

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 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 29.11.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis.....	3
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	4
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	4
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	5
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	4
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	5
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13
Tabelle 2-A: Antiepileptika zur Behandlung idiopathischer generalisierter Epilepsie und deren Wirkmechanismen.....	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AED	Antiepileptikum (engl. Antiepileptic Drug)
AEDs	Antiepileptika (engl. Antiepileptic Drugs)
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
Cl	Chlorid
DGfE	Deutsche Gesellschaft für Epileptologie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
EPSP	Exzitatorisches postsynaptisches Potenzial
FE	Fokale Epilepsie
FI	Fachinformation
GABA	γ -Aminobuttersäure (engl. γ -aminobutyric acid)
IGE	Idiopathisch Generalisierte Epilepsie
K	Kalium
MT	Monotherapie
Na	Natrium
NBQX	2,3-dihydroxy-6-nitro-7-sulfamoyl-benzo[f]quinoxaline-2,3-dione
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PZN	Pharmazentralnummer

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
10709550	EU/1/12/776/001	2mg	7 Tabletten
10709567	EU/1/12/776/017	2mg	28 Tabletten
10709596	EU/1/12/776/002	4mg	7 Tabletten
10709604	EU/1/12/776/003	4mg	28 Tabletten
10709633	EU/1/12/776/019	4mg	98 Tabletten
10709656	EU/1/12/776/006	6mg	28 Tabletten
10709662	EU/1/12/776/020	6mg	98 Tabletten
10709679	EU/1/12/776/009	8mg	28 Tabletten
10709685	EU/1/12/776/021	8mg	98 Tabletten
10709691	EU/1/12/776/012	10mg	28 Tabletten
10709716	EU/1/12/776/022	10mg	98 Tabletten
10709722	EU/1/12/776/015	12mg	28 Tabletten
10709739	EU/1/12/776/023	12mg	98 Tabletten

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

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 (Eisai 2017). 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.

Rolle des AMPA-Rezeptors

Glutamat ist als primärer exzitatorischer Neurotransmitter im Gehirn an der Pathogenese verschiedenster neurologischer Störungen inklusive Epilepsie beteiligt (Lees 2000). Infolge neuronaler Erregung wird Glutamat aus synaptischen Vesikeln der Präsynapse in den synaptischen Spalt entlassen. Dort entfaltet es seine Wirkung mit der Bindung an ionotropen Rezeptoren der Postsynapse, welche als drei verschiedene Typen vorliegen (Lees 2000; Rogawski 2011):

- AMPA-Rezeptoren
- Kainat-Rezeptoren
- NMDA (N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptoren

Die Bindung von Glutamat an die genannten Rezeptoren öffnet diese für den Einstrom von Natrium- und Kalziumkationen (Na^+ , Ca^{2+}), was in einer kurzzeitigen Depolarisation, dem exzitatorischen postsynaptischen Potenzial (EPSP), resultiert (Rogawski 2011). Ist die Balance zwischen neuronaler Erregung und Hemmung gestört, wie z. B. bei Epilepsie, kommt es infolge einer exzessiven Glutamat-Ausschüttung zu einer Überaktivierung des AMPA-Rezeptors, wodurch das physiologische EPSP zu einem pathologischen epileptiformen Signal (Paroxysmal Depolarization Shift) verändert wird. Das synchrone Auftreten dieser pathologischen epileptiformen Signale in einer Gruppe von Neuronen lässt sich im Elektroenzephalogramm als interiktuale Spikes nachweisen (Acharya 2002).

Die Überaktivierung des AMPA-Rezeptors ist dabei sowohl für die Initiierung als auch für die Aufrechterhaltung von epileptiformer Erregung und damit von Krampfanfällen bedeutsam (Lees 2000). Durch die Blockierung des AMPA-Rezeptors werden die überschießende glutamaterge Signalübertragung und die Generierung pathologischer Erregungsmuster gehemmt (Meldrum 2007).

NMDA-Rezeptorantagonisten hatten in klinischen Studien psychoaktive Nebenwirkungen wie schizophrenieartige Symptome und kognitive Störungen erzeugt. Für AMPA-Rezeptorantagonisten scheint diese Problematik nicht zu bestehen (Meldrum 2007).

Bei verlängerten Krampfanfällen und beim Status epilepticus können extrem hohe Glutamatkonzentrationen auftreten, die durch Kalzium vermittelte toxische Wirkungen, die sogenannte Glutamatoxizität, entfalten. Es gibt Hinweise darauf, dass AMPA-Rezeptorantagonisten unabhängig vom antiepileptischen Effekt auch neuroprotektiv wirken könnten (Lees 2000).

Wirkmechanismus von Perampanel

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 (Rogawski 2011). Die Selektivität wurde in zwei Bindungsassays mit 63 bzw. 86 Rezeptoren, Enzymen und anderen zellulären Targets nachgewiesen (Eisai Inc. 2011). In vitro Studien zeigten, dass Perampanel den AMPA-, aber nicht den NMDA-induzierten Anstieg der intrazellulären Kalziumkonzentration hemmt (Hanada 2011).

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 (Hanada 2011). Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass Perampanel keine 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 (Hanada 2011). 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 (Rogawski 2011). Damit ist eine bessere antiepileptische Wirkung gegenüber einer kompetitiven Bindung möglich (Yamaguchi 1993). 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 (Hanada 2011; Löscher 1988; Löscher 2002).

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Leitlinien ‚Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter‘ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) in der Fassung von 2017 klassifizieren die Antiepileptika (AEDs) in zwei Gruppen (Elger und Berkenfeld 2017):

- Gruppe I: eher häufig eingesetzte AEDs
- Gruppe II: Benzodiazepine (zur Akuttherapie) und eher selten oder bei speziellen Indikationen eingesetzte AEDs

Basierend auf den Informationen in den drei genannten Texten gibt die Tabelle 2-A eine Übersicht über die derzeit in Deutschland zur Behandlung von Epilepsie verfügbaren AEDs. Darin werden alle Wirkstoffe aufgeführt, welche in der aktuellen DGN-Leitlinie als Medikamente zur Anfallskontrolle genannt werden (Elger und Berkenfeld 2017). Ausgenommen davon und nicht aufgeführt wurden die in der DGN-Leitlinie sowie in der DGfE-Empfehlung aufgeführten Wirkstoffe, die nicht explizit für die Behandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Krampfanfälle bzw. idiopathischer generalisierter Epilepsie als zugelassen genannt werden.

Bei nur zwei Medikamenten findet sich in den Leitlinien explizit die Angabe „Idiopathisch Generalisierte Epilepsie (IGE)“ und „Add-on“ (in Bezug auf IGE) nämlich für Levetiracetam (LEV) und für Perampanel. Des Weiteren finden sich für folgende Medikamente Angaben zur Behandlungseignung explizit für IGE, allerdings ohne die Spezifizierung „Add-on“ (Elger und Berkenfeld 2017):

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Lamotrigin (Monotherapie (MT), Fokale Epilepsie (FE), IGE)
- Phenobarbital (MT, FE, IGE)
- Topiramat (MT, FE, IGE)
- Valproat (MT, FE, IGE)
- Bromid (MT, IGE)
- Mesuximid [MT, IGE, FE (Add-on)]
- Primidon (MT, FE, IGE)

Auch Clobazam (CLB) und Clonazepam (CLZ) werden mit der Indikation für idiopathische generalisierte Epilepsien genannt, allerdings sind diese beiden Benzodiazepine der Gruppe II zugeordnet und somit eher als Akuttherapie zu verstehen (Elger und Berkenfeld 2017).

Tabelle 2-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			

Quelle: (DGfE 2013; DGN 2012; Elger und Berkenfeld 2017)

Die antiepileptische Wirkung bisher verfügbarer AEDs wird zumeist auf die folgenden Wirkmechanismen zurückgeführt (Kwan 2001):

1. Regulierung spannungsabhängiger Ionenkanäle
 - a. Natrium (Na^+)
 - b. Kalzium (Ca^{2+})
 - c. Kalium (K^+)
2. Modulation der GABAergen Neurotransmission
3. Reduktion glutamaterger Erregung

1) Regulierung spannungsabhängiger Ionenkanäle

Die Erregbarkeit von Neuronen wird kritisch von spannungsabhängigen Na^+ -, Ca^{2+} - und K^+ -Kanälen determiniert. Die Funktionsfähigkeit dieser Kanäle und deren Einschränkungen sind wesentliche Faktoren bei der Entstehung von Aktionspotenzialen, der Signalübertragung sowie bei der Entwicklung epileptischer Entladungen (Meldrum 2007; Ragsdale 1998). Zusätzlich spielen spannungsabhängige Ionenkanäle eine Rolle bei der Ausschüttung von Neurotransmittern bei der synaptischen Signalübertragung.

Natrium

AEDs können Na^+ -Kanäle spannungs- und dosisabhängig blockieren, indem sie vorwiegend im inaktiven Zustand des Na^+ -Kanals binden, die Konformationsänderung des Kanals in den aktivierbaren Zustand verlangsamen und damit die Auslösung hochfrequenter Aktionspotenziale verhindern (Meldrum 2007). Durch die dadurch unterbundene Erregungsweiterleitung wird eine vermehrte Ausschüttung von Neurotransmittern, wie sie beim epileptischen Anfall auftritt, verringert. Die Weiterleitung epileptiformer Reize wird somit reduziert.

Kalzium

Ca^{2+} -Kanäle regulieren den Ca^{2+} -Einstrom durch neuronale Membranen. Ihre Konzentration beeinflusst die Freisetzung von Neurotransmittern (vor allem Glutamat) aus präsynaptischen Nervenendigungen in den synaptischen Spalt (Meldrum 2007). Die antikonvulsive Wirkung durch die Blockierung von Ca^{2+} -Kanälen beruht auf der reduzierten Transmitterfreisetzung. Durch niedrige Spannungen aktivierbare Ca^{2+} -Kanäle sind Ziel von AEDs gegen Absence-Anfälle (Meldrum 2007).

Kalium

Die Aktivierung von K^+ -Kanälen dient der Stabilisierung des Ruhemembranpotenzials. Mittels K^+ -Kanälen kann die Erregbarkeit von Neuronen kontrolliert werden. Die Wirkung von K^+ -Kanal-Agonisten beruht auf der erschwerten Generierung von Aktionspotenzialen und damit auch der erschwerten Auslösung von epileptiformen Entladungen.

2) *Modulation der GABAergen Neurotransmission*

Zusätzlich zur Beeinflussung spannungsabhängiger Ionenkanäle zielt das zweite Wirkprinzip von AEDs auf die Verstärkung synaptischer Hemmung. Im Fokus dieses Wirkprinzips steht der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter im Gehirn: γ -Aminobuttersäure (engl. γ -aminobutyric acid (GABA)). Zur Erhöhung der synaptischen GABA-Konzentration bewirken AEDs entweder eine Hemmung des GABA-Abbaus, die Reduktion der GABA-Resorption aus dem synaptischen Spalt oder die Enzymaktivierung zur Verstärkung der GABA-Synthese (Kwan 2001). Zusätzlich zum Prinzip der erhöhten GABA-Konzentration kann auch in die Funktionsweise der GABA-Rezeptoren eingegriffen werden. Weiterhin können Benzodiazepine die Wirkung von GABA an GABA-Rezeptoren modulieren, indem sie die Öffnungsfrequenz oder -dauer des Rezeptors verlängern (Brodie 2011).

3) *Reduktion glutamaterger Erregung*

Des Weiteren können AEDs in das glutamaterge System eingreifen. Die Blockade von Glutamatrezeptoren des AMPA-Typs reduziert die Fähigkeit des Neurons, hochfrequente Aktionspotenziale weiterzuleiten, während die Blockade von NMDA-Rezeptoren die Weiterleitung niedrigfrequenter Aktionspotenziale reduziert.

Es gibt einige wenige bereits zugelassene AEDs, für die unter anderem eine unspezifische Wirkung auf Glutamat-Rezeptoren diskutiert wird, wobei der Anteil dieser Wirkung am antiepileptischen Potenzial des jeweiligen AED insgesamt unklar ist (Lees 2000). Für Topiramamat wurde neben der Wirkung auf die GABAerge Transmission und der Hemmung spannungsabhängiger Natrium-Kanäle eine kompetitive Hemmung von Kainat-, aber nicht AMPA-Rezeptoren beschrieben (Ängelhagen 2003; Braga 2009; Gibbs, III. 2000). Auch Felbamamat entfaltet vermutlich einen Teil seiner antiepileptischen Wirkung über Glutamat-Rezeptoren. Konkret handelt sich aber in diesem Fall um eine Bindung und folgend Blockierung von NMDA-Rezeptoren (Rho 1994; Subramaniam 1995). Wie einleitend dargestellt, ist Perampanel der erste selektive AMPA-Rezeptor-Antagonist für die Behandlung von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Die anderen bislang in Deutschland zugelassenen Arzneimittel für die Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie werden anderen Wirkprinzipien bzw. gemischten Wirkmechanismen zugeordnet (siehe Tabelle 2-A).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungs-erteilung	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 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>	nein	22.06.2015	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Den Angaben in Tabelle 2-3 liegt die Fachinformation Fycompa[®] zugrunde (Eisai 2017).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: 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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Den Angaben in Tabelle 2-3 liegt die Fachinformation Fycompa® zugrunde (Eisai 2017).

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Den Aussagen zum Produkt liegt die Fachinformation Fycompa®, Stand April 2017, zugrunde (Eisai 2017). Zu Abschnitt 2.2 erfolgte eine orientierende Literaturrecherche unter Verwendung von relevanten Schlagwörtern in den Datenbanken Medline und Cochrane Datenbanken, im Internet über Suchmaschinen wie Google und in anschließenden Handrecherchen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Acharya J. N. 2002. *Recent advances in epileptogenesis*. Current Science 82 (6), S. 679–688.
2. Ängelagen M., Ben-Menachem E., Ronnback L. et al. 2003. *Novel mechanisms of action of three antiepileptic drugs, vigabatrin, tiagabine, and topiramate*. Neurochem Res 28 (2), S. 333–340.
3. Braga M. F., Aroniadou-Anderjaska V., Li H. et al. 2009. *Topiramate reduces excitability in the basolateral amygdala by selectively inhibiting GluK1 (GluR5) kainate receptors on interneurons and positively modulating GABA receptors on principal neurons*. J Pharmacol Exp Ther 330 (2), S. 558–566.
4. Brodie M. J. und Sills G. J. 2011. *Combining antiepileptic drugs-rational polytherapy? Seizure: The journal of the British Epilepsy Association* 20 (5), S. 369–375.
5. Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) 2013. *Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) zur medikamentösen Behandlung fokaler Epilepsien im Erwachsenenalter, ergänzend zu den Leitlinien ‚Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter‘ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) von 2012*. Verfügbar unter: http://www.izepilepsie.de/cweb2/cgi-bin-noauth/cache/VAL_BLOB/5038/5038/1355/Therapieempfehlungen%20Fokale%20Epilepsien%20DGfE%20250513-2.pdf, abgerufen am: 23.04.2015.
6. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2012. *Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter (Fassung 2012)*. Data on File.
7. Eisai Europe Limited (Eisai) 2017. *Fachinformation Fycompa® Filmtabletten, Wirkstoff: Perampanel* Stand April 2017. Data on file.
8. Eisai Inc. 2011. *Investigator's Brochure Perampanel*. Data on file.
9. Elger C. E., Berkenfeld R. - geteilte Erstautorenschaft - et al. (Elger und Berkenfeld) 2017. *S1-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-0411_S1_Erster-epileptischer-Anfall_Epilepsien_2017-07.pdf, abgerufen am: 29.09.2017.
10. Gibbs J. W., III., Sombati S., DeLorenzo R. J. et al. 2000. *Cellular actions of topiramate: blockade of kainate-evoked inward currents in cultured hippocampal neurons*. Epilepsia 41 (Suppl 1), S. S10.

11. Hanada T., Hashizume Y., Tokuhara N. et al. 2011. *Perampanel: a novel, orally active, noncompetitive AMPA-receptor antagonist that reduces seizure activity in rodent models of epilepsy*. *Epilepsia* 52 (7), S. 1331–1340.
12. Kwan P., Sills G. J. und Brodie M. J. 2001. *The mechanisms of action of commonly used antiepileptic drugs*. *Pharmacol Ther* 90 (1), S. 21–34.
13. Lees G. J. 2000. *Pharmacology of AMPA/kainate receptor ligands and their therapeutic potential in neurological and psychiatric disorders*. *Drugs* 59 (1), S. 33–78.
14. Löscher W. 2002. *Animal models of epilepsy for the development of antiepileptogenic and disease-modifying drugs. A comparison of the pharmacology of kindling and post-status epilepticus models of temporal lobe epilepsy*. *Epilepsy research* 50, S. 105–123.
15. Löscher W. und Schmidt D. 1988. *Which animal models should be used in the search for new antiepileptic drugs? A proposal based on experimental and clinical considerations*. *Epilepsy research* 2 (3), S. 145–181.
16. Meldrum B. S. und Rogawski M. A. 2007. *Molecular targets for antiepileptic drug development*. *Neurotherapeutics* 4 (1), S. 18–61.
17. Ragsdale D. S. und Avoli M. 1998. *Sodium channels as molecular targets for antiepileptic drugs*. *Brain Res Rev* 26 (1), S. 16–28.
18. Rho J. M., Donevan S. D. und Rogawski M. A. 1994. *Mechanism of action of the anticonvulsant felbamate: opposing effects on N-methyl-D-aspartate and gamma-aminobutyric acid_A receptors*. *Ann Neurol* 35 (2), S. 229–234.
19. Rogawski M. A. 2011. *Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target*. *Epilepsy Curr* 11 (2), S. 56–63.
20. Subramaniam S., Rho J. M., Penix L. et al. 1995. *Felbamate block of the N-methyl-D-aspartate receptor*. *J Pharmacol Exp Ther* 273 (2), S. 878–886.
21. Yamaguchi S., Donevan S. D. und Rogawski M. A. 1993. *Anticonvulsant activity of AMPA/kainate antagonists: comparison of GYKI 52466 and NBOX in maximal electroshock and chemoconvulsant seizure models*. *Epilepsy research* 15 (3), S. 179–184.