



## (19986) FYCOMPA, Eisai Pharma AG

### Änderung der Limitation in der Spezialitätenliste (SL) per 1. Oktober 2016

#### 1 Zulassung Swissmedic

Die neue Indikation von FYCOMPA wurde von Swissmedic per 4. März 2016 wie folgt zugelassen:

*Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.*

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

FYCOMPA (Perampanel) ist ein selektiver, nicht-kompetitiver Antagonist des ionotropen  $\alpha$ -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazol-Propionsäure (AMPA) Glutamat-Rezeptors auf post-synaptischen Neuronen. Der exakte Mechanismus, durch welchen Perampanel in Menschen seine antiepileptische Wirkung entfaltet, ist noch nicht vollständig aufgeklärt.

Seit dem 1. März 2013 ist FYCOMPA in der SL aufgeführt und wird vergütet bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.

Primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle sind die dramatischste Form epileptischer Anfälle, auch *Grand mal* genannt. Da dieser Anfallstyp mit einem hohen Verletzungsrisiko assoziiert ist, ist das Erzielen einer Anfallsfreiheit von grosser Wichtigkeit

#### **Studie 1 – Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy: A randomized trial. French JA et al. Neurology 2015;85:1–8.**

Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie. Patienten mit primär tonisch-klonischen Anfällen, welche während einer 8-wöchigen Baseline-Periode unter 1 bis 3 Antiepileptika mindestens 3 Anfälle hatten, wurden in die Studie eingeschlossen (**N=164**) und 1:1 randomisiert zu einer Zusatzbehandlung mit **Perampanel oder Placebo**. Die Patienten wurden über 4 Wochen auf die Zieldosis 8mg/Tag oder die höchste tolerierte Dosis auftitriert und über weitere 13 Wochen mit dieser Dosis behandelt (Behandlungsdauer 17 Wochen).

#### **Primärer Endpunkt**

Die prozentuale Reduktion der primär tonisch-klonischen Anfälle über 28 Tage betrug 76.5% unter Perampanel versus 38.4% unter Placebo ( $p < 0.0001$ ) (Titrations- plus Erhaltungsphase versus Baseline).

#### **Sekundäre Endpunkte**

Die 50%-Responderrate während der Erhaltungsphase versus Baseline betrug 64.2% unter Perampanel versus 39.5% unter Placebo ( $p = 0.0019$ ).

Während der Erhaltungsphase hatten 30.9% der Perampanel-Patienten keine tonisch-klonischen Anfälle mehr und 12.3% der Placebo-Patienten. 23.5% der Perampanel-Patienten waren vollkommen anfallsfrei, d.h. hatten keine anderen Anfallsarten mehr (vs. 4.9% unter Placebo).

**Subgruppenanalyse – Efficacy of adjunctive perampanel in idiopathic generalized epilepsy: Subgroup analysis of patients with absence and myoclonic seizures in a double-blind placebo-controlled Phase 3 trial. O'Brien TJ et al. 2015 European Journal of Neurology, 22 (Suppl. 1) 120–48; Poster 3139**

Es handelt sich um eine Subgruppenanalyse von Studie 1. Es wurde untersucht, welchen Einfluss Perampanel auf andere generalisierte Anfallsarten hat (Absencen und myoklonische Anfälle).

Die Teststärke der Studie war nicht ausreichend, um statistisch signifikante Unterschiede in begleitenden Anfallstypen zu erfassen. Während der Pre-Randomisierungsphase hatten 37% der Patienten Absencen und 29% myoklonische Anfälle. Unter Perampanel resultierten 41.2% weniger Absencen pro 28 Tage während der Behandlungsphase versus Baseline im Vergleich zu -7.6% unter Placebo. Die 50%-Responderraten waren bei diesen Patienten 48.1% (Perampanel) und 39.4% (Placebo). Myoklonische Anfälle resultierten unter Perampanel um 24.5% weniger pro 28 Tage während der Behandlungsphase versus Baseline im Vergleich zu -52.5% unter Placebo. Die 50%-Responderrate betrug 41.7% (Perampanel) bzw. 60.9% (Placebo).

**Zusammenfassung**

Die Resultate von Studie 1 zeigen, dass FYCOMPA als Zusatztherapie mit einer Tagesdosis von 8mg im Vergleich zu einer Zusatztherapie mit Placebo zu einer statistisch signifikant verringerten Anzahl primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle führte. Dies zeigte sich in einer erhöhten 50%-Responderrate und einer statistisch signifikant verminderten Häufigkeit von Anfällen pro 28-Tage-Zeitraum versus Baseline im Vergleich zu Placebo.

Weiter wurde eine Subgruppenanalyse zur Studie 1 eingereicht, welche den Effekt einer Zusatztherapie von Perampanel bei anderen als der beantragten Indikation untersuchte. Gemäss dieser Subgruppenanalyse scheint es einen Trend zu einer Verbesserung der Absencen in der Perampanel-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe zu geben. Bei den myoklonischen Anfällen wurde jedoch ein Trend zu einer weniger starken Anfallsreduktion unter Perampanel als unter Placebo beobachtet.

Das BAG berücksichtigt Studie 2 nicht bei der Beurteilung der Wirksamkeit von FYCOMPA in der beantragten Indikation. Dies primär, da es sich um andere Indikationen als die beantragte Indikation handelt und da die Studie zudem nur in Form eines Posters vorliegt und keine statistisch signifikanten Unterschiede aufgezeigt werden konnten.

Mit den Resultaten aus Studie 1 konnte gezeigt werden, dass FYCOMPA als Zusatztherapie versus einer Zusatztherapie mit Placebo in der beantragten Indikation wirksam ist.

**3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

**Sicherheit/Verträglichkeit**

82.7% in der Perampanel-Gruppe und 72.0% in der Placebo-Gruppe berichteten über behandlungsbedingte Nebenwirkungen. Über 10% in der Perampanel-Gruppe berichteten über Schwindel, Fatigue, Kopfschmerzen, Müdigkeit und Reizbarkeit. 7 Patienten in der Placebo- und 6 Patienten in der Perampanel-Gruppe wiesen schwere behandlungsbedingte Nebenwirkungen auf. Es kam zu 2 Todesfällen in der Studie: ein Patient in der Placebo-Gruppe verstarb an einem SUDEP (sudden unexpected death in epilepsy), ein Patient in der Perampanel-Gruppe verstarb bei einem Unfall infolge von Ertrinken.

Die Verträglichkeit in dieser Studie entsprach dem bereits bekannten Sicherheitsprofil aus den Zulassungsstudien mit fokalen Anfällen.

**Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung**

Perampanel ist bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen in Dosen von bis zu 8mg/Tag wirksam. Die Behandlung mit Fycompa sollte mit einer Dosis von 2 mg/Tag begonnen werden. Die Dosis kann je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit jeweils in 2mg-Schritten (in Intervallen von einer respektive zwei Wochen) bis auf eine Erhaltungsdosis von 8mg/Tag erhöht werden. In Abhängigkeit vom individuellen klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit kann eine weitere schrittweise Aufdosierung bis maximal 12mg/Tag erfolgen, was bei einzelnen Patienten wirksam sein kann.

Die 2mg Tabletten stehen in einer Packung à 7 Stück zur Verfügung, die restlichen Dosisstärken in einer Packungsgrösse à 28 Tabletten.

#### **Medizinischer Bedarf**

20 bis 45% der Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen sind trotz medikamentöser Behandlung nicht anfallsfrei. Für FYCOMPA konnte die Wirksamkeit und Sicherheit in dieser Patientenpopulation in einer Phase III Studie belegt werden: Die Anfallshäufigkeit nahm über 28 Tage um 76.5% ab (Zusatztherapie mit Placebo minus 38.4%) und 30.9% der Patienten waren anfallsfrei (Placebo 12.3%). Damit bietet FYCOMPA neben KEPPRA und TOPAMAX eine weitere Behandlungsoption, als Zusatztherapie bei generalisierten tonisch-klonischen Anfällen.

#### **4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit**

Das BAG beurteilt die Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln in der Regel aufgrund des Vergleichs mit dem Preis der Referenzländer (Auslandpreisvergleich [APV]) sowie aufgrund des Vergleichs mit dem Preis und der Wirksamkeit anderer Arzneimittel (Therapeutischer Quervergleich [TQV]). Nach Artikel 71 der Verordnung vom 27. Juni 1995 über die Krankenversicherung (KVV; SR 832.102) veröffentlicht das BAG keine Informationen bezüglich des APV.

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit Limitierung

*Zusatztherapie zur Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.*

***Zusatztherapie zur Behandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.***

- Aufgrund der Anwendung des Prävalenzmodells
- Ohne Innovationszuschlag
- Zu folgenden Preisen:

<b>Galenische Form</b>	<b>Fabrikabgabepreis (FAP)</b>	<b>Publikumspreis (PP)</b>
7 Filmtabletten 2 mg	Fr. 27.75	Fr. 48.25
28 Filmtabletten 4 mg	Fr. 180.91	Fr. 224.10
28 Filmtabletten 6 mg	Fr. 180.91	Fr. 224.10
28 Filmtabletten 8 mg	Fr. 180.91	Fr. 224.10
28 Filmtabletten 10 mg	Fr. 180.91	Fr. 224.10
28 Filmtabletten 12 mg	Fr. 180.91	Fr. 224.10