

IQWiG-Berichte – Nr. 235

Perampanel – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A14-16
Version: 1.0
Stand: 13.08.2014

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Perampanel – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

09.05.2014

Interne Auftragsnummer:

A14-16

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Rüdiger Mielke, Lehrstuhl für Neurowissenschaften & Rehabilitation der Universität zu Köln

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Teresa Labahn
- Catharina Brockhaus
- Gertrud Egger
- Andreas Gerber-Grote
- Marco Knelangen
- Katrin Nink
- Frank Sandmann
- Volker Vervölgyi
- Siw Waffenschmidt

Schlagwörter: Perampanel, Epilepsien – Partielle, Nutzenbewertung

Keywords: Perampanel, Epilepsies – Partial, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	4
2.2 Fragestellung	8
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	10
2.3.1 Informationsbeschaffung.....	10
2.3.2 Beschreibung der Studien.....	11
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	14
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	14
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....	15
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	16
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3A, Abschnitt 3.1).....	16
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4A)	16
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien	16
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	19
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	19
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	19
2.7.2.3.2 Studienpool	21
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	21
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	21
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	21
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	21

2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	22
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	22
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	22
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	22
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	22
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	22
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	23
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	23
3	Kosten der Therapie	24
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3A, Abschnitt 3.2)	24
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	24
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	24
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	24
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	26
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3A, Abschnitt 3.3)	27
3.2.1	Behandlungsdauer	27
3.2.2	Verbrauch	27
3.2.3	Kosten	28
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	28
3.2.5	Jahrestherapiekosten	28
3.2.6	Versorgungsanteile	29
3.3	Konsequenzen für die Bewertung	29
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	30
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)	30
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	30
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3A, Abschnitt 3.4) ..	30
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung	31
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete	31

5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	31
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	32
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	32
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	35
6	Literatur	37
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	39

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	3
Tabelle 2: Perampanel – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
Tabelle 3: Perampanel – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	14
Tabelle 4: Perampanel – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	31
Tabelle 5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	32
Tabelle 6: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	33

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 1: Möglicher direkter Vergleich von Perampanel mit einer individuellen antiepileptischen Zusatztherapie	12
Abbildung 2: Direkter Vergleich in den vom pU herangezogenen Studien	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AED	anti-epileptic drug (Antiepileptikum)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
DDD	defined daily doses
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
WiDO	Wissenschaftliches Institut der AOK

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Perampanel gemäß § 35a SGB V beauftragt. Es handelt sich um eine erneute Bewertung auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Dieser basiert auf den Änderungen in § 6 Absatz 1 Satz 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) vom 13.08.2013 und der damit verbundenen Aufhebung des sogenannten Wirtschaftlichkeitskriteriums bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der G-BA hat dem Antrag des pU auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a SGB V stattgegeben, verbunden mit der Maßgabe, dass der pU für den Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie grundsätzlich nur dasjenige Erkenntnismaterial verwenden kann, das bereits Gegenstand der ersten Dossiereinreichung vom 13.09.2012 war [1].

Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 09.05.2014 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die Einbindung im Projektverlauf zu spezifischen Fragen. Des Weiteren wurde die für die Erstbewertung des Wirkstoffs erhaltene schriftliche Beantwortung einer / eines externen Sachverständigen von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis herangezogen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3A, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [2]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [3]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Perampanel gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 09.05.2014 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts war die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- Eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz / Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe:
Eslicarbazepin (für Erwachsene) oder Gabapentin oder Lacosamid (für Patienten ab 16 Jahren) oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin (für Erwachsene) oder Topiramat oder Valproinsäure oder Zonisamid.
Die Therapie soll nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vorthherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen erfolgen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.

Beschränkung der Population

Der pU schließt sich der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zunächst an. Er gibt in seiner Fragestellung jedoch an, dass der Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie nur für eine Teilpopulation der Zulassungspopulation erbracht werden soll, die er als Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien bezeichnet. Diese Teilpopulation definiert der pU als Patienten, die mindestens ein Antiepileptikum, das als zweckmäßige Vergleichstherapie vom G-BA bestimmt wurde, als Zusatztherapie in der Basistherapie erhalten und deren Epilepsiediagnose mehr als 5 Jahre (> 60 Monate) zurückliegt.

Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Teilpopulation

Der pU sieht für diese Teilpopulation abweichend von der Festlegung des G-BA eine Vergleichstherapie vor, in der die vom G-BA benannten Wirkstoffe bereits als Bestandteil einer patientenindividuellen Basistherapie verstanden werden. Er postuliert, dass in dieser Patientenpopulation eine Therapieoptimierung durch eine Zusatztherapie nicht möglich ist und sich der Zusatznutzen aus einem Vergleich von Perampanel als Zusatztherapie gegenüber

Placebo ergebe. Zur Begründung gibt der pU an, dass damit kein Fokus auf ein bestimmtes Antiepileptikum aus der Liste der für die zweckmäßige Vergleichstherapie gleichermaßen geeigneten Antiepileptika stattfindet, sondern jedes gleichzeitig und gleichberechtigt als mögliche Therapieoption (in der bestehenden Basistherapie) in Frage käme. Dieser Ansatz trüge dem Umstand Rechnung, dass Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien hochgradig individuell therapiert würden, wodurch die Konzentration auf einen der Wirkstoffe nicht der Behandlungsrealität entspräche. Damit vermittelt der pU den Eindruck, dass die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie nicht ermögliche und er davon abweichen müsse, um für die von ihm gewählte Teilpopulation eine individuelle Therapie zu ermöglichen. Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA interpretiert der pU daher um und gibt an, dass diese als Bestandteil einer patientenindividuellen, wirksamen Basistherapie der Patienten nach Wahl des Arztes verstanden werde.

Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ist auch für Teilpopulation relevant

Entgegen den Ausführungen des pU ist eine individuelle Optimierung der medikamentösen Behandlung bei Patienten mit Epilepsie, die trotz antiepileptischer Therapie nicht anfallsfrei sind, sowohl sinnvoll als auch möglich. Dies kann beispielsweise durch einen Wechsel auf eine andere antiepileptische Therapie bzw. die Zugabe eines weiteren Antiepileptikums zur bestehenden Therapie geschehen.

Der Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nicht gefolgt. Es ist nicht nachvollziehbar, warum für die Patienten in der vom pU definierten Teilpopulation keiner der vom G-BA benannten 10 Wirkstoffe als Zusatztherapie in Frage kommen soll. Darüber hinaus ermöglicht die Festlegung des G-BA explizit eine patientenindividuelle Auswahl einer geeigneten Zusatztherapie, sodass auch dieses Argument als Begründung für ein abweichendes Vorgehen nicht greift.

Die vorliegende Dossierbewertung erfolgt für alle Patienten, für die Perampanel zugelassen ist. Die Bewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die vom pU gewählte Teilpopulation. Die Bewertung sollte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) erfolgen.

Ergebnisse

Der pU legt keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Der Studienpool des pU zum Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel enthält die 3 RCTs E2007-G000-304, E2007-G000-305 und E2007-G000-306. Bei diesen Studien handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Studien im Parallelgruppen-Design. In den Studien nahmen die Patienten in den Interventionsgruppen Perampanel in verschiedenen Dosierungen als Zusatztherapie zu ihrer bestehenden

Basistherapie von mindestens 1 bis maximal 3 verschiedenen Antiepileptika ein. Die Patienten in den Vergleichsgruppen erhielten Placebo zusätzlich zu ihrer bestehenden Basistherapie. Die doppelblinde Behandlungsphase der Studien betrug jeweils 19 Wochen. Während der gesamten Studiendauer durfte die bestehende Therapie mit Antiepileptika nicht verändert werden. Auch Dosisanpassungen waren nicht erlaubt. Andere Antiepileptika durften lediglich als Notfallmedikation bei schweren und unkontrollierbaren Anfällen gegeben werden. Für die Bewertung des Zusatznutzens hat der pU aus den 3 placebokontrollierten Studien jeweils die Teilpopulationen selektiert, in denen mindestens einer der vom G-BA benannten 10 Wirkstoffe bereits Bestandteil der bestehenden Basistherapie war und deren Epilepsiediagnose mehr als 5 Jahre (> 60 Monate) zurücklag.

Fehlende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

In keiner der Studien wurde die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie umgesetzt. Die Patienten in den Vergleichsgruppen der 3 Studien erhielten ausschließlich Placebo zu ihrer bestehenden antiepileptischen Basistherapie. Dabei bestand für diese Patienten, die trotz ihrer aktuellen Basistherapie weiterhin epileptische Anfälle erlitten, keine Möglichkeit zur Anpassung oder Veränderung ihrer antiepileptischen Therapie.

Es gibt aber keinerlei Hinweise, dass die eingeschlossenen Patienten nicht mehr für eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie infrage gekommen wären. Vielmehr ist davon auszugehen, dass auch bei diesen Patienten die Auswahl einer geeigneten Zusatztherapie aus den 10 möglichen Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich wäre. Damit ist die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA in keiner der vorgelegten Studien umgesetzt. Ebenfalls gibt es keine Hinweise, dass diese für die vom pU betrachtete Teilpopulation nicht geeignet wäre.

Alle 3 Studien (E2007-G000-304, E2007-G000-305 und E2007-G000-306) sind daher für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht geeignet.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Perampanel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 2: Perampanel – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren	Eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz / Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe: Eslicarbazepin^a oder Gabapentin oder Lacosamid^b oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin^a oder Topiramat oder Valproinsäure oder Zonisamid. Die Therapie soll nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vorthherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen erfolgen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.	Zusatznutzen nicht belegt
a: für Erwachsene b: für Patienten ab 16 Jahren		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts war die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- Eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz / Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe:
Eslicarbazepin (für Erwachsene) oder Gabapentin oder Lacosamid (für Patienten ab 16 Jahren) oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin (für Erwachsene) oder Topiramat oder Valproinsäure oder Zonisamid.
Die Therapie soll nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vorthherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen erfolgen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.

Beschränkung der Population

Der pU schließt sich der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zunächst an. Er gibt in seiner Fragestellung jedoch an, dass der Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie nur für eine Teilpopulation der Zulassungspopulation erbracht werden soll, die er als Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien bezeichnet. Diese Teilpopulation definiert der pU als Patienten, die mindestens ein Antiepileptikum, das als zweckmäßige Vergleichstherapie vom G-BA bestimmt wurde, als Zusatztherapie in der Basistherapie erhalten und deren Epilepsiediagnose mehr als 5 Jahre (> 60 Monate) zurückliegt. Der pU begründet diese Einschränkung auf eine Teilpopulation der Zulassungspopulation damit, dass neue Antiepileptika zunächst überwiegend bei resistenten Epilepsiepatienten und von Experten in Epilepsiezentren oder Schwerpunktpraxen verordnet würden. Er möchte den Nachweis in der Population erbringen, die seiner Ansicht nach den Patienten, die von Perampanel in absehbarer Zeit profitieren würden, am ehesten entspreche.

Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Teilpopulation

Der pU sieht für diese Teilpopulation abweichend von der Festlegung des G-BA eine Vergleichstherapie vor, in der die vom G-BA benannten Wirkstoffe bereits als Bestandteil einer patientenindividuellen Basistherapie verstanden werden. Aus Sicht des pU stelle bereits die Basistherapie bei diesen Patienten die optimale Standardversorgung dar. Damit postuliert der pU, dass in dieser Patientenpopulation eine Therapieoptimierung durch eine Zusatztherapie nicht möglich ist. Der Zusatznutzen ergebe sich demnach aus dem therapeutischen Gewinn bei patientenrelevanten Endpunkten, der mit Perampanel als Zusatztherapie im Vergleich mit Placebo erzielt werde. Zur Begründung gibt der pU an, dass

damit kein Fokus auf ein bestimmtes Antiepileptikum aus der Liste der für die zweckmäßige Vergleichstherapie gleichermaßen geeigneten Antiepileptika stattfindet, sondern jedes gleichzeitig und gleichberechtigt als mögliche Therapieoption in Frage käme. Dieser Ansatz trüge dem Umstand Rechnung, dass Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien hochgradig individuell therapiert würden, wodurch die Konzentration auf einen der Wirkstoffe nicht der Behandlungsrealität entspräche. Damit vermittelt der pU den Eindruck, dass die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie nicht ermögliche und er davon abweichen müsse, um für die von ihm gewählte Teilpopulation eine individuelle Therapie zu ermöglichen.

Der pU argumentiert außerdem in Abschnitt 4.1 (Modul 4A), dass für Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien die vorhandenen medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten weitgehend ausgeschöpft seien. Eine Erweiterung oder Umstellung der patientenindividuellen Basistherapie unter Berücksichtigung der momentan zur Zusatztherapie zugelassenen Antiepileptika durch den behandelnden Arzt werde als aussichtslos betrachtet. Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA interpretiert der pU daher um und gibt an, dass diese als Bestandteil einer patientenindividuellen, wirksamen Basistherapie der Patienten nach Wahl des Arztes verstanden werde.

Der Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nicht gefolgt. So ist weder nachvollziehbar, warum für die von ihm operationalisierte Teilpopulation keine Optimierung der Therapie mehr möglich sein soll, noch kann der Argumentation gefolgt werden, dass die Festlegung des G-BA keine patientenindividuelle Therapieoptimierung ermögliche.

Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ist auch für Teilpopulation relevant

Entgegen den Ausführungen des pU ist eine individuelle Optimierung der medikamentösen Behandlung bei Patienten mit Epilepsie, die trotz antiepileptischer Therapie nicht anfallsfrei sind, sowohl sinnvoll als auch möglich [4,5]. Dies kann beispielsweise durch einen Wechsel auf eine andere antiepileptische Therapie bzw. die Zugabe eines weiteren Antiepileptikums zur bestehenden Therapie geschehen. Zwar sinkt laut Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie bei Versagen der Ersttherapie die Erfolgchance anfallsfrei zu werden. Es wird jedoch nicht empfohlen, auf Optimierungen der Therapie zu verzichten. Vielmehr wird beschrieben, dass auch anscheinend pharmakoresistente Patienten durch den Einsatz weiterer Wirkstoffe Anfallsfreiheit erreichen können [5]. Das Ansprechen auf eine antiepileptische Therapie wird laut Kwan et al. [6] auch durch das dynamische Krankheitsbild der Epilepsie beeinflusst. Daher besteht die Möglichkeit, dass ein antiepileptischer Wirkstoff, der in der Vergangenheit nicht ausreichend wirksam war, zu einem späteren Zeitpunkt wieder erfolgreich eingesetzt werden kann.

Vor diesem Hintergrund ist es nicht nachvollziehbar, warum für die Patienten in der vom pU definierten Teilpopulation keiner der vom G-BA benannten 10 Wirkstoffe als Zusatztherapie in Frage kommen soll.

Darüber hinaus ermöglicht die Festlegung des G-BA explizit eine patientenindividuelle Auswahl einer geeigneten Zusatztherapie, sodass auch dieses Argument als Begründung für ein abweichendes Vorgehen nicht greift.

Die vorliegende Dossierbewertung erfolgt für alle Patienten, für die Perampanel zugelassen ist. Grundsätzlich können auch Daten für einen Teil der Zulassungspopulation bewertet werden, die dann eine Aussage zum Zusatznutzen für diese Teilpopulation ermöglichen würden. Die Bewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die vom pU gewählte Teilpopulation.

Die Bewertung sollte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) erfolgen.

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3A, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4A, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 sowie 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

2.3.1 Informationsbeschaffung

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Perampanel (bis zum 06.02.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu Perampanel (letzte Suche am 13.02.2014)
- Suche in Studienregistern zu Perampanel (letzte Suche am 13.02.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools – bezogen auf den Zeitpunkt der ersten Dossiereinreichung – durch:

- bibliografische Literaturrecherche zu Perampanel (letzte Suche am 17.06.2014)
- Suche in Studienregistern zu Perampanel (letzte Suche am 17.06.2014)

Der pU verwendet nur Erkenntnismaterial, das bereits Gegenstand seiner ersten Dossiereinreichung vom 13.09.2012 war.

Aus den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung wurden vom pU 3 Studien im relevanten Anwendungsgebiet identifiziert (E2007-G000-304 [7], E2007-G000-305 [8] und E2007-G000-306 [9]). Diese Studien sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht geeignet. Dies ist dadurch begründet, dass in den Studien die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt wurde. Im nachfolgenden Abschnitt 2.3.2 werden die 3 Studien beschrieben und der gemeinsame Ausschlussgrund wird ausführlich erläutert.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4A, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1 sowie 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung. Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befindet sich in Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.3.1 sowie 2.7.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.2 Beschreibung der Studien

Studiendesign

Bei den 3 Studien zu Perampanel (E2007-G000-304, E2007-G000-305 und E2007-G000-306 [7-9]) handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Studien im Parallelgruppen-Design. In alle 3 Studien wurden Patienten ab 12 Jahren mit diagnostizierter Epilepsie eingeschlossen, die trotz der Einnahme von bis zu 3 verschiedenen Antiepileptika in gleichbleibender Dosierung weiterhin an fokalen Anfällen litten. In den Studien nahmen die Patienten in den Interventionsgruppen Perampanel in verschiedenen Dosierungen als Zusatztherapie zu ihrer bestehenden Basistherapie von mindestens 1 bis maximal 3 verschiedenen Antiepileptika ein. Die Patienten in den Vergleichsgruppen erhielten Placebo zusätzlich zu ihrer bestehenden Basistherapie. Die doppelblinde Behandlungsphase der Studien betrug jeweils 19 Wochen. Während der gesamten Studiendauer durfte die bestehende Therapie mit Antiepileptika nicht verändert werden. Auch Dosisanpassungen waren nicht erlaubt. Andere Antiepileptika durften lediglich als Notfallmedikation bei schweren und unkontrollierbaren Anfällen gegeben werden.

Fehlende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie der vorliegenden Bewertung ist wie vom G-BA festgelegt eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz / Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe: Eslicarbazepin (für Erwachsene) oder Gabapentin oder Lacosamid (für Patienten ab 16 Jahren) oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin (für Erwachsene) oder Topiramat oder Valproinsäure oder Zonisamid. Die Therapie soll nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vorthherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen erfolgen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.

Demzufolge würde sich ein möglicher direkter Vergleich von Perampanel gegenüber einer individuellen antiepileptischen Zusatztherapie (ausgewählt aus den 10 Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie) folgendermaßen darstellen:

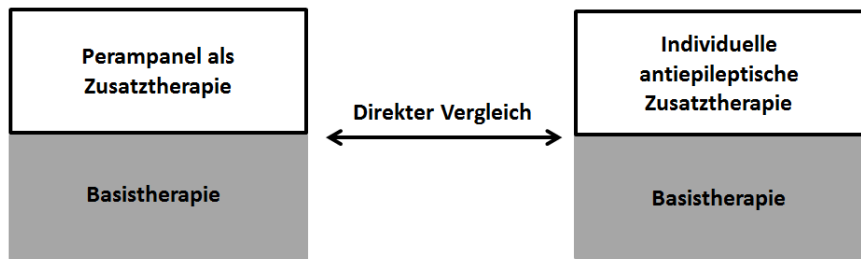


Abbildung 1: Möglicher direkter Vergleich von Perampanel mit einer individuellen antiepileptischen Zusatztherapie

Abweichend hiervon hat der pU für die Bewertung des Zusatznutzens aus den 3 placebokontrollierten Studien jeweils die Teilpopulationen selektiert, in denen mindestens einer der vom G-BA benannten 10 Wirkstoffe bereits Bestandteil der bestehenden Basistherapie war und deren Epilepsiediagnose mehr als 5 Jahre (> 60 Monate) zurücklag. Damit besteht der in Abbildung 2 gezeigte Vergleich. Diese Teilpopulationen machen anteilig jeweils etwa 75 % der gesamten Studienpopulationen aus.

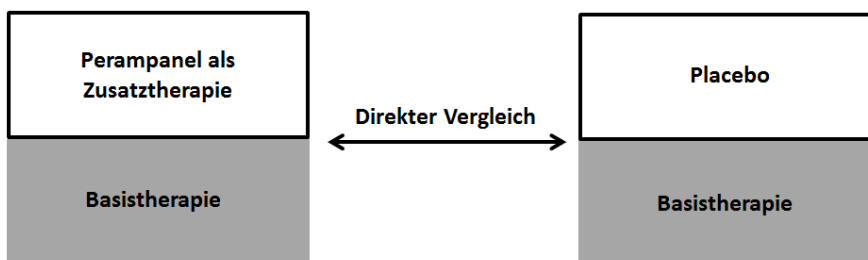


Abbildung 2: Direkter Vergleich in den vom pU herangezogenen Studien

In keiner der Studien – E2007-G000-304, E2007-G000-305 und E2007-G000-306 – wurde die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie umgesetzt.

Die Patienten in den Vergleichsgruppen der 3 Studien erhielten ausschließlich Placebo zu ihrer bestehenden antiepileptischen Basistherapie. Dabei bestand für diese Patienten, die trotz ihrer aktuellen Basistherapie weiterhin epileptische Anfälle erlitten, keine Möglichkeit zur Anpassung oder Veränderung ihrer antiepileptischen Therapie.

Es gibt aber keinerlei Hinweise, dass die eingeschlossenen Patienten nicht mehr für eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie infrage gekommen wären: Sie hatten in den letzten 5 Jahren im Median 3 Antiepileptika zur Behandlung ihrer Epilepsie erhalten (mindestens 1 und maximal 12 Antiepileptika), was nahelegt, dass bei einem großen Teil dieser Patienten noch nicht alle medikamentösen Möglichkeiten einer Zusatztherapie ausgeschöpft waren. Vielmehr ist davon auszugehen, dass auch bei diesen Patienten die Auswahl einer geeigneten Zusatztherapie aus den 10 möglichen Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich wäre. Damit ist die zweckmäßige

Vergleichstherapie des G-BA in keiner der vorgelegten Studien umgesetzt. Ebenfalls gibt es keine Hinweise, dass diese für die betrachtete Teilpopulation nicht geeignet wäre.

Alle 3 Studien (E2007-G000-304, E2007-G000-305 und E2007-G000-306) sind daher für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht geeignet.

Mögliches Design einer direkt vergleichenden Studie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Eine randomisierte kontrollierte Studie, die die zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt, ist aber realisierbar und folgendes Design ist vorstellbar.

In die Studie werden Patienten mit Epilepsie ab 12 Jahren, die an fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung leiden und die trotz ihrer aktuellen antiepileptischen Therapie mit mindestens 1 Antiepileptikum nicht anfallsfrei sind, eingeschlossen. Dies entspricht dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Perampanel.

Vor der Randomisierung wird für jeden Patienten von einem Arzt festgelegt, welche Zusatztherapie er erhält, wenn er der Vergleichsgruppe (individuelle antiepileptische Zusatztherapie) zugeteilt würde. Als Kriterien für seine Auswahl kann der Arzt sowohl bekannte Pharmakoresistenz, Unverträglichkeit und Kontraindikationen als auch die Basis- und Vortherapie(n) des Patienten berücksichtigen. Anschließend werden die Patienten zu 2 Gruppen randomisiert und gemäß der Gruppenzuweisung behandelt:

- Interventionsgruppe: Zusatztherapie mit Perampanel
- Vergleichsgruppe: individuelle antiepileptische Zusatztherapie nach Wahl des Arztes (wie vor Randomisierung festgelegt).

Dieses Vorgehen würde verlässliche Aussagen zum Zusatznutzen von Perampanel gegenüber einer alternativen antiepileptischen Therapie gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

Dieses Vorgehen würde – sofern erforderlich – auch die Auswertung von Subpopulationen hinsichtlich ausgewählter Vergleichstherapien ermöglichen. So könnten die Studienergebnisse der Patienten aus der Interventionsgruppe, die bei der Zuteilung zur Vergleichsgruppe einen bestimmten Wirkstoff erhalten hätten, mit den Ergebnissen der Patienten verglichen werden, die diesen als individuelle antiepileptische Zusatztherapie tatsächlich erhalten haben. Da für alle Patienten bereits vor der Randomisierung festgelegt wurde, welche antiepileptische Zusatztherapie sie bei der eventuellen Zuteilung zur Vergleichsgruppe erhalten würden, wären solche zusätzlichen Auswertungen für sämtliche Endpunkte der Studie möglich.

Weitere Informationen zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen befinden sich in Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat in seinem Dossier keine geeigneten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vorgelegt. Da keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt wurden, gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Perampanel im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Dieses Ergebnis weicht vom Ergebnis des pU ab, der anhand der von ihm eingeschlossenen Studien einen Zusatznutzen ableitet.

Weitere Informationen zu den Ergebnissen befinden sich in Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.4 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Tabelle 3 stellt das Ergebnis der Bewertung der Zusatznutzens von Perampanel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 3: Perampanel – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren	Eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz / Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe: Eslicarbazepin^a oder Gabapentin oder Lacosamid^b oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin^a oder Topiramat 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.	Zusatznutzen nicht belegt
a: für Erwachsene b: für Patienten ab 16 Jahren		

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für Perampanel für die von ihm gewählte Teilpopulation, die er als Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien bezeichnet, einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da die vom pU eingeschlossenen Studien aus den zuvor genannten Gründen zur Bestimmung des Zusatznutzens von Perampanel gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet sind.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt in den Abschnitten 3.1.1 und 3.1.2 (Modul 3A) als zweckmäßige Vergleichstherapie für Perampanel eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz / Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe: Eslicarbazepin (für Erwachsene) oder Gabapentin oder Lacosamid (für Patienten ab 16 Jahren) oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin (für Erwachsene) oder Topiramat 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.

Diese Darstellung entspricht der Festlegung des G-BA. Der pU gibt des Weiteren an, dass sich sein Dossier auf diese im Beratungsgespräch mit dem G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie beziehe.

Der pU verweist jedoch auf eine konkretisierende Darstellung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Modul 4A (Abschnitt 4.2.1) seines Dossiers. Diese beruhe auf einer vom pU selbst auferlegten Beschränkung zum Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel auf ausschließlich Patienten, die schon länger als 5 Jahre an einer Epilepsie erkrankt seien.

In Modul 4A (Abschnitt 4.2.1) seines Dossiers definiert der pU für eine Subpopulation der Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet eine abweichende Vergleichstherapie. So sollen für diese Patienten die vom G-BA benannten Wirkstoffe bereits Bestandteil einer patientenindividuellen, wirksamen Basistherapie nach Wahl des Arztes sein. Diesem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt.

Für die vorliegende Dossierbewertung wird die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen. Eine ausführliche Begründung findet sich in den Abschnitten 2.2 und 2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4A)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Der pU gibt zunächst an, die Evidenz zu patientenrelevanten therapeutischen Effekten aus RCTs hinsichtlich des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren gegenüber der im selben Anwendungsgebiet eingesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten. Unter der Überschrift Patientenpopulation formuliert er jedoch abweichend, den Nachweis des Zusatznutzens als Selbstbeschränkung nur für einen Teil der Zulassungspopulation zu erbringen, nämlich der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien. In seinen Angaben zu den einzelnen Komponenten der Fragestellung und Einschlusskriterien für die Studiaauswahl geht der pU nachfolgend nicht konsistent vor. So betrachtet er in den einzelnen Komponenten seiner Fragestellung in Abschnitt 4.2.1 und bei der Beschreibung der Ein- und Ausschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 primär die von ihm definierte Teilpopulation. Abweichend davon finden sich in der tabellarischen Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien Angaben, die eine Recherche für die gesamte Zulassungspopulation gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ermöglichen.

Seine Ausführungen zur Fragestellung (der Teilpopulation) und den Einschlusskriterien bezieht der pU zudem auf die 3 im Dossier präsentierten placebokontrollierten Zulassungsstudien von Perampanel als Zusatztherapie sowie auf die durchgeführte Anwendung von Perampanel in diesen Studien. Dieses Vorgehen ist nicht adäquat, da an dieser Stelle des Dossiers die allgemeine Methodik vorgestellt werden soll, welche zur systematischen Auswahl geeigneter Studien führen soll, um den Zusatznutzen von Perampanel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzubilden. Der Bezug auf konkrete Studien könnte dazu führen, dass andere für die Nutzenbewertung relevante Studien fälschlicherweise nicht eingeschlossen werden.

Den Festlegungen des pU zur Fragestellung sowie den daraus resultierenden Ein- und Ausschlusskriterien wird in wesentlichen Teilen nicht gefolgt. Dies bleibt insofern ohne weitere Konsequenz für den Studienpool der Bewertung, als die Kriterien in der tabellarischen Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien (Modul 4A, Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-A) eine vollständige Recherche der relevanten Studien ermöglichen.

Population

Der pU gibt in seiner Fragestellung in Abschnitt 4.2.1 (Modul 4A) an, dass der Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien erbracht werden soll (zur Begründung des pU siehe Abschnitt 2.2). Er definiert die Teilpopulation als Patienten, die mindestens ein Antiepileptikum, das als zweckmäßige Vergleichstherapie vom G-BA bestimmt wurde, als Zusatztherapie in der Basistherapie erhalten und deren Epilepsiediagnose mehr als 5 Jahre (> 60 Monate) zurückliegt. Grundsätzlich ist es möglich, den Zusatznutzen nur für eine Teilpopulation darzustellen, für die übrige Zulassungspopulation wäre der Zusatznutzen dann nicht belegt. Der gewählten Operationalisierung dieser Teilpopulation wird jedoch insofern nicht gefolgt, als sie nicht geeignet ist, Patienten zu identifizieren, für die keine Optimierung

ihrer aktuellen Therapie mehr möglich ist. Damit sind die nachfolgenden Überlegungen des pU hinsichtlich der Vergleichstherapie nicht zutreffend (siehe Abschnitte 2.2 und 2.3).

In seinen Einschlusskriterien für die Studienausswahl in Abschnitt 4.2.2 (Modul 4A) führt der pU für seine Population weitere Kriterien auf, die er offenbar aus den Einschlusskriterien seiner 3 Zulassungsstudien ableitet. Er begründet die Auswahl seiner Kriterien damit, dass so die Heterogenität zwischen den zur Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel heranzuziehenden Studien vermindert werden solle. Eine Definition der Population über Einschlusskriterien der 3 Zulassungsstudien ist jedoch nicht adäquat.

Eine ausführliche Erläuterung zu der vom pU gewählten Teilpopulation findet sich in den Abschnitten 2.2 und 2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

Abweichend davon definiert der pU in der tabellarischen Übersicht der Einschlusskriterien die zugelassene Population gemäß der Fachinformation. Dieser Definition wird gefolgt.

Intervention

Der pU beschreibt im Abschnitt zu den Einschlusskriterien für die Studienausswahl, dass die Bewertung von Perampanel für alle gemäß Fachinformation nachweislich wirksamen Dosierungen erfolge, die in den pivotalen Studien geprüft worden seien (4 mg/Tag, 8 mg/Tag, 12 mg/Tag). Gemäß Fachinformation [10] sind jedoch Erhaltungsdosen zwischen 4 mg/Tag und 12 mg/Tag zugelassen und damit auch Dosierungen von 6 mg/Tag und 10 mg/Tag. Dem Vorgehen des pU in seiner Fragestellung, ausschließlich die in seinen pivotalen Studien geprüften Dosierungen heranzuziehen, wird nicht gefolgt. In der tabellarischen Übersicht der Einschlusskriterien definiert der pU dagegen als Intervention Perampanel als Zusatztherapie innerhalb des deutschen Zulassungsstatus.

Vergleichstherapie

Der pU gibt in seiner Fragestellung – bezogen auf die von ihm definierte Teilpopulation – an, dass die Vergleichstherapie des G-BA als Bestandteil einer bereits bestehenden patientenindividuellen, wirksamen Basistherapie der Patienten nach Wahl des Arztes verstanden werde. Dies weicht von der Festlegung des G-BA ab, der die zweckmäßige Vergleichstherapie als Zusatztherapie definiert (siehe Abschnitt 2.7.1).

In seinen Einschlusskriterien für die Studienausswahl in Abschnitt 4.2.2 definiert der pU seiner Fragestellung entsprechend: Die Vergleichstherapie muss mindestens einen der vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie benannten Wirkstoffe als Kombinationstherapie enthalten. In der tabellarischen Übersicht der Einschlusskriterien definiert der pU dann jedoch – der Festlegung des G-BA weitgehend folgend – im Kriterium E3 die Vergleichstherapie als mindestens einen der vom G-BA festgelegten Wirkstoffe als Zusatztherapie (Modul 4A, Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-A).

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Zwar entspricht die Definition der Vergleichstherapie in Kriterium E3 bis auf das zusätzliche Wort „mindestens“ der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Die Angabe des pU, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie als Bestandteil einer Basistherapie verstanden werde, ist jedoch nicht nachvollziehbar. Für die vorliegende Dossierbewertung wird die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen, die explizit eine Zusatztherapie mit einem von 10 möglichen Wirkstoffen benennt. Eine ausführliche Darstellung und Begründung findet sich in Abschnitt 2.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

Endpunkte

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte nennt der pU solche, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Eine Prüfung der Patientenrelevanz einzelner Endpunkte wurde nicht vorgenommen, da keine geeigneten Studien für die Nutzenbewertung vorlagen.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine relevanten Studien vorliegen, wird keine weitere Bewertung der Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse vorgenommen.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Gemäß Beschluss des G-BA kann für den Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie grundsätzlich nur dasjenige Erkenntnismaterial verwendet werden, das bereits Gegenstand der ersten Dossiereinreichung vom 13.09.2012 war [1]. Die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools wurde bei der ersten Dossierbewertung A12-12 [11] nicht überprüft. Um sicherzustellen, dass das

Erkenntnismaterial zum Zeitpunkt der ersten Dossiereinreichung vollständig war, erfolgte diese Prüfung bei der erneuten Bewertung.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Der pU benennt in seiner Studienliste für die Therapie mit Perampanel in Abschnitt 4.3.1.1.1 (Modul 4A) 8 Studien, von denen er 4 Studien (E2007-G000-304, E2007-G000-305, E2007-G000-306, E2007-G000-235) für die vorliegende Fragestellung als relevant erachtet. Studie E2007-G000-235 beschreibt der pU als „laufend“ und zieht sie nicht für die Nutzenbewertung heran, da die Ergebnisse dieser Studie zusätzliches Erkenntnismaterial gegenüber der ersten Dossiereinreichung darstellen würden. In Modul 4A (Anhang 4-D1) gibt der pU an, dass für diese Studie bereits Interimsanalysen vorliegen – diese sind Bestandteil von Modul 5 des Dossiers. Entgegen der Einschätzung des pU wird die Studie E2007-G000-235 jedoch nicht als relevant für die vorliegende Fragestellung erachtet.

Es gibt kein Anzeichen dafür, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Literaturrecherche

Der pU führte eine Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Der pU hat die Suche mit den Phrasen „partial epileps\$3“ oder „focal epileps\$3“ stark eingeschränkt.

Suche in Studienregistern

Der pU führte eine Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die bibliografische Literaturrecherche des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Die Suche in Studienregistern des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist dagegen geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Weiterhin wurde mittels Kombination verschiedener Suchtechniken (einfache Boolesche Suche sowie „related

citations“ Funktion in PubMed) die Vollständigkeit der bibliografischen Literaturrecherche überprüft.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Perampanel identifiziert. Der pU verwendet nur Erkenntnismaterial, das bereits Gegenstand seiner ersten Dossiereinreichung vom 13.09.2012 war.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU zum Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel enthält die 3 RCTs E2007-G000-304, E2007-G000-305 und E2007-G000-306 [7-9]. Diese Studien sind aber für die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Dies ist dadurch begründet, dass in den Studien die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt wurde. Die Erläuterung der Designs und der darauf beruhenden Begründung für den Ausschluss der 3 Studien ist Abschnitt 2.3 zu entnehmen.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es liegen keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Die Angaben des pU werden daher nicht weiter kommentiert.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Perampanel herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Perampanel herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Perampanel herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise auf die 3 von ihm eingeschlossenen Studien E2007-G000-304, E2007-G000-305 und E2007-G000-306. Die vorgelegten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.3.2).

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.4.1, 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU legt keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel vor. Die Aussagen, die im Dossier zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen getroffen werden, beziehen sich ausschließlich auf die nicht geeigneten Studien E2007-G000-304, E2007-G000-305 und E2007-G000-306.

Auf Basis dieser Studien leitet der pU für seine post-hoc definierte Subpopulation, die er als Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien (Diagnose vor > 5 Jahren) bezeichnet, einen erheblichen Zusatznutzen für Perampanel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Seinen Aussagen zum Zusatznutzen weist der pU den Belegstatus zu. Diese Einschätzung des pU wird nicht geteilt.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Perampanel eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weitere Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Perampanel herangezogen.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung keine Ergebnisse zu Surrogatendpunkten.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Epilepsie (und insbesondere die Unterteilung der Anfälle) beschreibt der pU in Anlehnung an die internationale Klassifikation von Anfällen und Epilepsien der *International League against Epilepsy* nachvollziehbar und plausibel.

Die Zielpopulation beschreibt der pU zunächst allgemein anhand der Fach- und Gebrauchsinformation von Perampanel, nach der die Behandlung angezeigt ist „als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren“ [10]. Er charakterisiert zusätzlich für das in der Fach- und Gebrauchsinformation angegebene Anwendungsgebiet eine Subpopulation von Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, für die der pU den Nachweis eines Zusatznutzens zu erbringen sucht. Die Einschätzung des Instituts zu dieser Subpopulation findet sich in den Abschnitten 2.2 und 2.3.2.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass ein therapeutischer Bedarf für Antiepileptika mit neuem Wirkmechanismus besteht. Dies erscheint laut pU besonders wichtig bei Patienten, die auf die bisherigen Therapien nur unzureichend ansprachen. Dies ist nachvollziehbar und plausibel.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU unterscheidet zwischen Patienten im Indikationsgebiet (vgl. Tabelle 3-B auf Seite 31 in Modul 3A des Dossiers) und Patienten in der Subpopulation von pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, bei denen der pU einen Zusatznutzen reklamiert (vgl. Tabelle 3-C auf Seite 33 in Modul 3A des Dossiers). Letztere bilden laut pU die GKV-Zielpopulation.

Der pU leitet die Population im Indikationsgebiet in 5 Schritten und die von ihm betrachteten Patienten in der Subpopulation von pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien in 6 Schritten her. Die vom pU erstellten Tabellen für die beiden Patientengruppen zeigen für die Schritte 1 bis 3 eine identische Herleitung.

Ausgehend von der Gesamtbevölkerung Deutschlands im Jahr 2010 (Schritt 1) gibt der pU den Anteil der mindestens 12 Jahre alten Bevölkerung an (Schritt 2). Danach berechnet der pU den Anteil an Patienten mit Epilepsie auf Basis der geschätzten Prävalenz (mit 95 %-KI) für behandelte Patienten mit Epilepsie in Deutschland (Schritt 3). Diese Prävalenz stammt aus der Studie von Pfäfflin und May (2000) für Deutschland [12]. Ein aktuelleres Review samt

Meta-Analyse von Ngugi et al. (2010) für Industrie- und Entwicklungsländer schließt der pU in seine Berechnung nicht ein [13]. Als Gründe führt der pU die Heterogenität der eingeschlossenen Studien in der Übersichtsarbeit, die ähnlichen Prävalenzschätzer bei Ngugi et al. und Pfäfflin und May (4,9 vs. 4,7 pro 1000 Personen) sowie den fehlenden Einschluss der Studie von Pfäfflin und May in die Meta-Analyse von Ngugi et al. an.

Patienten im Indikationsgebiet

Ausgehend von den Patienten mit Epilepsie in Deutschland ermittelt der pU für die Patienten im Indikationsgebiet anhand dreier Studien [14-16] den Anteil an Patienten, die von einer fokalen Epilepsie betroffen sind (Schritt 4a). Die Studie von Hauser et al. basiert auf Daten aus Rochester, Minnesota, in den Vereinigten Staaten von Amerika, erhoben in den Jahren 1940 bis 1980 [14]. Das Review von Forsgren et al. betrachtet europäische Studien publiziert in den Jahren 1970 bis 2003 ohne Berücksichtigung von Deutschland [15]. Die französische Studie von Picot et al. basiert auf Daten aus dem Jahr 1995 [16].

In einem weiteren Schritt reduziert der pU die Patienten mit einer fokalen Epilepsie auf die Patienten, die mit ihrem ersten (in Monotherapie) oder zweiten (in Mono- oder Kombinationstherapie) eingesetzten Antiepileptikum nicht anfallsfrei sind (Schritt 5a). Dieser Anteil von circa 40 % basiert auf der Studie von Brodie et al., in der neu diagnostizierte Patienten mit Epilepsie in Schottland über die Jahre 1982 bis 2006 beobachtet wurden (mit Follow-up bis ins Jahr 2008) [17]. Der pU gibt zudem an, dass dieser Anteil konsistent ist mit dem Anteil, der in der Publikation von Alexopoulos für die Pharmakoresistenz unter Patienten mit Epilepsie genannt wird [18].

Patienten in der Subpopulation von pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien

Ausgehend von den Patienten mit Epilepsie in Deutschland ermittelt der pU für die Subpopulation von pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien zunächst den Anteil an Patienten, deren Epilepsie vor mehr als 5 Jahren diagnostiziert wurde (Schritt 4b). Hierzu zieht der pU die Studie von Picot et al. [16] heran. Anschließend (Schritt 5b) berücksichtigt der pU von diesen Patienten den Anteil mit pharmakoresistenter Epilepsie anhand der Studie von Picot et al., wobei er die folgende Definition der Pharmakoresistenz übernimmt: „Failure of at least two first-line AEDs to control seizures and the occurrence of seizures at an average frequency of at least one per month for 18 months“. Zuletzt (Schritt 6b) ermittelt der pU anhand der Studie von Picot et al. den Anteil an Patienten, die von einer fokalen Epilepsie betroffen sind.

Der pU geht bei einem Anteil von circa 85 % gesetzlich versicherten Patienten in Deutschland davon aus, dass die GKV-Zielpopulation bei 25 670 (95 %-KI: 20 208; 30 586) Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven fokalen Epilepsien liegt.

Bewertung des Vorgehens des pU

Perampanel ist zugelassen als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie ab 12 Jahren [10]. Die GKV-Zielpopulation wird

entsprechend den Vorgaben der Dossiervorlage für alle Patienten bewertet, die für eine Behandlung mit Perampanel im Anwendungsgebiet gemäß Zulassung infrage kommen.

Die Angaben des pU zu den Patienten im Indikationsgebiet sind insgesamt verständlich und leicht nachvollziehbar dargestellt. Allerdings ist insbesondere der Berechnungsschritt 5a kritisch zu sehen, der den Anteil an Patienten bestimmt, die mit dem ersten (in Monotherapie) oder zweiten (in Mono- oder Kombinationstherapie) eingesetzten Antiepileptikum nicht anfallsfrei sind, da die Fachinformation nicht vorgibt, wie viele Antiepileptika zuvor gegeben werden müssen. Laut der Studie von Brodie et al. kommen daher eher circa 50 % statt circa 40 % der Patienten infrage [17].

Für die geschätzte Prävalenz für behandelte Patienten mit Epilepsie in Deutschland bleibt anzumerken, dass die Meta-Analyse von Ngugi et al. [13] zwar aktueller ist, jedoch die Ergebnisse in Form eines Prädiktionsintervalls darstellt. Die nationale Analyse von Pfäfflin und May, in der Daten aus dem Jahr 1995 ausgewertet wurden, kann hingegen als ausreichend repräsentativ angesehen werden [12]. Da die Prävalenzschätzer ähnlich sind, ist die Betrachtung der Daten aus der Publikation von Pfäfflin und May plausibel.

Die allgemein schlechte Datenlage zur Epidemiologie der Epilepsie erschwert eine genaue Abschätzung der Anzahl der Patienten mit fokalen Epilepsien für Deutschland. Die vom pU genannten 60 % sind jedoch plausibel.

In Anbetracht dieser Einschätzungen ist davon auszugehen, dass die GKV-Zielpopulation derzeit zwischen 70 600 und 106 854 Patienten liegt. Die Angabe des pU für die Patienten im Indikationsgebiet (jedoch ohne Berücksichtigung des GKV-Anteils) liegt bei 82 598 (95 %-KI: 65 024; 98 415).

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Zur zukünftigen Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz gibt der pU an, dass „keine wesentlichen Veränderungen in der Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz von Epilepsie zu erwarten“ seien und „dass die Anzahl der Patienten mit refraktären fokalen Anfällen in den nächsten fünf Jahren stabil bleibt“.

Einerseits sprechen eine sensiblere Diagnosestellung, eine verbesserte Gesundheitsversorgung und eine höhere Lebenserwartung für einen Anstieg der Prävalenz; andererseits deuten eine fallende Inzidenz der Epilepsien unter Kindern und Jugendlichen sowie der demografische Wandel auf eine Absenkung der Prävalenz hin. Insgesamt sind die Angaben des pU plausibel.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz / Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe: Eslicarbazepin (für Erwachsene) oder Gabapentin oder Lacosamid (für Patienten ab 16 Jahren) oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin (für Erwachsene) oder Topiramat oder Valproinsäure oder Zonisamid. Die Therapie soll nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vorthherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und einhergehender Nebenwirkungen erfolgen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.

Der pU betrachtet zwar alle vom G-BA genannten Wirkstoffe. Er vernachlässigt aber die in einigen Fach- und Gebrauchsinformationen erwähnten Wechselwirkungen zwischen den Antiepileptika, den Zulassungsstatus bestimmter Arzneimittel nur als Mono- oder Zusatztherapie sowie Unterschiede zwischen der Initial- und Erhaltungsdosis. Da die Titrationsphase somit nicht berücksichtigt wird, legt der pU in diesem Dossier keine Daten zu den Kosten im ersten Jahr der Behandlung vor.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen denen der Fach- und Gebrauchsinformationen.

3.2.2 Verbrauch

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient wird vom pU basierend auf den Angaben des GKV-Arzneimittelindex des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WiIdO) ausschließlich als defined daily doses (DDD) für Deutschland angegeben, nicht anhand der zugelassenen Dosierungen gemäß Fach- und Gebrauchsinformation. Für Oxcarbazepin (DDD laut WiIdO: 1000 mg) nimmt der pU eine Dosis von 1200 mg an, da es Oxcarbazepin in Deutschland nur in den Wirkstärken 150 mg, 300 mg und 600 mg gibt. Laut Fach- und Gebrauchsinformation können die Tabletten zudem nur in 2 Hälften geteilt werden.

Außerdem gibt der pU an, dass er, sofern in der Fach- und Gebrauchsinformation zum Behandlungsmodus eine Spanne angegeben war, die wirtschaftlichste Alternative berücksichtigt hat. Er rechnet nicht mit den Spannen, was die Variabilität einer hohen und niedrigen Dosis abbilden würde.

3.2.3 Kosten

Für Perampanel gibt der pU an, den letzten Preis- und Produktstand in der Lauer-Taxe zum 15.06.2013 vor Außer-Vertriebnahme zu wählen, berücksichtigt aber noch die geringfügige Erhöhung des Apothekenabgabepreises zum 01.08.2013 um 19 Cent. Unabhängig davon bleiben die vom pU für Perampanel angegebenen Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte unklar, da sich statt 947,33 € vielmehr 874,83 € zum Stand vom 15.06.2013 ergeben (in ähnlicher Höhe liegt der Preis auch für den Stand vom 01.08.2013). Bei den Festbeträgen rundet der pU außer bei Valproinsäure kaufmännisch. Für Eslicarbazepin ergibt sich beim Nachrechnen eine Abweichung im Centbereich. Die übrigen Angaben geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.04.2014 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind bis auf folgende Anmerkung plausibel: Es ist unklar, wieso der pU bei Eslicarbazepin für die Anzahl der routinemäßigen Laboruntersuchungen der Natriumwerte eine Behandlungsleitlinie des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) heranzieht und dann annimmt, dass die Häufigkeit der Untersuchung mit nur 2-mal jährlich anzusetzen ist, da in der Behandlungsleitlinie des NICE keine Häufigkeit angegeben ist (vgl. Seite 64 in Modul 3A des Dossiers).

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Folgt man dem Vorgehen des pU, sind die von ihm angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient in der Größenordnung plausibel, mit Ausnahme von Perampanel. Für Perampanel ergeben sich Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 3258,30 € (statt der vom pU angegebenen 3528,32 €), welche zudem nur für die Folgejahre der Behandlung gültig sind, nicht aber für das erste Jahr der Behandlung.

Zur Abbildung der Variabilität bei hohen und niedrigen Dosierungen hätte der pU mit den in den Fach- und Gebrauchsinformationen angegebenen Spannen rechnen sollen. Beispielhaft soll dies für Perampanel anhand der Fach- und Gebrauchsinformation illustriert werden: „Perampanel ist in der Behandlung fokaler Anfälle in Dosen von 4mg/Tag bis 12mg/Tag nachweislich wirksam. Die Behandlung mit Fycompa sollte mit einer Dosis von 2 mg/Tag begonnen werden. Die Dosis kann je nach dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit schrittweise um jeweils 2mg/Tag bis auf eine Erhaltungsdosis von 4mg/Tag bis 8mg/Tag erhöht werden. Je nach individuellem klinischem Ansprechen und Verträglichkeit der Dosis von 8 mg/Tag kann die Dosis schrittweise um jeweils 2 mg/Tag bis auf 12 mg/Tag erhöht werden. Bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, welche die Halbwertszeit von Perampanel nicht verkürzen (siehe Abschnitt 4.5), sollte nicht häufiger als in 2-wöchigen Abständen titriert werden. Bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, welche die Halbwertszeit von Perampanel verkürzen (siehe Abschnitt 4.5), sollte nicht häufiger als in 1-wöchigen Abständen titriert werden.“ [10].

In Abhängigkeit von der Zieldosis der Behandlung (4 mg bis 12 mg) und unter Berücksichtigung der Auftitrierung ergibt sich für Perampanel mit Stand vom 15.12.2013 eine Spanne für die Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 3275,08 € bis 3686,17 € im ersten Behandlungsjahr sowie von 3258,30 € in Folgejahren (unabhängig der Zieldosis, da die Packungen identisch bepreist waren). In einem nächsten Schritt müssten noch Wechselwirkungen sowie die Kombination mit einem anderen Antiepileptikum als Basistherapie berücksichtigt werden.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU bestimmt den zu erwartenden Verordnungsanteil anhand der Absatzdaten des Jahres 2013 für Perampanel, für die er für das Jahr 2014 eine Steigerung um 10 % annimmt. Es ergibt sich somit laut pU ein maximaler Versorgungsanteil von 8,3 % der Zielpopulation.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Sowohl die Prävalenz- als auch die Inzidenzraten sind mit Unsicherheit behaftet. Insbesondere die allgemein schlechte Datenlage zur Epidemiologie der Epilepsie erschwert eine genaue Abschätzung für Deutschland.

Bei den Kosten lässt der pU Wechselwirkungen zwischen den Antiepileptika, den Zulassungsstatus nur als Mono- oder Zusatztherapie sowie Unterschiede zwischen der Initial- und Erhaltungsdosis außer Acht. Außerdem rechnet der pU nicht mit den in den Fach- und Gebrauchsinformationen angegebenen Spannen für hohe und niedrige Dosierungen. Da die Titrationsphase nicht berücksichtigt wird, legt der pU in diesem Dossier keine Daten zu den Kosten im ersten Jahr der Behandlung vor.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In den Abschnitten 2.1.1 und 2.1.2 des Dossiers macht der pU administrative Angaben zum Arzneimittel und beschreibt den Wirkmechanismus von Perampanel sowie anderer in Deutschland zugelassener Antiepileptika. Die Angaben sind an dieser Stelle ausreichend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Die Angaben in den Abschnitten 2.2.1 und 2.2.2 des Dossiers zum zugelassenen Anwendungsgebiet in Deutschland entsprechen der Fachinformation [10].

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3A, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3A (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Abschnitt 3.4 des Dossiers soll Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung benennen, die sich aus diversen Quellen (z. B. der Fach- oder Gebrauchsinformation, dem Risk-Management-Plan) ergeben. Die Angaben des pU sind im Abgleich mit den Inhalten dieser Quellen umfassend.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Perampanel ist seit Juli 2012 zugelassen als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren [10]. Die Nutzenbewertung von Perampanel in diesem Anwendungsgebiet war bereits Gegenstand der Dossierbewertung A12-12 [11]. Zum damaligen Zeitpunkt wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie jedoch unter anderem anhand des Wirtschaftlichkeitskriteriums bestimmt. Dem Antrag des pU auf erneute Nutzenbewertung von Perampanel wurde daher von Seiten des G-BA stattgegeben – mit der Maßgabe, dass im Dossier „[...] grundsätzlich nur dasjenige Erkenntnismaterial verwendet werden kann, das bereits Gegenstand der ersten Dossiereinreichung vom 13.09.2012 gewesen ist“ [1].

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die vom pU in die Bewertung eingeschlossenen Studien sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht geeignet.

Tabelle 4 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 4: Perampanel – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren	Eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz / Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe: Eslicarbazepin^a oder Gabapentin oder Lacosamid^b oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin^a oder Topiramat oder Valproinsäure oder Zonisamid. Die Therapie soll nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vorthherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen erfolgen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.	Zusatznutzen nicht belegt
a: für Erwachsene b: für Patienten ab 16 Jahren		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Sowohl die Prävalenz- als auch die Inzidenzraten sind mit Unsicherheit behaftet. Insbesondere die allgemein schlechte Datenlage zur Epidemiologie der Epilepsie erschwert eine genaue Abschätzung für Deutschland.

Tabelle 5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar
Perampanel	Als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren ^a	25 670 (95 %-KI: 20 208; 30 586) ^b	Auf Basis der verfügbaren Daten des Dossiers und der angeführten Bedenken ist davon auszugehen, dass die GKV-Zielpopulation derzeit bei zwischen 70 600 und 106 854 ^c Patienten im Indikationsgebiet liegt.
a: Die Bezeichnung ist dem Anwendungsgebiet der Fachinformation von Perampanel entnommen. b: Angaben des pU für die Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien c: Schätzung des Instituts auf Grundlage der Angaben in Modul 3A GKV: gesetzliche Krankenversicherung; KI: Konfidenzintervall; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Bei den Kosten lässt der pU Wechselwirkungen zwischen den Antiepileptika, den Zulassungsstatus nur als Mono- oder Zusatztherapie sowie Unterschiede zwischen der Initial- und Erhaltungsdosis außer Acht. Außerdem rechnet der pU nicht mit den in den Fach- und Gebrauchsinformationen angegebenen Spannen für hohe und niedrige Dosierungen. Da die Titrationsphase nicht berücksichtigt wird, legt der pU in diesem Dossier keine Daten zu den Kosten im ersten Jahr der Behandlung vor.

Folgt man dem Vorgehen des pU, sind die von ihm angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient in der Größenordnung plausibel mit Ausnahme von Perampanel. Alle Jahrestherapiekosten pro Patient sind trotzdem nur für die Folgejahre der Behandlung gültig, nicht aber für das erste Jahr der Behandlung.

Tabelle 6: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Perampanel	Zielpopulation im ersten Jahr (inkl. Titrationsphase) Zielpopulation in Folgejahren (Erhaltungsphase)	3275,08–3686,17 ^b 3528,32 ^a	Keine Angaben des pU im Dossier. Beispielhaft werden die Kosten für Perampanel berechnet in Abhängigkeit von der Zieldosis der Behandlung (4 mg bis 12 mg). Abweichend lassen sich Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 3258,30 € ^b berechnen, auch unter Berücksichtigung unterschiedlicher Zieldosen.
Eslicarbazepin	Zielpopulation im ersten Jahr (inkl. Titrationsphase) Zielpopulation in Folgejahren (Erhaltungsphase)	Keine Angaben des pU im Dossier. 2343,76 ^a	Es kann hierzu keine Bewertung durchgeführt werden. Folgt man dem Vorgehen des pU, sind die Jahrestherapiekosten pro Patient in der Größenordnung plausibel.
Gabapentin	Zielpopulation im ersten Jahr (inkl. Titrationsphase) Zielpopulation in Folgejahren (Erhaltungsphase)	Keine Angaben des pU im Dossier. 727,81 ^a	Es kann hierzu keine Bewertung durchgeführt werden. Folgt man dem Vorgehen des pU, sind die Jahrestherapiekosten pro Patient in der Größenordnung plausibel.
Lacosamid	Zielpopulation im ersten Jahr (inkl. Titrationsphase) Zielpopulation in Folgejahren (Erhaltungsphase)	Keine Angaben des pU im Dossier. 2429,77 ^a	Es kann hierzu keine Bewertung durchgeführt werden. Folgt man dem Vorgehen des pU, sind die Jahrestherapiekosten pro Patient in der Größenordnung plausibel.
Lamotrigin	Zielpopulation im ersten Jahr (inkl. Titrationsphase) Zielpopulation in Folgejahren (Erhaltungsphase)	Keine Angaben des pU im Dossier. 299,81 ^a	Es kann hierzu keine Bewertung durchgeführt werden. Folgt man dem Vorgehen des pU, sind die Jahrestherapiekosten pro Patient in der Größenordnung plausibel.
Levetiracetam	Zielpopulation im ersten Jahr (inkl. Titrationsphase) Zielpopulation in Folgejahren (Erhaltungsphase)	Keine Angaben des pU im Dossier. 391,46 ^a	Es kann hierzu keine Bewertung durchgeführt werden. Folgt man dem Vorgehen des pU, sind die Jahrestherapiekosten pro Patient in der Größenordnung plausibel.

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Oxcarbazepin	Zielpopulation im ersten Jahr (inkl. Titrationsphase) Zielpopulation in Folgejahren (Erhaltungsphase)	Keine Angaben des pU im Dossier. 589,58 ^a	Es kann hierzu keine Bewertung durchgeführt werden. Folgt man dem Vorgehen des pU, sind die Jahrestherapiekosten pro Patient in der Größenordnung plausibel.
Pregabalin	Zielpopulation im ersten Jahr (inkl. Titrationsphase) Zielpopulation in Folgejahren (Erhaltungsphase)	Keine Angaben des pU im Dossier. 1176,69 ^a	Es kann hierzu keine Bewertung durchgeführt werden. Folgt man dem Vorgehen des pU, sind die Jahrestherapiekosten pro Patient in der Größenordnung plausibel.
Topiramate	Zielpopulation im ersten Jahr (inkl. Titrationsphase) Zielpopulation in Folgejahren (Erhaltungsphase)	Keine Angaben des pU im Dossier. 830,23 ^a	Es kann hierzu keine Bewertung durchgeführt werden. Folgt man dem Vorgehen des pU, sind die Jahrestherapiekosten pro Patient in der Größenordnung plausibel.
Valproinsäure	Zielpopulation im ersten Jahr (inkl. Titrationsphase) Zielpopulation in Folgejahren (Erhaltungsphase)	Keine Angaben des pU im Dossier. 352,18 ^a	Es kann hierzu keine Bewertung durchgeführt werden. Folgt man dem Vorgehen des pU, sind die Jahrestherapiekosten pro Patient in der Größenordnung plausibel.
Zonisamid	Zielpopulation im ersten Jahr (inkl. Titrationsphase) Zielpopulation in Folgejahren (Erhaltungsphase)	Keine Angaben des pU im Dossier. 2831,77 ^a	Es kann hierzu keine Bewertung durchgeführt werden. Folgt man dem Vorgehen des pU, sind die Jahrestherapiekosten pro Patient in der Größenordnung plausibel.
a: Angaben des pU b: Schätzung des Instituts auf Grundlage der Angaben in Modul 3A GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

„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 Topiramat ist die Clearance von Perampanel erhöht.

Der Einfluss von Perampanel auf die Konzentration anderer Antiepileptika (Clonazepam, Levetiracetam, Phenobarbital, Phenytoin, Topiramat, 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*
- *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.

6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf erneute Nutzenbewertung eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff nach § 35a SGB V: Perampanel [online]. 06.02.2014 [Zugriff: 23.06.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2673/2014-02-06_AM-RL-XII_Perampanel-erneuteNB_TrG.pdf.
2. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 08.07.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzev/gesamt.pdf>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 08.05.2014 [Zugriff: 08.07.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-873/VerfO_2014-03-20.pdf.
4. Steinhoff BJ. Pharmakotherapie der Epilepsie. Klin Neurophysiol 2012; 43(02): 131-137.
5. Elger CE. Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter; Entwicklungsstufe: S1 [online]. 09.2012 [Zugriff: 23.06.2014]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-0411_S1_Erster_epileptischer_Anfall_und_Epilepsien_im_Erwachsenenalter_2013-08_1.pdf.
6. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia 2010; 51(6): 1069-1077.
7. Eisai. A double-blind, placebo-controlled, dose-escalation, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of E2007 (perampanel) given as adjunctive therapy in subjects with refractory partial seizures: study E2007-G000-304; clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.
8. Eisai. A double-blind, placebo-controlled, dose-escalation, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of E2007 (perampanel) given as adjunctive therapy in subjects with refractory partial seizures: study E2007-G000-305; clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.
9. Eisai. A double-blind, placebo-controlled, dose-escalation, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of E2007 (perampanel) given as adjunctive therapy in subjects with refractory partial seizures: study E2007-G000-306; clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.
10. Eisai. Fycompa Filmtabletten: Fachinformation [online]. 11.2013 [Zugriff: 20.06.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Perampanel: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-12 [online]. 13.12.2012 [Zugriff: 08.07.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 146). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-12_Perampanel_Nutzenbewertung-%C2%A735a-SGB-V.pdf.
12. Pfäfflin M, May T. Wieviele Patienten mit Epilepsien gibt es in Deutschland und wer behandelt sie? Neurol Rehabil 2000; 6(2): 77-81.
13. Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. Epilepsia 2010; 51(5): 883-890.
14. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. Epilepsia 1991; 32(4): 429-445.
15. Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpää M. The epidemiology of epilepsy in Europe: a systematic review. Eur J Neurol 2005; 12(4): 245-253.
16. Picot MC, Baldy-Moulinier M, Daures JP, Dujols P, Crespel A. The prevalence of epilepsy and pharmaco-resistant epilepsy in adults: a population-based study in a Western European country. Epilepsia 2008; 49(7): 1230-1238.
17. Brodie MJ, Barry SJE, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. Neurology 2012; 78(20): 1548-1554.
18. Alexopoulos AV. Pharmaco-resistant epilepsy: definition and explanation. Epileptology 2013; 1(1): 38-42.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Mielke, Rüdiger	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	ja

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?