. In der ersten Situation (a), in der Patienten eine antiepileptische Basistherapie ohne Verwendung von Lamotrigin erhalten, soll Perampanel als Zusatztherapie mit Lamotrigin als Zusatztherapie zu der bestehenden Basistherapie verglichen werden. Sollte jedoch Lamotrigin bereits Bestandteil der Basistherapie sein, so ist der Vergleich Perampanel als Zusatztherapie mit Topiramamat als Zusatztherapie zu einer lamotriginhaltigen Basistherapie durchzuführen (Situation b).



Weißer Kästen symbolisieren randomisiert zugewiesene Therapien, graue Kästen die zugrundeliegende Basistherapie; Doppelpfeile symbolisieren den Vergleich

Abbildung 1: Mögliche Vergleiche zu Perampanel anhand der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU schließt sich zunächst der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA an, macht in den Erläuterungen allerdings die Einschränkung, dass Topiramate als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Ableitung des Zusatznutzens von Perampanel nicht betrachtet wird.

Dieses Vorgehen begründet der pU mit der Feststellung des G-BA aus dem Beratungsgespräch, „... ein Vergleich gegen Lamotrigin als Monotherapie sei aufgrund des geplanten Anwendungsgebietes für Perampanel als Zusatztherapie nicht zielführend“ (siehe Dossier Modul 3, Abschnitt 3.1). Da Topiramate nur in dem spezifischen Fall zweckmäßige Vergleichstherapie sein soll, in dem Lamotrigin als Monotherapie angewendet wird, sei ein Vergleich mit Topiramate ebenfalls nicht zielführend. Somit schränkt der pU die zweckmäßige Vergleichstherapie auf Lamotrigin als Zusatztherapie ein. Dennoch führt der pU eine Recherche nach placebokontrollierten Studien zu Topiramate durch und stellt die aus seiner Sicht relevanten Studien einschließlich ihrer Charakteristika und Ergebnisse in Modul 4, Anhang 4-H des Dossiers dar, ohne jedoch eine konkrete Nutzenbewertung mittels eines indirekten Vergleiches durchzuführen.

Dieser Einschränkung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird nicht gefolgt. Zwar ist die Aussage des G-BA, Lamotrigin als Monotherapie sei als alleiniger Komparator nicht zielführend, aufgrund der Zulassung von Perampanel als Zusatztherapie gut begründet [3]. Daraus folgt jedoch nicht, dass ein Vergleich mit Topiramate ebenfalls nicht zielführend ist. Denn Topiramate ist in dem Fall, in dem Lamotrigin Bestandteil der Basistherapie ist, die zweckmäßige Vergleichstherapie. Ein Vergleich ist wie in Abbildung 1 (Situation b) dargestellt möglich.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Für die vorliegende Nutzenbewertung von Perampanel wird die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen (vgl. Abschnitt 2.2).

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU entspricht im Hinblick auf die Patientenpopulation und die Intervention der Zulassung von Perampanel. Untersucht wurden ausschließlich RCTs, sowohl für einen direkten als auch für einen indirekten Vergleich.

Hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie weicht der pU von der Festlegung des G-BA ab. Der pU berücksichtigt ausschließlich Lamotrigin als zweckmäßige Vergleichstherapie. Einen Vergleich von Perampanel mit Topiramate in Fällen, in denen Lamotrigin bei Behandlung mit Perampanel bereits Bestandteil der Basistherapie ist, hält der pU für nicht

zielführend und führt ihn deshalb nicht durch. Dem wird in der vorliegenden Bewertung nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.1).

Weiterhin beschreibt der pU an dieser Stelle kurz, auf welche Weise er den Zusatznutzen von Perampanel gegenüber Lamotrigin nachweisen will. Der pU wählt dazu einen zweigleisigen Ansatz, einerseits einen direkten Vergleich auf Basis einer Teilpopulation seiner placebo-kontrollierten Zulassungsstudien und andererseits einen indirekten Vergleich mit Placebo als Brückenkompator. Der pU erläutert sein Vorgehen detailliert in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2 und 4.3.2.1.2. Dies wird im Folgenden ausführlich kommentiert.

Direkter Vergleich von Perampanel und Lamotrigin auf Basis der Zulassungsstudien

Für den direkten Vergleich zieht der pU seine 3 pivotalen Zulassungsstudien E2007-G000-304, E2007-G000-305 und E2007-G000-306 [4-7] heran. In diesen RCTs wurde jeweils Perampanel als Zusatztherapie zu einer bestehenden Basistherapie aus 1 bis 3 Antiepileptika mit Placebo plus entsprechender Basistherapie bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren mit fokalen Anfällen verglichen. Bei ca. 30 % der Patienten in diesen Studien war Lamotrigin Bestandteil der Basistherapie. Die Studien als Ganzes führt der pU zum Nachweis des Nutzens an. Für den Nachweis des Zusatznutzens zieht der pU jeweils Teilpopulationen der Studien heran. Diese setzen sich zusammen aus denjenigen Patienten, die in der Basistherapie bereits Lamotrigin plus mindestens ein weiteres Antiepileptikum erhielten (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2 des Dossiers). Folglich werden Patienten, die Perampanel zusätzlich zu einer lamotriginhaltigen Basistherapie erhalten, mit Patienten verglichen, die Placebo zusätzlich zu einer lamotriginhaltigen Basistherapie erhalten. Die folgende Abbildung 2 soll das Vorgehen des pU veranschaulichen:

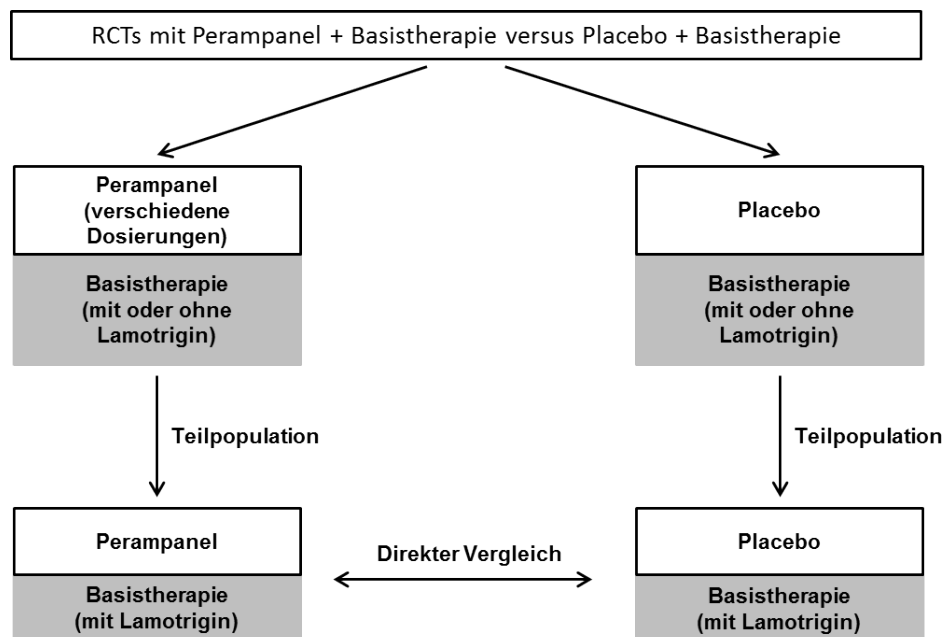


Abbildung 2: Vorgehen des pU für direkten Vergleich Perampanel vs. Lamotrigin

Da die Basistherapie (also auch die Therapie mit Lamotrigin) in beiden Behandlungsgruppen der untersuchten Teilpopulation identisch ist, unterscheiden sich die beiden Behandlungsgruppen also lediglich in der Behandlung mit Perampanel bzw. Placebo. In dem vom pU durchgeführten Vergleich der Teilpopulation handelt es sich somit immer noch um einen placebokontrollierten Vergleich. Ein beobachteter Effekt in einem solchen Vergleich wäre demnach auf einen Unterschied zwischen Perampanel und Placebo zurückzuführen und nicht auf einen Unterschied zwischen Perampanel und Lamotrigin. Für einen adäquaten direkten randomisierten Vergleich mit Lamotrigin als aktiver Kontrolle wäre es jedoch erforderlich, dass alle Patienten eine Basistherapie ohne Lamotrigin erhalten und randomisiert werden auf eine Zusatztherapie mit Perampanel bzw. Lamotrigin (siehe Situation a in Abbildung 1). Der vom pU vorgelegte und in Abbildung 2 dargestellte Vergleich ist daher nicht zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung geeignet. Darüber hinaus ist noch ein weiterer Aspekt relevant: Bei allen Patienten der vom pU selektierten Teilpopulation war Lamotrigin Teil der Basistherapie. Diese Population entspricht somit der in Abbildung 1 (Abschnitt 2.7.1) beschriebenen Situation b. Somit stellt für diese Patienten nicht Lamotrigin die zweckmäßige Vergleichstherapie dar, sondern Topiramate. Demnach wäre die vom pU selektierte Teilpopulation der Zulassungsstudien für einen indirekten Vergleich mit Topiramate prinzipiell geeignet gewesen.

Indirekter Vergleich von Perampanel und Lamotrigin

Neben dem direkten Vergleich auf Basis der Zulassungsstudien führt der pU einen adjustierten indirekten Vergleich zwischen Perampanel als Zusatztherapie und Lamotrigin als Zusatztherapie zu einer bestehenden Basistherapie durch. Als gemeinsamer Brückenkompator dient nach Angaben des pU Placebo (ebenfalls zusätzlich zu einer Basistherapie). Für die Perampanelseite des indirekten Vergleiches schließt der pU, wie schon für den direkten Vergleich, ausschließlich jene Teilpopulation von Patienten aus den 3 Zulassungsstudien ein, die in der Basistherapie Lamotrigin plus mindestens ein weiteres Antiepileptikum erhielten (siehe Modul 4, Abschnitte 4.2.1 und 4.2.5.6 des Dossiers). Aufseiten von Lamotrigin schließt der pU zwei placebokontrollierte Studien ein [8,9]. Für diese kann ausgeschlossen werden, dass Lamotrigin in der Basistherapie eingesetzt wurde, da Lamotrigin zum einen die zu untersuchende Therapie darstellt und zum anderen zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch nicht zugelassen war.

Das Vorgehen des pU wird in der folgenden Abbildung 3 schematisch veranschaulicht.

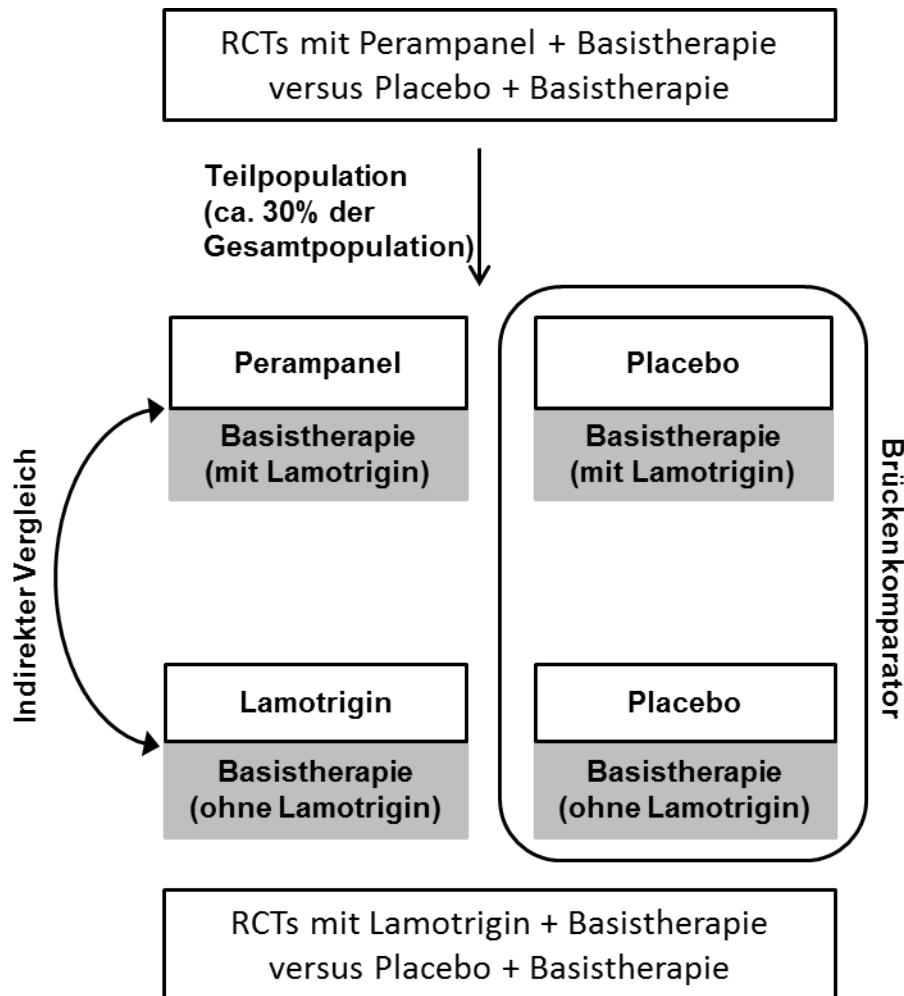


Abbildung 3: Vorgehen des pU für den indirekten Vergleich Perampanel vs. Lamotrigin

Auch dieser indirekte Vergleich ist nicht geeignet, die Fragestellung der Nutzenbewertung zu beantworten. Dafür sind folgende Gründe ausschlaggebend: Zum einen gelten die gleichen Argumente wie schon für den direkten Vergleich. In den indirekten Vergleich gehen aufseiten von Perampanel ausschließlich solche Patienten in die Analysen ein, die gleichzeitig auch Lamotrigin als Teil der Basistherapie erhalten hatten. Für diese Patienten ist nicht Lamotrigin, sondern Topiramat die zweckmäßige Vergleichstherapie. Aufgrund der Tatsache, dass in den Perampanelarmen der Studien zu Perampanel alle Patienten zusätzlich auch Lamotrigin erhalten hatten, handelt es sich bei dem indirekten Vergleich zum anderen nicht um einen Vergleich von Perampanel als Zusatztherapie und Lamotrigin als Zusatztherapie. Vielmehr wird hier die Kombination aus Perampanel und Lamotrigin mit Lamotrigin, jeweils als Zusatztherapie zu einer Basistherapie aus antiepileptischen Medikamenten, verglichen. Da davon ausgegangen werden muss, dass ein Behandlungseffekt von Lamotrigin in der Perampanelgruppe zum Tragen kommt, ist es mit diesem Vergleich nicht möglich, den Effekt von Perampanel als Zusatztherapie gegenüber Lamotrigin als Zusatztherapie abzuschätzen.

Als problematisch ist darüber hinaus die Verschiedenheit des gemeinsamen Komparators aus den Studien zu Perampanel bzw. aus denjenigen zu Lamotrigin zu sehen. Für die Placebogruppen der eingeschlossenen Lamotrigin-Studien [8,9] kann ausgeschlossen werden, dass Lamotrigin Teil der Basistherapie war. In den Placebogruppen der Zulassungsstudien zu Perampanel, die in den indirekten Vergleich eingegangen sind (vom pU gewählte Teilpopulationen), war Lamotrigin jedoch Bestandteil der Basistherapie. Aus diesem Grund ist fraglich, ob der vom pU gewählte Brückenkompator adäquat ist.

Zusammenfassend sind weder der direkte noch der indirekte Vergleich geeignet, die Fragestellung der Nutzenbewertung des Dossiers zu beantworten.

Grundsätzliche Eignung der vorgelegten Studien zu Perampanel für einen indirekten Vergleich mit Lamotrigin beziehungsweise Topiramat

Wie oben beschrieben, ist der indirekte Vergleich hauptsächlich aus folgendem Grund nicht zur Beantwortung der Fragestellung geeignet: Auf der Perampanelseite des indirekten Vergleichs wurden ausschließlich Patienten aus einer Teilpopulation der Zulassungsstudien eingeschlossen, nämlich diejenigen, bei denen Lamotrigin (also die zweckmäßige Vergleichstherapie) Teil der Basistherapie war. Vor diesem Hintergrund wurden die vom pU eingeschlossenen Studien zu Perampanel ergänzend auf ihre grundsätzliche Eignung für die Bewertung eines Zusatznutzens von Perampanel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie innerhalb eines indirekten Vergleiches überprüft. Dabei wurde insbesondere unter Berücksichtigung der untersuchten Populationen und Interventionen analysiert, inwieweit entsprechend auswertbare Patientendaten vorliegen, die einen adäquaten Vergleich zwischen Perampanel als Zusatztherapie mit Lamotrigin als Zusatztherapie ermöglichen würden.

Bei den 3 Studien zu Perampanel (E2007-G000-304, E2007-G000-305 und E2007-G000-306 [4-7]) handelt es sich um multizentrische randomisierte placebokontrollierte Parallelgruppenstudien. Die Studiendauer betrug jeweils 19 Wochen. In alle drei Studien wurden Patienten ab 12 Jahren mit diagnostizierter Epilepsie eingeschlossen, die trotz der Einnahme von bis zu 3 verschiedenen Antiepileptika in gleichbleibender Dosierung weiterhin an fokalen Anfällen litten. Die eingeschlossenen Patienten entsprechen daher vollständig dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Perampanel.

Perampanel wurde jeweils als Zusatztherapie zu einer Basistherapie von mindestens 1 bis maximal 3 verschiedenen Antiepileptika in festen Dosierungen eingenommen. Folglich war die Einnahme von Lamotrigin allein oder als Bestandteil einer Kombinationstherapie in der Basistherapie der Studienintervention möglich.

Vorbehaltlich einer genauen Bewertung der in den Studien erhobenen Endpunkte und der zulassungskonformen Verabreichung von Perampanel (z. B. hinsichtlich Dosierung) sind die Studien zu Perampanel hinsichtlich der untersuchten Populationen und hinsichtlich der verabreichten Therapien geeignet für einen indirekten Vergleich mit Lamotrigin bzw.

Topiramate. Je nach zweckmäßiger Vergleichstherapie (Lamotrigin oder Topiramate) sind allerdings Teilpopulationen dieser Studien zu bilden.

Für den indirekten Vergleich mit Lamotrigin ist diejenige Teilpopulation der Studien 304, 305 und 306 relevant, bei denen Lamotrigin nicht Teil der Basistherapie war. Diese Teilpopulation umfasst ca. 70 % der Patienten der gepoolten ITT-Populationen der Studien 304, 305 und 306, die eine therapeutisch wirksame Dosierung von Perampanel erhalten haben. Aufseiten von Lamotrigin wären Studien heranzuziehen, in denen Lamotrigin mit Placebo verglichen wird, jeweils als Zusatztherapie zu einer Basistherapie mit anderen Antiepileptika (ohne Lamotrigin).

Der resultierende indirekte Vergleich ist in Abbildung 4 schematisch dargestellt.

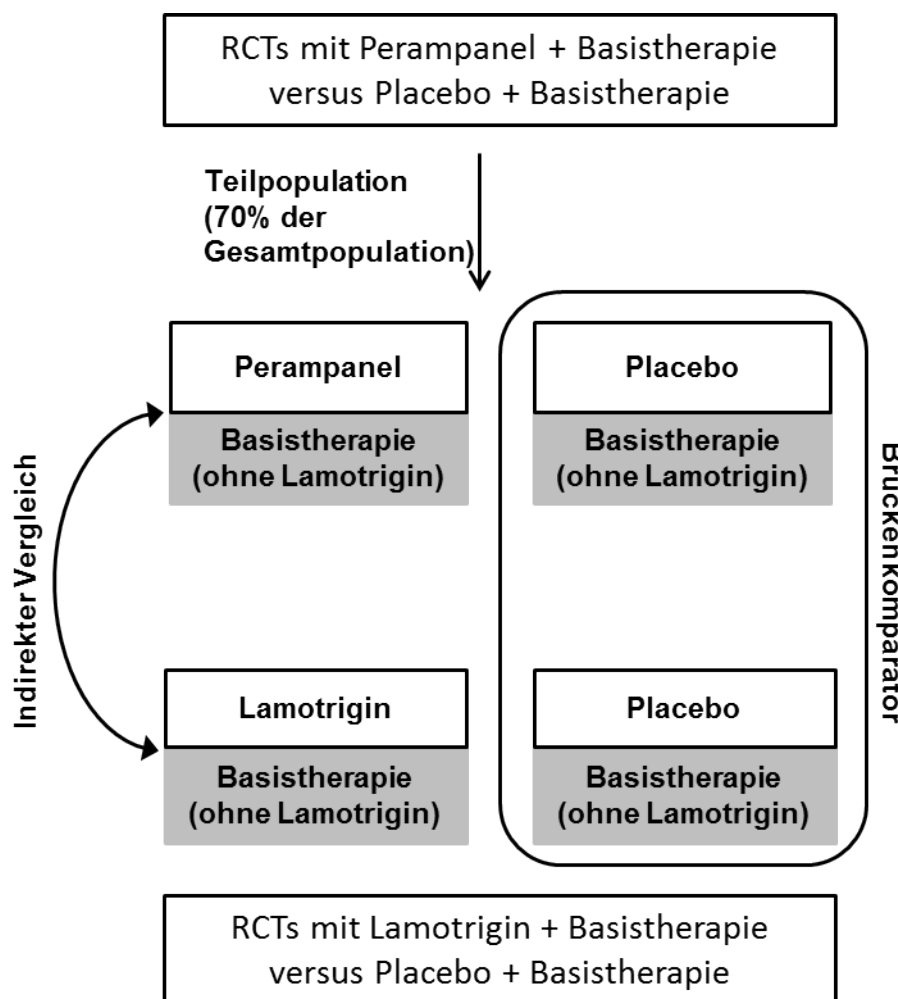


Abbildung 4: Möglicher indirekter Vergleich von Perampanel und Lamotrigin, jeweils als Zusatztherapie

In einer Situation, in der Lamotrigin Teil der Basistherapie ist, stellt gemäß Festlegung des G-BA Topiramate die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Für einen indirekten Vergleich mit Topiramate ist die Teilpopulation der Patienten aus den Studien 304, 305 und 306 relevant, bei

denen Lamotrigin Teil der Basistherapie war oder bei denen Lamotrigin die alleinige Basistherapie darstellt und bei denen Topiramat gleichzeitig nicht Teil der Basistherapie war. Wie viele Patienten diese Kriterien in den Studien erfüllen, ist anhand der vorliegenden Informationen nicht festzustellen. Aufseiten von Topiramat wären Studien heranzuziehen, in denen Topiramat mit Placebo verglichen wird, jeweils als Zusatztherapie zu einer lamotriginhaltigen Basistherapie. Der mögliche resultierende indirekte Vergleich mit Topiramat ist in Abbildung 5 schematisch dargestellt.

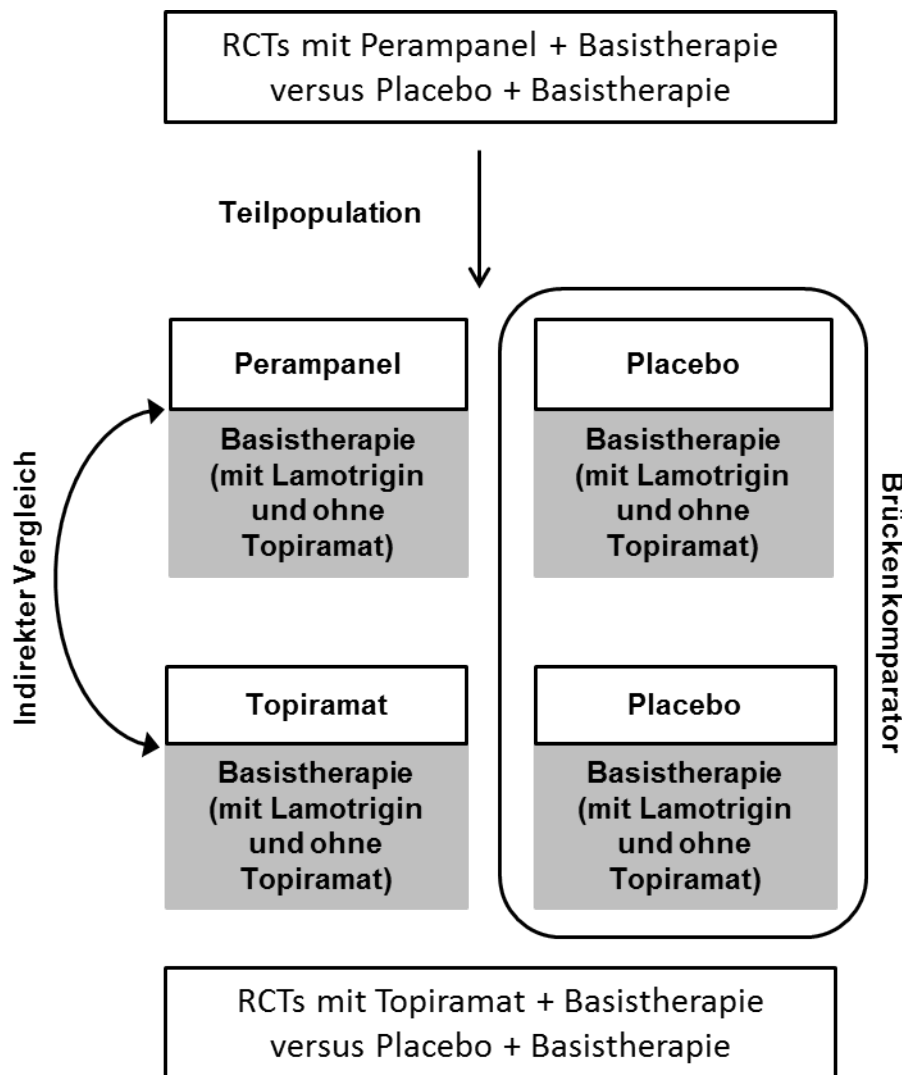


Abbildung 5: Möglicher indirekter Vergleich von Perampanel und Topiramat, jeweils als Zusatztherapie

Konsequenzen für die Nutzenbewertung

Insgesamt ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Die vom pU vorgelegten direkten und indirekten Vergleiche auf Basis der ausgewählten Vergleichsgruppen sind nicht geeignet, die Fragestellung zu beantworten. Demnach liegen keine relevanten Ergebnisse für die Nutzenbewertung vor.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine relevanten Daten vorliegen (siehe Abschnitte 2.7.2.1 und 2.7.2.3.2), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, Anhang 4-A bis 4-C) des Dossiers.

Studien zu Perampanel

Studienliste des pU

Der pU benennt 9 Studien, von denen er 3 pivotale Zulassungsstudien (E2007-G000-304, E2007-G000-305 und E2007-G000-306 [4-7]), in denen jeweils Perampanel plus Basistherapie mit Placebo plus Basistherapie verglichen wird, als relevant erachtet. Es ergibt sich aus den weiteren, vorgelegten Unterlagen kein Hinweis darauf, dass diese Studienliste unvollständig ist.

Bibliografische Literaturrecherche

Zur Identifizierung von relevanten Studien zu Perampanel war keine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da keine Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden.

Ungeachtet dessen hat der pU eine bibliografische Literaturrecherche zu Perampanel durchgeführt, mit der 1 Publikation zu einer in der Studienliste des pU bereits aufgeführten und vom pU eingeschlossenen Studie identifiziert wurde. Auf eine Überprüfung der nicht geforderten bibliografischen Literaturrecherche wurde verzichtet.

Studienregister

Die laut Dossiervorlagen geforderte Suche in Studienregistern (RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) wurde vom pU durchgeführt.

Aus der Prüfung der Suche in Studienregistern ergaben sich keine Mängel.

Zusammenfassung und Konsequenzen

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Studien zu indirekten Vergleichen

Da nach Angaben des pU keine direkt vergleichende Studie zu Perampanel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlag, wurde zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich durch den pU eine Recherche zu Lamotrigin durchgeführt.

Bibliografische Literaturrecherche

Aus der Prüfung der bibliografischen Literaturrecherche ergaben sich folgende Mängel:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. So wurden die Freitextbegriffe zur Beschreibung der Indikation nur im Titel gesucht (siehe z.B. Modul 4, S. 648, Suchzeile 2 der Suchstrategie MEDLINE (OVID)). Ein Hinweis auf die nicht ausreichende Sensitivität der Suchstrategien zeigt sich beispielsweise dadurch, dass von den ein- bzw. ausgeschlossenen in MEDLINE indexierten Referenzen nicht alle über die MEDLINE-Suchstrategie gefunden wurden.

Zudem wurden in den Suchstrategien zur Indikation zum Teil falsche Schlagwörter ausgewählt. Darüber hinaus wurde aber in den Datenbanken der Cochrane Library (Suchoberfläche OVID) das falsche Schlagwort zusätzlich noch in nicht ausreichender Sensitivität umgesetzt. Hier hätte das (falsche oder richtige) Schlagwort auf alle Untergruppen erweitert werden müssen. Bei Anwendung der Suchstrategie des pU wird das relevante Schlagwort „Epilepsies, Partial“ nicht abgesucht.

Studienregister

Die Suche in Studienregistern (RCTs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lamotrigin) wurde vom pU durchgeführt.

Aus der Prüfung der Suche in Studienregistern ergaben sich keine Mängel.

Zusammenfassung und Konsequenzen

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Aufgrund der oben beschriebenen Mängel der Informationsbeschaffung ist fraglich, ob mit ausreichender Sicherheit die für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert werden konnten. Auf eine Vollständigkeitsprüfung wurde dennoch aufgrund der bereits in

den vorhergehenden Abschnitten 2.3 und 2.7.2.1 dargelegten Mängel verzichtet, da auch im Falle der Existenz weiterer relevanter Studien mit der Methodik des pU die Fragestellung nicht beantwortet werden kann.

Weitere Recherchen

Da nach Angaben des pU keine direkt vergleichende Studie zu Perampanel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlag, wurde zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich durch den pU eine weitere Recherche zu Topiramamat im Anhang 4-H von Modul 4 vorgestellt.

Bibliografische Literaturrecherche

Die Prüfung der bibliografischen Literaturrecherche ergab die identischen Mängel, die bereits bei der Recherche zu Lamotrigin beschrieben wurden. Die dort beschriebenen Mängel beziehen sich ausschließlich auf den Indikationsblock, und dieser wurde auch bei der Suche zu Topiramamat genutzt.

Studienregister

Es wurde eine Suche in Studienregistern (RCTs zu Topiramamat) vom pU durchgeführt.

Aus der Prüfung der Suche in Studienregistern ergaben sich keine Mängel.

Zusammenfassung und Konsequenzen

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Aufgrund der oben beschriebenen Mängel der Informationsbeschaffung ist fraglich, ob mit ausreichender Sicherheit die für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert werden konnten. Da der pU, wie in Abschnitt 2.3 beschrieben, die Studien zu Topiramamat nicht für einen indirekten Vergleich mit Perampanel heranzieht, erfolgt keine Prüfung auf Vollständigkeit.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.1.2, 4.3.2.1.1, Anhang 4-D, 4-E) des Dossiers.

Direkter und indirekter Vergleich von Perampanel und Lamotrigin

Direkt vergleichende Studien zwischen Perampanel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen nicht vor. Dennoch führt der pU einen direkten Vergleich zum Zusatznutzen von Perampanel auf Basis placebokontrollierter RCTs sowie einen indirekten Vergleich durch.

In beiden Fällen wird kein geeigneter Vergleich durchgeführt, wie er in Abbildung 1 in Abschnitt 2.7.1 im Vergleich zu Lamotrigin dargestellt ist. Das gewählte Vorgehen ist daher nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Perampanel als Zusatztherapie gegenüber Lamotrigin

als Zusatztherapie nachzuweisen. Eine ausführliche Erläuterung zu diesem Aspekt findet sich in Abschnitt 2.7.2.1.

Randomisierte placebokontrollierte Studien zu Topiramat

Der pU präsentiert in Anhang 4-H, Abschnitt 4.3.2 des Dossiers Ergebnisse aus 2 RCTs mit Topiramat als Zusatztherapie bei Epilepsiepatienten von 18 bis 65 Jahren, die trotz der Einnahme von bis zu 2 verschiedenen Antiepileptika weiterhin an epileptischen Anfällen leiden (Privitera et al. 1996 [11], Faught et al. 1996 [10]). Ein indirekter Vergleich mit Perampanel wird jedoch im Dossier nicht vorgenommen. Demnach legt der pU keine Ergebnisse zum Vergleich von Perampanel und Topiramat aus einem indirekten Vergleich vor. Aus den Publikationen der Studien geht darüber hinaus nicht hervor, ob die eingeschlossenen Patienten eine Lamotrigin enthaltende Basistherapie erhalten hatten. Somit ist unklar, ob sie für einen indirekten Vergleich geeignet gewesen wären.

Konsequenzen für die Nutzenbewertung

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Der pU legt keine relevanten Ergebnisse für die Nutzenbewertung vor, weder für einen direkten noch für einen indirekten Vergleich von Perampanel und Lamotrigin noch für einen indirekten Vergleich von Perampanel und Topiramat. Folglich kann anhand des vorliegenden Dossiers kein Beleg für einen Zusatznutzen von Perampanel als Zusatztherapie gegenüber Lamotrigin als Zusatztherapie abgeleitet werden. Eine Bewertung der Endpunkte sowie der Ergebnisse entfällt daher.

2.7.2.4 Ergebnisse

Da keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, sind auch die Ausführungen des pU zu Studienergebnissen nicht relevant. Damit entfallen weitere Kommentare zu Studiendesign, Verzerrungspotenzialen, Population etc.

2.7.2.5 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.5.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise auf direkte und indirekte Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien. Die vorgelegten Daten sowohl in den direkten als auch den indirekten Vergleichen sind jedoch für eine Bewertung des Zusatznutzens nicht relevant (siehe Abschnitte 2.7.2.1 und 2.7.2.3.2).

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Da keine relevanten Daten zum Vergleich von Perampanel mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, sind die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise für die vorliegende Nutzenbewertung nicht zu verwerten.

2.7.2.5.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU führt für die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel folgende Kriterien an: die Ergebnisse der Analyse der Teilpopulation der Patienten, die eine Basistherapie unter Verwendung von Lamotrigin erhalten hatten, aus den Zulassungsstudien (siehe Abschnitt 2.7.2.1), die Konsistenz der Ergebnisse dieser Analysen, die Konsistenz der Ergebnisse dieser Analysen im Vergleich zu den Ergebnissen der jeweiligen Gesamtpopulationen dieser Studien sowie die Ergebnisse des indirekten Vergleichs. Diese Kriterien werden für jeden Endpunkt einzeln gegenübergestellt und ein Ausmaß des Zusatznutzens bestimmt. Insgesamt leitet der pU einen erheblichen Zusatznutzen ab. Eine explizite Gesamtaussage zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens macht der pU nicht, wenngleich er in Abschnitt 4.4.1 beansprucht, dass die vorgelegte Evidenz ausreicht, Belege auszusprechen.

Diese Einschätzung wird nicht geteilt, da aus den zuvor genannten Gründen keine Daten vorgelegt wurden, die zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung geeignet sind. Für nähere Ausführungen hierzu siehe Abschnitte 2.7.2.1 und 2.7.2.3.2.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Da keine relevanten Daten zur Beurteilung des Zusatznutzens von Perampanel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, sind die Angaben des pU zum Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nicht zu verwerten.

2.7.2.6 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.6.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage indirekter Vergleiche befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.5.1) des Dossiers.

Der pU begründet die Vorlage indirekter Vergleiche mit dem Fehlen von direkten Vergleichsstudien zwischen Perampanel und der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dem begegnet der pU einerseits mit einer Post-hoc-Analyse einer Teilpopulation der pivotalen Zulassungsstudien, andererseits mit einem indirekten Vergleich dieser Studien mit zwei RCTs zu Lamotrigin als Zusatztherapie, wobei Placebo den gemeinsamen Komparator darstellt. Der pU bewertet den methodischen Stellenwert der Post-hoc-Subgruppenanalyse höher als denjenigen des indirekten Vergleiches, da sich im indirekten Vergleich die jeweils untersuchten Populationen in den Studien zu Lamotrigin und zu Perampanel aufgrund des Alters der Studien zu Lamotrigin deutlich unterscheiden.

Die Argumentation des pU, dass das Fehlen direkter Vergleichsstudien zwischen Perampanel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie indirekte Vergleiche erforderlich macht, ist nachvollziehbar. Dennoch ist zu beachten, dass der vorgelegte indirekte Vergleich aus den zuvor genannten Gründen nicht geeignet ist, die Fragestellung der Nutzenbewertung zu beantworten (siehe Abschnitt 2.7.2.1).

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

2.7.2.6.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Perampanel herangezogen.

2.7.2.6.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.6.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung keine Ergebnisse zu Surrogatendpunkten.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU beschreibt die Erkrankung der Epilepsie (und insbesondere die Unterteilung der Krampfanfälle) in Anlehnung an die internationale Klassifikation von Anfällen und Epilepsien der *International League against Epilepsy* [12]. Als Zielpopulation benennt der pU alle Epilepsiepatienten mit fokalen Anfällen ab 12 Jahren, bei denen eine Kombinationstherapie angezeigt ist. Dies seien laut pU in aller Regel die Patienten, bei denen ohne befriedigenden Erfolg mit mindestens 2 (in Monotherapie verabreichten) Antiepileptika angemessen und adäquat versucht wurde, Anfallsfreiheit oder zumindest eine relevante Reduktion der Anfallshäufigkeit zu erreichen.

Die Angaben des pU zur Erkrankung der Epilepsie sind in ihrer ausführlichen Darstellung nachvollziehbar und plausibel. Die vom pU genannte Anzahl von 2 vorangegangenen verabreichten Antiepileptika in Monotherapie zur Charakterisierung der Zielpopulation findet sich jedoch nicht in der Fachinformation von Perampanel wieder [3].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass ein therapeutischer Bedarf nach Antiepileptika mit neuem Wirkmechanismus bestehe. Dies erscheine besonders wichtig bei Patienten, die auf die bisherigen Therapien nur unzureichend ansprachen.

Die Angaben des pU zum therapeutischen Bedarf sind in ihrer Darstellung nachvollziehbar und plausibel.

3.1.3 Prävalenz und Inzidenz

Zur Prävalenz und Inzidenz der Epilepsie präsentiert der pU Angaben eines Informationsblatts des Informationszentrums Epilepsie der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie [13]. Demnach sind circa 500 000 bis 650 000 Menschen in Deutschland an einer Form der Epilepsie erkrankt, wobei jährlich rund 40 000 Menschen neu erkranken. Die nationalen Angaben gleicht der pU mit internationalen Zahlen ab. Separat vom allgemeinen Krankheitsbild der Epilepsie betrachtet der pU gesondert die Anzahl der Patienten mit fokalen Anfällen (siehe unten). Diese Daten basieren aufgrund fehlender deutschlandspezifischer Angaben auf internationalen Publikationen.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Bezogen auf die Prognose gibt der pU an, dass „keine wesentlichen Veränderungen in der Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz von Epilepsie zu erwarten“ seien und „dass die Anzahl der Patienten mit refraktärer fokaler Epilepsie in den nächsten fünf Jahren stabil bleibt“.

Einerseits sprechen eine sensiblere Diagnosestellung, eine verbesserte Gesundheitsversorgung und eine höhere Lebenserwartung für einen Anstieg der Prävalenz; andererseits deuten eine fallende Inzidenz der Epilepsien unter Kindern und Jugendlichen sowie der demografische Wandel auf eine Absenkung der Prävalenz hin. Insgesamt sind die Angaben des pU plausibel.

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Laut pU beträgt die GKV-Zielpopulation für Perampanel 70 992 (95 %-KI: 55 888; 84 586). Die vom pU erstellte Tabelle (Tabelle 3-E in Modul 3 des Dossiers) zeigt eine schrittweise Herleitung der Anzahl von Patienten im Anwendungsgebiet, die trotz Therapie mit dem ersten oder zweiten in Monotherapie eingesetzten Antiepileptikum nicht anfallsfrei sind. Hierzu ist ausgehend von der Gesamtbevölkerung Deutschlands im Jahr 2009 der Anteil der mindestens 12 Jahre alten Bevölkerung angegeben. Der pU geht hierbei in 3 Schritten vor: Auf Basis der (A) geschätzten Prävalenz (mit 95 %-KI) für behandelte Epilepsiepatienten in Deutschland berechnet der pU (B) den Anteil Patienten mit fokaler Epilepsie; von denen wiederum (C) die (nach dem zweiten in Monotherapie eingesetzten Antiepileptikum) nicht anfallsfreien Patienten die Zielpopulation des Anwendungsgebiets formen.

Die Studie zu (A) von Pfäfflin und May (2000) stammt aus Deutschland [14]. Ein aktuelles Review samt Meta-Analyse von Ngugi et al. (2010) für sowohl die Industrie- als Entwicklungsländer schließt der pU in seinen Berechnungen nicht mit ein [15]. Als Gründe hierfür führt der pU die Heterogenität der eingeschlossenen Studien in der Übersichtsarbeit, die ähnlichen Prävalenzschätzer von Ngugi et al. zu Pfäfflin und May (4,9 vs. 4,7 pro 1000 Personen) sowie den fehlenden Einschluss der Studie von Pfäfflin und May in die Meta-Analyse von Ngugi et al. an.

Die Studie zu (B) von Hauser et al. (1991) basiert auf Daten aus Rochester, Minnesota, in den Vereinigten Staaten, erhoben in den Jahren 1940 bis 1980 [16]. Das Review von Forsgren et al. (2005) betrachtet europäische Studien publiziert in den Jahren 1970 bis 2003 ohne Berücksichtigung von Deutschland [17]. Die französische Studie von Picot et al. (2008) basiert auf Daten aus dem Jahr 1995 [18].

Auf Punkt (C) geht der pU im Fließtext an dieser Stelle nicht ein. Laut Tabelle 3-E in Modul 3 des Dossiers definiert der pU diejenigen Patienten als Zielpopulation, die auch mit dem zweiten in Monotherapie eingesetzten Antiepileptikum nicht anfallsfrei werden. Dies seien laut pU circa 40 %, basierend auf der Studie von Brodie et al. (2012), in der neu diagnostizierte schottische Epilepsiepatienten in den Jahren 1982 bis 2006 beobachtet wurden (mit Follow-up bis ins Jahr 2008) [19].

Bewertung des Instituts

Die Angaben des pU zur Größe der GKV-Zielpopulation sind in der Gesamtschau zwar verständlich und leicht nachvollziehbar. Allerdings ist insbesondere der Berechnungsschritt (C) kritisch zu sehen.

Ad (A): Die Meta-Analyse von Ngugi et al. [15] ist zwar aktueller, stellt jedoch die Ergebnisse in Form eines Prädiktionsintervalls dar; die nationale Analyse von Pfäfflin und May aus dem Jahr 1995 kann hingegen als ausreichend repräsentativ angesehen werden [14].

Ad (B): Die allgemein schlechte Datenlage zur Epidemiologie der Epilepsie erschwert eine genaue Abschätzung der Anzahl der Patienten mit fokalen Epilepsien für Deutschland. Die vom pU genannten 60 % sind jedoch plausibel.

Ad (C): Die Zielpopulation umfasst gemäß der Fachinformation Epilepsiepatienten ab 12 Jahren, bei denen Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung angezeigt ist [3]. Der pU berücksichtigt jedoch nur Patienten, bei denen ohne befriedigenden Erfolg mit mindestens 2 in Monotherapie verabreichten Antiepileptika angemessen und adäquat versucht wurde, Anfallsfreiheit oder zumindest eine relevante Reduktion der Anfallshäufigkeit zu erreichen. Dieser Interpretation des pU kann nicht gefolgt werden, da die Fachinformation die Anzahl möglicher vorangegangener verabreichter Antiepileptika in Monotherapie nicht konkretisiert. Laut der Studie von Brodie et al. kommen daher eher circa 50 % statt circa 40 % der Patienten infrage [19].

In Anbetracht dieser Einschätzungen wird in dieser Bewertung davon ausgegangen, dass die GKV-Zielpopulation zwischen 70 560 und 106 790 Patienten liegt. Die Angabe des pU mit 70 992 (95 %-KI: 55 888; 84 586) Patienten liegt teilweise unterhalb dieser Spanne.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Der pU gibt in Tabelle 3-2 (siehe Modul 3 des Dossiers) an, dass alle 70 992 Epilepsiepatienten ab 12 Jahren einen erheblichen Zusatznutzen von Perampanel als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung hätten. Gleichzeitig relativiert der pU im Text, dass die 70 992 Patienten nur als theoretische Rechengröße zu betrachten seien aufgrund der eher zurückhaltend vorsichtigen Verordnungspraxis neuer Antiepileptika in Deutschland.

In der vorliegenden Nutzenbewertung sind das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens von Perampanel auf Basis der Daten als „nicht belegt“ eingestuft (siehe Abschnitt 2.5). Somit kann den Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen nicht gefolgt werden. In der vorliegenden Bewertung wird daher nur die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (d. h. in der Population gemäß Zulassung) beziffert. Diese beträgt gemäß den vorangegangenen Überlegungen zwischen 70 560 und 106 790 Patienten.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Angaben zu Topiramamat befinden sich in einem von der Dossievorlage nicht vorgesehenen, extra angelegten Anhang zu Modul 3.

3.2.1 Behandlungsdauer

Für die Behandlungsdauer und den Behandlungsmodus von Perampanel geht der pU von einer kontinuierlichen Dauerbehandlung aus. Für beide zweckmäßigen Vergleichstherapien (entweder Lamotrigin oder Topiramamat als Zusatztherapie) geht der pU ebenfalls von kontinuierlichen Dauerbehandlungen aus.

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer und zum Behandlungsmodus sind plausibel und entsprechen den Vorgaben der Fach- und Gebrauchsinformationen [3,20-22].

3.2.2 Verbrauch

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient wird vom pU für beide zweckmäßigen Vergleichstherapien basierend auf den Angaben des GKV-Arzneimittelindex des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WiDO) als Defined Daily Doses (DDD) angegeben [23]. Für Perampanel ist zu beachten, dass noch keine DDD-Festlegung vom WiDO erfolgt ist. Daher berechnet der pU die DDD in Anlehnung an deren Definition als mittlere Erwachsenenendosis in der Erhaltungstherapie [24].

Für Perampanel wurde vom pU eine Tagesgesamtdosis von 8 mg angenommen. Für die zweckmäßigen Vergleichstherapien geht der pU von einer Tagesgesamtdosis von jeweils 300 mg aus.

Die Angaben des pU zum Verbrauch in der Erhaltungsphase sind in ihrer Darstellung transparent, in ihrer Größenordnung plausibel und entsprechen den Vorgaben der Fach- und Gebrauchsinformationen [3,20-22]. Zu bedenken ist hierbei jedoch, dass Perampanel-Filmtabletten nicht genau geteilt werden können, da keine Bruchkerbe vorhanden ist. Die Fachinformation empfiehlt daher, dass die Tabletten ganz geschluckt und weder zerkaut noch zerstoßen werden [3]. Die Titrationsphase im ersten Jahr der Behandlung hat daher mit ganzen Tabletten zu erfolgen.

3.2.3 Kosten

Die Berechnungen des pU beschränken sich auf die Darstellung der Kosten der Arzneimittel als Zusatztherapie, d. h. ohne Angaben zu den Kosten der Basistherapie oder Titrationsphase zu machen. Für Perampanel finden sich die Preisangaben des pU in der Lauer-Taxe mit Stand vom 15.09.2012 wieder. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie entnimmt der pU die Preise

der Lauer-Taxe mit Stand vom 15.07.2012. Für Lamotrigin und Topiramat bestehen Festbetragsgruppen, die auch vom pU den Berechnungen zugrunde gelegt wurden.

Der pU versäumt, die 2,05 € Pflichtrabatt der Apotheke abzuziehen. Insgesamt sind die Angaben des pU zu den Kosten der Arzneimittel als Zusatztherapie für die Erhaltungsphase in ihrer Darstellung transparent und für Perampanel in ihrer Größenordnung plausibel.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Es werden vom pU der Vollständigkeit halber alle für Perampanel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen aufgeführt. Da diese jedoch regelmäßig Bestandteil der bestehenden Behandlungspauschalen sind, werden sie vom pU nicht in Rechnung gebracht.

Die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind in ihrer Darstellung transparent, plausibel und entsprechen den Vorgaben der Fach- und Gebrauchsinformationen [3,20-22].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten für die Arzneimittel als Zusatztherapie pro Patient in der Erhaltungsphase mit 3270,23 € für Perampanel, 291,71 € für Lamotrigin und 774,77 € für Topiramat.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten der Erhaltungsphase sind in ihrer Darstellung transparent und für Perampanel in ihrer Größenordnung plausibel (unabhängig der Zieldosis aufgrund identischer Bepreisung; Lauer-Taxe Stand 15.09.2012). Für Lamotrigin (bzw. Topiramat) sind Jahrestherapiekosten in der Erhaltungsphase in Höhe von 173,05 bis 346,09 € (bzw. 456,38 bis 912,76 €) bei einer Zieldosis von jeweils 200 bis 400 mg plausibel. Die Angaben des pU liegen innerhalb dieser Spannen.

Unter Berücksichtigung der Titrationsphase geht das Institut im ersten Jahr der Behandlung von folgenden Kosten aus: 3151,70 bis 3875,59 € für Perampanel (abhängig von der Titration auf 4 bis 12 mg Erhaltungsdosis), 204,16 bis 259,27 € für Lamotrigin (Titration auf 200 bis 400 mg Erhaltungsdosis) und 453,51 bis 464,67 € für Topiramat (Titration auf 200 bis 400 mg Erhaltungsdosis).

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht Angaben zu der gegebenen Versorgungssituation, Kontraindikationen, Therapieabbrüchen, Patientenpräferenzen sowie dem ambulanten und stationären Bereich. Den erwarteten Versorgungsanteil von Perampanel schätzt der pU auf 4,4 % der Zielpopulation.

Aus Sicht des Instituts ist dieser Anteil eine sehr vorsichtige Einschätzung. Der therapeutische Bedarf nach Antiepileptika mit neuem Wirkmechanismus im Zuge der sogenannten „rationalen Epilepsitherapie“ wurde vom pU an anderer Stelle betont. Perampanel ist der erste Vertreter in der Wirkstoffklasse der selektiven, nicht kompetitiven Antagonisten des ionotropen AMPA-Glutamat-Rezeptors an postsynaptischen Neuronen [3].

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Sowohl die Prävalenz- als auch die Inzidenzraten sind mit Unsicherheit behaftet. Insbesondere aufgrund der allgemein schlechten Datenlage zur Epidemiologie der Epilepsie erschwert sich eine genaue Abschätzung für Deutschland. Die GKV-Zielpopulation kann daher sowohl deutlich niedriger als auch höher liegen als vom pU dargestellt.

Die Darstellung des pU zu den Therapiekosten in der Erhaltungsphase für die Arzneimittel als Zusatztherapie ist in ihrer Größenordnung plausibel und nachvollziehbar. Abweichungen vom pU entstehen hauptsächlich aufgrund des fehlenden Abzugs des Pflichtrabatts der Apotheke in den Berechnungen des pU. Zusätzlich werden in der vorliegenden Bewertung die Jahrestherapiekosten für das erste Jahr der Behandlung mit einleitender Titrationsphase berechnet.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 und in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

Der pU beschreibt in nachvollziehbarer Weise den Wirkmechanismus von Perampanel sowie anderer antiepileptischer Medikamente.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet in Deutschland entsprechen der Fachinformation. Darüber hinaus stellt der pU auch den internationalen Zulassungsstatus dar.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Der pU zitiert im Dossier (Abschnitt 3.4.1) vollständig die Angaben aus Abschnitt 4.2 bis 4.9 der Fachinformation [3]. In Abschnitt 3.4.3 wird die Zusammenfassung des Risk-Management-Plans aus dem EPAR zitiert [25]. Die Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung sind vollständig.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Perampanel ist angezeigt als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren ist Lamotrigin. In den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird, stellt Topiramamat als Zusatztherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Perampanel im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Sowohl die Prävalenz- als auch die Inzidenzraten sind mit einer hohen Unsicherheit behaftet. Insbesondere aufgrund der allgemein schlechten Datenlage zur Epidemiologie der Epilepsie erschwert sich eine genaue Abschätzung für Deutschland. Die GKV-Zielpopulation kann daher sowohl niedriger als auch höher liegen als vom pU dargestellt.

Tabelle 2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar des Instituts
Perampanel	70 992 (95 %-KI: 55 888; 84 586) ^a	Das Institut hält auf Basis der verfügbaren Daten des Dossiers und vorangegangener Bedenken eine Anzahl von 43 900 bis 196 400 ^b Patienten im Anwendungsgebiet (Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren) für denkbar.
a: Angabe des pU. b: Schätzung des Instituts auf Grundlage der Angaben in Modul 3. GKV: gesetzliche Krankenversicherung, KI: Konfidenzintervall, pU: pharmazeutischer Unternehmer		

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Kommentar des Instituts
Perampanel (als Zusatztherapie, ohne Kosten der Basistherapie)	Zielpopulation im ersten Jahr (inkl. Titrationsphase)	3151,70 bis 3875,59 ^b	Keine Angaben vom pU. Das Institut berechnet die Kosten in Abhängigkeit von der Zieldosis der Behandlung (4 bis 12 mg).
	Zielpopulation in Folgejahren (Erhaltungsphase)	3270,23 ^a	Die Angabe des pU ist in ihrer Größenordnung plausibel, auch unter Berücksichtigung unterschiedlicher Zieldosen.
Lamotrigin (als Zusatztherapie, ohne Kosten der Basistherapie)	Zielpopulation im ersten Jahr (inkl. Titrationsphase)	204,16 bis 259,27 ^b	Keine Angaben vom pU. Das Institut berechnet die Kosten in Abhängigkeit von der Zieldosis der Behandlung (200 bis 400 mg).
	Zielpopulation in Folgejahren (Erhaltungsphase)	291,71 ^a	Basierend auf Festbetragspreisen hält das Institut je nach Zieldosis der Behandlung (200 bis 400 mg) Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 173,05 bis 346,09 ^b € für plausibel.
Topiramate (als Zusatztherapie, ohne Kosten der Basistherapie)	Zielpopulation im ersten Jahr (inkl. Titrationsphase)	453,51 bis 464,67 ^b	Keine Angaben vom pU. Das Institut berechnet die Kosten in Abhängigkeit von der Zieldosis der Behandlung (200 bis 400 mg).
	Zielpopulation in Folgejahren (Erhaltungsphase)	774,77 ^a	Basierend auf Festbetragspreisen hält das Institut je nach Zieldosis der Behandlung (200 bis 400 mg) Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 456,38 bis 912,76 ^b € für plausibel.
a: Angabe des pU. b: Schätzung des Instituts auf Grundlage der Angaben in Modul 3. GKV: gesetzliche Krankenversicherung			

Für Perampanel als Zusatztherapie in der Erhaltungsphase ist die Angabe des pU in ihrer Größenordnung plausibel, auch unter Berücksichtigung unterschiedlicher Zieldosen. Für Lamotrigin oder Topiramate als Zusatztherapie in der Erhaltungsphase können je nach Abhängigkeit von der Zieldosis der Behandlung sowohl höhere als auch niedrigere Jahrestherapiekosten als vom pU angegeben beziffert werden.

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ präsentiert. Eine Anpassung seitens des Instituts erfolgte nicht. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 des vorliegenden Dokuments zu entnehmen.

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

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 Topiramat ist die Clearance von Perampanel vermindert.

Der Einfluss von Perampanel auf die Konzentration anderer Antiepileptika (Clonazepam, Levetiracetam, Phenobarbital, Phenytoin, Topiramat, 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.

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV). Bundesgesetzblatt 2010; Teil 1(68): 2324-2328.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 21.06.2012 [Zugriff: 07.11.2012]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-634/VerfO_2012-06-21.pdf.
3. Eisai. Fycompa Filmtabletten: Fachinformation [online]. 07.2012 [Zugriff: 07.11.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Squillacote D. Evaluating the efficacy and safety of E2007 (perampanel) given as adjunctive therapy in subjects with refractory partial seizures [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.08.2012 [Zugriff: 07.11.2012]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00699972>.
5. Squillacote D. To evaluate the efficacy and safety of E2007 (perampanel) given as adjunctive therapy in subjects with refractory partial seizures [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.08.2012 [Zugriff: 07.11.2012]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00699582>.
6. Squillacote D. Evaluating efficacy and safety of E2007 (perampanel) given as adjunctive therapy in subjects with refractory partial seizures [online]. In: ClinicalTrials.gov. 08.10.2011 [Zugriff: 07.11.2012]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00700310>.
7. Krauss GL, Serratos JM, Villanueva V, Endziniene M, Hong Z, French J et al. Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology* 2012; 78(18): 1408-1415.
8. Matsuo F, Bergen D, Faught E, Messenheimer JA, Dren AT, Rudd GD et al. Placebo-controlled study of the efficacy and safety of lamotrigine in patients with partial seizures. *Neurology* 1993; 43(11): 2284-2291.
9. Smith D, Baker G, Davies G, Dewey M, Chadwick DW. Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in partial epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34(2): 312-322.
10. Faught E, Wilder BJ, Ramsay RE, Reife RA, Kramer LD, Pledger GW et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, and 600-mg daily dosages. *Neurology* 1996; 46(6): 1684-1690.
11. Privitera M, Fincham R, Penry J, Reife R, Kramer L, Pledger G et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 600-, 800-, and 1,000-mg daily dosages. *Neurology* 1996; 46(6): 1678-1683.
12. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30(4): 389-399.

13. Pfäfflin M. Epidemiologie der Epilepsien [online]. 2011 [Zugriff: 29.10.2012]. URL: <http://www.izepilepsie.de/home/showdoc,id,387,aid,4163.html>.
14. Pfäfflin M, May T. Wieviele Patienten mit Epilepsien gibt es in Deutschland und wer behandelt sie? *Neurol Rehabil* 2000; 6(2): 77-81.
15. Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia* 2010; 51(5): 883-890.
16. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. *Epilepsia* 1991; 32(4): 429-445.
17. Forsgren L, Beghi E, Öun A, Sillanpää M. The epidemiology of epilepsy in Europe: a systematic review. *Eur J Neurol* 2005; 12(4): 245-253.
18. Picot MC, Baldy-Moulinier M, Daurès JP, Dujols P, Crespel A. The prevalence of epilepsy and pharmaco-resistant epilepsy in adults: a population-based study in a Western European country. *Epilepsia* 2008; 49(7): 1230-1238.
19. Brodie MJ, Barry SJE, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2012; 78(20): 1548-1554.
20. GlaxoSmithKline. Lamictal: Fachinformation [online]. 05.2011 [Zugriff: 29.10.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
21. Desitin. Lamotrigin Desitin 100 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 11.2008 [Zugriff: 29.10.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. Janssen. Topriamat-Janssen 25 mg/- 50 mg/- 100 mg/- 200 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 01.2011 [Zugriff: 29.10.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
23. Wissenschaftliches Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen: amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2012 [online]. 2012 [Zugriff: 29.10.2012]. URL: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2012/atc-ddd-amtlich-2012.pdf>.
24. Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt: Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung [online]. 04.2011 [Zugriff: 06.12.2012]. URL: http://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf_arzneimittel/atc/wido_arz_cd-atcmethindex_0412.zip.
25. European Medicines Agency. Fycompa: European public assessment report [online]. 07.08.2012 [Zugriff: 07.11.2012]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002434/WC500130839.pdf.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Mielke, Rüdiger	nein	nein / nein	ja / nein	nein / nein	nein	ja

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?