

IQWiG-Berichte – Nr. 598

Perampanel (Epilepsie) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A17-61
Version: 1.0
Stand: 26.02.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Perampanel (Epilepsie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

30.11.2017

Interne Auftragsnummer:

A17-61

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Clemens Warnke, Universitätsklinik Köln, 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 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Michael Köhler
- Lars Beckmann
- Petra Kohlepp
- Inga Overesch
- Min Ripoll
- Cornelia Rüdig
- Corinna ten Thoren
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Perampanel, Epilepsie – generalisierte, Epilepsie – tonisch-klonische, Erwachsener, Adolescent, Nutzenbewertung

Keywords: Perampanel, Epilepsy – Generalized, Epilepsy – Tonic-Clonic, Adult, Adolescent, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	8
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	10
2.3.1 Informationsbeschaffung	10
2.3.2 Beschreibung der vom pU eingeschlossenen Studie	11
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	14
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	15
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	15
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	16
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	16
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	16
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	16
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	17
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	17
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	17
2.7.2.3.2 Studienpool	18
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	19
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	19
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	19
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	19

2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	19
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	19
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	19
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	20
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	20
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	20
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	20
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	20
3	Kosten der Therapie	21
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2).....	21
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	21
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	21
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	21
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	24
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 B, Abschnitt 3.3).....	24
3.2.1	Behandlungsdauer	24
3.2.2	Verbrauch	25
3.2.3	Kosten.....	25
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	25
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	25
3.2.6	Versorgungsanteile	26
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	26
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	28
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	28
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	28
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	29
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	30
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30

5 Literatur	33
Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	36

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Perampanel.....	3
Tabelle 3: Perampanel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Perampanel.....	8
Tabelle 5: Perampanel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	15
Tabelle 6: Perampanel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	28
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	29
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient	30

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Möglicher direkter Vergleich von Perampanel mit einer individuellen antiepileptischen Zusatztherapie	12
Abbildung 2: Direkter Vergleich in der vom pU herangezogenen Studie 332	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC	anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation
DDD	Defined daily Dose (definierte Tagesdosis)
DGfE	Deutsche Gesellschaft für Epileptologie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ILAE	Internationale Liga gegen Epilepsie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

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 Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.11.2017 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 zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete 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 gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

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

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 der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU 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 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (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: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

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 erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.11.2017 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Perampanel

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie	<p>eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz / Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe: Lamotrigin, Levetiracetam, Valproinsäure^b, Topiramamat, Clobazam</p> <p>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.</p> <p>Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.</p>
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Valproinsäure kommt für die Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei weiblichen Jugendlichen ab 12 Jahren und Frauen im gebärfähigen Alter aufgrund der Teratogenität nicht regelhaft infrage. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU wählt eine patientenindividuelle antiepileptische Therapie nach Wahl des Arztes als Vergleichstherapie, ohne diese zunächst näher zu spezifizieren. Damit weicht er von der

zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab, der eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie nach Wahl des Arztes vorsieht und Lamotrigin, Levetiracetam, Valproinsäure, Topiramate oder Clobazam als Wirkstoffe benennt, die als Zusatztherapie im Anwendungsgebiet infrage kommen. Ein Beratungsgespräch im Vorfeld des Verfahrens fand nicht statt.

Der pU beabsichtigt, den Nachweis eines Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie zu einer bestehenden Basistherapie im Vergleich zu einer bereits bestehenden patientenindividuellen Basistherapie aus bis zu 3 antiepileptischen Wirkstoffen zu erbringen.

Wie der pU ausführt, sei der Nachweis des Zusatznutzens einer neuen Zusatztherapie im hier betrachteten Anwendungsgebiet gegenüber einer vom behandelnden Arzt patientenindividuell festgelegten antiepileptischen Therapie zu führen. Eine auf einen oder mehrere spezifische Wirkstoffe festgelegte Vergleichstherapie sei nicht zielführend, da dieses Vorgehen die hochgradig patientenindividuellen Entscheidungen für die Therapieansätze bei diesen Patienten nur ungenügend reflektieren könne. Daher erachtet der pU die Betrachtung des Zusatzeffekts von Perampanel zu einer bestehenden patientenindividuellen Basistherapie als geeignet zum Nachweis eines Zusatznutzens.

Nach Ansicht des pU kommt Perampanel in der Praxis zudem erst spät in der Therapiekaskade zum Einsatz, bevorzugt bei Patientinnen und Patienten mit refraktärer Epilepsie. Die meisten anderen Wirkstoffe mit vergleichbarem Anwendungsgebiet bei Patientinnen und Patienten mit langjähriger Krankheitsgeschichte seien üblicherweise zu diesem Zeitpunkt bereits erfolglos eingesetzt worden.

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Eine individuelle Optimierung der medikamentösen Therapie ist auch bei Patientinnen und Patienten, die trotz antiepileptischer Therapie nicht anfallsfrei sind, möglich und sinnvoll. Dies kann z. B. durch einen Wechsel auf eine andere antiepileptische Therapie bzw. die Zugabe eines weiteren Antiepileptikums zur bestehenden Therapie geschehen. Da der G-BA mehrere Wirkstoffe als mögliche Zusatztherapie nennt, ist auch eine patientenindividuelle Therapieoptimierung möglich. Aus den Angaben des pU geht zudem nicht hervor, dass eine weitere Therapieoptimierung mit einem der 5 vom G-BA genannten Wirkstoffe für die Patientinnen und Patienten der von ihm herangezogenen Studie keine Option mehr ist.

Die Nutzenbewertung erfolgt daher gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA, und für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet, für die Perampanel zugelassen ist. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens sind RCTs mit einer Mindstdauer von 12 Wochen relevant.

Ergebnisse

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

In seine Bewertung schließt der pU die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) 332 E2007-G000-332, kurz 332, ein. In diese Studie wurden 164 Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten waren trotz der Einnahme von bis zu 3 verschiedenen Antiepileptika vor der Randomisierung nicht anfallsfrei und sollten mindestens 3 primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle in den 8 Wochen vor Randomisierung gehabt haben. Als Studienmedikation erhielten sie entweder Perampanel oder Placebo zusätzlich zu ihrer bisherigen antiepileptischen Basistherapie. Perampanel wurde dabei in einer Erhaltungsdosis von 8 mg/Tag oder niedriger, falls 8 mg nicht vertragen wurden, verabreicht. Der Erhaltungsphase ging eine Titrationsphase von 4 Wochen bis zu einer patientenindividuellen Dosis von maximal 8 mg/Tag voraus, wobei mit 2 mg/Tag begonnen wurde. Während der Erhaltungsphase konnte die Dosis von Perampanel bei unzureichender Anfallskontrolle 1-malig um 2 mg erhöht werden, sofern die Maximaldosis während der Titrationsphase nicht erreicht worden war. Bei nicht tolerierten Nebenwirkungen konnte die Dosis 1-malig um 2 mg verringert werden.

Während der Studiendauer erhielten die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen ihre bisherige antiepileptische Therapie weiter. Eine Dosisanpassung oder die Hinzunahme weiterer Wirkstoffe bzw. das Absetzen von Wirkstoffen war während der Studie und mindestens 30 Tage vor Studienbeginn nicht erlaubt. Andere Antiepileptika durften lediglich als Notfallmedikation verabreicht werden.

Fehlende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Patientinnen und Patienten in der Vergleichsgruppe der Studie erhielten ausschließlich Placebo zu ihrer bestehenden antiepileptischen Basistherapie, die zudem vor und während der Studie nicht angepasst werden durfte.

Es gibt aber keinerlei Hinweise, dass für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine individuelle Zusatztherapie mit einer der 5 möglichen Vergleichstherapien zur Therapieoptimierung nicht mehr infrage gekommen wäre. Damit ist die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA in der vom pU vorgelegten Studie nicht umgesetzt.

Die Studie 332 ist daher für die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht geeignet.

Möglichkeit zur Durchführung einer Studie zur Ableitung eines Zusatznutzens war gegeben

Die Studie 332 endete im Mai 2014, also über 3 Jahre vor Einreichung des vorliegenden Dossiers. Mit Kenntnis des vorherigen Beschlusses des G-BA zu Perampanel von 2014 wäre

es in diesem Zeitraum durchaus möglich gewesen, eine Studie mit einer Erhaltungsphase von mindestens 12 Wochen durchzuführen, die einen Vergleich von Perampanel mit einer patientenindividuellen Zusatztherapie erlaubt. In einer solchen Studie würde für jede Patientin und jeden Patienten bereits vor der Randomisierung vom behandelnden Arzt festgelegt, welche Zusatztherapie sie oder er im Falle einer Zuteilung zur Vergleichsgruppe erhält. Nach Randomisierung werden die Patientinnen und Patienten gemäß ihrer Gruppenzuweisung behandelt:

- Interventionsgruppe: Zusatztherapie mit Perampanel;
- Vergleichsgruppe: individuelle antiepileptische Zusatztherapie mit einem der Wirkstoffe Levetiracetam, Lamotrigin, Topiramamat, Valproinsäure oder Clobazam nach Wahl des Arztes (wie vor Randomisierung festgelegt).

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Perampanel.

Tabelle 3: Perampanel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie	<p>eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz / Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe:</p> <p>Lamotrigin, Levetiracetam, Valproinsäure^b, Topiramat, Clobazam</p> <p>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.</p> <p>Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.</p>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b: Valproinsäure kommt für die Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei weiblichen Jugendlichen ab 12 Jahren und Frauen im gebärfähigen Alter aufgrund der Teratogenität nicht regelhaft infrage. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Perampanel

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie	eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz / Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe: Lamotrigin, Levetiracetam, Valproinsäure ^b , Topiramamat, Clobazam 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 Arzneimittel ist zu berücksichtigen.
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Valproinsäure kommt für die Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei weiblichen Jugendlichen ab 12 Jahren und Frauen im gebärfähigen Alter aufgrund der Teratogenität nicht regelhaft infrage. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Der pU wählt eine patientenindividuelle antiepileptische Therapie nach Wahl des Arztes als Vergleichstherapie, ohne diese zunächst näher zu spezifizieren. Damit weicht er von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab, der eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie nach Wahl des Arztes vorsieht und Lamotrigin, Levetiracetam, Valproinsäure, Topiramamat oder Clobazam als Wirkstoffe, die als Zusatztherapie im Anwendungsgebiet infrage kommen, benennt. Ein Beratungsgespräch im Vorfeld des Verfahrens fand nicht statt.

Der pU beabsichtigt, den Nachweis eines Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie zu einer bestehenden Basistherapie im Vergleich zu einer bereits bestehenden patientenindividuellen Basistherapie aus bis zu 3 antiepileptischen Wirkstoffen zu erbringen. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Die Gründe hierfür werden im Folgenden beschrieben:

Perampanel wird der Zulassung nach als Zusatztherapie eingesetzt [3], also dann, wenn die Patientinnen und Patienten trotz bestehender Therapie nicht anfallsfrei sind und eine Optimierung der bisherigen Therapie als notwendig erachtet wird.

Wie der pU ausführt, sei der Nachweis des Zusatznutzens einer neuen Zusatztherapie im hier betrachteten Anwendungsgebiet gegenüber einer vom behandelnden Arzt patientenindividuell festgelegten antiepileptischen Therapie zu führen. Eine auf einen oder mehrere spezifische Wirkstoffe festgelegte Vergleichstherapie sei nicht zielführend, da dieses Vorgehen die hochgradig patientenindividuellen Entscheidungen für die Therapieansätze bei diesen Patienten nur ungenügend reflektieren könne. Daher erachtet der pU die Betrachtung des Zusatzeffekts von Perampanel zu einer bestehenden patientenindividuellen Basistherapie als geeignet zum Nachweis eines Zusatznutzens.

Dieses Vorgehen bildet jedoch den vom G-BA geforderten Vergleich nicht ab. Der G-BA beschreibt, dass die „Therapie [...] nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel erfolgen“ soll (siehe Tabelle 4), also eine Veränderung der bestehenden Therapie unter Verwendung eines der 5 genannten Wirkstoffe zu erfolgen hat. Da der G-BA mehrere Wirkstoffe als mögliche Zusatztherapie nennt, ist auch eine patientenindividuelle Therapieoptimierung möglich. Inwiefern eine unveränderte Beibehaltung der bestehenden Basistherapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie sinnvoll ist, ist anhand der Argumentation des pU nicht nachvollziehbar. Der G-BA hat zudem bereits in seinem Beschluss zu einer früheren Nutzenbewertung von Perampanel ausgeführt, dass ein Vergleich einer Zusatztherapie (als Add-on zu einer bestehenden Basistherapie) mit einer bestehenden, offensichtlich unzureichenden, aber nicht veränderten Basistherapie allein nicht ausreichend ist, um einen Zusatznutzen abzuleiten. Stattdessen ist hierzu eine Anpassung der bestehenden Therapie erforderlich [4].

Nach Ansicht des pU werde Perampanel in der Praxis erst spät in der Therapiekaskade zum Einsatz kommen, bevorzugt bei Patientinnen und Patienten mit refraktärer Epilepsie. Die meisten anderen Wirkstoffe mit vergleichbarem Anwendungsgebiet bei Patientinnen und Patienten mit langjähriger Krankheitsgeschichte seien üblicherweise zu diesem Zeitpunkt bereits eingesetzt worden.

Diese Argumentation wird durch die Zulassung von Perampanel nicht gestützt. Laut aktueller Fachinformation ist Perampanel als Zusatztherapie zugelassen für Patientinnen und Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie. Eine Einschränkung auf eine Population mit langjähriger Krankheitsgeschichte oder nach Ausschöpfen aller weiteren Therapieoptionen besteht nicht [3].

Der pU argumentiert weiter, dass aufgrund der für Deutschland verbindlichen Fachinformationen und nationaler wie internationaler Leitlinien lediglich die Wirkstoffe

Levetiracetam, Lamotrigin und Topiramamat ein ausreichend ähnliches Anwendungsgebiet zu Perampanel hätten. Nur für diese 3 Wirkstoffe liege ausreichende klinische Evidenz aus inhaltlich vergleichbaren und von der Qualität her akzeptablen Studien vor. Zudem würden sie in der Regel schon viel früher in der Therapie eingesetzt und seien darum keine alternativ einzusetzenden Wirkstoffe im Sinne einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Vielmehr seien sie üblicherweise Teil einer Basistherapie oder bereits erfolglos abgesetzt worden. Der pU führt dazu die Basistherapie in der von ihm eingeschlossenen Studie an.

Die Argumente des pU treffen nicht zu. Neben den 3 vom pU genannten Wirkstoffen hat der G-BA auch Clobazam und Valproinsäure als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Beide Wirkstoffe sind ohne Einschränkung im hier betrachteten Anwendungsgebiet zugelassen [5,6]. Dass für andere Wirkstoffe als Levetiracetam, Lamotrigin und Topiramamat nur unzureichende Evidenz vorliege, belegt der pU nicht, etwa mit einer systematischen Recherche.

Zusammenfassend ist die vom pU gewählte Vergleichstherapie nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie nachzuweisen. Die Nutzenbewertung erfolgt daher gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA, und für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet, für die Perampanel zugelassen ist.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens sind RCTs mit einer Minstdauer von 12 Wochen relevant. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

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 (Stand zum 05.10.2017)
- bibliografische Recherche zu Perampanel (letzte Suche am 29.09.2017)
- Suche in Studienregistern zu Perampanel (letzte Suche am 29.09.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Perampanel (letzte Suche am 14.12.2017)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Der pU schließt in seine Bewertung die Studie 332 E2007-G000-332, kurz 332, ein [7]. Diese ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel nicht geeignet. Dies wird in den folgenden Abschnitten begründet.

2.3.2 Beschreibung der vom pU eingeschlossenen Studie

Studiendesign

Bei der Studie 332 handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum Vergleich von Perampanel mit Placebo, jeweils zusätzlich zur bisherigen antiepileptischen Basistherapie. In diese Studie wurden 164 Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen eingeschlossen. In Deutschland wurden abweichend hiervon keine Personen unter 18 Jahren eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten waren trotz der Einnahme von bis zu 3 verschiedenen Antiepileptika vor der Randomisierung nicht anfallsfrei und sollten mindestens 3 primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle in den 8 Wochen vor Randomisierung gehabt haben. Perampanel wurde in einer Erhaltungsdosis von 8 mg/Tag oder niedriger, falls 8 mg nicht vertragen wurden, verabreicht. Die Erhaltungsdosis wurde über einen Zeitraum von 13 Wochen verabreicht. Dieser Erhaltungsphase ging eine Titrationsphase von 4 Wochen bis zu einer patientenindividuellen Dosis von maximal 8 mg/Tag voraus, wobei mit 2 mg/Tag begonnen wurde. Während der Erhaltungsphase konnte die Dosis von Perampanel bei unzureichender Anfallskontrolle 1-malig um 2 mg erhöht werden, sofern die Maximaldosis während der Titrationsphase nicht erreicht worden war. Bei nicht tolerierten Nebenwirkungen konnte die Dosis 1-malig um 2 mg verringert werden.

Während der Studiendauer erhielten die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen ihre bisherige antiepileptische Therapie weiter. Eine Dosisanpassung oder die Hinzunahme weiterer Wirkstoffe bzw. das Absetzen von Wirkstoffen war während der Studie und mindestens 30 Tage vor Studienbeginn nicht erlaubt. Andere Antiepileptika durften lediglich als Notfallmedikation verabreicht werden.

Primäre Endpunkte der Studie waren der prozentuale Anteil von Patientinnen und Patienten, die eine Reduktion der Häufigkeit primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle um mindestens 50 % pro 28 Tage im Vergleich zu Studienbeginn erreichten, und die prozentuale Veränderung der Häufigkeit primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle pro 28 Tage im Vergleich zum Ausgangswert. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren u. a. der Anteil anfallsfreier Patientinnen und Patienten, die prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit während der Erhaltungsphase, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen der Behandlung.

Fehlende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie der vorliegenden Bewertung ist wie vom G-BA festgelegt eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch

indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz / Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe:

- Lamotrigin, Levetiracetam, Valproinsäure, Topiramamat, Clobazam.

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 berücksichtigen.

Demzufolge würde sich ein möglicher direkter Vergleich von Perampanel gegenüber einer individuellen antiepileptischen Zusatztherapie (ausgewählt aus den 5 Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie) folgendermaßen darstellen:

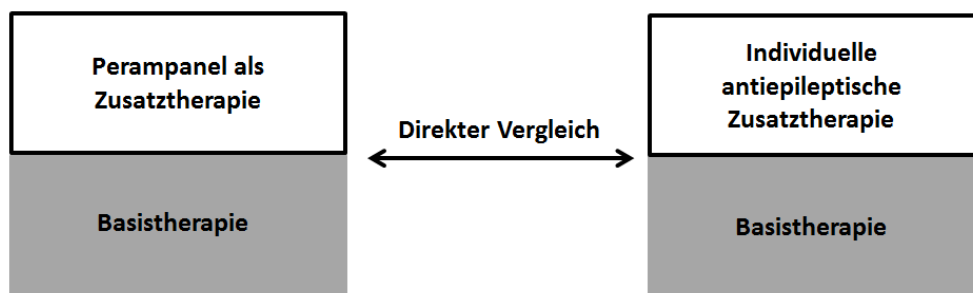


Abbildung 1: Möglicher direkter Vergleich von Perampanel mit einer individuellen antiepileptischen Zusatztherapie

Abweichend hiervon hat der pU für die Bewertung des Zusatznutzens eine Studie eingeschlossen, in der Perampanel als Zusatztherapie zu einer bestehenden antiepileptischen Therapie mit einer bestehenden antiepileptischen Therapie verglichen wird, die nicht patientenindividuell optimiert werden konnte. Als Kontrolle wird demnach in der Vergleichsgruppe lediglich Placebo gegeben. Dies entspricht dem in Abbildung 2 gezeigten Vergleich.

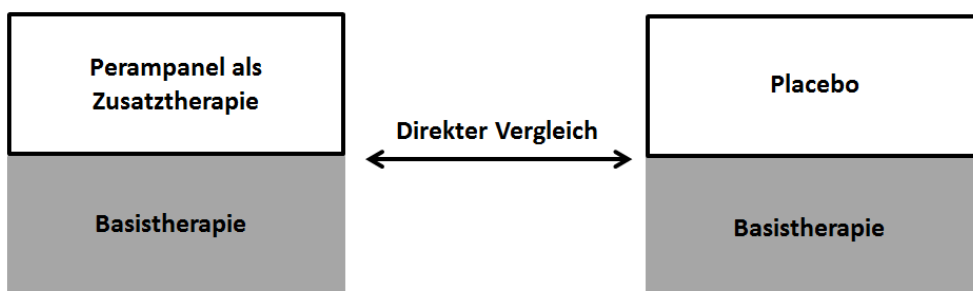


Abbildung 2: Direkter Vergleich in der vom pU herangezogenen Studie 332

Bereits in der vorangegangenen Bewertung von Perampanel hat der G-BA darauf hingewiesen, dass eine individuelle Optimierung der medikamentösen Therapie auch bei Patientinnen und Patienten, die trotz antiepileptischer Therapie nicht anfallsfrei sind, möglich

und sinnvoll ist [4]. Dies kann z. B. durch einen Wechsel auf eine andere antiepileptische Therapie bzw. die Zugabe eines weiteren Antiepileptikums zur bestehenden Therapie geschehen. Zwar sinke laut Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) bei Versagen der Ersttherapie die Erfolgschance, anfallsfrei zu werden. Es wird jedoch nicht empfohlen, auf Optimierungen der Therapie zu verzichten. Vielmehr wird beschrieben, dass auch pharmakoresistente Patienten durch den Einsatz weiterer Wirkstoffe Anfallsfreiheit erreichen können [4,8]. Dies ist in der Studie 332 nicht gegeben. Die Patientinnen und Patienten in der Vergleichsgruppe erhielten ausschließlich Placebo zu ihrer bestehenden antiepileptischen Basistherapie, die zudem vor und während der Studie nicht angepasst werden durfte.

Es gibt aber keinerlei Hinweise, dass für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine individuelle Zusatztherapie mit einer der 5 möglichen Vergleichstherapien nicht mehr geeignet gewesen wäre. Eine Dokumentation der Pharmakoresistenz, etwa anhand der Kriterien der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE), wie vom G-BA 2014 angemerkt [4], findet im Dossier des pU nicht statt.

Aus den Angaben des pU zur antiepileptischen Therapie geht hervor, dass zu Studienbeginn etwa 1 Drittel der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer nur 1 Antiepileptikum in ihrer Basistherapie erhielten, knapp die Hälfte 2 Antiepileptika, und 20 % die maximal erlaubte Anzahl von 3 Präparaten. Die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden zu Studienbeginn unterschiedlich häufig angewendet: Lamotrigin bei etwa 39 % der Patientinnen und Patienten (beide Studienarme), Levetiracetam bei 37 % (Perampanelgruppe) bzw. 26 % (Vergleichsgruppe), Valproinsäure bei 34 % (beide Studienarme), Topiramamat bei 22 % (Perampanelgruppe) bzw. 9 % (Vergleichsgruppe) und Clobazam bei 4 % (beide Studienarme). Der pU macht in Modul 4 B seines Dossiers jedoch keine Angaben zu antiepileptischen Therapien vor Einschluss in die Studie. Die Zeit seit der Epilepsiediagnose betrug in den Behandlungsarmen im Mittel 16 (Perampanelgruppe) bzw. 19 Jahre (Vergleichsgruppe), mit Standardabweichungen von 11 bzw. 13 Jahren. Daher ist von einer zum Teil umfangreichen Medikationshistorie auszugehen. Aus den Angaben im Dossier des pU geht aber nicht hinreichend hervor, ob bei einem maßgeblichen Anteil der Patientinnen und Patienten die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie tatsächlich keine Therapieoption mehr dargestellt haben, etwa, weil sie diese vor Beginn der Studie schon erhalten und wieder abgesetzt haben. Es ist auch nicht ersichtlich, wie viele Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn keinen der vom G-BA genannten Wirkstoffe erhielten.

Die Angaben zur antiepileptischen Therapien zu Studienbeginn sprechen zumindest nicht dafür, dass diese Präparate bei einem Großteil der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer nicht mehr eingesetzt werden konnten. Dies wäre möglicherweise der Fall, wenn ein maßgeblicher Anteil von Patientinnen und Patienten bereits Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie erhalten hätte oder aus anderen Gründen keinen dieser Wirkstoffe erhalten könnte. Solche Angaben liegen im Dossier des pU jedoch nicht vor.

Zusammenfassend ist die Studie 332 für die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA daher nicht geeignet.

Mögliches Design einer direkt vergleichenden Studie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Eine RCT, in der die zweckmäßige Vergleichstherapie angemessen umgesetzt wird, ist realisierbar. In einer solchen Studie würde für jede Patientin und jeden Patienten bereits vor der Randomisierung vom behandelnden Arzt festgelegt, welche Zusatztherapie sie oder er im Falle einer Zuteilung zur Vergleichsgruppe erhält. In diesem Schritt können Kriterien wie Vortherapien, bestehende Basistherapie, Pharmakoresistenz, Verträglichkeit und Kontraindikationen berücksichtigt werden. Nach Randomisierung werden die Patientinnen und Patienten gemäß ihrer Gruppenzuweisung behandelt:

- Interventionsgruppe: Zusatztherapie mit Perampanel;
- Vergleichsgruppe: individuelle antiepileptische Zusatztherapie mit einem der Wirkstoffe Levetiracetam, Lamotrigin, Topiramat, Valproinsäure oder Clobazam nach Wahl des Arztes (wie vor Randomisierung festgelegt).

Für weitere Angaben siehe die Nutzenbewertung A14-16 zu Perampanel vom 13.08.2014 [9].

Die Studie 332 endete im Mai 2014, also über 3 Jahre vor Einreichung des vorliegenden Dossiers. Mit Kenntnis des vorherigen G-BA-Beschlusses zu Perampanel [4] wäre es in diesem Zeitraum durchaus möglich gewesen, eine Studie mit dem in Abschnitt 2.3 skizzierten Design und einer Erhaltungsphase von mindestens 12 Wochen durchzuführen.

Zusammenfassung

Die vom pU vorgelegte placebokontrollierte Studie 332 ist nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen. Das Studiendesign erlaubt keine Therapieanpassung im Vergleichsarm, sodass Perampanel als Zusatztherapie zu einer antiepileptischen Basistherapie mit einer bestehenden antiepileptischen Therapie, kontrolliert lediglich durch Placebo, verglichen wird. Dies entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Eine Studie, die für die vorliegende Nutzenbewertung relevant ist, ist grundsätzlich möglich. In der Vergleichsgruppe einer solchen Studie müsste eine individuelle Optimierung der bestehenden antiepileptischen Therapie unter Verwendung von Lamotrigin, Levetiracetam, Topiramat, Valproinsäure oder Clobazam erfolgen.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat in seinem Dossier keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie vorgelegt. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Perampanel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der anhand der von ihm eingeschlossenen Studie einen Zusatznutzen ableitet.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie liegen keine relevanten Daten vor.

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Perampanel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie	eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz / Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe: Lamotrigin, Levetiracetam, Valproinsäure ^b , Topiramat, Clobazam 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 Arzneimittel ist zu berücksichtigen.	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Valproinsäure kommt für die Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei weiblichen Jugendlichen ab 12 Jahren und Frauen im gebärfähigen Alter aufgrund der Teratogenität nicht regelhaft infrage. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der in seinem Dossier einen Hinweis auf einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

Der pU benennt eine patientenindividuelle Basistherapie aus bis zu 3 verschiedenen Antiepileptika als zweckmäßige Vergleichstherapie. Dies weicht von der Festlegung des G-BA ab, der eine patientenindividuelle Zusatztherapie mit einem der Wirkstoffe Lamotrigin, Levetiracetam, Valproinsäure, Topiramamat oder Clobazam als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt hat. Die Therapie soll dabei nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen erfolgen. Zudem ist die jeweilige Zulassung der Arzneimittel zu berücksichtigen.

Der pU begründet sein Vorgehen mit der langjährigen Krankheitsgeschichte der Patientinnen und Patienten, die die meisten infrage kommenden Antiepileptika bereits erhalten haben oder unter therapierefraktären Anfällen leiden. Zudem sei nur so eine patientenindividuelle Therapie gewährleistet.

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Eine patientenindividuelle Basistherapie, ergänzt durch Placebo, ist keine geeignete Vergleichstherapie zum Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie.

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt auf Grundlage der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Eine ausführliche Begründung befindet sich in den Abschnitten 2.2 und 2.3 der vorliegenden Nutzenbewertung.

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

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Fragestellung

Der pU beabsichtigt, den Zusatznutzen von Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie gegenüber der im Anwendungsgebiet eingesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen. Dieses Vorgehen ist sachgerecht, allerdings wählt der pU eine von der Festlegung des G-BA abweichende zweckmäßige Vergleichstherapie.

Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien des pU sind zum größten Teil geeignet, relevante Studien für die Nutzenbewertung zu identifizieren und werden daher nicht weiter kommentiert. Eine Ausnahme hiervon ist die Wahl der Vergleichstherapie, die im Folgenden kommentiert wird.

Vergleichstherapie

Der pU beabsichtigt RCTs einzuschließen, in denen eine patientenindividuelle Basistherapie, die sich in beiden Studienarmen wiederfindet, die Vergleichstherapie darstellt. Dies entspricht jedoch nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, wie sie vom G-BA festgelegt wurde. Das Vorgehen des pU ist nicht adäquat. Für die vorliegende Bewertung sind RCTs relevant, in denen Perampanel als Zusatztherapie mit einer patientenindividuellen Zusatztherapie mit einem der Wirkstoffe Lamotrigin, Levetiracetam, Valproinsäure, Topiramaten oder Clobazam verglichen wird, jeweils zusätzlich zu einer bestehenden Basistherapie. Eine ausführliche Begründung hierfür befindet sich in den Abschnitten 2.2 und 2.3 der vorliegenden Nutzenbewertung.

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 4 B (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 (siehe Abschnitt 2.3), wird die Methodik des pU zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1 Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Studienliste des pU

Die Prüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

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

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

Suche in Studienregistern

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

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

Die Suchstrategie im ICTRP Search Portal wurde nicht in ausreichender Sensitivität umgesetzt. So berücksichtigt der pU keine ausreichende Variation von Suchbegriffen für die Indikation [10]. Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Studien im Anwendungsgebiet gefunden werden, die von potenzieller Relevanz für die Nutzenbewertung sind. Es wird ein Registereintrag (NCT01393743) zu der vom pU eingeschlossenen Studie 332 zwar über die Suche in ClinicalTrials.gov, aber aufgrund fehlender Synonyme nicht über die Suche im ICTRP Search Portal gefunden. Damit wurden 2 dieser Studie zugehörige Registereinträge (CTRI/2012/08/002859 und JPRN-JapicCTI-121774) durch den pU nicht identifiziert.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist aufgrund des beschriebenen Mangels bei der Suche in Studienregistern nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse 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. Dabei wurde keine für die Nutzenbewertung relevante Studie identifiziert.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU umfasst die RCT 332. Diese Studie ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel nicht relevant, da in ihr die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt ist. Das Design der Studie und die Gründe für den Ausschluss von der Nutzenbewertung sind in Abschnitt 2.3.2 ausführlich beschrieben.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine relevanten Studien vor. Die Angaben des pU zu Studienergebnissen werden daher nicht 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 auf Basis von RCTs 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 4 B (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU stuft die von ihm herangezogene Studie 332 als Evidenz des Grades 1b ein und postuliert ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Nach Auffassung des pU seien die Kriterien für die Ergebnissicherheit „Hinweis“ erfüllt. Der Einschätzung des pU zur Evidenzstufe wird gefolgt. Allerdings ist die Studie aufgrund ihres Designs nicht für die Nutzenbewertung relevant, sodass aus den Ergebnissen kein Zusatznutzen von Perampanel abgeleitet werden kann (siehe Abschnitte 2.2 und 2.3).

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 4 B (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet für Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie einen Hinweis auf einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen ab. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt, da die vom pU herangezogene Studie 332 für die Nutzenbewertung nicht relevant ist (zur Begründung siehe Abschnitte 2.2 und 2.3). Ein Zusatznutzen von Perampanel im hier betrachteten Anwendungsgebiet ist daher nicht belegt.

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 auf Basis von RCTs 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 weiteren 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 gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien.

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Epilepsie stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Laut Fachinformation [3] ist Perampanel gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet jetzt auch indiziert als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie. Der pU schränkt die Zielpopulation bei deren Herleitung auf pharmakoresistente Patientinnen und Patienten ein (siehe Abschnitt 3.1.3).

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass ein therapeutischer Bedarf nach Antiepileptika mit neuen Wirkmechanismen bestehe, da einige Patientinnen und Patienten mit idiopathischer generalisierter Epilepsie und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen auf die bisherigen Therapien nur unzureichend ansprechen.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Ausgehend von der Gesamtbevölkerung Deutschlands im Jahr 2015 gibt der pU die Anzahl der Personen, die mindestens 12 Jahre alt sind, mit 73 539 827 an [11].

Den Anteil der Patientinnen und Patienten mit behandelter Epilepsie entnimmt der pU einer Studie von Pfäfflin und May (2000), in der im Jahr 1995 Ärztinnen und Ärzte aus neurologischen, allgemeinmedizinischen und kinderärztlichen Praxen in Deutschland befragt wurden. Es ergibt sich eine Prävalenz der behandelten Epilepsie von 4,7 pro 1000 Personen [12].

Ausgehend von den Patientinnen und Patienten mit Epilepsie in Deutschland ermittelt der pU den Anteil der von einer idiopathischen generalisierten Epilepsie betroffenen Personen aus einem narrativen Review von Jallon und Latour (2005) [13]. In diesem wurden 11 internationale Studien aus den Jahren 1975 bis 2000 eingeschlossen und die Autoren gehen zusammenfassend von einem Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer idiopathischen generalisierten Epilepsie von 15 bis 20% aus.

Den Anteil der Patientinnen und Patienten mit tonisch-klonischen Anfällen (88 %) entnimmt der pU einer Studie von Picot et al. (2008) [14]. Eingeschlossen wurden alle Patientinnen und Patienten im Alter von über 15 Jahre mit einer Epilepsiediagnose, die im Jahr 1995 in einer bestimmten französischen Stadt leben.

Perampanel wird gemäß Fachinformation [3] als Zusatztherapie angewendet und der pU geht davon aus, dass eine Zusatztherapie insbesondere für pharmakoresistente Patientinnen und Patienten infrage kommt. Daher reduziert der pU im nächsten Schritt die Patientengruppe mit idiopathischer Epilepsie und generalisierten tonisch-klonischen Anfällen auf pharmakoresistente Patientinnen und Patienten. Angaben hierzu gewinnt er zum einen aus einer Studie von Giussani (2016). Hier wurden 684 Patientinnen und Patienten mit Epilepsie, die in einer norditalienischen Provinz leben, von 2000 bis 2008 im Hinblick auf die antiepileptische Behandlung und Anfallshäufigkeit beobachtet [15]. Pharmakoresistenz wurde in dieser Studie wie folgt definiert: fehlende Anfallsfreiheit bei Anwendung von 2 vertragenen, angemessen ausgewählten und angewendeten Antiepileptika (entweder als Monotherapie oder in Kombination). Unter den Patientinnen und Patienten mit generalisierter idiopathischer Epilepsie weisen 9,3 % eine Pharmakoresistenz auf. Diesen Wert nimmt der pU als Minimum einer Spanne an. Das Maximum der Spanne entnimmt der pU zum anderen einer Studie von Kwan und Brodie (2000), in der 525 Patientinnen und Patienten mit Epilepsie und antiepileptischer Therapie zwischen 1984 und 1997 in einer schottischen Stadt im Hinblick auf ihre Therapie und Anfallshäufigkeit beobachtet werden [16]. Bei 19 % der Patientinnen und Patienten mit idiopathischer Epilepsie konnte demnach unter antiepileptischer Therapie keine Anfallsfreiheit erreicht werden.

Insgesamt geht der pU bei einem Anteil von 86,55 % gesetzlich Versicherten in Deutschland davon aus, dass die GKV-Zielpopulation 3672 bis 10 003 Patientinnen und Patienten mit idiopathischer generalisierter Epilepsie und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen im Alter von 12 Jahren und älter umfasst.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind in der Gesamtschau unterschätzt. Einzuräumen ist, dass die allgemein unzureichende Datenlage zur Epidemiologie der Epilepsie eine genaue Abschätzung der Anzahl der Patienten und Patientinnen in der GKV-Zielpopulation erschwert.

Die vom pU zur Abschätzung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit behandelter Epilepsie in Deutschland (4,7/1000) zugrunde gelegte Analyse von Pfäfflin und May (2000) [12] weist zwar einen veralteten Datenstand auf, kann aber trotzdem als Untergrenze in der eigenen Berechnung berücksichtigt werden. In der Nutzenbewertung von Brivaracetam [17] findet sich die Beschreibung einer vom pU beauftragten Routinedatenanalyse, die sich auf einen aktuelleren Datenstand bezieht (stationäre und ambulante Epilepsiediagnosen aus dem Jahr 2013) und in der sich mit 10,9/1000 ein deutlich höherer Wert als in der Analyse von Pfäfflin und May (2000) ergibt. Die Ursachen für diesen deutlich höheren Wert können sowohl in einer gestiegenen Prävalenz in der Bevölkerung liegen, als auch auf verbesserte Diagnosemöglichkeiten und / oder größere ärztliche Aufmerksamkeit zurückgehen.

Die vom pU angenommene Spanne der Anteile der von einer idiopathischen generalisierten Epilepsie betroffenen Patientinnen und Patienten (15 % bis 20 %) ist mit Unsicherheit

behaftet. In der Übersichtsarbeit von Jallon und Latour [13], die der pU zur Bestimmung der Spanne heranzieht, variieren die Angaben der einzelnen eingeschlossenen Studien stark: Bei Betrachtung nur der europäischen Studien ergeben sich Anteile zwischen 6,8 % und 35,8 %. Nichtsdestotrotz liegt die vom pU angenommene Spanne (15 % bis 20 %) in einer plausiblen Größenordnung und wird in der eigenen Berechnung herangezogen.

Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, den der pU einer Studie von Picot et al. [14] entnommen hat (88 %), lässt sich anhand der Quelle nicht nachvollziehen. Zudem bezieht der pU nach seinen Angaben Patientinnen und Patienten mit myoklonischen Anfällen und mit typischen Absencen als führende Anfallsform in die Bestimmung des Anteilswerts ein. Hieraus kann sich eine Überschätzung ergeben, da nur ein Teil dieser Patientinnen und Patienten zusätzlich unter generalisierten tonisch-klonischen Anfällen leidet. Laut dieser Studie weisen 111 Patientinnen und Patienten eine generalisierte Epilepsie auf, davon treten in 77 Fällen generalisierte tonisch-klonische Anfälle auf. Somit ergibt sich ein Anteil von 69 % (77/111) der Patientinnen und Patienten mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass Patientinnen und Patienten mit idiopathischer Epilepsie mit 94,5 % den größten Anteil an den Patientinnen und Patienten mit generalisierten Anfällen stellen. Insgesamt ist diese Anteilsberechnung aufgrund der eingeschränkten Repräsentativität der Studie mit Unsicherheit versehen.

Der Berechnungsschritt des pU, die Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie einzugrenzen, führt zu einer Unterschätzung der Zielpopulation. In den vom pU zugrunde gelegten Studien wurde Pharmakoresistenz wie folgt erfasst: Fehlende Anfallsfreiheit nach Anwendung von 2 Antiepileptika in Mono- oder Kombinationstherapie (Giussani [15]) bzw. nach antiepileptischer Therapie mit bis zu 3 Antiepileptika (Kwan und Brodie [16]). Die GKV-Zielpopulation besteht aber entsprechend den Vorgaben der Dossievorlage aus allen Patientinnen und Patienten, die für eine Behandlung mit Perampanel im Anwendungsgebiet gemäß Zulassung infrage kommen. Die Fachinformation gibt dabei nicht vor, wie viele Antiepileptika vor der Anwendung von Perampanel zur Anwendung gekommen sein müssen [3]. Somit ist davon auszugehen, dass eine Anwendung von Perampanel grundsätzlich nach Versagen der 1. Monotherapie in Betracht kommen kann. Die Möglichkeit einer Zusatztherapie nach einer 1. Monotherapie bei Patienten, bei denen keine Anfallsfreiheit erreicht werden konnte, findet sich auch in den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) zur medikamentösen Behandlung fokaler Epilepsien im Erwachsenenalter [18]. Laut einer Studie von Brodie et al. (2012) [19], in der im Zeitraum von 1982 bis 2006 neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten mit Epilepsie in Schottland beobachtet wurden (mit Follow-up bis ins Jahr 2008), sind circa 50 % nicht anfallsfrei unter ihrer 1. antiepileptischen Monotherapie. Ein Anteil in ähnlicher Größenordnung (53 %) findet sich auch in der Studie von Kwan und Brodie (2000) [16]. In der eigenen Berechnung wird die Spanne von 50 % bis 53 % berücksichtigt.

In Anbetracht dieser Einschätzungen ist davon auszugehen, dass die GKV-Zielpopulation derzeit eher zwischen 15 636 und 50 742 Patientinnen und Patienten liegt (Angabe des pU: 3672 bis 10 003 Patientinnen und Patienten im Indikationsgebiet).

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU geht davon aus, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit idiopathischer generalisierter Epilepsie und mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen in den nächsten 5 Jahren stabil bleibt.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

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

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

Perampanel kommt laut Fachinformation [3] im Rahmen einer Zusatztherapie zur Anwendung. Der pU stellt die Kosten der Basistherapie mit Verweis auf den G-BA-Beschluss zu Perampanel aus dem Jahr 2014 [4] nicht dar.

Der G-BA bestimmt als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz / Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe:

- Lamotrigin, Levetiracetam, Valproinsäure, Topiramamat, Clobazam.

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 Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Ein Beratungsgespräch zur Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat nicht stattgefunden. Der pU stellt die Kosten für eine Zusatztherapie mit den Wirkstoffen Lamotrigin, Levetiracetam und Topiramamat als zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [3,20-22]. Es wird bei allen Wirkstoffen eine kontinuierliche Therapie mit täglicher Gabe angenommen.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Perampanel ergeben sich nicht aus der Fachinformation [3]. Der pU nimmt einen täglichen Verbrauch von 4 mg bis 8 mg an, dabei entsprechen 8 mg der Erhaltungstherapie. Laut Fachinformation kann Perampanel je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit der Dosis mit Dosen zwischen 2 mg bis zu 12 mg pro Tag verabreicht werden.

Die Angaben des pU in Modul 3 B des Dossiers zum Verbrauch von Lamotrigin, Levetiracetam und Topiramamat entsprechen den Fachinformationen [20-22]. Allerdings legt der pU im Folgenden der Kostenberechnung nicht die korrekt angegebene Verbrauchsspanne laut Fachinformation zugrunde, sondern die Angaben zur Defined daily Dose (DDD) nach der anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation (ATC) [23]. Die Kosten basierend auf den Angaben in der jeweiligen Fachinformation [3,20-22] werden deshalb neu berechnet.

Der Verbrauch von Lamotrigin für Jugendliche zwischen 12 bis unter 13 Jahren sowie der Verbrauch von Topiramamat für Jugendliche zwischen 12 bis unter 18 Jahren richtet sich nach dem Körpergewicht. Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht entnimmt der pU den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 (46,9 kg für die Altersgruppe 12 bis unter 13 Jahre; 67,1 kg für die Altersgruppe 17 bis unter 18 Jahren als obere Grenze der Verbrauchsspanne [24]).

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Perampanel sind bis auf die Packungsgröße mit 28 Tabletten in der Wirkstärke von 2 mg mit Datenstand vom 01.12.2017 in der Lauer-Taxe auffindbar. Die Angaben des pU zu den Kosten von Perampanel in der Packungsgröße mit 28 Tabletten und in der Wirkstärke von 2 mg finden sich rund 2 Wochen später mit Datenstand vom 15.12.2017 in der Lauer-Taxe.

Die Kostenangaben zu Lamotrigin, Levetiracetam und Topiramamat geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.11.2017 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt keine zusätzlichen GKV-Leistungen. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten.

Bei Berechnung der Kosten auf Grundlage der Dosierungsangaben in den Fachinformationen [3,20-22] ergeben sich pro Patientin bzw. Patient folgende Arzneimittelkosten pro Jahr für

- Perampanel von 1323,12 bis 1375,71 € (Angabe pU: 1375,71 €),

- Lamotrigin in der Anwendung bei Jugendlichen von 12 bis unter 13 Jahren von 59,44 € bis 341,12 € und in der Anwendung bei Patientinnen und Patienten ab 13 Jahren von 100,04 € bis 341,12 € (Angabe pU: 319,12 €),
- Levetiracetam von 238,32 € bis 689,71 € (Angabe pU: 348,25 €),
- Topiramaten in der Anwendung bei Erwachsenen von 491,60 € bis 895,86 €
In der Anwendung bei Jugendlichen zwischen 12 bis unter 18 Jahren ist die untere Grenze der Kostenspanne durch die Kostenangaben abgedeckt, die sich in der Anwendung bei Erwachsenen ergibt. Legt man die Angaben in der Fachinformation konsequent zugrunde, ergeben sich als obere Grenze der Kosten rund 1387,46 €. Diese Berechnung basiert auf einem Verbrauch von maximal 300 mg pro Gabe (maximal 600 mg täglich) (Angabe pU für Jugendliche und Erwachsene: 768,43 €).

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht keine genauen Angaben zur Größe der erwarteten Versorgungsanteile. Er gibt aber an, dass im Jahr 2013 1943 Patientinnen und Patienten mit Perampanel behandelt wurden. Zwischenzeitlich wurde Perampanel aus dem Vertrieb genommen, blieb aber über Importe verfügbar. Hierdurch sei es unwahrscheinlich, dass zusätzliche Patientinnen und Patienten auf Perampanel eingestellt wurden. Durch die Indikationserweiterung auf Patientinnen und Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei idiopathischer generalisierter Epilepsie sei aber mit einem Anstieg der Patientinnen und Patienten zu rechnen, die Perampanel erhalten.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten im Indikationsgebiet stellen eine Unterschätzung dar, da die Epilepsieprävalenz höher liegen kann und der pU die Zielpopulation mit der Annahme einer pharmakoresistenten Epilepsie zu stark eingegrenzt hat. Die GKV-Zielpopulation besteht entsprechend den Vorgaben der Dossievorlage aus allen Patientinnen und Patienten, die für eine Behandlung mit Perampanel im Anwendungsgebiet gemäß Zulassung infrage kommen. Die Fachinformation von Perampanel [3] gibt dabei nicht vor, wie viele Antiepileptika vor der Anwendung von Perampanel zur Anwendung gekommen sein müssen. Somit ist davon auszugehen, dass eine Anwendung von Perampanel grundsätzlich nach Versagen der 1. Monotherapie in Betracht kommen kann. In Anbetracht dieser Einschätzungen ist davon auszugehen, dass die GKV-Zielpopulation derzeit deutlich höher liegt als vom pU angegeben. Die allgemein unzureichende Datenlage zur Epidemiologie der Epilepsie erschwert hierbei eine genaue Abschätzung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.

Perampanel kommt laut Fachinformation [3] im Rahmen einer Zusatztherapie zur Anwendung. Der pU stellt die Kosten der Basistherapie nicht dar. Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Zusatztherapie mit Perampanel wählt der pU eine patientenindividuelle antiepileptische Therapie nach Wahl des Arztes. Er stellt neben den

Kosten für Perampanel die Kosten für eine Zusatztherapie mit den Wirkstoffen Lamotrigin, Levetiracetam und Topiramamat dar. In Modul 3 B des Dossiers gibt er den Verbrauch der Wirkstoffe überwiegend korrekt entsprechend der jeweiligen Fachinformation an, legt dann allerdings der Kostenberechnung die Angaben zur DDD nach ATC [23] zugrunde. Bei Berechnung der Kostenspannen auf Grundlage der Angaben in der jeweiligen Fachinformation liegen die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten innerhalb dieser Spannen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Perampanel ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet: Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Perampanel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie	eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz / Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe: Lamotrigin, Levetiracetam, Valproinsäure ^b , Topiramamat, Clobazam 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 Arzneimittel ist zu berücksichtigen.	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Valproinsäure kommt für die Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei weiblichen Jugendlichen ab 12 Jahren und Frauen im gebärfähigen Alter aufgrund der Teratogenität nicht regelhaft infrage. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Perampanel	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (als Zusatztherapie)	3672 bis 10 003	Die Angaben des pU stellen eine Unterschätzung dar, da die Epilepsieprävalenz höher liegen kann und die Annahme einer Pharmakoresistenz der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation zu einer zu starken Eingrenzung der Zielpopulation führt. Die GKV-Zielpopulation umfasst derzeit eher zwischen 15 636 und 50 742 Patientinnen und Patienten ^b , die für eine Behandlung mit Perampanel grundsätzlich infrage kommen.
<p>a: Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation b: eigene Berechnung auf Grundlage der Angaben in Modul 3 B des Dossiers GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in €	Kommentar
Perampanel	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (als Zusatztherapie)	1375,71	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Person sind als Obergrenze plausibel. Legt man den Verbrauch laut Fachinformation [3] zugrunde, ergeben sich als Untergrenze 1323,12 €.
Lamotrigin		319,12	Legt man den Verbrauch laut Fachinformation [20] zugrunde, ergeben sich in der Anwendung bei Jugendlichen von 12 bis unter 13 Jahre 59,44 €bis 341,12 €, in der Anwendung bei Patientinnen und Patienten ab 13 Jahren 100,04 €bis 341,12 €.
Levetiracetam		348,25	Legt man den Verbrauch laut Fachinformation [21] zugrunde, ergeben sich 238,32 €bis 689,71 €.
Topiramamat		768,43	Legt man den Verbrauch laut Fachinformation [22] zugrunde, ergeben sich in der Anwendung bei Erwachsenen 491,60 €bis 895,86 €. In der Anwendung bei Jugendlichen zwischen 12 bis unter 18 Jahren ist die untere Grenze der Kostenspanne durch die Kostenangaben abgedeckt, die sich in der Anwendung bei Erwachsenen ergeben. Als obere Grenze der Kosten ergeben sich bei konsequenter Berechnung auf Basis der Angaben in der Fachinformation rund 1387,46 €.
a: Angaben des pU. Den Berechnungen liegen die Angaben zur Defined daily Dose (DDD) nach der anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation (ATC) zugrunde. b: eigene Berechnung auf Grundlage der Angaben in Modul 3 B des Dossiers GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„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 gestagenhaltiger oraler Kontrazeptiva reduziert. Zusätzlich kommt es zur Reduktion der Perampanel-Konzentration bei gleichzeitiger Einnahme von enzyminduzierenden Antiepileptika (Carbamazepin, Phenytoin, Oxcarbazepin). Auch bei gleichzeitiger Einnahme von Topiramaten ist die Clearance von Perampanel erhöht.

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

Perampanel wird unabhängig von anderen AEDs entsprechend der klinischen Wirkung dosiert (Eisai 2017).

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

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.

Weitere 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 relevante Fachinformation (Stand: April 2017) ist Modul 5 beigefügt.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. 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: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Eisai. Fycompa Filmtabletten: Fachinformation [online]. 04.2017 [Zugriff: 10.01.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Perampanel [online]. 06.11.2014 [Zugriff: 12.01.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2997/2014-11-06_AM-RL-XII_Perampanel_2014-05-15-D-106_TrG.pdf.
5. Sanofi. Frisium: Fachinformation [online]. 03.2017 [Zugriff: 10.01.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
6. Ratiopharm. Valproinsäure-ratiopharm 150 Filmtabletten; Valproinsäure-ratiopharm 300mg/ml Lösung: Fachinformation [online]. 09.2016 [Zugriff: 10.01.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
7. French JA, Kanner AM, Bautista J. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy; report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 2004(62): 1261-1273.
8. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter (Fassung 2012). 2012.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Perampanel: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-16 [online]. 13.08.2014 [Zugriff: 19.08.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 235). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-16_Perampanel_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Suchen in Studienregistern nach Studien zu neu zugelassenen Arzneimitteln: Arbeitspapier; Auftrag GA14-01 [online]. 03.02.2016 [Zugriff: 03.03.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 361). URL: https://www.iqwig.de/download/GA14-01_Arbeitspapier_Suchen-in-Studienregistern-nach-Studien-zu-neu-zugelassenen-Arzneimitteln.pdf.

11. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre [online]. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data.jsessionid=81F54E4D5FAE7A1F42A3C491DF7DD389.tomcat_GO_1_1?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=1&levelid=1379338722171&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=12411-0005&auswahltext=&werteabruf=starten.
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. Jallon P, Latour P. Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005; 46(Suppl 9): 10-14.
14. Picot MC, Baldy-Moulinier M, Daurès 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.
15. Giussani G, Canelli V, Bianchi E, Franchi C, Nobili A, Erba G et al. A population-based study of active and drug-resistant epilepsies in Northern Italy. *Epilepsy Behav* 2016; 55: 30-37.
16. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342(5): 314-319.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Brivaracetam: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-08 [online]. 12.05.2016 [Zugriff: 25.05.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 391). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-08_Brivaracetam_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
18. Deutsche Gesellschaft für Epileptologie. Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) zur medikamentösen Behandlung fokaler Epilepsien im Erwachsenenalter, ergänzend zu den Leitlinien ‚Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter‘ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) von 2012 [online]. 2013. URL: http://www.izepilepsie.de/cweb2/cgi-bin-noauth/cache/VAL_BLOB/5038/5038/1355/Therapieempfehlungen%20Fokale%20Epilepsien%20DGfE%20250513-2.pdf.
19. Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2012; 78(20): 1548-1554.
20. GlaxoSmithKline. Lamictal 2 mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg: Fachinformation [online]. 01.2017. URL: <https://www.fachinfo.de>.
21. UCB Pharma. Levetiracetam UCB Filmtabletten: Fachinformation [online]. 01.2017. URL: <https://www.fachinfo.de>.
22. Janssen-Cilag. Topamax 25, 50, 100, 200 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 10.2015. URL: <https://www.fachinfo.de>.

23. Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt: ATC-Index mit DDD-Angaben [online]. 05.2017. URL:

https://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/zip-Arzneimittel/wido_arz_atc-methodik_0517.zip.

24. Statistisches Bundesamt. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg); Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht [online]. 2013.

URL: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=46829057&nummer=223&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=38711769.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von 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	Frage 7
Warnke, Clemens	ja	ja / nein	ja / nein	ja / nein	ja	nein	ja

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. 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. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Anonym, Deutsche Epilepsie- vereinigung e. V.	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein	nein

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 bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

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 (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie 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 (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie 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 oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen 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 z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie 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?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen 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 für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, 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? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?