

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Perampanel (Fycompa®)

Eisai GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 04.12.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	11
2.4 Referenzliste für Modul 2	11

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AED	Antiepileptic Drug (Antiepileptikum)
AEDs	Antiepileptic Drugs (Antiepileptika)
AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Ca ²⁺	Kalziumkationen
CDR	Cognitive Drug Research
EEG	Elektroenzephalogramm
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)
EPSP	Exzitatorisches postsynaptisches Potenzial
GABA	γ -aminobutyric acid (γ -Aminobuttersäure)
IGE	Idiopathisch Generalisierte Epilepsie
MT	Monotherapie
Na ⁺	Natriumkationen
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NBQX	2,3-dihydroxy-6-nitro-7-sulfamoyl-benzo[f]quinoxaline-2,3-dione
PZN	Pharmazentralnummer
SD	Mittlere Veränderung

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	2 mg	7 Tabletten
10709567	EU/1/12/776/017	2 mg	28 Tabletten
10709596	EU/1/12/776/002	4 mg	7 Tabletten
10709604	EU/1/12/776/003	4 mg	28 Tabletten
10709633	EU/1/12/776/019	4 mg	98 Tabletten
10709656	EU/1/12/776/006	6 mg	28 Tabletten
10709662	EU/1/12/776/020	6 mg	98 Tabletten
10709679	EU/1/12/776/009	8 mg	28 Tabletten
10709685	EU/1/12/776/021	8 mg	98 Tabletten
10709691	EU/1/12/776/012	10 mg	28 Tabletten
10709716	EU/1/12/776/022	10 mg	98 Tabletten
10709722	EU/1/12/776/015	12 mg	28 Tabletten
10709739	EU/1/12/776/023	12 mg	98 Tabletten
15269340	EU/1/12/776/024	0,5 mg/ml	Suspension zum Einnehmen

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 oraler, nicht-kompetitiver und hoch selektiver Antagonist des α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure (AMPA)-Rezeptors zur Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 Jahren sowie zur Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE) (Eisai GmbH 2020a, 2020b). Perampanel ist der erste und einzige für die Epilepsitherapie zugelassene Wirkstoff, der die glutamaterge Signalübertragung selektiv am AMPA-Rezeptor begrenzen und damit die Entstehung und Weiterleitung epileptiformer Aktivität an der Postsynapse unterdrücken kann. Perampanel ist der erste für die Epilepsitherapie zugelassene selektive, nicht-kompetitive AMPA-Rezeptor-Antagonist und unterscheidet sich damit maßgeblich von anderen verfügbaren Antiepileptic Drugs (Antiepileptika, AEDs), deren primärer Wirkmechanismus auf die Unterdrückung der präsynaptischen axonalen Reizweiterleitung (Natriumkanalblocker) und Transmitterausschüttung (z. B. SV2A-Liganden) oder die Modulation von γ -Aminobuttersäure (GABA) ausgerichtet ist (Schulze-Bonhage 2017).

Rolle des AMPA-Rezeptors bei der Entstehung und Weiterleitung epileptiformer Aktivität

Glutamat ist als primärer exzitatorischer Neurotransmitter im Gehirn an der Pathogenese verschiedenster neurologischer Störungen inklusive der 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 Glutamat-Rezeptoren der Postsynapse, welche als drei verschiedene Typen vorliegen (Lees 2000; Rogawski 2011):

- AMPA-Rezeptoren
- Kainat-Rezeptoren
- N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-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 der postsynaptischen AMPA-Rezeptoren, 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 (EEG) in Form von interiktualen Spikes nachweisen (Acharya 2002).

Die Überaktivierung von AMPA-Rezeptoren ist dabei sowohl für die Initiierung als auch für die Aufrechterhaltung von epileptiformer Erregung und damit von Krampfanfällen bedeutsam (Lees 2000). Durch die Blockierung der AMPA-Rezeptoren werden die überschießende glutamaterge Signalübertragung und die Generierung pathologischer Erregungsmuster gehemmt (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. Nicht-kompetitive Antagonisten hemmen den ionotropen AMPA-Rezeptor allosterisch, indem sie an einer anderen als der Ligandenbindungsdomäne binden (Yelshanskaya 2016). 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).

Antiepileptische Wirkung bisher verfügbarer AEDs

Die antiepileptische Wirkung aktuell verfügbarer AEDs wird zumeist auf einen der oder Kombinationen aus folgenden Wirkmechanismen zurückgeführt (Schulze-Bonhage 2017):

1. Regulierung spannungsabhängiger Natriumkanäle (z. B. Carbamazepin oder Lacosamid)
2. Verminderung der Transmitterausschüttung aus präsynaptischen Vesikeln (z. B. Levetiracetam oder Gabapentin)
3. Modulation von GABA (z. B. Benzodiazepine)
4. Reduktion glutamaterger Erregung

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 jedoch insgesamt unklar ist (Lees 2000). Wie oben dargestellt, ist Perampanel der erste und einzige für die Epilepsitherapie zugelassene AMPA-Rezeptor-Antagonist, der diesen für die Entstehung und Weiterleitung epileptiformer Aktivität maßgeblichen Mechanismus selektiv adressiert.

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 Dokuments entsprechend zu verwenden].

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
Fycompa (Perampanel) wird angewendet als Zusatztherapie bei - fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 Jahren - primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE).	nein	10.11.2020	C
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Den Angaben in Tabelle 2-3 liegen die Fachinformationen von Fycompa[®] (Stand: November 2020) zugrunde (Eisai GmbH 2020a, 2020b). Für das Anwendungsgebiet stehen zwei Verabreichungsformen zur Verfügung: Filmtabletten und Suspension (Eisai GmbH 2020a, 2020b). Im weiteren Dokument wird zur besseren Lesbarkeit vorwiegend nur die Fachinformation der Filmtabletten zitiert (Eisai GmbH 2020a).

Perampanel wurde am 23.07.2012 zentral durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Epilepsie zugelassen. Die Einführung in Deutschland erfolgte am 15.09.2012. Am 22.06.2015 erfolgte die Zulassung der EMA für ein weiteres Anwendungsgebiet von Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

In der Niederschrift des G-BA vom 31.07.2019 zum Beratungsgespräch vom 27.06.2019 im Zusammenhang mit der von Eisai bei der EMA am 12.02.2019 beantragten Zulassungserweiterung (Type-II-Variation) für Perampanel bei pädiatrischen Patienten in den beiden zugelassenen Anwendungsgebieten stellte der G-BA fest, dass für die bereits zugelassenen Anwendungsgebiete „Beschlüsse zu Perampanel (06.11.2014 (fokale Epilepsie) und 17.05.2018 (generalisierte Epilepsie))“ vorliegen (Vorgangsnummern 2014-05-15-D-106 und 2017-12-01-D-325) und sich diese auf Patienten ab 12 Jahren beziehen (G-BA 2019). Des Weiteren stellte der G-BA fest, dass eine Nutzenbewertung für das neue, bisher nicht bewertete Anwendungsgebiet durchgeführt wird und demzufolge die Darstellung der Patientenpopulation der pädiatrischen Patienten zum Nachweis des Zusatznutzens ausreichend ist (G-BA 2019). Entsprechend bezieht sich das vorliegende Dossier mit der Kodierung C ausschließlich auf die Indikationserweiterung für pädiatrische Patienten im Alter von 4 bis 11 Jahren mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung und pädiatrische Patienten im Alter von 7 bis 11 Jahren mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE).

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
Nicht zutreffend	

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.

Nicht zutreffend

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 liegen die Fachinformationen Fycompa[®], Stand November 2020, zugrunde (Eisai GmbH 2020a, 2020b). Zu Abschnitt 2.1.2 erfolgte eine orientierende Literaturrecherche unter Verwendung von relevanten Schlagwörtern in den Datenbanken Medline und Cochrane, 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. Eisai GmbH 2020a. *Fachinformation Fycompa[®] Filmtabletten: Wirkstoff Perampanel*. Stand November 2020. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 04.12.2020.
3. Eisai GmbH 2020b. *Fachinformation Fycompa[®] Suspension zum Einnehmen: Wirkstoff Perampanel*. Stand November 2020. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 04.12.2020.
4. Eisai Inc. 2011. *Investigator's Brochure Perampanel*. Data on file.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-090 Perampanel zur Behandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle*. Data on file.
6. 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.
7. 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.
8. 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 (n.a.), S. 105–123.

9. 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.
10. Meldrum B. S. und Rogawski M. A. 2007. *Molecular Targets for Antiepileptic Drug Development.* *Neurotherapeutics* 4 (1), S. 18–61.
11. Rogawski M. A. 2011. *Revisiting AMPA Receptors as an Antiepileptic Drug Target.* *Epilepsy Curr* 11 (2), S. 56–63.
12. Schulze-Bonhage A. 2017. *A 2017 review of pharmacotherapy for treating focal epilepsy: where are we now and how will treatment develop? Expert opinion on pharmacotherapy* 18 (17), S. 1845–1853.
13. Yamaguchi S., Donevan S. D. und Rogawski M. A. 1993. *Anticonvulsant activity of AMPA/kainate antagonists: comparison of GYKI 52466 and NBOA in maximal electroshock and chemoconvulsant seizure models.* *Epilepsy research* 15 (3), S. 179–184.
14. Yelshanskaya M. V., Singh A. K., Sampson J. M. et al. 2016. *Structural Bases of Noncompetitive Inhibition of AMPA-Subtype Ionotropic Glutamate Receptors by Antiepileptic Drugs.* *Neuron* 91 (6), S. 1305–1315.