

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Perampanel (Fycompa[®])

Eisai GmbH als örtlicher Vertreter des
Zulassungsinhabers Eisai Europe Limited

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 06.05.2014

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.....	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	26
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)	27
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-A: Ergebnisse der Gesamtpopulation der gepoolten pivotalen Perampanel-Studien für die gepoolten nachweislich wirksamen Tagesdosierungen (4-12mg), Endpunkte in Bezug auf Verbesserung des Gesundheitszustandes (Wirksamkeit und Verträglichkeit)	13
Tabelle 1-B: Ergebnisse der post-hoc Subpopulation der gepoolten pivotalen Perampanel-Studien für die gepoolten, nachweislich wirksamen Tagesdosierungen (4-12mg), Endpunkte in Bezug auf Verbesserung des Gesundheitszustandes (Wirksamkeit und Verträglichkeit)	16

Abbildungsverzeichnis

Seite

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
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
KI	Konfidenzintervall
RR	Relatives Risiko
SUEs	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
UEs	Unerwünschte Ereignisse
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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Eisai GmbH
Anschrift:	Lyoner Straße 36 60528 Frankfurt/Main

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Hilmar Mehlig
Position:	Market Access Manager
Adresse:	Eisai GmbH Lyoner Straße 36 60528 Frankfurt/Main
Telefon:	Telefonnummer: 069-66 585 95 Mobil: 0160-355 69 53
Fax:	069-66 585 25
E-Mail:	hilmar_mehlig@eisai.net

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Eisai Europe Limited
Anschrift:	Eisai Europe Limited European Knowledge Centre Mosquito Way Hatfield AL10 9SN Hertfordshire United Kingdom

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Perampanel ist ein oral aktiver, nicht-kompetitiver und hoch selektiver α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure (engl. α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid - AMPA)-Rezeptor-Antagonist für die Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie. Perampanel ist der erste Wirkstoff, der die glutamaterge Signalübertragung selektiv am AMPA-Rezeptor begrenzen und damit die Entstehung und Weiterleitung epileptiformer Aktivität unterdrücken kann. Perampanel ist damit der erste für die Epilepsitherapie zugelassene selektive, nicht-kompetitive AMPA-Rezeptor-Antagonist. Die anderen bislang in Deutschland zugelassenen Arzneimittel für die Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie ab 12 Jahren werden anderen Wirkprinzipien bzw. -mechanismen zugeordnet.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Fycompa [®] ist angezeigt als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.	23.07.2012	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren	Eslicarbazepinacetat ¹
A		Gabapentin
A		Lacosamid ²
A		Lamotrigin
A		Levetiracetam
A		Oxcarbazepin
A		Pregabalin ¹
A		Topiramate
A		Valproinsäure
A		Zonisamid
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

Ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs.1 AM-NutzenV mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wurde in Anspruch genommen und fand am 23.10.2013 mit der Vorgangsnummer 2013-B-088 in der Geschäftsstelle des G-BA statt. Vom G-BA wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) bestimmt: Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Zusatztherapie fokaler Anfälle mit

¹ Für Erwachsene

² Für Patienten ab 16 Jahren

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren ist eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz / Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe: Eslicarbazepinacetat oder Gabapentin oder Lacosamid oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin oder Topiramamat oder Valproinsäure oder Zonisamid.

Die Therapie soll nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen erfolgen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.

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)

Medizinischer Nutzen

Der Nachweis des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren, die eine Basistherapie von bis zu drei Antiepileptika (engl. Antiepileptic Drugs, AEDs) in stabiler Dosierung erhalten (Gesamtpopulation der drei pivotalen Studien 304, 305 und 306), erfolgte in diesem Dossier anhand des Vergleichs von nachweislich wirksamen Dosierungen von Perampanel (4mg/Tag bis 12mg/Tag) vs. Placebo. Dazu wurden die drei pivotalen Zulassungsstudien gepoolt. Die folgende Tabelle 1-A zeigt die Ergebnisse für die gepoolten Perampanel Dosierungen vs. Placebo der pivotalen Zulassungsstudien als Relatives Risiko (RR) einschließlich des dazugehörigen 95%-Konfidenzintervalls (KI) und p-Wertes (sofern berechnet).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-A: Ergebnisse der Gesamtpopulation der gepoolten pivotalen Perampanel-Studien für die gepoolten nachweislich wirksamen Tagesdosierungen (4-12mg), Endpunkte in Bezug auf Verbesserung des Gesundheitszustandes (Wirksamkeit und Verträglichkeit)

Endpunkte	Perampanel vs. Placebo (Perampanel und Placebo jeweils zusätzlich zu einer bis zu drei AEDs enthaltenden Basistherapie)	
	RR* (95% KI)	p-Wert ¹
Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))	RR=1,76 (95%-KI: 1,42; 2,17)	<0,0001
75% Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 75\%$ (Erhaltungs-Phase))	RR=2,65 (95%-KI: 1,78; 3,94)	
Prozentualer Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase)	RR=3,82 (95%-KI: 1,35; 10,82)	
Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))	RR=1,66 (95%-KI: 1,36; 2,02)	< 0,0001
Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))	RR=1,51 (95%-KI: 1,22; 1,88)	
Gesamtmortalität	0% vs. 0%	§§
Unerwünschte Ereignisse gesamt	1,21 (1,12; 1,30)	§§
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt	1,19 (0,73; 1,94)	§§
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	2,13 (1,34; 3,39)	§§
Schwindel	3,53 (2,58; 4,82)	§§
Somnolenz	2,06 (1,42; 2,98)	§§
Ataxie	4,2% vs. 0%	§§
Übelkeit	1,29 (0,78; 2,14)	§§
Erbrechen	0,96 (0,52; 1,78)	§§
Kopfschmerzen	1,05 (0,76; 1,44)	§§
Diplopie	2,06 (0,69; 6,13)	§§
Verschwommensehen	2,15 (0,89; 5,19)	§§
Stürze	1,75 (1,00; 3,08)	§§
Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten	0,26 (0,02; 2,83)	§§
Aggression	4,12 (0,95; 17,84)	§§

¹: p-Werte wurden nur basierend auf primären und sekundären Studienendpunkten berechnet

*: wenn RR nicht berechenbar, Angabe relativer Häufigkeiten;

RR= Relatives Risiko; 95%-KI = 95% Konfidenzintervall

§ keine Berechnung des p-Werts aufgrund der Problematik des multiplen Testens (family-wise error rate)

Medizinischer Zusatznutzen

Einleitung

Das Anwendungsgebiet für Fycompa® Filmtabletten lautet:

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

Es wurden im Rahmen des ersten Nutzenbewertungsverfahrens zu Perampanel (Fycompa(R)) immer wieder Bedenken geäußert, dass neue AEDs aufgrund des zugelassenen Anwendungsgebietes als „Zusatztherapie fokaler Anfälle“ bereits sehr früh in Kombinationstherapie angewendet werden könnten, theoretisch sogar als erstes add-on Präparat. Das Fehlen einer Graduierung der Definition von Pharmakoresistenz in der Epilepsiebehandlung könnte solche Bedenken noch verstärken. Für diese relativ breit definierte Population soll jedoch der Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel in diesem Nutzendossier nicht erbracht werden.

Vielmehr soll der Zusatznutzen für die Therapie mit Perampanel in der von der Zulassung abgedeckten, ihr gegenüber aber eingeschränkten Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien nachgewiesen werden. Im Rahmen des Dossiers wird dabei eine Zeitspanne von mehr als fünf Jahren (Sensitivitäts-Analyse mehr als 10 Jahre) seit Diagnose als Proxy für das Vorliegen einer pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsie gesehen.

Die Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien stellen dabei die Subpopulation der Zulassungspopulation dar, für die vorhandene medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten weitgehend ausgeschöpft sind, für die also eine Erweiterung oder Umstellung der patientenindividuellen Basistherapie unter Berücksichtigung der momentan zur Zusatztherapie zugelassenen AEDs vom behandelnden Arzt als aussichtslos betrachtet wird. Dementsprechend wird der Zusatznutzen von Perampanel bei Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien durch den add-on Effekt von Perampanel zur bereits bestehenden patientenindividuellen Basistherapie nach Wahl des Arztes unter Berücksichtigung der vom G-BA als gleichermaßen zweckmäßig bestimmten Vergleichstherapie nachgewiesen. Diese individuellen Basistherapien stellen unter Berücksichtigung auch der Verträglichkeit eine wirksame, aber eben nicht ausreichend wirksame Therapie dar.

Daher wird im Zusammenhang dieses Dossiers die Basistherapie, welche einen oder mehrere der Wirkstoffe, die als ZVT vom G-BA bestimmt wurden, enthält, als optimale Standardversorgung für Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien verstanden. Der Zusatznutzen ergibt sich aus dem therapeutischen Gewinn bei patientenrelevanten Endpunkten, der mit Perampanel als Zusatztherapie im Vergleich mit Placebo erzielt wird. Der G-BA hat bereits in anderen ähnlich gelagerten Fällen ein solches Vorgehen als zielführend anerkannt. So wurde bei Telaprevir, Boceprevir, Belimumab und Pertuzumab der Nachweis des Zusatznutzens anhand von placebokontrollierten Vergleichen gegenüber einer optimierten Basistherapie, die sich in beiden Studienarmen fand, geführt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie in der post-hoc Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, die eine Kombinationstherapie als Basistherapie erhält, die wenigstens einen der Wirkstoffe Eslicarbazepinacetat oder Gabapentin oder Lacosamid oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin oder Topiramaten oder Valproinsäure oder Zonisamid umfasst, werden auf Grundlage der drei pivotalen Zulassungsstudien folgende Kriterien herangezogen:

- die Ergebnisse der gepoolten Gruppe aller wirksamen Tagesdosierungen (4mg bis 12mg Perampanel)
- die Ergebnisse der gepoolten Tagesdosierung von 8mg Perampanel
- die Konsistenz der Ergebnisse der einzelnen Studien (304 / 305 / 306) mit den Ergebnissen der gepoolten Gruppe aller wirksamen Tagesdosierungen und der gepoolten Tagesdosierung von 8mg Perampanel
- die Konsistenz zu den Ergebnissen der Sensitivitätsanalyse
- die Konsistenz zu den Ergebnissen der Nutzenbewertung anhand der Gesamtpopulation

Die folgende Tabelle 1-B zeigt die Ergebnisse der gepoolten Perampanel Dosierungen für die post-hoc Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-B: Ergebnisse der post-hoc Subpopulation der gepoolten pivotalen Perampanel-Studien für die gepoolten, nachweislich wirksamen Tagesdosierungen (4-12mg), Endpunkte in Bezug auf Verbesserung des Gesundheitszustandes (Wirksamkeit und Verträglichkeit)

Endpunkte	Perampanel vs. Placebo (Perampanel und Placebo jeweils zusätzlich zu einer Basistherapie, die wenigstens einen Wirkstoff aus der Liste der ZVT in Kombinationstherapie enthält)	
	RR* (95% KI)	p-Wert ¹
Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))	RR=1,76 (95%-KI: 1,36; 2,28)	<0,0001
75% Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 75\%$ (Erhaltungs-Phase))	RR=2,49 (95%-KI: 1,55; 4,00)	
Prozentualer Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase)	RR=5,05 (95%-KI: 1,18; 21,53)	
Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))	RR=1,83 (95%-KI: 1,43; 2,34)	< 0,0001
Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))	RR=1,71 (95%-KI: 1,29; 2,25)	
Gesamtmortalität	0% vs. 0%	§§
Unerwünschte Ereignisse gesamt	1,17 (1,08; 1,27)	§§
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt	0,99 (0,58; 1,69)	§§
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	2,01 (1,20; 3,35)	§§
Schwindel	3,33 (2,34; 4,74)	§§
Somnolenz	1,92 (1,27; 2,89)	§§
Ataxie	4,7% vs. 0%	§§
Übelkeit	1,38 (0,78; 2,46)	§§
Erbrechen	1,03 (0,52; 2,02)	§§
Kopfschmerzen	1,08 (0,75; 1,56)	§§
Diplopie	1,61 (0,53; 4,89)	§§
Verschwommensehen	3,62 (1,09; 12,02)	§§
Stürze	1,60 (0,87; 2,93)	§§
Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten	0,25 (0,02; 2,71)	§§
Aggression	3,21 (0,73; 14,15)	§§

¹: p-Werte wurden nur basierend auf primären und sekundären Studienendpunkten berechnet

*: wenn RR nicht berechenbar, Angabe relativer Häufigkeiten;

RR= Relatives Risiko; 95%-KI = 95% Konfidenzintervall

§ keine Berechnung des p-Werts aufgrund der Problematik des multiplen Testens (family-wise error rate)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für Perampanel als Zusatztherapie ergibt sich ein Zusatznutzen in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien aufgrund der statistisch signifikanten und klinisch relevanten Reduktion der Anfallshäufigkeit – insbesondere der schwereren Anfälle (komplex-fokale Anfälle und sekundär generalisierte Anfälle), ohne dass die Verträglichkeit den Zusatznutzen gegenüber der ZVT schmälert.

Auf Grundlage dieser Einschätzung wird das Ausmaß des Zusatznutzens für Perampanel als Zusatztherapie bei Anfällen fokalen Ursprungs mit und ohne sekundäre Generalisierung in der selbst eingeschränkten Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien als erheblich bewertet.

Der Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel zur Zusatztherapie von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten im Alter von 12 Jahren wird im Rahmen des Dossiers nicht für die vollständige Zulassungspopulation erbracht.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Diagnose vor >5 Jahren)*	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

*wie definiert in Modul 4, Abschnitt 4

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die den Zusatznutzen belegenden Studien und Endpunkte sind wie folgt einzuschätzen:

Evidenzklasse

Bei allen drei pivotalen Phase-III Studien handelt es sich um randomisierte, placebokontrollierte, doppelt verblindete, multizentrische klinische Studien der **höchsten Evidenzklasse** im Parallelgruppendesign zur Zusatztherapie von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten im Alter von 12 Jahren und darüber.

Verzerrungspotenzial und Endpunkte:

Die Ziele der Perampanel Phase-III Studien waren:

- Bestimmung der kleinsten wirksamen Dosis („minimum effective dose“) von Perampanel
- Untersuchung der Wirksamkeit von Perampanel im Dosisbereich zwischen 2mg/Tag und 12 mg/Tag
- Das sekundäre Ziel bestand aus der Evaluation der Sicherheit und Verträglichkeit von Perampanel.

Aus den Aussagen zum Verzerrungspotenzial der Studien sowie dem Verzerrungspotenzial für die einzelnen untersuchten Endpunkte (vgl. Anhang 4-F) lässt sich für alle Studien und fast alle Endpunkte ein niedriges Verzerrungspotenzial feststellen. Alle Studien haben zudem eine niedrige Ausfallrate an Patienten, die am Ende der geplanten Studienzeiträume nicht in die Ergebnismessung eingingen.

Es wurden patientenrelevante Wirksamkeitsendpunkte in den Perampanel Phase-III Studien dargestellt.

Primäre Wirksamkeitsendpunkte:

- Mediane prozentuale Veränderung der Häufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage (in Abstimmung mit der Food and Drug Administration, FDA)
- Responder-Rate (in Abstimmung mit der European Medicines Agency, EMA)

Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:

- Responder-Rate (in Abstimmung mit der FDA)
- Mediane prozentuale Veränderung der Häufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage (in Abstimmung mit der EMA)
- Mediane prozentuale Veränderung der Häufigkeit komplex-fokaler Anfälle und sekundär generalisierter Anfälle pro 28 Tage

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Festlegung dieser Endpunkte erfolgte außerdem in Übereinstimmung mit nationalen und internationalen Leitlinien.

Bei Betrachtung der Anfälle fokalen Ursprungs, der komplex-fokalen Anfälle sowie der sekundär generalisierten Anfälle und bei alleiniger Betrachtung von sekundär generalisierten Anfällen, kann eine beträchtliche (bei sekundär generalisierten Anfällen) bis erhebliche (bei Anfällen fokalen Ursprungs und bei komplex-fokalen und sekundär generalisierten Anfällen) Erhöhung der Responder-Rate beobachtet werden. Die Ergebnisse finden sich konsistent in den einzelnen Studien, in der gepoolten Analyse, sowie in der Sensitivitätsanalyse und in den Ergebnissen der Gesamtpopulation (Nutznachweis) wieder. Dieses Ausmaß an Konsistenz spricht für eine hohe Ergebnissicherheit der beobachteten Ergebnisse.

Insgesamt konnte für den patientenrelevanten therapeutischen Effekt „Verbesserung des Gesundheitszustandes“ ein erheblicher Zusatznutzen für Perampanel als Zusatztherapie in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien festgestellt werden, eindeutig belegt durch fünf patientenrelevante Endpunkte zur Anfallshäufigkeit und Anfallsschwere mit geringem bis erheblichem Zusatznutzen.

In den durchgeführten Analysen zum QOLIE-31-P resultierten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Perampanel-Dosierungen und Placebo. Es wurden trotz der Gabe eines weiteren aktiven Wirkstoffs bei den Patienten, die Perampanel zusätzlich zu einer zwei bis drei AEDs umfassenden Basistherapie erhielten, keine Beeinträchtigung der Lebensqualität gegenüber Placebo beobachtet. Zusammenfassend sind die Ergebnisse zu der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bezüglich des Zusatznutzens neutral und führen zu keiner Veränderung des beschriebenen Ausmaßes des Zusatznutzens.

Das Verträglichkeitsprofil von Perampanel in der selbst eingeschränkten post-hoc Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, die eine Kombinationstherapie, die wenigstens einen der in Deutschland im gleichen Anwendungsgebiet zugelassenen und vom G-BA als ZVT bestimmten Wirkstoffe Eslicarbazepinacetat oder Gabapentin oder Lacosamid oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin oder Topirammat oder Valproinsäure oder Zonisamid umfasst, als Basistherapie erhielten, ist als günstig einzustufen.

In der Zusammenschau von UEs, SUEs und UEs, die zum Studienabbruch führten, sowie einzeln betrachteter UEs ergibt sich, dass Perampanel als Zusatztherapie die Nebenwirkungslast gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht maßgeblich erhöht und als sehr verträglich angesehen werden kann.

Damit ergibt sich für Perampanel als Zusatztherapie ein Zusatznutzen in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien aufgrund der statistisch signifikanten und klinisch relevanten Reduktion der Anfallshäufigkeit – insbesondere der schwereren Anfälle (komplex-fokale Anfälle und sekundär generalisierte Anfälle), ohne dass die Verträglichkeit den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie schmälert.

Auf Grundlage dieser Einschätzung wird das Ausmaß des Zusatznutzens für Perampanel als Zusatztherapie bei Anfällen fokalen Ursprungs mit und ohne sekundäre Generalisierung in der selbst eingeschränkten Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien als erheblich bewertet.

Der Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel zur Zusatztherapie von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten im Alter von 12 Jahren wird im Rahmen des Dossiers nicht für die vollständige Zulassungspopulation erbracht.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Perampanel (Fycompa®) ist gemäß Fachinformation angezeigt als “Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren“. Daraus ergeben sich als Zielpopulation alle Epilepsiepatienten mit fokalen Anfällen im Alter von 12 Jahren und darüber, bei denen eine Kombinationstherapie angezeigt ist. Dies sind in aller Regel die Patienten, bei denen ohne befriedigenden Erfolg mit mindestens zwei in Monotherapie verabreichten AEDs angemessen und adäquat versucht wurde, Anfallsfreiheit oder zumindest eine relevante Reduktion der Anfallshäufigkeit zu erreichen. Diese Zielpopulation wird in drei multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III Studien zur Feststellung der Wirksamkeit und Sicherheit von Perampanel als Zusatztherapie (in verschiedenen Dosierungen) abgebildet. In die Studien eingeschlossen wurden Patienten, die trotz des Einsatzes von zwei oder mehr AEDs innerhalb der letzten ca. zwei Jahre (Monotherapie oder Kombinationstherapie) zum jeweiligen Einschlussdatum in eine Studie nicht anfallsfrei waren. Diese Patienten werden als bisher refraktär bzw. therapieresistent bezeichnet, da sie während der sechswöchigen Prärandomisierungs-Phasen weiterhin mindestens fünf fokale Anfälle aufwiesen. Die Diagnose einer fokalen Epilepsie lag bei den Patienten zum Zeitpunkt des Studieneintritts im Durchschnitt 21 Jahre zurück. Diese bisher refraktären Patienten wurden in den drei pivotalen Phase-III Studien mit einer für sie individuell festgelegten Basismedikation behandelt. **Es ist entscheidend für das Verständnis des Studiendesigns, dass die Epilepsiepatienten in diesen klinischen Studien zu Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle eine individuelle Basistherapie mit Antiepileptika nach Wahl des Arztes erhielten, die unter Berücksichtigung auch der Verträglichkeit eine wirksame, aber eben nicht ausreichend wirksame Therapie darstellte. Zusätzlich wurde den Patienten randomisiert entweder Perampanel in unterschiedlichen Dosierungen (2mg, 4mg, 8mg, 12mg) oder Placebo zugeteilt (Studie E2007-G000-304, Studie E2007-G000-305, Studie E2007-G000-306). Die Verum- und Kontrollarme in den Phase-III Studien beinhalteten somit bisher refraktäre Patienten mit der für sie individuell festgelegten, optimierten Therapie nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapie(n).**

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der klinischen Praxis wird ein neues AED erst spät im Behandlungszyklus eingesetzt, d.h. nach weitgehender Ausschöpfung anderer medikamentöser Alternativen. Trotz der Zulassung als Zusatztherapie zur Behandlung fokaler Anfälle mit und ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren wird daher auch Perampanel in der Praxis in den ersten Jahren nach Markteintritt nur spät in der Therapiekaskade zum Einsatz kommen. Dies zeigen sowohl die insgesamt langsame Marktdurchdringung und die niedrigen Versorgungsanteile der zuletzt in Deutschland eingeführten AEDs als auch aktuelle longitudinale Rezeptdaten aus Deutschland, die den Einsatz von Perampanel im ersten Jahr nach Markteinführung in 2012 zeigen.

Der Zusatznutzen für die Therapie mit Perampanel soll in der von der Zulassung abgedeckten, ihr gegenüber aber eingeschränkten Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien nachgewiesen werden. Im Rahmen des Dossiers wird dabei eine Zeitspanne von mehr als fünf Jahren (Sensitivitäts-Analyse mehr als 10 Jahre) seit Diagnose als Proxy für das Vorliegen einer pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsie gesehen.

Die Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien stellen dabei die Subpopulation der Zulassungspopulation dar, für die vorhandene medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten weitgehend ausgeschöpft sind, für die also eine Erweiterung oder Umstellung der patientenindividuellen Basistherapie unter Berücksichtigung der momentan zur Zusatztherapie zugelassenen AEDs vom behandelnden Arzt als aussichtslos betrachtet wird. Dementsprechend wird der Zusatznutzen von Perampanel bei Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien durch den zusätzlichen Effekt von Perampanel zur bereits bestehenden patientenindividuellen Basistherapie nach Wahl des Arztes unter Berücksichtigung der vom G-BA als gleichermaßen zweckmäßig bestimmten Vergleichstherapie nachgewiesen. Diese individuellen Basistherapien stellen unter Berücksichtigung auch der Verträglichkeit eine wirksame, aber eben nicht ausreichend wirksame Therapie dar.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

In Deutschland stehen AEDs zur Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie ab 12 Jahren 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Brodie et al. zeigten in der in Abschnitt 3.2.1 beschriebenen Studie, dass ca. 40% der Patienten auch nach der zweiten Monotherapie nicht anfallsfrei waren. Der Annahme von Kwan und Brodie folgend gilt, dass, sofern auch durch das zweite AED keine Anfallsfreiheit erreicht werden kann, die Chancen auf Therapieerfolg beträchtlich sinken. Dennoch deutet weitere Literatur darauf hin, dass 10-20% der Patienten durch den Einsatz vor allem neuer AEDs bei zuvor erfolglosen Therapieversuchen noch eine klinisch relevante Reduktion der Anfallshäufigkeit bzw. sogar Anfallsfreiheit erreichen können.

Es gibt somit einen Anteil an Patienten, die mit den bisher verfügbaren AEDs nicht ausreichend wirksam behandelt werden können. Dies stellt für sich einen bedeutenden therapeutischen Bedarf dar, der umso größer wird, je länger die Pharmakoresistenz anhält und sich die Prognose für eine klinisch relevante Reduktion der Anfallshäufigkeit oder sogar Anfallsfreiheit verschlechtert.

Es ist anzunehmen, dass insbesondere ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkmechanismus zumindest bei einem Teil der bislang therapierefraktären Patienten noch einen klinisch relevanten Effekt erzielen kann, weshalb sich zunehmend der Begriff der 'rationalen Epilepsitherapie' durchsetzt, nach der man Patienten, die auf das erste Medikament nicht ansprechen oder Nebenwirkungen entwickeln, auf ein Medikament mit einem anderen Wirkmechanismus umstellt. Deshalb ist die Entwicklung von Medikamenten mit neuen Wirkmechanismen besonders wichtig für Patienten, die auf die bisher verfügbaren Substanzen nicht ansprechen. Nachweislich wirksame AEDs mit neuem Wirkmechanismus wie Perampanel sind in diesem Zusammenhang von besonderem Interesse.

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	
A	Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Diagnose vor >5 Jahren)*	25.670 (95%-KI [20.208; 30.586])
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*wie definiert in Modul 4, Abschnitt 4.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der Zusatznutzen für die Therapie mit Perampanel soll in der von der Zulassung abgedeckten, ihr gegenüber aber eingeschränkten Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien nachgewiesen werden. Im Rahmen des Dossiers wird dabei eine Zeitspanne von mehr als fünf Jahren (Sensitivitäts-Analyse mehr als 10 Jahre) seit Diagnose als Proxy für das Vorliegen einer pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsie gesehen.

Die Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien stellen dabei die Subpopulation der Zulassungspopulation dar, für die vorhandene medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten weitgehend ausgeschöpft sind, für die also eine Erweiterung oder Umstellung der patientenindividuellen Basistherapie unter Berücksichtigung der momentan zur Zusatztherapie zugelassenen AEDs vom behandelnden Arzt als aussichtslos betrachtet wird. Dementsprechend wird der Zusatznutzen von Perampanel bei Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien durch den zusätzlichen Effekt von Perampanel zur bereits bestehenden patientenindividuellen Basistherapie nach Wahl des Arztes unter Berücksichtigung der vom G-BA als gleichermaßen zweckmäßig bestimmten Vergleichstherapie nachgewiesen. Diese individuellen Basistherapien stellen unter Berücksichtigung auch der Verträglichkeit eine wirksame, aber eben nicht ausreichend wirksame Therapie dar.

Die geschätzte Anzahl von Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien mit Zusatznutzen für Perampanel als Zusatztherapie beträgt in Deutschland ca. 30.200 (vgl. Abschnitt 3.2.3 und Abbildung 3-C).

Die Gesundheitsberichterstattung des Bundes gibt die Anzahl der GKV-Versicherten in Deutschland für das Jahr 2010 mit 85% der Gesamtbevölkerung von 69.767.395 Personen an. Dies führt zu einer geschätzten Anzahl von 25.670 Patienten in der Zielpopulation.

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			
A	Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren	Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Diagnose vor >5 Jahren)*	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen	25.670
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

*wie definiert in Modul 4, Abschnitt 4.2

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Diagnose vor >5 Jahren)*	3.528,32 €	90.571.997,97€ Untergrenze: 71.300.309,12 € Obergrenze: 107.917.223,61€ ¹
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

*wie definiert in Modul 4, Abschnitt 4.2

¹ Die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt wurden zunächst für den Basiswert der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation berechnet. Zusätzlich wurden die Unter- und Obergrenze der Jahrestherapiekosten GKV insgesamt anhand des in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Konfidenzintervalls ermittelt.

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
90.571.997,97€
Untergrenze: 71.300.309,12 €, Obergrenze: 107.917.223,61€ ¹

¹ Die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt wurden zunächst für den Basiswert der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation berechnet. Zusätzlich wurden die Unter- und Obergrenze der Jahrestherapiekosten GKV insgesamt anhand des in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Konfidenzintervalls ermittelt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren	Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Diagnose vor >5 Jahren)*	3.528,32 €	90.571.997,97€ Untergrenze: 71.300.309,12 € Obergrenze: 107.917.223,61€ ¹
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

*wie definiert in Modul 4, Abschnitt 4.2

¹ Die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt wurden zunächst für den Basiswert der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation berechnet. Zusätzlich wurden die Unter- und Obergrenze der Jahrestherapiekosten GKV insgesamt anhand des in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Konfidenzintervalls ermittelt.

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
90.571.997,97€
Untergrenze: 71.300.309,12 €, Obergrenze: 107.917.223,61€ ¹

¹ Die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt wurden zunächst für den Basiswert der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation berechnet. Zusätzlich wurden die Unter- und Obergrenze der Jahrestherapiekosten GKV insgesamt anhand des in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Konfidenzintervalls ermittelt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren	Eslicarbazepinacetat ¹	Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Diagnose vor >5 Jahren)*	2.343,76 €	60.164.304,94 € (47.362.690,85; 71.686.226,37 €)
A		Gabapentin		727,81 €	18.682.882,70 € (14.707.584,48; 22.260.796,66 €)
A		Lacosamid ²		2.429,77 €	62.372.202,01 € (49.100.796,97; 74.316.952,50 €)
A		Lamotrigin		299,81 €	7.696.148,37 € (6.058.580,69; 9.170.019,25 €)
A		Levetiracetam		391,46 €	10.048.842,38 € (7.910.674,20; 11.973.272,03 €)
A		Oxcarbazepin		589,58 €	15.134.634,12 € (11.914.323,58; 18.033.031,52 €)
A		Pregabalin ¹		1.176,69 €	30.205.555,29 € (23.778.490,90; 35.990.148,58 €)
A		Topiramamat		830,23 €	21.311.978,43 € (16.777.267,63; 25.393.384,19 €)
A		Valproinsäure		352,18 €	9.040.549,18 € (7.116.923,17; 10.771.883,02 €)
A		Zonisamid		2.831,77 €	72.691.572,57 € (57.224.437,03; 86.612.560,91 €)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*wie definiert in Modul 4, Abschnitt 4.2

¹ Für Erwachsene

² Für Patienten ab 16 Jahren

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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

Es kann zu Interaktionen mit anderen Arzneimitteln kommen. Es besteht die Möglichkeit, dass Perampanel die Wirksamkeit oraler, gestagenhaltiger, hormoneller Kontrazeptiva reduziert. Zusätzlich kommt es zur Reduktion der Perampanel-Plasmakonzentration bei gleichzeitiger Einnahme von enzyminduzierenden Antiepileptika (Carbamazepin, Phenytoin, Oxcarbazepin). Auch bei gleichzeitiger Einnahme von Topiramaten ist die Clearance von Perampanel erhöht.

Der Einfluss von Perampanel auf die Konzentration anderer Antiepileptika (Clonazepam, Levetiracetam, Phenobarbital, Phenytoin, Topiramaten, Zonisamid, Carbamazepin, Clobazam, Lamotrigin und Valproinsäure) ist nicht klinisch relevant. Die Clearance von Oxcarbazepin wird durch Perampanel vermindert.

Perampanel wird unabhängig von anderen AEDs entsprechend der klinischen Wirkung dosiert.

Folgende Gegenanzeigen sind zu berücksichtigen:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile

Daneben bestehen folgende besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zu:

- Suizidgedanken
- Erkrankungen des Nervensystems
- Orale Kontrazeptiva

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Fycompa enthält Lactose, deshalb sollten Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Wechselwirkungen mit folgenden Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen müssen berücksichtigt werden:

- Orale Kontrazeptiva
- Wechselwirkungen zwischen Fycompa und anderen Antiepileptika
- Einfluss von Perampanel auf CYP3A-Substrate
- Einfluss von Cytochrom P450-Induktoren bzw. -Inhibitoren auf die Pharmakokinetik von Perampanel
- Alkohol

Nebenwirkungen:

Mögliche Nebenwirkungen sind in der Fachinformation zu Perampanel (Fycompa[®]) tabellarisch aufgelistet.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

Ausführliche Informationen sind bitte der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation zu entnehmen. Die Fachinformation ist bei einer Behandlung mit Perampanel unbedingt zu beachten. Die für den Stand dieses Nutzendossiers (Stand: 09.04.2014) relevante Fachinformation ist Modul 5 beigelegt.