

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Perampanel (Fycompa®)

Eisai GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 04.12.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-8: Ausmaß des Zusatznutzens für Perampanel Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 bis 11 Jahren und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 bis 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE)	15
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	23
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	23
Tabelle 1-13: Maßnahmen zur Risikominimierung aus dem EU Risk-Management-Plan.....	26

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABNAS	Aldenkamp-Baker Neuropsychological Assessment Schedule
AED	Antiepileptic Drug (Antiepileptikum)
AEDs	Antiepileptic Drugs (Antiepileptika)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMPA	α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
CBCL	Child Behavior Checklist
CDR	Cognitive Drug Reserach
CGI	Clinical Global Impression
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
EQ-5D-Y	EuroQoL-5 Dimensions-Youth
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HKP	Hartkapsel(n)
LGPBT	Lafayette Grooved Pegboard Test
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PGTC	Primary generalized tonic-clonic seizures (Primär generalisierte, tonisch-klonische Anfälle)
POS	Partial-onset seizures (Fokale/lokale/partielle Anfälle)
PZN	Pharmazentralnummer
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SUS	Suspension
TBL	Tablette(n)
TSE	Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
UE	Unerwünschtes Ereignis
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) 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:	Eisai GmbH Edmund-Rumpler-Straße 3 60549 Frankfurt Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Eisai GmbH
Anschrift:	Eisai GmbH Edmund-Rumpler-Straße 3 60549 Frankfurt Deutschland E-Mail: medinfo_de@eisai.net

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 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Perampanel
Handelsname:	Fycompa®
ATC-Code:	N03AX22
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	32862
Pharmazentralnummer (PZN)	10709550, 10709567, 10709596, 10709604, 10709633 10709656, 10709662, 10709679, 10709685, 10709691 10709716, 10709722, 10709739, 15269340
ICD-10-GM-Code	G40.08, G40.09, G40.1, G40.2, G40.3, G40.6
Alpha-ID	I85623, I117896, I129292, I91514, I85624, I90704, I91515, I84638, I119782, I3557, I90703, I3559, I3558, I91535, I3556, I68369, I91470, I91516, I90705, I85625, I3566, I91537, I92388, I91471, I70917, I3570, I84680, I109946, I3586, I3587, I3585, I3588

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 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	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).	10.11.2020	C
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Für das Anwendungsgebiet stehen zwei Verabreichungsformen zur Verfügung: Filmtabletten und Suspension.

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.

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. Des Weiteren

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.

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).

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungs- erteilung
Nicht zutreffend	

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 1-6 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 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Perampanel als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 – 11 Jahren (Teilpopulation C1 (POS)) und bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 – 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE) (Teilpopulation C2 (PGTC))	Patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Berücksichtigung folgender Wirkstoffe: Teilpopulation C1 (POS): <u>Eslicarbazepin</u>, <u>Gabapentin</u>, <u>Lacosamid</u>, <u>Lamotrigin</u>, <u>Levetiracetam</u>, <u>Oxcarbazepin</u>, <u>Topiramat</u>, <u>Valproinsäure</u>, <u>Zonisamid</u>, <u>Brivaracetam</u> Teilpopulation C2 (PGTC): <u>Lamotrigin</u>, <u>Topiramat</u>, Valproinsäure, Clobazam
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.		

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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. 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.

Das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) formulierte im Rahmen der Indikationserweiterung für die pädiatrische Population im Interesse einer einfacheren und besseren Lesbarkeit die Angaben unter „4.1. Anwendungsgebiete“ der Fachinformation wie folgt:

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).

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).

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) wurde in Anspruch genommen und fand am 27.06.2019 mit der Vorgangsnummer 2019-B-091 sowie der Vorgangsnummer 2019-B-090 in der Geschäftsstelle des G-BA statt. Vom G-BA wurde, für das zum Zeitpunkt der Beratung geplante AWG, jeweils folgende ZVT bestimmt:

„Die ZVT für die Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis 11 Jahren mit Epilepsie ist eine patienten-individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Berücksichtigung folgender Wirkstoffe: Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Topiramat, Valproinsäure¹, Zonisamid, Brivaracetam“.

¹ Valproinsäure kommt für die Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 11 Jahren aufgrund von potenziell auftretenden Leberschäden und der Teratogenität nicht regelmäßig in Frage. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Zulassung für Perampanel erfolgte als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 Jahren. Durch die Einschränkung des AWG – ab 4 Jahren statt ab 2 Jahren – ergeben sich keine Änderungen der ZVT.

„Die ZVT für die Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie ist eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Berücksichtigung folgender Wirkstoffe: Lamotrigin, Topiramat, Valproinsäure², Clobazam“.

Die Zulassung für Perampanel erfolgte als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE). Durch die Einschränkung des AWG – ab 7 Jahren statt ab 2 Jahren – ergeben sich keine Änderungen der ZVT.

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die im Beratungsgespräch mit dem G-BA festgelegte ZVT.

Davon ausgenommen ist sowohl in der ZVT für die Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 Jahren als auch in der ZVT für die Zusatztherapie der primär generalisierten tonisch-klonischen Anfälle bei Patienten ab 7 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE), der Wirkstoff Valproinsäure. Darüber hinaus wird der Wirkstoff Clobazam in der ZVT für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle bei Patienten ab 7 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE) nicht als Therapieoption im Sinne der ZVT-Bestimmung verstanden.

² Valproinsäure kommt für die Zusatzbehandlung von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 11 Jahren aufgrund von potenziell auftretenden Leberschäden und der Teratogenität nicht regelhaft in Frage. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen

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)

Im Folgenden wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Perampanel als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 bis 11 Jahren und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 bis 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE) einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß bewertet. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens beruht auf den gemäß der AM-NutzenV festgelegten Kategorien. Dabei wird für jeden Endpunkt das Ausmaß des Zusatznutzens anhand der Kriterien der AM-NutzenV hergeleitet. Abschließend erfolgt die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Perampanel bei der Betrachtung der Zusammenfassung.

Der Zusatznutzen von Perampanel wird auf Basis der Zulassungsstudien 311 und 232 bewertet. Studie 311 ist eine multizentrische, einarmige Open-Label Phase III-Studie mit einer Extensions-Phase, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Perampanel als orale Suspension bei pädiatrischen Patienten untersucht wurde. Studie 232 ist eine multizentrische, einarmige Open-Label Phase II-Studie mit einer Extensions-Phase, in der Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit von Perampanel als orale Suspension bei pädiatrischen Patienten untersucht wurden. Die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens basiert auf der Betrachtung des im Rahmen der Zulassung nachgewiesenen Nutzen von Perampanel hinsichtlich der patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte Anfallsreduktion, Anfallsfreiheit, klinische Einschätzung des Patienten mittels der Cincial Global Impression (CGI)-Skalen, Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mittels des EuroQol-5 Dimensions-Youth (EQ-5D-Y) sowie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit. Des Weiteren wird über die Instrumente Aldenkamp-Baker Neuropsychological Assessment Schedule (ABNAS), Lafayette Grooved Pegboard Test (LGPBT) und Child Behavior Child List (CBCL) die für pädiatrische Patienten besonders relevante Beurteilung der altersgemäßen Entwicklung der Patienten bei der Ableitung des Zusatznutzen berücksichtigt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Da das AWG von Perampanel in zwei distinkte Teilpopulationen aufgeteilt wurde, werden die beiden Teilpopulationen C1 und C2 getrennt voneinander betrachtet. Das Vorgehen in beiden Teilpopulationen ist jedoch identisch.

Geben Sie in Tabelle 1-7 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 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 bis 11 Jahren	Ja, nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
	Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 bis 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE)	Ja, nicht quantifizierbarer 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 Ergebnisse der Zulassungsstudien 232 und 311 lassen sich wie folgt für die Teilpopulationen C1 (POS) und C2 (PGTC) zusammenfassen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Ausmaß des Zusatznutzens für Perampanel Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 bis 11 Jahren und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 bis 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE)

Endpunktkategorie* Endpunkt*	Ergebnissicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens
Teilpopulation C1 (POS)	
Morbidität	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Sicherheit und Verträglichkeit	
UE Endpunkte	Kein geringerer oder größerer Schaden
Endpunkte zur Entwicklung pädiatrischer Patienten (ABNAS, LGPT, CBCL)	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Teilpopulation C2 (PGTC)	
Morbidität	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Sicherheit und Verträglichkeit	
UE Endpunkte	Kein geringerer oder größerer Schaden
Endpunkte zur Entwicklung pädiatrischer Patienten (ABNAS, LGPT, CBCL)	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
*Die Zusammenfassung basiert auf den Ergebnissen der Zulassungsstudien 311 und 232, wobei nicht alle Endpunkte in beiden Studien 311 und 232 für beide Teilpopulationen C1 (POS) und C2 (PGTC) erhoben wurden bzw. bewertbar waren.	

Morbidität

Eine effektive Anfallskontrolle ist das Hauptziel einer Zusatztherapie mit Antiepileptika. Dies entspricht auch der Empfehlung der European Medicines Agency (EMA) gemäß „Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders“: Die Beurteilung der Wirksamkeit von Antiepileptika (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 im Studienprotokoll definiert werden, nämlich die Feststellung der sog. Response bzw. Non-Response und die prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit. Response ist definiert als Rückgang der prozentualen Anfallshäufigkeit von üblicherweise mindestens 50 %.

In Studie 311 konnte bei 44,3 % der pädiatrischen Patienten eine Verbesserung der Anfallshäufigkeit zu Baseline um mindestens 50 % hinsichtlich jeglicher Anfälle erreicht werden. Auch hinsichtlich fokaler Anfälle zu Baseline und komplex-fokaler Anfälle konnten in Teilpopulation C1 (POS) der Studie 311 bei 46,6 % und 41,2 % der pädiatrischen Patienten

eine Anfallsreduktion der jeweiligen Anfälle zu Baseline um mindestens 50 % erreicht werden. Bei den besonders belastenden sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten 64,8 % der Patienten in Teilpopulation C1 (POS) der Studie 311 eine Reduktion der Anfälle zu Baseline um mindestens 50 %. Die Ergebnisse der Phase II-Studie 232 zeigen eine vergleichbare Wirksamkeit. In Studie 232 erreichten 66,7 % der Patienten eine Reduktion der Anfallshäufigkeit von jeglichen Anfällen um mindestens 50 %. Bei fokalen Anfällen zu Baseline erreichten 70,0 % der Patienten in Teilpopulation C1 (POS) der Studie 232 eine Reduktion um mindestens 50 % und bei komplex-fokalen Anfällen zu Baseline erreichten 64,0 % der Patienten eine Reduktion um mindestens 50 %. Bei den besonders belastenden sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten 81,2 % der Patienten in Teilpopulation C1 (POS) der Studie 232 eine Reduktion der Anfälle zu Baseline um mindestens 50 %.

Diese sehr hohe Wirksamkeit bei tonisch-klonischen Anfällen konnte auch bei Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen in Teilpopulation C2 (PGTC) nachgewiesen werden. In Studie 311 erreichten 63,2 % der Patienten in Teilpopulation C2 (PGTC) eine Reduktion der primär generalisierten tonisch-klonischen Anfälle zu Baseline um mindestens 50 %. Eine Reduktion jeglicher Anfälle zu Baseline um 50 % erreichten in Teilpopulation C2 40,0 % der Patienten.

Des Weiteren stellt völlige Anfallsfreiheit ein herausragendes Therapieziel dar und ist das übergeordnete Behandlungsziel der Epilepsie. In Studie 311 erreichten in Teilpopulation C1 (POS) 10,7 % der pädiatrischen Patienten und in Teilpopulation C2 (PGTC) 16,0 % der Patienten Anfallsfreiheit von jeglichen Anfällen. In Studie 232 erreichten in Teilpopulation C1 (POS) mit 23,3 % der pädiatrischen Patienten fast ein Viertel aller Patienten Anfallsfreiheit von jeglichen Anfällen.

Anfallsfreiheit von fokalen Anfällen erreichten in Teilpopulation C1 (POS) 11,5 % der Patienten, 15,5 % der Patienten erreichten Anfallsfreiheit von komplex-fokalen Anfällen. Bei den besonders belastenden sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten 18,5 % der Patienten in Teilpopulation C1 der Studie 311 Anfallsfreiheit. In Studie 232 erreichten in Teilpopulation C1 (POS) 26,7 % der Patienten Anfallsfreiheit von fokalen Anfällen, 40,0 % der Patienten Anfallsfreiheit von komplex-fokalen Anfällen und 62,5 % der Patienten Anfallsfreiheit von sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen.

In Teilpopulation C2 (PGTC) erreichten mit 52,6 % über die Hälfte aller pädiatrischen Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen zu Baseline Anfallsfreiheit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen.

Diese deutliche Verbesserung des Anfallsgeschehens, gemessen über die Reduktion der Anfälle zu Baseline als auch über den Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichten, sowohl in Teilpopulation C1 (POS) und in Teilpopulation C2 (PGTC), spiegelt sich auch in der klinischen Beurteilung des Patienten anhand der CGI-Skalen wider. In Teilpopulation C1 (POS) erreichten 42,2 % der Patienten in Studie 311 und 67,7 % der Patienten in Studie 232 eine deutliche oder sehr deutliche Verbesserung ihrer Beurteilung der Erkrankung zu Studienbeginn. In

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Teilpopulation C2 (PGTC) erreichten in Studie 311 17,4 % der Patienten eine deutliche oder sehr deutliche Verbesserung ihrer Beurteilung der Erkrankung anhand der CGI-Skalen zu Studienbeginn.

Dementsprechend ergibt sich für die Wirksamkeit von Perampanel hinsichtlich der Reduktion von Anfällen zu Baseline, des prozentualen Anteils der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichten und der klinischen Beurteilung der Patienten anhand der CGI-Skalen eine patientenrelevante Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 AM-NutzenV ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der pädiatrischen Patienten wurde in Studie 311 anhand des EQ-5D-Y erhoben. Für Teilpopulation C1 (POS) sind die Ergebnisse nicht bewertbar, da der Fragebogen nicht in allen Altersgruppen eingesetzt werden kann. In Teilpopulation C2 (PGTC), deren Altersgruppe vollständig durch den EQ-5D-Y abgedeckt wird, erreichten 45,8 % der Patienten eine patientenrelevante Verbesserung um mindestens 7 mm auf der VAS. Dementsprechend ergibt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität eine patientenrelevante Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Sicherheit und Verträglichkeit

Die Ergebnisse zur Analyse der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit ergaben für die Kategorien schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (UE) und UE, die zum Therapieabbruch führten, weder einen geringeren noch größeren Schaden für Perampanel als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 bis 11 Jahren und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 bis 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE). Die UE nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT), die bei mindestens 10 % der pädiatrischen Patienten in den Studien 232 und 311 aufgetreten sind, entsprechen den erwarteten und für den Wirkstoff Perampanel bekannten UE. Unter den SUE und schweren UE gibt es kein PT, das bei mindestens 5 % der pädiatrischen Patienten aufgetreten ist.

Darüber hinaus wurde in Studie 311 überprüft, ob Perampanel einen Einfluss auf die altersgemäße mentale, psychische und emotionale Entwicklung des pädiatrischen Patienten hat. Zu diesem Zwecke wurden neben der Überprüfung der altersgemäßen Entwicklung von Körpergröße und Gewicht auch der ABNAS, der LGPT und die CBCL angewendet. Bei der überwiegenden Mehrheit der Items konnte keine Beeinträchtigung der Entwicklung in irgendeinem Aspekt zu Studienende festgestellt werden. Für die meisten AEDs gibt es keine entsprechenden Daten, sodass für diese eine Beeinträchtigung der Entwicklung nicht ausgeschlossen werden.

Dementsprechend ergibt sich für die Verträglichkeit von Perampanel hinsichtlich des Auftretens von UE, SUE, schweren UE und UE, die zu einem Therapieabbruch führten, kein

Hinweis auf einen größeren Schaden oder Nutzen. Das Fehlen einer Beeinträchtigung der altersgemäßen Entwicklung durch Perampanel entspricht einem patientenrelevanten Vorteil der Behandlung mit Perampanel und damit gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 AM-NutzenV einem Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Für Perampanel als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 bis 11 Jahren und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 bis 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE) ergibt sich ein Zusatznutzen aufgrund der patientenrelevanten Reduktion der Anfallshäufigkeit bis hin zur Anfallsfreiheit und der altersgemäßen Entwicklung gemessen über den ABNAS, den LGPT und die CBCL, ohne dass die Verträglichkeit den Zusatznutzen schmälert.

Auf Grundlage dieser Bewertung wird das Ausmaß des Zusatznutzens für Perampanel als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 bis 11 Jahren und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 bis 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE) als nicht quantifizierbar eingeschätzt.

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 ist gemäß Fachinformation angezeigt als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 Jahren und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE). Daraus ergeben sich als Zielpopulation alle Epilepsiepatienten mit fokalen Anfällen im Alter von vier bis 11 Jahren sowie alle Epilepsiepatienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen im Alter von sieben bis 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie, bei denen eine Kombinationstherapie angezeigt ist. Dies sind in aller Regel Kinder, bei denen ohne befriedigenden Erfolg mit mindestens zwei in Monotherapie- oder Kombinationstherapie verabreichten AEDs angemessen und adäquat versucht wurde, Anfallsfreiheit zu erreichen.

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)

Epilepsie schränkt die Lebensqualität betroffener Patienten erheblich ein, sie beeinflusst Mortalität und Morbidität und stellt auch für die Psyche eine enorme Belastung dar. Kinder, die unter einer frühkindlichen Epilepsie leiden, haben ein hohes Risiko für Komorbiditäten, insbesondere aus den Bereichen Bewegungsstörungen (infantile Zerebralparese), kognitive Entwicklungs- und Teilleistungsstörungen und Verhaltensauffälligkeiten. Je nach Literatur sind davon 20 bis 40 % der Kinder mit frühkindlicher Epilepsie betroffen.

Die Behandlungsziele einer Epilepsie im Kindesalter sind neben der Anfallsfreiheit durch eine medikamentöse antiepileptische Behandlung ohne bzw. mit nur geringen Nebenwirkungen auch eine unbeeinträchtigte Entwicklung des Kindes.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In Deutschland stehen AEDs zur Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Kindern mit 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. Eine Kombinationstherapie ist nach zwei erfolglosen Monotherapien angezeigt. Wie bereits oben erwähnt, kann bei etwa 20 bis 35 % der Kinder weder mit einer initialen noch einer weiteren Monotherapie Anfallsfreiheit erreicht werden, sodass eine Kombinationstherapie notwendig wird. Es gibt somit einen bedeutenden therapeutischen Bedarf, der umso größer wird, je länger die Pharmakoresistenz anhält und sich die Prognose für eine klinisch relevante Reduktion der Anfallshäufigkeit oder sogar Anfallsfreiheit verschlechtert.

Perampanel ist der erste Wirkstoff, der die glutamaterge Signalübertragung selektiv am α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, 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.

Ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkmechanismus wie Perampanel birgt das Potential bei einem Teil der bislang therapierefraktären Patienten einen klinisch relevanten Effekt zu erzielen. Die Entwicklung und Verfügbarkeit von Medikamenten mit neuen Wirkmechanismen sind 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.

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	
C	Perampanel 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).	3.145 bis 7.364
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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
C	Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 Jahren	Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten von 4 – 11 Jahren (Teilpopulation C1 (POS))	Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen	2.950 bis 6.701
C	Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE)	Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten von 7 – 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE) (Teilpopulation C2 (PGTC))	Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen	195 bis 663
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 pro Patient 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 pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Perampanel als Zusatztherapie bei - fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten von 4 – 11 Jahren (Teilpopulation C1 (POS))	Perampanel (Fycompa®) SUS 658,29 bis 1.316,58
	- primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten von 7 – 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE) (Teilpopulation C2 (PGTC))	Perampanel (Fycompa®) TBL 1.195,45
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
C	Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten von 4 – 11 Jahren (Teilpopulation C1 (POS))	Brivaracetam SUS	Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie	467,54 bis 1.063,98
		Brivaracetam TBL		596,58 bis 3.246,41
		Eslicarbazepinacetat SUS	Begleittherapie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 6 Jahren mit partiellen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung	890,42 bis 4.274,00
		Eslicarbazepinacetat TBL		642,46 bis 3.582,05
		Gabapentin SUS	Zusatztherapie bei Erwachsenen und Kindern von 6 Jahren und älter mit partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung	388,46 bis 776,91
		Gabapentin HKP		223,71 bis 440,90
		Lacosamid SIR	Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie	777,89 bis 1.037,18
		Lacosamid TBL		2.476,13 bis 3.072,21
		Lamotrigin TSE		387,75 bis 267,18
		Lamotrigin TBL		14,90 bis 254,99
		Levetiracetam SUS	Zusatzbehandlung partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat mit Epilepsie	377,12 bis 1.414,19
		Levetiracetam TBL		108,55 bis 289,08
		Oxcarbazepin SUS	Zur Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Zur Monotherapie oder Kombinationstherapie von Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren	747,93 bis 1.994,48
		Oxcarbazepin TBL		339,47 bis 877,11
		Topiramate TBL	Zusatztherapie bei Kindern ab 2 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung oder primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen	269,37 bis 871,44

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekoste n pro Patient in Euro
Kodie rung ^a	Kurz- bezeichnung			
		Zonisamid HKP	Zusatztherapie für die Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren	927,49 bis 1.975,90
	Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch- klonischen Anfällen bei Patienten von 7 – 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE) (Teilpopulation C2 (PGTC))	Lamotrigin TSE	Zusatztherapie bei partiellen und generalisierten Anfällen einschließlich tonisch- klonischer Anfälle	390,19 bis 267,18
		Lamotrigin TBL		29,80 bis 254,99
		Topiramat TBL	Zusatztherapie bei Kindern ab 2 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung oder primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen	269,37 bis 871,44
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

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)

Ausführliche Informationen zur Anwendung von Perampanel sind bitte den vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformationen zu Fycompa® Filmtabletten und Fycompa® Suspension zum Einnehmen zu entnehmen. Die jeweilige Fachinformation ist bei einer Behandlung mit Perampanel unbedingt zu beachten. Die für den Stand dieses Nutzendossiers relevanten Fachinformationen (Stand: November 2020) sind Modul 5 beigelegt.

Tabelle 1-13: Maßnahmen zur Risikominimierung aus dem EU Risk-Management-Plan

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken	
Aggression	Standard-Risikokommunikation: Fachinformation Abschnitt 4.4, in dem Empfehlungen für eine Dosisreduktion oder das Absetzen von Perampanel gegeben werden. Fachinformation Abschnitt 4.8 Gebrauchsinformation Abschnitt 2, Abschnitt 4 Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, bei denen spezifische klinische Maßnahmen empfohlen werden, um dem Risiko entgegenzuwirken: Die Empfehlungen, bei Auftreten von Aggressionssymptomen die Dosis von Perampanel zu verringern und bei schweren Symptomen die Behandlung sofort abzubrechen, sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation aufgeführt. Sonstige Routinemaßnahmen zur Risikominimierung neben den Angaben in der Produktinformation: Keine.
Wechselwirkung mit Kontrazeptiva, die Levonorgestrel enthalten, und das Risiko einer ungewollten Schwangerschaft	Standard-Risikokommunikation: Fachinformation Abschnitt 4.4, Abschnitt 4.5, Abschnitt 4.6 Gebrauchsinformation Abschnitt 2 Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, bei denen spezifische klinische Maßnahmen empfohlen werden, um dem Risiko entgegenzuwirken: nicht zutreffend Sonstige Routinemaßnahmen zur Risikominimierung neben den Angaben in der Produktinformation: Keine.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Suizidalität	Standard-Risikokommunikation: Fachinformation Abschnitt 4.4, Abschnitt 4.8 Gebrauchsinformation Abschnitt 4 Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, bei denen spezifische klinische Maßnahmen empfohlen werden, um dem Risiko entgegenzuwirken: Die Empfehlungen, Patienten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen zu überwachen und eine geeignete Behandlung in Erwägung zu ziehen, sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation aufgeführt. Sonstige Routinemaßnahmen zur Risikominimierung neben den Angaben in der Produktinformation: Keine.
Wichtige potenzielle Risiken	
Hepatische Erkrankungen (außer durch SCARs verursachte hepatische Erkrankungen)	Standard-Risikokommunikation: Fachinformation Abschnitt 4.4 Gebrauchsinformation Abschnitt 2 Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, bei denen spezifische klinische Maßnahmen empfohlen werden, um dem Risiko entgegenzuwirken: nicht zutreffend Sonstige Routinemaßnahmen zur Risikominimierung neben den Angaben in der Produktinformation: Keine.
Fehlende Informationen	
Auswirkungen auf Kognition und Wachstum in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe	Standard-Risikokommunikation: Fachinformation Abschnitt 4.8 und 5.1 Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, bei denen spezifische klinische Maßnahmen empfohlen werden, um dem Risiko entgegenzuwirken: nicht zutreffend Sonstige Routinemaßnahmen zur Risikominimierung neben den Angaben in der Produktinformation: Keine.
Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit	Standard-Risikokommunikation: Fachinformation Abschnitt 4.6 Gebrauchsinformation Abschnitt 2 Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, bei denen spezifische klinische Maßnahmen empfohlen werden, um dem Risiko entgegenzuwirken: nicht zutreffend Sonstige Routinemaßnahmen zur Risikominimierung neben den Angaben in der Produktinformation: Keine.
SCARs: severe cutaneous adverse reactions; schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen	

Gegenwärtig sind keine von der Fachinformation oder dem Risk-Management-Plan abweichende weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung zu benennen.

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.