

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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: 29.11.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	16
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	27
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	31
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	34

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
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	11
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	31
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	31
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	32
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1- A: Antiepileptika zur Behandlung idiopathischer generalisierter Epilepsie und deren Wirkmechanismen.....	9
Tabelle 1- B: Ausmaß des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie	23
Tabelle 1- C: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Perampanel	24

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AED	Antiepileptikum (engl. Antiepileptic Drug)
AEDs	Antiepileptika (engl. Antiepileptic Drugs)
AM	Arzneimittel
AMPA	α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure (engl. α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Ca	Kalzium
CSR	Studienbericht (engl. Clinical Study Report)
CYP	Cytochrom
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
EMA/EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (engl. European Medicines Agency, seit 2010 mit EMA abgekürzt)
FE	Fokale Epilepsie
GABA	γ -Aminobuttersäure (engl. γ -aminobutyric acid)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
IGE	Idiopathisch generalisierte Epilepsie
KI	Konfidenzintervall
MT	Monotherapie
Na	Natrium
NBQX	2,3-dihydroxy-6-nitro-7-sulfamoyl-benzo[f]quinoxaline-2,3-dione
NCGC	National Clinical Guideline Centre
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
QOL	Lebensqualität (engl. Quality of Life)
QOLIE	Fragebogen zur Messung der Lebensqualität bei Epilepsiepatienten (engl. Quality of Life in Epilepsy)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (engl. randomized controlled trial)
RR	Relatives Risiko
SUDEP	Plötzlicher unerwarteter Tod bei Epilepsie (engl. Sudden Unexpected Death in Epilepsy)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

UE	Unerwünschtes Ereignis; Unerwünschte Ereignisse
----	--

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.

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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 0
Fax:	069-66 585 25
E-Mail:	hilmar_mehlig@eisai.net

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 Handelsnamen 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
Handelsname:	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 (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid - AMPA)-Rezeptor-Antagonist für die Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Epilepsie und zur Behandlung von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter 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 der erste für die Epilepsitherapie zugelassene selektive, nicht-kompetitive AMPA-Rezeptor-Antagonist.

Perampanel wirkt hoch selektiv als Antagonist auf AMPA-Rezeptoren, so dass der Einstrom von Na^+ - und Ca^{2+} -Ionen über AMPA-Rezeptoren ins postsynaptische Neuron unterdrückt wird. Die Selektivität wurde in zwei Bindungsassays mit 63 bzw. 86 Rezeptoren, Enzymen und anderen zellulären Targets nachgewiesen. In vitro Studien zeigten, dass Perampanel den AMPA-, aber nicht den NMDA-induzierten Anstieg der intrazellulären Kalziumkonzentration hemmt. Die Bindung von Perampanel am AMPA-Rezeptor wird nur geringfügig durch hohe AMPA- oder Glutamatkonzentrationen vermindert und auch durch den kompetitiven AMPA-Rezeptorantagonisten NBQX (2,3-dihydroxy-6-nitro-7-sulfamoyl-benzo[f]quinoxaline-2,3-dione) nicht wesentlich beeinflusst. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass Perampanel keine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

kompetitive Bindung mit dem AMPA-Rezeptor eingeht. Entsprechend kann ein Ligand, wie in diesem Fall Perampanel, in einer sogenannten nicht-kompetitiven Bindung nicht konzentrationsabhängig aus seiner Rezeptorbindung verdrängt werden. Dieser Befund wird unterstützt durch die dosisabhängige Verringerung der Rezeptorbindung durch nicht-kompetitive AMPA-Rezeptorantagonisten wie GYK152466 und CP465022. Folglich wird von einer nicht-kompetitiven Bindung von Perampanel an den Rezeptor ausgegangen. Dies ist insofern von besonderer Bedeutung, da die Wirkung von Perampanel auf die glutamaterge Signalübertragung nicht durch hohe Glutamatkonzentrationen, die kennzeichnend für epileptische Hyperexzitation sind, eingeschränkt wird. Damit ist eine bessere antiepileptische Wirkung gegenüber einer kompetitiven Bindung möglich. Die antiepileptische Wirkung von Perampanel wurde in unterschiedlichen etablierten Tiermodellen geprüft und sowohl für fokale (Amygdala Kindling in Sprague-Dawley-Ratten) als auch für generalisierte Anfallsformen (maximaler Elektroschock, bzw. Pentylentetrazol-induzierte und audiogen ausgelöste Krampfanfälle in Mäusen) gezeigt.

Die folgende Tabelle zeigt, wie sich der Wirkmechanismus von Perampanel vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet (Tabelle 1- A).

Tabelle 1- A: Antiepileptika zur Behandlung idiopathischer generalisierter Epilepsie und deren Wirkmechanismen

Kategorie DGN (DGN 2012)	Substanzname	Wirkmechanismus	Zulassung
Ältere AEDs			
I	Phenobarbital	GABAerg (verlängert Cl ⁻ -Kanal Öffnung)	MT, FE, IGE
	Valproat	Multiple Mechanismen	MT, FE, IGE
II	Clobazam	GABAerg (häufigere Cl ⁻ -Kanal Öffnung)	FE, IGE
	Clonazepam	GABAerg (häufigere Cl ⁻ -Kanal Öffnung)	FE, IGE
	Mesuximid	Unbekannt	MT, IGE, FE (Add-on)
	Primidon	GABAerg (verlängert Cl ⁻ -Kanal Öffnung)	MT, FE, IGE
	Bromid	GABAerg (verstärkt die GABA-induzierte Inhibition)	MT, IGE
Moderne (neuere) AEDs			
I	Lamotrigin	Na ⁺ -Kanal Blocker (schnelle Inaktivierung)	MT, FE, IGE
	Levetiracetam	Bindet an das synaptische Vesikelprotein SV2A	MT, FE, IGE (Add-on)
	Topiramat	Multiple Mechanismen	MT, FE, IGE
	Perampanel	AMPA-Rezeptor-Antagonist	Add-on, FE; IGE
Abk.: AEDs: Antiepileptika; Cl: Chlorid; DGN: Gesellschaft für Neurologie; FE: Fokale Epilepsie; FI: Fachinformation; GABA: Gamma-Aminobuttersäure (γ -aminobutyric acid); IGE: Idiopathisch Generalisierte Epilepsie; MT: Monotherapie; Na: Natrium			

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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
<p>Fycompa® wird angewendet als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Abschnitt 5.1</p> <p>[...] Primär generalisierte tonisch-klonische Krampfanfälle</p> <p>Perampanel wurde in einer multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie (Studie 332) als Zusatztherapie bei Patienten ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen etabliert. Geeignete Patienten mit einer Behandlung mit 1 bis 3 Antiepileptika in stabiler Dosierung, bei denen während der 8-wöchigen Baseline-Phase mindestens 3 primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle aufgetreten waren, wurden für eine Behandlung mit Perampanel oder Placebo randomisiert. Die Patientenpopulation umfasste 164 Patienten (Perampanel n = 82, Placebo n = 82). Die Dosis der Patienten wurde über vier Wochen auf eine Zieldosis von 8 mg pro Tag oder zur höchsten verträglichen Dosis auftitriert und die Behandlung wurde mit der letzten Dosis, die am Ende der Titrationsphase erreicht war, für weitere 13 Wochen fortgesetzt. Der Gesamtbehandlungszeitraum betrug 17 Wochen. Das Studienmedikament wurde einmal pro Tag gegeben. Die 50 %-Responderrate für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle während des Erhaltungstherapiezeitraums war in der Perampanel-Gruppe signifikant höher (58,0 %) als in der Placebo-Gruppe (35,8 %), p = 0,0059. Die 50 %-Responderrate betrug 22,2 % für die Kombination von Perampanel mit enzyminduzierenden Antiepileptika und 69,4 % für die Kombination von Perampanel mit nicht enzyminduzierenden Antiepileptika. Die Zahl der Patienten, die Perampanel zusammen mit enzyminduzierenden Antiepileptika einnahmen, war gering (n = 9). Die mediane prozentuale Veränderung der Häufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28-Tage-Zeitraum war während der Titrations- und Erhaltungstherapiephase (kombiniert) im Verhältnis zur Vorrandomisierung unter Perampanel größer (- 76,5 %) als unter Placebo (- 38,4 %), p < 0,001. Während der 3-monatigen Erhaltungsphase wurden 30,9 % (25/81) der Patienten, die in den klinischen Studien mit Perampanel behandelt wurden, frei von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, verglichen mit 12,3 % (10/81) unter Placebo. [...]</p>	22.06.2015	B
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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Fycompa wird angewendet als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Epilepsie.	Datum der Erteilung der Zulassung: 23. Juli 2012 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 6. April 2017

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	
B	Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie	Patientenindividuelle antiepileptische Therapie nach Wahl des Arztes
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 für den Wirkstoff Perampanel im Anwendungsgebiet Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie ist eine patientenindividuelle antiepileptische Therapie nach Wahl des Arztes.

Die Eisai GmbH vertritt die Position, dass unter Berücksichtigung internationaler Standards der evidenzbasierten Medizin gemäß nationaler und internationaler Leitlinien die Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, die im Rahmen von idiopathischer generalisierter Epilepsie auftreten, immer patientenindividuell mit Antiepileptika (engl. Antiepileptic Drugs, AEDs) erfolgen muss, da sowohl die Wirksamkeit und Verträglichkeit der bisher angewendeten Therapieoptionen als auch Kontraindikationen und Präferenzen hinsichtlich der noch nicht angewendeten Therapieoptionen für jeden einzelnen Patienten vom behandelnden Arzt berücksichtigt werden müssen. Dieses patientenindividuelle Vorgehen entspricht national wie international dem gegenwärtigen allgemein anerkannten Behandlungsstandard, also dem „Standard of Care“.

Somit gibt es keine bevorzugten oder festgelegten antiepileptischen Therapien oder Therapiealgorithmen, die hinsichtlich einer medizinisch-pharmakologischen Rationale oder der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Daher bittet die Eisai GmbH den G-BA, den folgenden Aussagen zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zuzustimmen und dem Vorgehen von Eisai zum Nachweis des Zusatznutzens zu folgen:

- Der Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel in der Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie wird anhand des Nachweises des Zusatzeffekts den Perampanel als Zusatztherapie zu einer bereits bestehenden patientenindividuell Basistherapie aus bis zu drei antiepileptischen Wirkstoffen erbracht¹. Zum einen wird Perampanel aller Wahrscheinlichkeit nach bevorzugt in dieser Population von Patienten mit refraktärer Epilepsie eingesetzt werden, und zum anderen sind die meisten Wirkstoffe mit vergleichbarem Anwendungsgebiet, die darüber hinaus auch ausreichende Evidenz aufweisen, bei Patienten mit einer längerjährigen Krankheitsgeschichte üblicherweise bereits in der Monotherapie oder Kombinationstherapie angewendet worden.
- Auf Grund der für Deutschland verbindlichen Fachinformationen sowie nationaler und internationaler Leitlinien können lediglich Levetiracetam, Lamotrigin und Topiramamat (TPM) als Wirkstoffe angesehen werden, für welche ein ausreichend ähnliches Anwendungsgebiet wie für Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, die im Rahmen von idiopathischer generalisierter Epilepsie auftreten, vorliegt. Auch liegt lediglich für diese Wirkstoffe ausreichende klinische Evidenz aus inhaltlich vergleichbaren und von der Qualität her akzeptablen Studien vor. Allerdings werden alle drei Wirkstoffe, sofern nicht zu erwartende Verträglichkeitsprobleme dagegen sprechen, in aller Regel sehr viel früher in der Therapie eingesetzt. Lamotrigin, Topiramamat und Levetiracetam sind daher nicht alternativ einzusetzende Wirkstoffe im Sinne einer

¹ Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im Folgenden auf die Formulierung „Perampanel und einer patientenindividuellen antiepileptischen Basistherapie nach Wahl des Arztes vs. Placebo und einer patientenindividuellen antiepileptischen Basistherapie nach Wahl des Arztes, bei Patienten die bis zu drei AEDs in stabiler Dosierung erhalten haben“ verzichtet und stattdessen „Perampanel und Basistherapie vs. Placebo und Basistherapie“ verwendet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zweckmäßigen Vergleichstherapie. Vielmehr sind sie üblicherweise Teil einer Basistherapie bzw. einer bereits abgesetzten erfolglosen Vortherapie. In der zum Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel herangezogenen randomisierten kontrollierten Studie war Lamotrigin bei 39,3%, Levetiracetam bei 31,3% und Topiramaten bei 15,3% der Patienten Bestandteil der Basistherapie.

Im vorliegenden Dossier wird der Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel in der Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie anhand des Nachweises des Zusatzeffekts den Perampanel als Zusatztherapie zu einer bereits bestehenden patientenindividuellen Basistherapie aus bis zu drei antiepileptischen Wirkstoffen, kontrolliert durch die Zugabe von Placebo, erbracht.

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)

Der Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie wird durch den Nachweis des Add-on-Effekts von Perampanel gegenüber einer vor Studienbeginn patientenindividuell festgelegten Therapie, die jedoch nicht ausreichend war, um eine akzeptable Reduktion der primär generalisierten tonisch-klonischen Anfälle oder gar Anfallsfreiheit zu bewirken, erbracht. Dazu wird ein direkter Vergleich von Perampanel und einer patientenindividuellen antiepileptischen Basistherapie nach Wahl des Arztes vs. Placebo und einer patientenindividuellen antiepileptischen Basistherapie nach Wahl des Arztes, bei Patienten die bis zu drei AEDs in stabiler Dosierung erhalten haben, betrachtet.

Wie in Modul 3.1 ausgeführt, stellt eine patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes die zweckmäßige Vergleichstherapie bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren, die an primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen im Rahmen einer idiopathischen generalisierten Epilepsie leiden, dar. Eine auf einen oder mehrere spezifische Wirkstoffe ausgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ist nicht zielführend, da dieses Vorgehen die hochgradig patientenindividuellen Entscheidungen für die Therapieansätze bei diesen Patienten nur ungenügend reflektieren kann. Eine Betrachtung des Add-on-Effekts, den die neue Substanz zu einer bestehenden patientenindividuellen antiepileptischen Therapie nach Wahl des Arztes aufweist, ist hingegen geeignet, den Zusatznutzen, den die neue Substanz für diese Patienten im Therapiealltag haben wird, nachzuweisen.

Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie wird die multizentrische Phase III Studie 332 herangezogen, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft wird. Patientenrelevante Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte aus der Studie 332 wurden im Abschnitt 4.3.1.3 des Modul 4 untersucht. Es ergeben sich folgende Ergebnisse für das Anwendungsgebiet gemäß deutscher Fachinformation Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie:

Verringerung der Anfallshäufigkeit und Anfallsfreiheit für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle

Im vorliegenden Dossier wurden die Wirksamkeit von Perampanel als Zusatztherapie zu einer ein bis drei AEDs in stabiler Dosierung enthaltenden Basistherapie hinsichtlich der Reduktion der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen im Zeitraum der 13-wöchigen Erhaltungs-Phase, sowie dem Erreichen einer Anfallsfreiheit für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle im selben Zeitraum bewertet. Als Responder-Rate wurde der Anteil von Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase) vs. Baseline definiert.

Die Verringerung der Gesamtanzahl der Anfälle stellt - in den Fällen, in denen das Erreichen von vollständiger Anfallsfreiheit nicht möglich ist - das nächst bedeutendste Behandlungsziel dar. Insbesondere bei Patienten mit einer langjährigen Erkrankungs historie, die bereits eine Zusatztherapie mit einem oder mehreren AEDs erhalten, wird üblicherweise vollständige Anfallsfreiheit nur noch in seltenen Fällen erreicht, so dass für diese Patienten in den meisten Fällen die möglichst deutliche und spürbare Reduktion der Gesamthäufigkeit der Anfälle in den Vordergrund rückt – wobei natürlich immer noch das Erreichen der vollständigen Anfallsfreiheit das übergeordnete, aber in diesen Patienten schwer zu erreichende Behandlungsziel ist.

Eine Reduktion der Gesamthäufigkeit primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle um $\geq 50\%$ in der Erhaltungsphase erreichten 64,2% der Patienten, die Perampanel und eine Basistherapie erhielten. Im selben Zeitraum erreichten 39,5% der Patienten unter Placebo und Basistherapie ebenfalls eine Reduktion der Gesamthäufigkeit primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle um $\geq 50\%$. Das adjustierte RR für die Reduktion der Gesamthäufigkeit primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle um $\geq 50\%$ für Perampanel und Basistherapie vs. Placebo und Basistherapie beträgt 1,63 [95%- KI: 1,19; 2,23]. Damit wird unter Perampanel und Basistherapie eine statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion der Gesamthäufigkeit primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle erreicht.

Zusätzlich wurde die Wirksamkeit von Perampanel als Zusatztherapie zu einer ein bis drei AEDs in stabiler Dosierung enthaltenden Basistherapie hinsichtlich der Anfallsfreiheit für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle, welche die für den Patienten physisch und psychisch belastendste Ausprägung eines primär generalisierten Anfalls darstellt und mit einem erheblichen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko assoziiert ist, nachgewiesen.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass vollständige Anfallsfreiheit bei möglichst geringen Nebenwirkungen und Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens das übergeordnete Behandlungsziel der Epilepsitherapie darstellt und dieses Ziel trotz der allgemein besseren Langzeitprognose, die Patienten mit idiopathisch generalisierten Epilepsien gegenüber Patienten mit symptomatischen / kryptogenen Epilepsien mit fokalen Anfällen zugesprochen wird, bei einem bedeutsamen Anteil von Patienten mit idiopathisch generalisierten Epilepsien nicht erreicht wird. Dies gilt für die Studienpopulation der Studie 332, da die Diagnosestellung

im Durchschnitt über 15 Jahre zurücklag und ein erheblicher Anteil von Patienten begleitend zwei (46,0%) oder drei (19,6%) antiepileptische Wirkstoffe als Basistherapie erhielten.

Anfallsfreiheit für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle während der gesamten 13-wöchigen Erhaltungsphase erreichten 30,9% der Patienten, die Perampanel und eine Basistherapie erhielten. Im selben Zeitraum erreichten 12,3% der Patienten unter Placebo und Basistherapie ebenfalls Anfallsfreiheit für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle. Vor Randomisierung hatte die mediane Frequenz primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei 2,5 Anfällen pro 28 Tagen gelegen. Das adjustierte RR für Anfallsfreiheit für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle unter Perampanel und Basistherapie vs. Placebo und Basistherapie beträgt 2,50 [95%-KI: 1,29; 4,86]. Damit wird unter Perampanel und Basistherapie eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Anfallsfreiheit für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle erreicht.

Im Hinblick auf Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie ergibt sich eine statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion der Gesamthäufigkeit der primär generalisierten tonisch-klonischen Anfälle, welche die physisch und psychisch belastendste Anfallsform im Rahmen der idiopathischen generalisierten Epilepsien darstellt, sowie eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Anfallsfreiheit für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle.

Insgesamt sind die Ergebnisse zur Reduktion der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen in der Erhaltungsphase sowie dem Erreichen einer Anfallsfreiheit für primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen im selben Zeitraum konsistent zu Gunsten der Zusatztherapie mit Perampanel.

Damit ergibt sich für Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie eine beträchtliche patientenrelevante Verbesserung hinsichtlich der Reduktion der Anfallshäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und zudem eine erhebliche patientenrelevante Verbesserung hinsichtlich der Erreichung von Anfallsfreiheit für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle.

Verringerung der Anfallshäufigkeit und Anfallsfreiheit für jegliche Anfälle

Im vorliegenden Dossier wurden die Wirksamkeit von Perampanel als Zusatztherapie zu einer ein bis drei AEDs in stabiler Dosierung enthaltenden Basistherapie hinsichtlich der Reduktion der Gesamthäufigkeit von jeglichen Anfällen im Zeitraum der 13-wöchigen Erhaltungs-Phase, sowie dem Erreichen einer Anfallsfreiheit für jegliche Anfälle im selben Zeitraum bewertet. Als Responder-Rate wurde der Anteil von Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von jeglichen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase) vs. Baseline definiert.

Eine Reduktion der Gesamthäufigkeit jeglicher Anfälle um $\geq 50\%$ erreichten 45,7% der Patienten, die Perampanel und eine Basistherapie erhielten. Im selben Zeitraum erreichten 34,6% der Patienten unter Placebo und Basistherapie ebenfalls eine Reduktion der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gesamthäufigkeit jeglicher Anfälle um $\geq 50\%$. Das adjustierte RR für die Reduktion der Gesamthäufigkeit jeglicher Anfälle um $\geq 50\%$ für Perampanel und Basistherapie vs. Placebo und Basistherapie beträgt 1,32 [95%-KI: 0,90; 1,94]. Damit wird unter Perampanel und Basistherapie eine numerisch höhere Reduktion der Gesamthäufigkeit jeglicher Anfälle erreicht, die aber nicht das geforderte Signifikanzniveau von 0,05 erreicht.

Zusätzlich wurde die Wirksamkeit von Perampanel als Zusatztherapie zu einer ein bis drei AEDs in stabiler Dosierung enthaltenden Basistherapie hinsichtlich der Anfallsfreiheit für jegliche Anfälle nachgewiesen.

Anfallsfreiheit für jegliche Anfälle während der gesamten 13-wöchigen Erhaltungsphase erreichten 23,5% der Patienten, die Perampanel und eine Basistherapie erhielten. Im selben Zeitraum erreichten 4,9% der Patienten unter Placebo und Basistherapie ebenfalls Anfallsfreiheit für jegliche Anfälle. Vor Randomisierung hatte die mediane Frequenz jeglicher Anfälle bei 5 Anfällen pro 28 Tagen gelegen. Das adjustierte RR für Anfallsfreiheit für jegliche Anfälle unter Perampanel und Basistherapie vs. Placebo und Basistherapie beträgt 4,75 [95%-KI: 1,69; 13,35]. Damit wird unter Perampanel als Zusatztherapie zu einer ein bis drei AEDs in stabiler Dosierung enthaltenden Basistherapie eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Anfallsfreiheit für jegliche Anfälle erreicht.

Im Hinblick auf Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie ergibt sich eine numerisch höhere Reduktion der Gesamthäufigkeit jeglicher Anfälle, welche aber nicht das geforderte Signifikanzniveau von 0,05 erreicht, sowie eine statistisch signifikante und klinische relevante Verbesserung der Anfallsfreiheit für jegliche Anfälle.

Insgesamt sind die Ergebnisse zur Reduktion der Gesamthäufigkeit von jeglichen Anfällen in einem Zeitraum von 13 Wochen, sowie dem Erreichen einer Anfallsfreiheit für jegliche Anfälle im selben Zeitraum konsistent zu Gunsten der Zusatztherapie mit Perampanel.

Damit ergibt sich für Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie eine numerische Verbesserung hinsichtlich der Reduktion der Anfallshäufigkeit von jeglichen Anfällen in einem Zeitraum von 13 Wochen und eine erhebliche patientenrelevante Verbesserung hinsichtlich der Erreichung von Anfallsfreiheit für jegliche Anfälle.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im vorliegenden Dossier wurden der Einfluss von Perampanel als Zusatztherapie zu einer ein bis drei AEDs in stabiler Dosierung enthaltenden Basistherapie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten durch den spezifischen im Anwendungsgebiet validierten Fragebogen QOLIE-31-P ermittelt. Der QOLIE-31-P ist ein in klinischen Studien zu idiopathisch generalisierten Epilepsien verbreitet eingesetzter Fragebogen, der mit über 30 Items in sieben Domänen die Erfassung der gesundheitsbezogene Lebensqualität abdeckt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sowohl im Gesamtscore als auch in den einzelnen Items zeigt sich eine Verbesserung gegenüber dem Baselinewert für die Patienten, die Perampanel und Basistherapie vs. Placebo und Basistherapie erhielten. Dabei erreichten Perampanel und Basistherapie in allen Fällen eine größere positive Veränderung gegenüber dem Baselinewert als Placebo und Basistherapie. Für das Item „Tägliche Aktivitäten“ und den QOLIE-31-P Gesamtscore fällt der Unterschied zu Baseline basierend auf einem gemischten Modell statistisch signifikant gegenüber dem Baselinewert aus.

In keinem Fall erreichte das Ergebnis jedoch das geforderte Signifikanzniveau gegenüber der Gruppe, die Placebo und eine Basistherapie erhielt, auch wenn in einigen Items für letztere Gruppe eine numerische, aber nicht signifikante Verschlechterung zu Baseline zu verzeichnen ist; dies betrifft die Items „Energie / Müdigkeit“, „Gefühlszustand (Stimmung)“ und „Auswirkung des Medikaments“.

Limitierend muss im Hinblick auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über den QOLIE-31-P vermerkt werden, dass für 50,6% der Patienten unter Perampanel und Basistherapie und für 54,3% der Patienten unter Placebo und Basistherapie auswertbare Fragebögen vorlagen. Bei den restlichen Patienten konnte der Fragebogen entweder nicht eingesetzt werden (fehlende Validierung für die Sprache oder die Altersgruppe), oder er wurde nicht zurückgesendet. Daher kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Daher werden die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nur supportiv betrachtet und werden bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht als eigenständiger Endpunkt einbezogen.

Gesamtmortalität

Im vorliegenden Dossier wurde die Gesamtmortalität über die im Rahmen einer SUE-Meldung dokumentierten Todesfälle ermittelt.

Sowohl in der Gruppe der Patienten, die Perampanel und eine Basistherapie erhielten als auch in der Gruppe der Patienten, die Placebo und eine Basistherapie erhielten, ist im Verlauf der Studie jeweils ein Todesfall aufgetreten.

Daher ergibt sich für Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie hinsichtlich des Auftretens von Todesfällen, die im Rahmen der SUE-Meldung dokumentiert wurden, weder ein Vorteil noch ein Nachteil gegenüber Patienten, die Placebo und eine Basistherapie erhielten.

Verträglichkeit

Im vorliegenden Dossier wurden die Verträglichkeit von Perampanel als Zusatztherapie zu einer ein bis drei AEDs in stabiler Dosierung enthaltenden Basistherapie hinsichtlich der Gesamtrate von SUE, der Anzahl der Patienten, die wegen UE die Studie abbrachen und der Gesamtrate von UE im Zeitraum der bis zu 21-wöchigen Doppelblind-Phase, dargestellt. Zur Ableitung des Zusatznutzens werden zum einen die Gesamtrate von SUE und zum anderen der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anteil der Patienten, die die Studie auf Grund von UE abbrachen, herangezogen. Da die Gesamtrate der UE auch nicht-patientenrelevante Ereignisse enthält und Ereignisse von sehr unterschiedlicher Konsequenz für den Patienten zusammenfasst, wurde diese lediglich supportiv dargestellt.

Insgesamt berichteten 7,4% der Patienten, die Perampanel und eine Basistherapie erhielten, ein SUE während der Doppelblindphase. Im selben Zeitraum berichteten 8,5% der Patienten, die Placebo und eine Basistherapie erhielten, ein SUE. Das adjustierte RR für das Auftreten von SUE für Perampanel und Basistherapie vs. Placebo und Basistherapie beträgt 0,87 [95%-KI: 0,31; 2,47]. Damit ergibt sich für Perampanel und Basistherapie keine erhöhte Inzidenz von SUE.

Insgesamt brachen 11,1% der Patienten, die Perampanel und eine Basistherapie erhielten, wegen UE während der Doppelblindphase die Studie ab. Im selben Zeitraum brachen 6,1% der Patienten, die Placebo und eine Basistherapie erhielten, wegen UE die Studie ab. Das adjustierte RR für das Abbrechen der Studie wegen UE für Perampanel und Basistherapie vs. Placebo und Basistherapie beträgt 1,82 [95%-KI: 0,64; 5,20]. Damit ergibt sich für Perampanel und Basistherapie ein numerischer Nachteil hinsichtlich des Abbrechens der Studien wegen UE. Allerdings legen die Grenzen des 95%-KI keinen statistisch signifikanten Unterschied zu den Patienten, die Placebo und eine Basistherapie erhielten, nahe.

Insgesamt sind die Ergebnisse zur Verträglichkeit konsistent und werden auch durch die Ergebnisse der supportiv dargestellten Gesamtrate der UE und der UE von besonderem Interesse weiter untermauert.

Daher ergibt sich für Patienten, die Perampanel und Basistherapie erhielten, bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie hinsichtlich der Verträglichkeit, dargestellt anhand der Endpunkte Gesamtrate von SUE und Anzahl von Patienten, die wegen UE die Studie abbrachen, weder ein Vorteil noch ein Nachteil gegenüber Patienten, die Placebo und eine Basistherapie erhielten.

Subgruppenanalysen

Im Rahmen des Dossiers wurden für alle Endpunkte, die zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden, Subgruppenanalysen durchgeführt. Zusätzlich wurden Subgruppenanalysen für die UE von besonderem Interesse durchgeführt, wenn bei diesen mehr als 10 Ereignisse in einem der beiden Behandlungsarme auftraten. Dabei werden alle a priori im klinischen Studienprotokoll geplanten und im CSR beschriebenen Subgruppenanalysen herangezogen. Im Einzelnen umfassen die a priori festgelegten Subgruppen das Alter, das Geschlecht, die Herkunft, die Region, die einzelnen Länder (gruppiert), und die sechs häufigsten AED in der Basistherapie (Lamotrigin, Valproat, Levetiracetam, Topiramate, Zonisamid und Ergenyl Chrono).

Für keinen Endpunkt ergab sich ein Beleg für eine Interaktion, gemessen mithilfe des Interaktion P-Werts, zwischen der Behandlung und den betrachteten Subgruppen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eine Beurteilung des Zusatznutzens auf Ebene der Subgruppen ist damit für Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie nicht zielführend.

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	
B	Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie	Hinweis auf einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen
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 Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens basiert auf der Betrachtung des Zusatznutzens von Perampanel und einer patientenindividuellen antiepileptischen Basistherapie nach Wahl des Arztes vs. Placebo und einer patientenindividuellen antiepileptischen Basistherapie nach Wahl des Arztes, bei Patienten die bis zu drei AEDs in stabiler Dosierung erhalten hinsichtlich der patientenrelevanten Wirksamkeitseindpunkte zur Verringerung der Anfallshäufigkeit und Anfallsfreiheit für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle bzw. jegliche Anfälle, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der Mortalität sowie hinsichtlich der untersuchten Verträglichkeitseindpunkte.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1- B: Ausmaß des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie

	Effektschätzer [95%-KI] / Ergebnissicherheit	Ableitung des Ausmaßes
Morbidität		
Responder-Rate bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei idiopathischer generalisierter Epilepsie	RR=1,63 [95%-KI: 1,19; 2,23] Ergebnissicherheit: Hinweis	Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten	RR=2,50 [95%-KI: 1,29; 4,86] Ergebnissicherheit: Hinweis	Zusatznutzen mit Ausmaß erheblich
Responder-Rate bei jeglichen Anfällen	RR=1,32 [95%-KI: 0,90; 1,94]	Zusatznutzen nicht belegt
Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von jeglichen Anfällen erreichten	RR=4,75 [95%-KI: 1,69; 13,35] Ergebnissicherheit: Hinweis	Zusatznutzen mit Ausmaß erheblich
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
QOLIE-31-P (Vom Patienten gewichtete Lebensqualität bei Epilepsie (engl. Quality of Life in Epilepsy - Problems))	Numerische Verbesserung	Zusatznutzen nicht belegt
Mortalität		
Gesamtmortalität	RR=1,01 [95%-KI: 0,06; 15,91]	Kein geringerer oder größerer Schaden
Verträglichkeit		
SUE	RR=0,87 [95%-KI: 0,31; 2,47]	Kein geringerer oder größerer Schaden
UE, die zum Studienabbruch führten	RR=1,82 [95%-KI: 0,64; 5,20]	Kein geringerer oder größerer Schaden

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1- C: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Perampanel

Zusatznutzen	Größerer Schaden
Zusatznutzen erheblich <ul style="list-style-type: none"> • Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten • Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von jeglichen Anfällen erreichten 	-
Zusatznutzen beträchtlich <ul style="list-style-type: none"> • Responder-Rate bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei idiopathischer generalisierter Epilepsie 	-
Zusatznutzen gering <ul style="list-style-type: none"> • - 	-
Zusatznutzen nicht quantifizierbar <ul style="list-style-type: none"> • - 	-

Für die Wirksamkeitsendpunkte Anfallsfreiheit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und Anfallsfreiheit von jeglichen Anfällen zeigt sich für Perampanel eine nachhaltige, bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit auch gemäß den Kriterien in §5 Absatz 7 der Arzneimittelnutzenverordnung (AM-NutzenV) ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Vollständige Anfallsfreiheit bei möglichst geringen Nebenwirkungen und Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens ist das übergeordnete Behandlungsziel der Epilepsitherapie, welche bei Patienten mit einer mehrjährigen Krankheitsgeschichte nur noch selten erreicht wird. Insbesondere die Anfallsfreiheit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen ist dabei hervorzuheben, da diese mit einer deutlich erhöhten Mortalität und Morbidität einhergehen. Zum einen ist dabei das erhebliche direkt anfallsbedingte Unfallrisiko zu berücksichtigen, zum anderen das erhöhte Risiko für einen SUDEP.

Auch für das Behandlungsziel der Reduktion der Häufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, welches an die Stelle der Anfallsfreiheit tritt, wenn diese nicht mehr erreicht werden kann, ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Dieser Zusatznutzen wird unterstützt durch einen numerischen Vorteil im Hinblick auf die Reduktion von jeglichen Anfällen, sowie durch die supportiven Ergebnisse zur Lebensqualität, erhoben durch den QOLIE-31-P.

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Perampanel wird nachdrücklich durch die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtrate der SUE und Anzahl der Studienabbrüche wegen UE gestützt. Für beide Endpunkte ergibt sich für die Gruppe der Patienten, die Perampanel und eine patientenindividuelle antiepileptische Basistherapie nach Wahl des Arztes erhalten haben gegenüber den Patienten, die Placebo und eine patientenindividuelle antiepileptische

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Basistherapie nach Wahl des Arztes erhalten haben, kein statistisch signifikanter Unterschied. Die supportive Betrachtung der Gesamtrate aller UE und der UE von besonderem Interesse untermauern die Ergebnisse. Hinsichtlich des UE Feindseligkeit/Aggression in der breiteren und engeren MedDRA SMQ sollte berücksichtigt werden, dass neun der 15 Fälle unter Perampanel und patientenindividueller antiepileptischer Basistherapie unter dem Begriff (entspricht MedDRA „preferred term“) „Reizbarkeit“ erfasst wurden. Bei Placebo und patientenindividueller antiepileptischer Basistherapie waren zwei von insgesamt vier Fällen des UE Feindseligkeit/Aggression dem Begriff „Reizbarkeit“ zuzuordnen. Die Inzidenzen für alle weiteren einzelnen Begriffe lagen bei Perampanel und patientenindividueller antiepileptischer Basistherapie oder Placebo und patientenindividueller antiepileptischer Basistherapie bei maximal 2 Patienten. Bis auf einen Fall von unfallbedingtem Ertrinken beim Angeln, welcher unter Perampanel und einer patientenindividuellen antiepileptischen Basistherapie auftrat und dem breiten MedDRA SMQ für Feindseligkeit/Aggression zugeordnet wird, fanden sich keine UE Feindseligkeit/Aggression unter den SUE. Unter Perampanel und einer patientenindividuellen antiepileptischen Basistherapie gab es drei Studienabbrüche und einen Studienabbruch unter Placebo und einer patientenindividuellen antiepileptischen Basistherapie, bei denen in der Begründung unter anderen ein UE Feindseligkeit/Aggression in engerem oder breiterem MedDRA SMQ aufgeführt wurde. Alle Fälle von UE Feindseligkeit/Aggression, ausgenommen der Fall von unfallbedingtem Ertrinken, waren von vorübergehender Natur und lösten sich nach Dosisreduktion oder spätestens der Beendigung der Behandlung auf.

Die interne Validität ist, wie in Modul 4.2 dargestellt, gegeben. Die externe Validität wird durch das Studiendesign der Studien 332 mit den für die Zielpopulation repräsentativ gefassten Einschlusskriterien gewährleistet, die dem klinischen Alltag in Deutschland entsprechen. Damit ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den klinischen Alltag begründet (siehe Anhang 4-E).

Zusammenfassend ergibt sich für Perampanel und einer patientenindividuellen antiepileptischen Basistherapie nach Wahl des Arztes vs. Placebo und einer patientenindividuellen antiepileptischen Basistherapie nach Wahl des Arztes, bei Patienten die bis zu drei AEDs in stabiler Dosierung erhalten haben, ein Hinweis auf eine beträchtliche patientenrelevante Verbesserung hinsichtlich der Reduktion der Anfallshäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und zudem eine erhebliche patientenrelevante Verbesserung hinsichtlich der Erreichung von Anfallsfreiheit für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle sowie eine erhebliche patientenrelevante Verbesserung hinsichtlich der Erreichung von Anfallsfreiheit für jegliche Anfälle.

Die Ergebnisse werden durch supportive Ergebnisse in der Lebensqualität unterstützt und abgesichert. In der Zusammenschau von SUE und UE, die zum Studienabbruch führten, ergibt sich, dass Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie die Nebenwirkungslast gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht maßgeblich erhöht und als sehr verträglich angesehen werden kann.

Damit ergibt sich für Perampanel ein Zusatznutzen als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie aufgrund der statistisch signifikanten und klinisch relevanten Reduktion der Anfallshäufigkeit bis hin zur Anfallsfreiheit, 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 primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie als mindestens beträchtlich 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) 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®) wird gemäß Fachinformation angewendet als “Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie“. Daraus ergeben sich als Zielpopulation alle Epilepsiepatienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen im Alter von 12 Jahren und darüber mit idiopathischer generalisierter Epilepsie, bei denen eine Kombinationstherapie angezeigt ist. Dies sind in aller Regel die Patienten, bei denen ohne befriedigenden Erfolg mit zwei vertragenen, geeigneten und angemessen angewendeten AEDs (entweder als Monotherapie oder in Kombination) versucht wurde, Anfallsfreiheit oder zumindest eine relevante Reduktion der Anfallshäufigkeit zu erreichen, also pharmakoresistente Patienten.

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)

In Deutschland stehen AEDs zur Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie 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. In der Regel wird eine Kombinationstherapie erst nach zwei erfolglosen Monotherapien eingesetzt, d.h. bei pharmakoresistenten Patienten. Der therapeutische Bedarf dieser pharmakoresistenten Patienten wird umso größer, je länger die Pharmakoresistenz anhält und sich die Prognose für eine klinisch relevante Reduktion der Anfallshäufigkeit oder sogar Anfallsfreiheit verschlechtert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 AEDs mit neuem Wirkmechanismus wie Perampanel sind in diesem Zusammenhang von besonderem Interesse.

Perampanel ist ein oral einzunehmender, 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 primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie. Perampanel ist der erste Wirkstoff, der die glutamaterge Signalübertragung selektiv am AMPA-Rezeptor begrenzen und damit die Entstehung und Weiterleitung epileptiformer Aktivität unterdrücken kann. Perampanel ist damit der erste für die Epilepsitherapie zugelassene selektive, nicht-kompetitive AMPA-Rezeptor-Antagonist.

Das National Clinical Guideline Centre (NCGC) weist in seiner aktuellen Leitlinie darauf hin, dass vollständige Anfallsfreiheit zwar Ziel einer antikonvulsiven Therapie ist, aber viel zu selten erreicht wird, weswegen eine möglichst optimale Kontrolle wiederkehrender Anfälle angestrebt werden sollte. 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 der Anfälle über vier Wochen. Dabei sollten zwei entscheidende Parameter in einem Studienprotokoll definiert werden, nämlich die Feststellung des Anteils von Patienten mit einer sog. Response bzw. Non-Response und die prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit. Response ist definiert als Rückgang der prozentualen Anfallshäufigkeit von üblicherweise mindestens 50%.

Es gibt ausreichend Evidenz, dass Häufigkeit und Schwere von Anfällen in erheblichem Maße Mortalität, Morbidität und Lebensqualität der Patienten beeinflussen. Zudem führen Einschränkungen in der Berufswahl und Mobilität sowie Stigmatisierung zu einer erheblichen Minderung der Lebensqualität. Epilepsiepatienten haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Verletzungs- und Erkrankungsrisiko, erhöhtes Risiko für (Auto-) Unfälle, Knochenbrüche, Kopfverletzungen und Verbrennungen, sowie eine höhere Mortalität. Verglichen mit der Normalbevölkerung ist die Mortalitätsrate bei Epilepsie um das Zwei- bis Dreifache erhöht. Die Mortalität steht direkt im Zusammenhang mit Anfällen (Unfalltode als unmittelbare Folge eines Anfalls; plötzlicher unerwarteter Tod bei Epilepsie,

engl. Sudden Unexpected Death in Epilepsy, SUDEP) oder indirekt mit Epilepsie oder kann mit Anfällen in Verbindung gebracht werden (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. Ziel der klinischen Versorgung ist demnach die Verhinderung von Verletzungen und Unfällen, die insbesondere durch eine bessere Anfallskontrolle zu erreichen ist. Übereinstimmend zeigen Studiendaten eine Korrelation der Anfallsfrequenz bzw. dem Auftreten von generalisiert tonisch-klonischen Anfällen mit der Häufigkeit der Verletzungen und Unfälle. Eine signifikante Verbesserung der Anfallsfrequenz bei sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (Vergleich gegen eine patientenindividuelle Basistherapie mit AED, kontrolliert durch Placebo, in Phase III RCTs) konnte bislang nur von drei AEDs gezeigt werden: Lacosamid, Perampanel und Topiramal.

Primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle treten ohne Vorbote auf. Die Patienten stürzen abrupt und mit großer Heftigkeit unkontrolliert zu Boden, so dass ein erhebliches Risiko für Verletzungen besteht. Durch die plötzliche, gewaltige Muskelkontraktion der langen Rückenstrecker kann es zu Deckplatteneinbrüchen, Vorderkantenabsprengung, selten auch Kompressionsfrakturen in Höhe der unteren Brustwirbelsäule und oberen Lendenwirbelsäule kommen. Auch Schulterluxationen und Unterkieferfrakturen werden beobachtet.

Die Verträglichkeit der medikamentösen Therapie bei Epilepsie wird von unerwünschten Ereignissen (UEs) vor allem in Bezug auf das zentrale Nervensystem 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 Nebenwirkungen auf das zentrale Nervensystem seltener, aber dafür umso schwerwiegender sind.

Es ist ein wichtiges Ziel der Entwicklung neuer AEDs, neben der nachgewiesenen Wirksamkeit bei bisher therapierefraktären Patienten auch ein ausgewogenes und wenig auffälliges Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu AEDs der ersten und zweiten Generation zu gewährleisten.

Perampanel ist bei therapierefraktären Patienten wirksam. In der Zusammenschau von UEs, schwerwiegenden UEs und UEs, die zum Studienabbruch führten, sowie einzeln betrachteten UEs ergibt sich außerdem, dass Perampanel als Zusatztherapie als sehr verträglich angesehen werden kann. Somit kann Perampanel die wesentlichsten Ziele, die den bestehenden, bedeutenden therapeutischen Bedarf charakterisieren, erfüllen. Perampanel stellt eine wichtige neue Therapiemöglichkeit dar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 3.2.4)

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei idiopathischer generalisierter Epilepsie	3.672–10.003

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

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			
B	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei idiopathischer generalisierter Epilepsie	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei idiopathischer generalisierter Epilepsie	Hinweis auf einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen	3.672–10.003

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		
B	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei idiopathischer generalisierter Epilepsie	1.375,71 €	5.051.624,73 € bis 13.761.275,10 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

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
5.051.624,73 € bis 13.761.275,10 €

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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			
B	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei idiopathischer generalisierter Epilepsie	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei idiopathischer generalisierter Epilepsie	1.375,71 €	5.051.624,73 € bis 13.761.275,10 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

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
5.051.624,73 € bis 13.761.275,10 €

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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				
B	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei idiopathischer generalisierter Epilepsie	Patientenindividuelle antiepileptische Therapie nach Wahl des Arztes	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei idiopathischer generalisierter Epilepsie	Patientenindividuell*	Patientenindividuell*
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>* Aufgrund der stark variierenden Kosten wegen der Vielzahl an Therapieoptionen und Kombinationsmöglichkeiten einer patientenindividuellen antiepileptischen Therapie nach Wahl des Arztes wird im Sinne der bisherigen Spruchpraxis des G-BA auf eine Darstellung der Kosten verzichtet.</p>					

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 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.

Es kann zu Interaktionen mit anderen Arzneimitteln kommen. Es besteht die Möglichkeit, dass Perampanel die Wirksamkeit gestagenhaltiger oraler Kontrazeptiva 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 erhöht.

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 (Eisai 2017).

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Stürze
- Aggression
- Missbrauchspotential
- Gleichzeitige Anwendung von CYP 3A-induzierenden Antiepileptika
- Sonstige gleichzeitig angewendete (nicht zu den Antiepileptika gehörende) Cytochrom P450-Induktoren oder -Inhibitoren

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 bzw. -Inhibitoren 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.

Weitere ausführliche Informationen sind bitte der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation zu entnehmen. Die Fachinformation ist bei einer Behandlung mit Perampanel unbedingt zu beachten.

Die für den Stand dieses Nutzendossiers relevante Fachinformation (Stand: April 2017) ist Modul 5 beigelegt.