



über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

Perampanel

Vom 7. März 2013

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	8
4. Verfahrensablauf	8
5. Beschluss	10
6. Anhang	15
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	15
B. Bewertungsverfahren	18
1. Bewertungsgrundlagen	18
2. Bewertungsentscheidung	18
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	18
2.2 Nutzenbewertung	19
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	20
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	21
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	25
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	26
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	26
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	27
5.1 Stellungnahme Eisai GmbH	27
5.2 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	85
5.3 Stellungnahme der UCB Pharma GmbH	91
5.4 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie	99
5.5 Stellungnahme des Verbands der Forschenden Arzneimittelhersteller	111
5.6 Stellungnahme der Novartis GmbH	124

D.	Anlagen.....	131
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	131
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	161

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Perampanel ist der 15. September 2012. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 VerfO am 13. September 2012 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. Dezember 2012 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Perampanel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des

Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel, § 5 Abs. 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde in der Nutzenbewertung von Perampanel nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Perampanel (Fycompa[®]) gemäß Fachinformation:

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

Weitere als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren (auch ggf. für einen Teil des Anwendungsgebiets) zugelassene Wirkstoffe:

Clobazam, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Pregabalin, Tiagabin, Topiramamat, Valproinsäure, Vigabatrin, Zonisamid, Retigabin.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren ist Lamotrigin.

In den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird, stellt Topiramamat als Zusatztherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Als Zielpopulation gelten Epilepsiepatienten mit Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung ab 12 Jahren.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel

Lamotrigin bzw. Topiramamat sind als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren zugelassen.

Als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren (auch ggf. für einen Teil des Anwendungsgebiets) sind folgende weitere Wirkstoffe zugelassen:

Clobazam, Gabapentin, Lacosamid, Levetiracetam, Pregabalin, Tiagabin, Valproinsäure, Vigabatrin, Zonisamid, Retigabin.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

zu 3. Für ein Teilgebiet des Anwendungsgebiets „Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren“ liegt ein G-BA-Beschluss für den Wirkstoff Retigabin vor. Aufgrund unvollständiger Nachweise galt ein Zusatznutzen von Retigabin als nicht belegt. Dieser Beschluss hat auf die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Fall keine Auswirkung.

zu 4. Eine systematische Literaturrecherche ergab, dass für die unter 1. genannten Wirkstoffe eine vergleichbare Evidenz vorliegt (siehe Zusammenfassende Dokumentation, D. Anlagen- 2) Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie).

zu 5. Sowohl Lamotrigin als auch Topiramamat unterliegen der Festbetragsregelung und werden daher als wirtschaftlichere Therapie gegenüber den anderen nach den Kriterien 1 - 4 in Frage kommenden Wirkstoffen eingestuft.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Perampanel wie folgt bewertet:

Der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer schließt sich der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA an, jedoch mit der Einschränkung, dass Topiramamat als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Ableitung des Zusatznutzens von Perampanel nicht betrachtet wird. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, weil die Zweckmäßigkeit von Topiramamat als Vergleichstherapie gegeben ist, wenn es als Zusatztherapie zu einer Lamotrigin-haltigen Basistherapie verabreicht

wird, sofern auch Perampanel als Zusatztherapie zu einer Lamotrigin-haltigen Basistherapie gegeben wird.

Die Bewertung erfolgte somit ohne Einschränkung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Festlegung des G-BA.

Im Dossier sind keine direkt vergleichenden Studien mit Perampanel versus der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lamotrigin bzw. in den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird, Topiramat eingeschlossen. Alle zu Perampanel identifizierten randomisierten kontrollierten Studien (RCT) sind placebokontrolliert und allein nicht ausreichend für den Nachweis eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pharmazeutische Unternehmer führt auf Basis dieser Studien einen, von ihm so bezeichneten, direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit einer Teilpopulation von Patienten durch, die als Basistherapie Lamotrigin plus mindestens ein weiteres Antiepileptikum erhalten haben. Dabei werden Patienten, die Perampanel zusätzlich zu einer Lamotrigin enthaltenden Basistherapie einnahmen, mit Patienten verglichen, die Placebo zusätzlich zu einer Lamotrigin enthaltenden Basistherapie erhalten haben. Da die Basistherapie (also auch die Therapie mit Lamotrigin) in beiden Behandlungsgruppen der untersuchten Teilpopulation identisch ist, unterscheiden sich die beiden Behandlungsgruppen also lediglich in der Behandlung mit Perampanel bzw. Placebo. In dem vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten Vergleich innerhalb der Teilpopulation handelt es sich somit immer noch um einen placebokontrollierten Vergleich. Ein beobachteter Effekt in einem solchen Vergleich wäre demnach auf einen Unterschied zwischen Perampanel und Placebo zurückzuführen und nicht auf einen Unterschied zwischen Perampanel und Lamotrigin. Für einen adäquaten direkten randomisierten Vergleich mit Lamotrigin als aktiver Kontrolle wäre es jedoch erforderlich, dass alle Patienten eine Basistherapie ohne Lamotrigin erhalten und randomisiert werden auf eine Zusatztherapie mit Perampanel bzw. Lamotrigin. Die präsentierten Daten stellen somit einen Vergleich mit Placebo dar und sind nicht geeignet, die Fragestellung der Nutzenbewertung zu beantworten.

Auch der im Dossier vorgelegte indirekte Vergleich ist aus den nachfolgend aufgeführten Gründen nicht zur Beantwortung der Fragestellung geeignet:

In den indirekten Vergleich gehen aufseiten von Perampanel ausschließlich solche Patienten in die Analysen ein, die gleichzeitig auch Lamotrigin als Teil der Basistherapie erhalten hatten. Für diese Patienten ist nicht Lamotrigin, sondern Topiramat die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Für die Ergebnisse des indirekten Vergleiches zu Perampanel schließt der pharmazeutische Unternehmer, wie schon für den direkten Vergleich, ausschließlich jene Teilpopulation von Patienten aus den 3 Zulassungsstudien ein, die in der Basistherapie Lamotrigin plus mindestens ein weiteres Antiepileptikum erhielten. Aufseiten von Lamotrigin schließt der pharmazeutische Unternehmer zwei placebokontrollierte Studien ein^{1,2}. Für diese kann ausgeschlossen werden, dass Lamotrigin in der Basistherapie eingesetzt wurde, da Lamotrigin zum einen die zu untersuchende Therapie darstellt und zum anderen zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch nicht zugelassen war.

¹ Matsuo F, Bergen D, Faught E, Messenheimer JA, Dren AT, Rudd GD et al. Placebo-controlled study of the efficacy and safety of lamotrigine in patients with partial seizures. *Neurology* 1993; 43(11): 2284-2291.

² Smith D, Baker G, Davies G, Dewey M, Chadwick DW. Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in partial epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34(2): 312-322.

Somit handelt es sich bei dem indirekten Vergleich aufgrund der Tatsache, dass in den Perampanelarmen der Studien zu Perampanel alle Patienten zusätzlich auch Lamotrigin erhalten hatten, nicht um einen Vergleich von Perampanel als Zusatztherapie mit Lamotrigin als Zusatztherapie. Vielmehr wird hier die Kombination aus Perampanel und Lamotrigin mit Lamotrigin, jeweils als Zusatztherapie zu einer Basistherapie aus antiepileptischen Medikamenten, verglichen. Da davon ausgegangen werden muss, dass ein Behandlungseffekt von Lamotrigin in der Perampanelgruppe zum Tragen kommt, ist es mit diesem Vergleich nicht möglich, den Effekt von Perampanel als Zusatztherapie gegenüber Lamotrigin als Zusatztherapie abzuschätzen.

Da somit weder der direkte Vergleich noch der indirekte Vergleich valide Ergebnisse für die Nutzenbewertung von Perampanel liefern können, ist der Zusatznutzen von Perampanel nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Der G-BA legt die vom IQWiG in der Dossierbewertung angegebenen Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde.

Die Ermittlung von Patientenzahlen erfolgte auf Grundlage von Publikationen zur Prävalenz der Epilepsie in Deutschland³ und dem Anteil von Patienten mit fokalen Anfällen, welcher aus den Angaben internationaler Publikationen ermittelt wurde.

Der Anteil der unter einer initialen Antiepileptika-Therapie nicht anfallsfreien Patienten beträgt nach aktuellen Literaturangaben⁴ ca. 50%.

Aufgrund der genannten Evidenz werden für die GKV-Zielpopulation zwischen ca. 70.600 bis 106.800 Patienten ermittelt.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Februar 2013).

Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für die Wirkstoffe Lamotrigin sowie Topiramate jeweils der Festbetrag zugrunde gelegt.

Die Berechnung erfolgte für die Kosten der Zusatztherapie. Auf die Darstellung der Basistherapie sowie der Titrationsphase wurde verzichtet, da diese jeweils individuell in Abhängigkeit vom Ansprechen des Patienten erfolgt.

³ Pfäfflin M, May T. Wieviele Patienten mit Epilepsien gibt es in Deutschland und wer behandelt sie? *Neurol Rehabil* 2000; 6(2): 77-81

⁴ Brodie MJ, Barry SJE, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2012; 78(20): 1548-1554.

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen (Erhaltungsdosis) als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Bei der Berechnung wurde jeweils von einer gleichmäßigen Dosierung zu allen Einnahmezeitpunkten ausgegangen.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation sind nicht gegeben.

3. Bürokratiekosten

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 14. Dezember 2011, eingegangen am 16. Dezember 2011, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. Januar 2012 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 9. Februar 2012 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 10. August 2012 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß Kapitel 5, § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 13. September 2012 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Perampanel ist der 15. September 2012.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. September 2012 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Perampanel beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 14. Dezember 2012 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. Dezember 2012 auf der Internetseite des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. Januar 2013.

Die mündliche Anhörung fand am 29. Januar 2013 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. Februar 2013 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. März 2013 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	17. Januar 2012	Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und weitere Fragen aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	24. Januar 2012	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	25. September 2012	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	22. Januar 2013	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	29. Januar 2013	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	5. Februar 2013 19. Februar 2013	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. Februar 2013	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	7. März 2013	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 7. März 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

5. Beschluss

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

Vom 7. März 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 7. März 2013 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 21. Februar 2013 (BAnz AT 12.03.2013 B4), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Perampanel wie folgt ergänzt:**

Perampanel

Beschluss vom: 7. März 2013

In Kraft getreten am: 7. März 2013

BAnz AT 26.03.2013 B4

Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Lamotrigin. In den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird, stellt Topiramamat als Zusatztherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Lamotrigin, bzw. gegenüber Topiramamat in den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird:

Der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht belegt.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Anzahl: ca. 70.600 bis 106.800 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Fycompa® (Wirkstoff: Perampanel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff am 21. Februar 2013):
http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002434/WC500130815.pdf

4. Therapiekosten¹

Behandlungsdauer

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Perampanel	kontinuierlich, 1 x täglich ²	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Lamotrigin/	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich ²	kontinuierlich	365	365
Topiramamat	kontinuierlich, 2 x täglich ²	kontinuierlich	365	365

¹ in der Zusatztherapie

² in der Erhaltungsphase

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) ³	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Perampanel ⁴	4 - 8	84 - 98	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Lamotrigin ⁵	100 - 200	200	365 - 730
Topiramamat ⁶	100 - 200	200	730

³ jeweils größte Packung

⁴ die wirksame Erhaltungsdosis liegt gemäß Fachinformation zwischen 4 und 8 mg/Tag

⁵ die wirksame Erhaltungsdosis liegt gemäß Fachinformation zwischen 100-400 mg/Tag, aufgeteilt in 1-2 Einzeldosen

⁶ die wirksame Erhaltungsdosis liegt gemäß Fachinformation zwischen 200-400 mg/Tag; aufgeteilt in 2 Einzeldosen; bei der Berechnung wird von 2 gleichen Einzeldosen ausgegangen

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis ⁷)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Perampanel	860,42 € – 1002,02 €	750,85 – 874,53 € [2,05 € ⁹ ; 107,52 – 125,44 € ¹⁰]
zweckmäßige Vergleichstherapie		
Lamotrigin ⁸	65,22 € – 126,28 €	58,87 – 115,10 € [2,05 € ⁹ ; 4,30 – 9,13 € ¹⁰]
Topiram ⁸	155,28 € – 273,16 €	141,80 – 250,36 € [2,05 € ⁹ ; 11,43 – 20,75 € ¹⁰]

⁷ jeweils größte Packung

⁸ Festbetrag

⁹ Rabatt nach § 130 SGB V

¹⁰ Rabatt nach § 130a SGB V

Stand Lauer: 15.02.2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Perampanel	3.257,18 – 3.262,62 €
zweckmäßige Vergleichstherapie	
Lamotrigin	107,44 – 420,12 €
Topiram ⁸	517,57 – 913,81 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 7. März 2013 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 7. März 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Perampanel**

Vom 7. März 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 7. März 2013 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 21. Februar 2013 (BAnz AT 12.03.2013 B4), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Perampanel wie folgt ergänzt:

Perampanel

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Lamotrigin. In den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird, stellt Topiramamat als Zusatztherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Lamotrigin, bzw. gegenüber Topiramamat in den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird:

Der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht belegt.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Anzahl: ca. 70 600 bis 106 800 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Fycompa® (Wirkstoff: Perampanel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff am 21. Februar 2013): http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002434/WC500130815.pdf

4. Therapiekosten¹

Behandlungsdauer

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Perampanel	kontinuierlich, 1 x täglich ²	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Lamotrigin/	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich ²	kontinuierlich	365	365
Topiramamat	kontinuierlich, 2 x täglich ²	kontinuierlich	365	365

¹ in der Zusatztherapie

² in der Erhaltungsphase

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) ³	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Perampanel ⁴	4 – 8	84 – 98	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Lamotrigin ⁵	100 – 200	200	365 – 730
Topiramate ⁶	100 – 200	200	730

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis ⁷)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Perampanel	860,42 € – 1002,02 €	750,85 – 874,53 € [2,05 € ⁹ ; 107,52 – 125,44 € ¹⁰]
zweckmäßige Vergleichstherapie		
Lamotrigin ⁸	65,22 € – 126,28 €	58,87 – 115,10 € [2,05 € ⁹ ; 4,30 – 9,13 € ¹⁰]
Topiramate ⁸	155,28 € – 273,16 €	141,80 – 250,36 € [2,05 € ⁹ ; 11,43 – 20,75 € ¹⁰]

Stand Lauer: 15. Februar 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Perampanel	3 257,18 – 3 262,62 €
zweckmäßige Vergleichstherapie	
Lamotrigin	107,44 – 420,12 €
Topiramate	517,57 – 913,81 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 7. März 2013 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 7. März 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB VDer Vorsitzende
Hecken³ jeweils größte Packung⁴ die wirksame Erhaltungsdosis liegt gemäß Fachinformation zwischen 4 und 8 mg/Tag⁵ die wirksame Erhaltungsdosis liegt gemäß Fachinformation zwischen 100 – 400 mg/Tag, aufgeteilt in 1 – 2 Einzeldosen⁶ die wirksame Erhaltungsdosis liegt gemäß Fachinformation zwischen 200 – 400 mg/Tag; aufgeteilt in 2 Einzeldosen; bei der Berechnung wird von 2 gleichen Einzeldosen ausgegangen⁷ jeweils größte Packung⁸ Festbetrag⁹ Rabatt nach § 130 SGB V¹⁰ Rabatt nach § 130a SGB V

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 14. Dezember 2011, eingegangen am 16. Dezember 2011, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. Januar 2012 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 9. Februar 2012 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 10. August 2012 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß Kapitel 5, § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 13. September 2012 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Perampanel ist der 15. September 2012.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. September 2012 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Perampanel beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 14. Dezember 2012 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. Dezember 2012 auf der Internetseite des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. Januar 2013.

Die mündliche Anhörung fand am 29. Januar 2013 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. Februar 2013 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. März 2013 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2. "Eckpunkte der Entscheidung", Abschnitt 2.1 Seiten 3 bis 4.

2.2 Nutzenbewertung

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2. "Eckpunkte der Entscheidung", Abschnitt 2.1, Seiten 4 bis 6.

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2. "Eckpunkte der Entscheidung", Abschnitt 2.2, Seite 6.

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2. "Eckpunkte der Entscheidung", Abschnitt 2.3, Seite 6.

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2. "Eckpunkte der Entscheidung", Abschnitt 2.4, Seiten 6 bis 7.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [Frühe Nutzenbewertung \(§ 35a SGB V\)](#) /
- [Perampanel](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Perampanel

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Perampanel
- **Handelsname:** Fycompa®
- **Therapeutisches Gebiet:** partielle Epilepsie
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Eisai GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.09.2012
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 17.12.2012
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.01.2013
- **Beschlussfassung:** Anfang März 2013

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2012-09-15-D-036)

- [Modul 1 \(211.5 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-143/2012-09-07_Modul1_Perampanel.pdf)
- [Modul 2 \(292.8 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-144/2012-09-07_Modul2_Perampanel.pdf)
- [Modul 3 \(1.1 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-145/2012-09-07_Modul3A_Perampanel.pdf)
- [Modul 4 \(8.2 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-146/2012-09-07_Modul4A_Perampanel.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(98.8 kB, PDF\)](#) (<http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-39/Informationen%20zur%20zweckm%C3%A4%C3%9Figen%20Vergleichstherapie.pdf>)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Perampanel (Fycompa®):

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

zweckmäßige Vergleichstherapie:

Zweckmäßige Vergleichstherapie für den Wirkstoff Perampanel in dem angegebenen Anwendungsgebiet ist Lamotrigin. In den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird, stellt Topiramamat als Zusatztherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Stand der Information: Dezember 2012

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft (5. Kap. § 6 VerfO), in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 17.12.2012 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(476.2 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-147/2012-12-13_A12-12_Perampanel_Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-147/2012-12-13_A12-12_Perampanel_Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.01.2013
- Mündliche Anhörung: 29.01.2013

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Perampanel - 2012-09-15-D-036*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III Word \(155.0 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc)
(<http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc>)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **07.01.2013** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Perampanel - 2012-09-15-D-036* zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu

übermitteln. Andere Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 29.01.2013 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 22.01.2013 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang März 2013). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 29.01.2013 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff: Perampanel**

Stand: 17.01.2013

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte**
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Eisai GmbH	07.01.2013
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	20.12.2012
UCB Pharma GmbH	04.01.2013
Deutsche Gesellschaft für Epileptologie / Deutsche Gesellschaft für Neurologie	04.01.2013
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	07.01.2013
Novartis GmbH	07.01.2013

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name	Anmeldung
Eisai GmbH	Frau Dr. Schmitz Frau Dr. Krämer Hr. Dr. Kockelmann Hr. Mehlig	08.01.2013
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	Hr. Dr. Bergmann Hr. Dr. Hammerschmidt	14.01.2013
UCB Pharma GmbH	Hr. Dr. Noack Hr. Dr. Häck	04.01.2013
Deutsche Gesellschaft für Epileptologie / Deutsche Gesellschaft für Neurologie	Hr. Prof. Dr. Hamer	08.01.2013
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Fr. Dabisch Hr. Dr. Dintsios	17.12.2012
Novartis GmbH	Fr. Prasad Fr. Sick	18.01.2013

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme Eisai GmbH

Datum	04. Januar 2013
Stellungnahme zu	Perampanel/Fycompa®
Stellungnahme von	Eisai GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung zur Stellungnahme</p> <p>Im Dossier zur Nutzenbewertung für Perampanel gemäß § 35a SGB V wurde sowohl der Nachweis des Nutzens als auch des Zusatznutzens von Perampanel in seinem Anwendungsgebiet als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren erbracht. Das Vorgehen zum Nachweis des Nutzens sowie des Zusatznutzens von Perampanel ist nachfolgend in dieser Stellungnahme zusammenfassend beschrieben.</p> <p>Aufgrund der statistisch signifikanten und klinisch relevanten Reduktion der Anfallshäufigkeit -insbesondere auch der schwereren Anfälle (komplex-fokale Anfälle und sekundär generalisierte Anfälle) - und zum anderen wegen einer Verbesserung der Lebensqualität, ohne dass die Verträglichkeit den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) maßgeblich schmälert, beansprucht die Eisai GmbH (Eisai) einen erheblichen Zusatznutzen für Perampanel.</p> <p>Die diesem Anspruch zugrunde liegende Evidenz ist belastbar, da sie auf patientenrelevanten Endpunkten aus Studien der höchsten Evidenzklasse und mit niedrigem Verzerrungspotenzial beruht. Daher wird Belegstatus für die getroffenen Aussagen zum Zusatznutzen beansprucht.</p> <p>Im Gegensatz dazu kommt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in seinem Bericht Nr. 146 (1) auf Seite 5 zu der Einschätzung, dass für die Fragestellung der Nutzenbewertung keine relevanten</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Daten im Dossier vorliegen, weder für einen direkten Vergleich, noch für einen indirekten Vergleich: „Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Perampanel im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Demzufolge gibt es keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.“</p> <p>Seiner Einschätzung folgend befasste sich das IQWiG nicht mit den durch die Eisai im Dossier zur Nutzenbewertung vorgelegten Analysen und Daten zum patientenrelevanten Nutzen und Zusatznutzen. Zahlreiche Abschnitte (v.a. Modul 4) des Dossiers wurden nicht kommentiert und bewertet. Somit wird im Nutzenbewertungsbericht des IQWiG eine tiefergehende inhaltliche Auseinandersetzung häufig nicht ersichtlich.</p> <p>Grundlage der Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der Nutzenbewertungsbericht des IQWiG, die arzneimittelrechtliche Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels, das Stellungnahmeverfahren und die vom G-BA bestimmte ZVT, so dass eine umfassendere Information des G-BA durch das IQWiG aus Sicht von Eisai wünschenswert gewesen wäre.</p> <p>Zur besseren Nachvollziehbarkeit stellt Eisai nachfolgend in einer kurzen Übersicht das Krankheitsbild, den therapeutischen Bedarf, den Wirkstoff Perampanel und den im Dossier nachgewiesenen Zusatznutzen dar. Diesen Ausführungen wird eine Zusammenfassung und Kommentierung des bisherigen Verlaufs des Nutzenbewertungsverfahrens vorangestellt. Daran anschließend geht Eisai auf die methodische Kritik des IQWiG ein und stellt den</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kommentaren des IQWiG entsprechend Ergebnisse weiterer Analysen vor, um zusätzlich die Evidenz des Zusatznutzens von Perampanel zu untermauern. Im letzten Abschnitt dieser Stellungnahme bezieht Eisai schließlich Stellung zu spezifischen Aspekten der IQWiG Bewertung.</p> <p><u>Ablauf des bisherigen Verfahrens mit Kommentaren (kursiv) von Eisai:</u></p> <p>Mit Schreiben vom 14.12.2011 beantragte Eisai eine Beratung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß § 8 AM-NutzenV für das Präparat Perampanel (Fycompa®) beim G-BA.</p> <p><i>Im Anforderungsformular zur Beratung durch den G-BA hatte Eisai die eigene Position beschrieben und die Begründung dafür dargelegt, „...dass die zweckmäßige Vergleichstherapie für Fycompa® stets die patientenindividuell festgelegte Therapie sein sollte, da klinische Leitlinien für Patienten im für Fycompa® erwarteten zugelassenen Anwendungsgebiet keine wirkstoffbezogenen Empfehlungen abgeben. Vielmehr zeigen sie auf, wie vielfältig die verschiedenen Therapieregime sind und belegen damit gleichzeitig, dass die Behandlung fokaler Anfälle bei Patienten mit refraktärer Epilepsie hoch individuell ist (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012). Die pivotalen placebokontrollierten Phase-III Studien zu Perampanel bilden demnach den Nutzen ab, der zusätzlich zum individuell festgelegten, in allen Studienarmen dem „Standard of Care“ (patientenindividuell festgelegte Basismedikation) entsprechenden Vorgehen erzielt, und durch die Placebokontrolle belegt werden kann.“ (siehe Modul 3a; Abschnitt 3.1.2; S.11: (2)).</i></p> <p>Das von der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführte 1. Beratungsgespräch fand am 09.02.2012 statt. Auf die vorläufige Fassung der Niederschrift teilte Eisai mit Schreiben vom 12.03.2012 Änderungsvorschläge mit.</p> <p>Auf Vorschlag der Geschäftsstelle fand ein weiteres Gespräch am 08.05.2012</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>statt, um sich noch einmal über die Formulierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Perampanel und weitere Aspekte auch zu den Änderungsvorschlägen von Eisai zur Niederschrift auszutauschen.</p> <p><i>Dieser Vorschlag wurde von Eisai sehr dankbar aufgenommen. In diesem zweiten Gespräch wurden seitens Eisai Kerninhalte der Beratungsanforderung und kurz die pivotalen Studien bzgl. Design, Population und Basismedikation präsentiert. In dem sich daraus entwickelnden, von den Eisai Teilnehmern als lebhaft und sehr konstruktiv empfundenen Dialog wurde seitens der Geschäftsstelle auf die kürzlich abgeschlossenen Nutzenbewertungen zu Präparaten gegen Hepatitis C verwiesen (Boceprevir und Telaprevir). Es wurde erläutert, wie in ähnlicher Weise unter Nutzung der pivotalen Studiendaten möglicherweise auch für Perampanel anhand einer Subgruppe der Zusatznutzen gezeigt werden könnte. Im weiteren Verlauf des Gesprächs wurde dieser Vorschlag für die Studien zu Perampanel weiter konkretisiert. Auch die Frage, wie der 2. Satz aus der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu verstehen sei, wurde besprochen: „In den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird, stellt Topiramat als Zusatztherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.“</i></p> <p><i>Da Lamotrigin im Gegensatz zu Perampanel nicht nur eine Zulassung als Zusatztherapie, sondern auch als Monotherapie besitzt, verstand Eisai in dem Gespräch es so, dass hier eine Abgrenzung der Indikationen vorgenommen wurde. Schließlich muss die ZVT gemäß 5. Kapitel § 6 (4) Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind. Dies erschien durch die Aussage in der finalen Niederschrift bestätigt zu werden: „...; ein Vergleich gegen Lamotrigin als Monotherapie sei aufgrund des geplanten Anwendungsgebietes für Perampanel als Zusatztherapie nicht zielführend. In diesem Fall wäre Topiramat die zweckmäßige Vergleichstherapie.“ Daraus folgerte Eisai wie im Dossier zur Nutzenbewertung von Perampanel in Modul</i></p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>3a, Abschnitt 3.1.2; S.12/13 (2) beschrieben:“ Da nur in den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird, Topiramat die zweckmäßige Vergleichstherapie wäre, ist ein Vergleich zu Topiramat nicht zielführend und wird nicht durchgeführt.“</i></p> <p><i>Es stellt sich im Nachhinein als unglücklich heraus, dass kein Vertreter des IQWiG weder in das erste noch in das zweite Gespräch eingebunden war. So wäre ein gleicher Informationsstand und ein besseres Verständnis der Vorschläge und Erläuterungen geschaffen worden, die während der Beratungen diskutiert wurden und Eingang in das Nutzendossier für Perampanel gefunden haben.</i></p> <p><i>Da eine Niederschrift anders als ein Wortprotokoll nicht vollständig die Gesprächsinhalte nachvollziehbar wiedergeben kann, regt Eisai an, in zukünftige Beratungen auch immer Vertreter des IQWiG einzuladen.</i></p> <p>Mit Schreiben vom 14.05.2012 wurde dann die finalisierte Niederschrift zum Beratungsgespräch der Beratungsanforderung 2011-B-037 an Eisai geschickt. In der finalen Niederschrift wurde auch die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA beschrieben: „Als die zweckmäßige Vergleichstherapie für den Wirkstoff Perampanel in dem angegebenen Anwendungsgebiet wurde vom G-BA Lamotrigin bestimmt. In den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird, stellt Topiramat als Zusatztherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.“</p> <p><i>In dem Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V folgt die Eisai der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA unter Berücksichtigung der oben genannten Folgerung zu Topiramat.</i></p> <p>Am 10.08.2012 erfolgte der Eingang des prä-finalen Dossiers für Perampanel zur formalen Vorprüfung nach Kapitel 5, § 11 Abs. 2 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA. Das Ergebnis wurde Eisai vom G-BA am 24.08.2012 mitgeteilt.</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Die Anlage „2012-08-24_D-036_Übersicht Vollständigkeit“ enthielt insgesamt sehr wenige Prüfvermerke des G-BA, die vollständig in der finalen Überarbeitung des Dossiers zur Nutzenbewertung für Perampanel berücksichtigt wurden.</i></p> <p>Das Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für Perampanel wurde mit Schreiben vom 12.09.2012 von Eisai beim G-BA eingereicht. In einer Anlage zum Schreiben wurden Änderungen im Dossier, die sich mit und seit der Vorprüfung ergeben hatten in einer Übersicht aufgeführt.</p> <p>Die Aufnahme von Fycompa® in die Lauertaxe erfolgte am 15.09.2012.</p> <p>Am 17.12.2012 wurde die Dossierbewertung des IQWiG zu Perampanel (Auftrag A12-12) auf der Website des G-BA veröffentlicht.</p> <p><u>Epilepsie – Krankheitsbild, Therapie, Therapieziele sowie therapeutischer Bedarf</u></p> <p>Epilepsie ist eine durch wiederholt auftretende, unprovokierte Anfälle gekennzeichnete Erkrankung des Gehirns. Epileptische Anfälle sind Ausdruck abnormer neuronaler Entladungen im Sinne hochsynchroner und hochfrequenter pathologischer Entladungsfolgen unterschiedlich großer Gruppen von Nervenzellen, die topologisch variabel sind (3). Pathophysiologisch beruht die epileptische Aktivität auf zwei entscheidenden Mechanismen: Zum einen der pathologischen Erregung von Nervenzellverbänden, und zum anderen der fehlenden Erregungsbegrenzung, die eine Ausbreitung der pathologischen Entladungen ermöglicht (4). Das Spektrum epileptischer Anfälle erstreckt sich von Veränderungen, die für andere unkenntlich sein können (z.B. kurze Abwesenheitszustände bzw. Absencen), bis hin zu schwersten Anfällen mit Bewusstseinsverlust, Sturz, Verkrampfung und extensiven Muskelkontraktionen („große“ bzw. „Grand mal“-Anfälle). Es wird prinzipiell zwischen lokalisationsbezogenen (fokalen) und generalisierten Anfällen unterschieden. Fokale Anfälle entstehen</p>	<p>Die formale Vorprüfung ist keine Bewertung des Zusatznutzens.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer wurde im Anschreiben zur formalen Vorprüfung darauf aufmerksam gemacht: „Der diesem Schreiben beige-fügten Anlage können Sie entnehmen, welche Angaben und Unterlagen unvollständig sind.</p> <p>Wir weisen Sie darauf hin, dass von dem Ergebnis der formalen Vorprüfung die „Bewertung der inhaltlichen Vollständigkeit der eingereichten Dossierunterlagen“ unberührt bleibt.“</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>in anatomisch begrenzten Regionen des Gehirns. Gehen sie mit Bewusstseinsstörungen einher, werden sie als „komplex-fokale“ Anfälle bezeichnet. Demgegenüber erfassen generalisierte Anfälle von Beginn an die Hirnrinde beider Großhirnhemisphären. Ein fokal eingeleiteter Anfall, der sich auf die andere Hirnhälfte ausbreitet, wird als „sekundär-generalisierter“ Anfall bezeichnet (3). Eine Klassifikation epileptischer Anfälle wurde von der Internationalen Liga gegen Epilepsie vorgenommen (5;6).</p> <p>Nach dem ersten Anfall kann (bei entsprechendem neurologischen Befund) bzw. nach mehreren Anfällen sollte eine Therapie der Epilepsie begonnen werden, da von einer chronischen Anfallsdisposition ausgegangen werden muss und somit das Unterlassen einer Therapie im Allgemeinen das Gefährdungsrisiko steigert. Dabei steht die pharmakologische Behandlung mit Antiepileptika (AEDs) als nicht-kurative „Anfallsblocker“, die die Schwelle des Gehirns für das Auftreten von Anfällen erhöhen, generell im Vordergrund (3). French und Faught fassten die Behandlungsziele folgendermaßen zusammen: „When considering different approaches, it is useful to re-stress the goals of epilepsy therapy, which are to improve or eliminate seizures with the fewest side effects and the least impact on quality of life.“, d.h. die Beseitigung oder Verbesserung von Anfällen bei möglichst geringen Nebenwirkungen und Auswirkungen auf die Lebensqualität stehen bei der Therapie im Vordergrund (7). Gemäß DGN-Leitlinien erfolgt die Ersttherapie als Monotherapie, wobei die Wahl des Antiepileptikums (AED) auf Basis der bisher erstellten Leitlinien schwierig sei und unter Berücksichtigung von antiepileptischer Wirksamkeit, Verträglichkeit und spezifischen Bedürfnissen patientenindividuell erfolgen müsse. Bei nicht erfolgreicher Ersttherapie empfehlen die Leitlinien eine vollkommene Umsetzung auf ein zweites AED. Erst in der Folge sollten Zweifachtherapien und Polytherapien zum Einsatz kommen (3).</p> <p>Aktuelle Ergebnisse zeigen zum einen, dass das Ziel Anfallsfreiheit mit derzeit verfügbaren AEDs in Mono- und Kombinationstherapie bei ca. 68% der Pati-</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>enten erreicht werden kann (8). Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass ungefähr ein Drittel aller Menschen mit Epilepsie weiterhin Anfälle erleidet, was den Bedarf an neuen, wirksamen Therapieoptionen deutlich macht. Zum anderen verweist der Vergleich aktueller (8) Outcome-Erhebungen mit vor Einführung einer Reihe neuer Therapieoptionen erhobenen Daten (9) auf eine gestiegene Anzahl anfallsfreier Patienten (64% auf 68%), insbesondere aufgrund erfolgreicher Kombinationstherapien, was als Hinweis auf einen positiven Einfluss der Einführung neuer AEDs in der Zusatztherapie interpretiert werden könnte (8). Auch andere Studien weisen darauf hin, dass durch den konsequenten Einsatz bislang ungenutzter und zumeist moderner AEDs auch bei langjährig behandlungsresistenten Patienten mit multiplen erfolglosen Therapieversuchen noch eine bedeutsame Chance auf deutliche Besserung der Anfallsituation bis hin zu Anfallsfreiheit besteht (10;11).</p> <p>Wenn Anfallsfreiheit nicht erreicht werden kann, wird eine relevante Reduktion der Anfallshäufigkeit bei möglichst geringen Nebenwirkungen und Einschränkungen für die Aktivitäten des täglichen Lebens angestrebt (7). Auch die Verringerung der Anfallsschwere kann bei refraktären Patienten deutlich zur Verbesserung der Situation beitragen (12). Die Reduktion der Anfallshäufigkeit ist ein allgemein akzeptierter und auch in den pivotalen Studien zu Perampanel verwendeter Endpunkt (13;14). Angewandt werden dabei zwei Hauptparameter: Zum einen der Anteil der Responder, d.h. von Patienten, bei denen ein im Vorfeld definierter Rückgang der Anfallshäufigkeit eintrat (die European Medicines Agency (EMA) gibt hier eine Reduktion der Anfallsfrequenz von mindestens 50% als das am häufigsten angewendete Kriterium an (13)). Zum anderen die prozentuale Veränderung der Häufigkeit der epileptischen Anfälle im Vergleich zur Situation vor Änderung der Behandlung.</p> <p>Perampanel</p> <p>Perampanel stellt eine neue Behandlungsoption in der Epilepsitherapie dar. Perampanel ist ein oral aktiver, nicht-kompetitiver und hochselektiver AMPA-</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(engl. α-<u>A</u>mino-3-hydroxy-5-<u>M</u>ethyl-4-isoxazole-<u>P</u>ropionic <u>A</u>cid) Rezeptor-Antagonist. Perampanel ist der erste für die Epilepsitherapie zugelassene Wirkstoff, der die glutamaterge Signalübertragung am AMPA-Rezeptor selektiv begrenzen und damit die Entstehung und Weiterleitung epileptiformer Aktivität postsynaptisch unterdrücken kann. Damit unterscheidet sich Perampanel von den bislang verfügbaren Wirkstoffen, die ihre Wirkung vorrangig präsynaptisch durch die Modulation spannungsabhängiger Ionenkanäle (zumeist Wirkung auf Natriumkanäle, wie Carbamazepin oder Lamotrigin), Verstärkung der GABAergen Inhibition (wie Vigabatrin oder Benzodiazepine), durch Kombination verschiedener Wirkmechanismen (wie Valproat oder Topiramat) oder andere alternative Wirkmechanismen (wie Levetiracetam) entfalten (15).</p> <p>Glutamat ist als primärer exzitatorischer Neurotransmitter im Gehirn an der Pathogenese verschiedenster neurologischer Störungen inklusive Epilepsie beteiligt (16). Infolge neuronaler Erregung wird Glutamat aus synaptischen Vesikeln der Präsynapse in den synaptischen Spalt entlassen. Dort entfaltet es postsynaptisch seine schnelle Wirkung an ionotropen Rezeptoren unter anderem an AMPA-Rezeptoren (17).</p> <p>Die Bindung von Glutamat an AMPA-Rezeptoren öffnet diese, wodurch über den Einstrom von Natrium- und Kalziumionen eine kurzzeitige Depolarisation, das exzitatorische postsynaptische Potenzial (EPSP), vermittelt wird (17). Ist die Balance zwischen neuronaler Erregung und Hemmung wie bei der Epilepsie gestört, kommt es zu einer exzessiven Glutamat-Ausschüttung und in Folge zu einer Überaktivierung des AMPA-Rezeptors, woraus ein pathologisches epileptiformes Signal (paroxysmal depolarization shift, PDS) resultiert.</p> <p>Die Überaktivierung des AMPA-Rezeptors ist dabei sowohl für die Initiierung als auch für die Aufrechterhaltung von epileptiformer Erregung und damit von Krampfanfällen bedeutsam (16). Durch die Blockade des AMPA-Rezeptors wird die überschießende glutamaterge Signalübertragung und die Generierung pathologischer Erregungsmuster gehemmt (18).</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Vorgehen zum Nachweis des Nutzens und des Zusatznutzens von Perampanel im Dossier zur Nutzenbewertung:</u></p> <p>Im Dossier zur Nutzenbewertung für Perampanel gemäß § 35a SGB V wurde sowohl der Nachweis des Nutzens als auch des Zusatznutzens von Perampanel in seinem Anwendungsgebiet als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren erbracht.</p> <p>Aus dem Anwendungsgebiet von Perampanel ergeben sich als Zielpopulation alle Epilepsiepatienten mit fokalen Anfällen im Alter von 12 Jahren und darüber, bei denen eine Kombinationstherapie angezeigt ist. Eine Kombinationsbehandlung im Sinne einer Zusatztherapie ist gemäß den relevanten und aktuellen deutschen klinischen Leitlinien (3) für diejenigen Patienten angezeigt, bei denen ohne befriedigenden Erfolg mit mindestens zwei nacheinander in Monotherapie verabreichten AEDs adäquat versucht wurde, Anfallsfreiheit zu erreichen. Erfahrungen aus der klinischen Praxis zeigen, dass bei der Markteinführung neuer AEDs diese in der Therapiekaskade in der Regel erst nach dem Versagen etablierter Zusatztherapien in der Zielpopulation eingesetzt werden und in den ersten Jahren ein relativ niedriger und nur langsam steigender Versorgungsanteil zu erwarten ist (siehe Modul 3a, Abschnitt 3.3.6) (2).</p> <p>Der Nutznachweis erfolgte anhand des Vergleichs von nachweislich wirksamen Dosierungen von Perampanel (4mg/Tag bis 12mg/Tag) vs. Placebo, wozu die drei pivotalen Zulassungsstudien 304, 305 und 306 sowohl einzeln als auch gepoolt betrachtet wurden. Eine Kurzbeschreibung der Studien 304, 305 und 306, der vergleichbaren Studienpopulationen und des Studiendesigns, das in allen drei Studien identisch ist, findet sich am Ende dieses Abschnitts. Schema-</p>	<p>Die methodischen Einwände sind im aus den folgenden Gründen nicht für die Nutzenbewertung relevant:</p> <p>Im Dossier sind keine direkt vergleichenden Studien mit Perampanel versus der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lamotrigin bzw. in den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird, Topirammat eingeschlossen. Alle zu Perampanel identifizierten randomisierten kontrollierten Studien (RCT) sind placebokontrolliert und allein nicht ausreichend für den Nachweis eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pharmazeutische Unternehmer</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tische Darstellungen illustrieren die Studiendesigns, die den relevanten Vorgaben der Zulassungsbehörden European Medicines Agency (EMA) und der Food and Drug Administration der USA (FDA) entsprechen.</p> <p>Der Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie gegenüber Lamotrigin als Zusatztherapie erfolgte in zwei Schritten.</p> <p>Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Perampanel als Zusatztherapie zu einer Lamotrigin enthaltenden Basistherapie wurde über eine post-hoc Analyse einer Subgruppe der pivotalen Zulassungsstudien betrachtet. Die Basistherapie musste in diesem Fall Lamotrigin und ein oder zwei zugelassene AEDs in stabiler Dosierung umfassen. Patienten, die entweder Lamotrigin als Monotherapie oder kein Lamotrigin in der Basistherapie erhalten haben, wurden in dieser post-hoc Analyse der pivotalen Zulassungsstudien nicht betrachtet.</p> <p>Zusätzlich wurde ein indirekter Vergleich durchgeführt. Die Wirksamkeit von Perampanel als Zusatztherapie wurde dabei der Wirksamkeit von Lamotrigin als Zusatztherapie gegenübergestellt. Die Daten zu Lamotrigin entstammten einer bibliographischen Literaturrecherche (siehe Modul 4a, Abschnitt 4.2.3) (19). Der indirekte Vergleich wurde dabei über Placebo als gemeinsamer Brückenkomparator durchgeführt.</p> <p>Die beiden Vergleichsansätze waren hinsichtlich ihrer Fragestellung konsistent und adressierten den zusätzlichen Nutzen, der sich durch Zugabe von Perampanel zu einer antikonvulsiven Therapie mit (also inklusive) Lamotrigin als festgelegter, zweckmäßiger Vergleichstherapie ergibt. Für beide Vergleichsansätze wurden ausschließlich Studien der höchsten Evidenzklasse herangezogen. Da aber aus dem indirekten Vergleich nach Einschätzung von Eisai Nutzensausagen mit geringerer Ergebnissicherheit abgeleitet werden konnten, stellt er eine Ergänzung der post-hoc definierten Subgruppenanalyse dar.</p>	<p>führt auf Basis dieser Studien einen, von ihm so bezeichneten, direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit einer Teilpopulation von Patienten durch, die als Basistherapie Lamotrigin plus mindestens ein weiteres Antiepileptikum erhalten haben. Dabei werden Patienten, die Perampanel zusätzlich zu einer Lamotrigin enthaltenden Basistherapie einnahmen, mit Patienten verglichen, die Placebo zusätzlich zu einer Lamotrigin enthaltenden Basistherapie erhalten haben. Da die Basistherapie (also auch die Therapie mit Lamotrigin) in beiden Behandlungsgruppen der untersuchten Teilpopulation identisch ist, unterscheiden sich die beiden Behandlungsgruppen also lediglich in der Behandlung mit Perampanel bzw. Placebo. In dem vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten Vergleich innerhalb der Teilpopulation handelt es sich somit immer noch um einen placebokontrollierten Vergleich. Ein beobachteter Effekt in einem solchen Vergleich wäre demnach auf einen Unterschied zwischen Perampanel und Placebo zurückzuführen und nicht auf einen Unterschied zwischen Perampanel und Lamotrigin. Für einen adäquaten direkten randomisierten Vergleich mit Lamotrigin als aktiver Kontrolle wäre es jedoch erforderlich, dass alle Patienten eine Basistherapie ohne Lamotrigin erhalten und randomisiert werden auf eine Zusatztherapie mit Perampanel bzw. Lamotrigin. Die präsentierten Daten stellen somit einen Vergleich mit Placebo dar und sind nicht geeignet, die Fragestellung der Nutzenbewertung zu beantworten.</p> <p>Auch der im Dossier vorgelegte indirekte Vergleich ist aus den nachfolgend aufgeführten Gründen nicht zur Beantwortung der Fragestellung geeignet:</p> <p>In den indirekten Vergleich gehen aufseiten von Perampanel ausschließlich solche Patienten in die Analysen ein, die gleichzeitig auch Lamotrigin als Teil der Basistherapie erhalten hatten. Für diese Patien-</p>

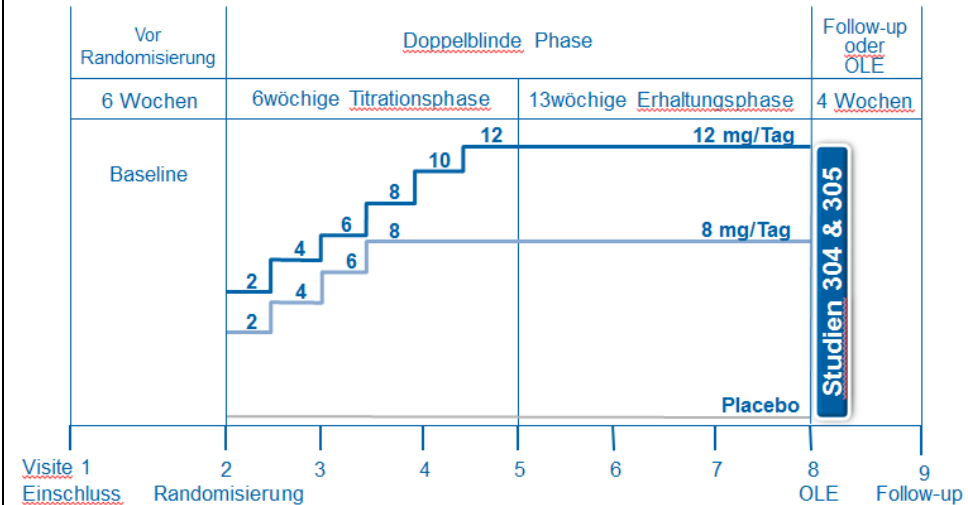
Stellungnehmer: Eisai GmbH

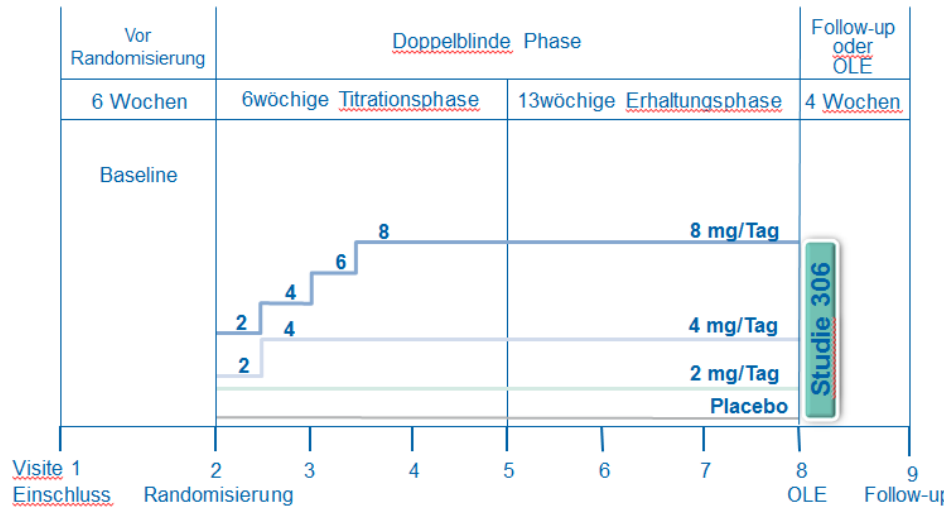
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Nutznachweis wie auch der Nachweis des Zusatznutzens in der post-hoc Analyse einer Subgruppe der pivotalen Zulassungsstudien zu Perampanel berücksichtigte patientenrelevante Endpunkte zur Veränderung der Häufigkeit und Schwere der Anfälle, wie beispielsweise die Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs, zur Veränderung der Lebensqualität, erfasst durch den patientengewichteten Fragebogen QOLIE-31-P zur Messung der Lebensqualität bei Epilepsiepatienten, und das Auftreten unerwünschter Ereignisse (UEs). Soweit zutreffend und möglich, wurden diese Endpunkte auch für den indirekten Vergleich herangezogen.</p> <p>Das Verzerrungspotential jedes einzelnen der 25 Endpunkte wurde bewertet und abgesehen vom QOLIE-31-P als niedrig eingestuft.</p> <p>Für den Nachweis des Zusatznutzens wurde sowohl jede einzelne, nachweislich wirksame Tagesdosierung von Perampanel (4mg, 8mg und 12mg) pro Studie (304, 305 und 306) als auch die gepoolten Tagesdosierungen von Perampanel (4mg, 8mg und 12mg) betrachtet. Die gepoolte Gruppe aller wirksamen Perampanel-Dosierungen (4mg/Tag bis 12mg/Tag) wurde als primärer Bezugspunkt für den Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie gegenüber Lamotrigin als Zusatztherapie aus folgenden Überlegungen heraus verwendet:</p> <p>Da die Zuteilung einer Dosierung im Therapiealltag patientenindividuell erfolgt, ist eine gepoolte Darstellung aller wirksamen Dosierungen folgerichtig. Die gepoolte Gruppe aller wirksamen Dosierungen hat darüber hinaus die größte statistische Power in der post-hoc Subgruppenanalyse.</p> <p>Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Perampanel ließ sich daher am sichersten in der gepoolten Analyse aller wirksamen Dosierungen darstellen. Die Betrachtung der gepoolten Perampanel-Dosierungen einerseits und die Be-</p>	<p>ten ist nicht Lamotrigin, sondern Topiramate die zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Für die Ergebnisse des indirekten Vergleiches zu Perampanel schließt der pharmazeutische Unternehmer, wie schon für den direkten Vergleich, ausschließlich jene Teilpopulation von Patienten aus den 3 Zulassungsstudien ein, die in der Basistherapie Lamotrigin plus mindestens ein weiteres Antiepileptikum erhielten. Aufseiten von Lamotrigin schließt der pharmazeutische Unternehmer zwei placebokontrollierte Studien ein. Für diese kann ausgeschlossen werden, dass Lamotrigin in der Basistherapie eingesetzt wurde, da Lamotrigin zum einen die zu untersuchende Therapie darstellt und zum anderen zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch nicht zugelassen war.</p> <p>Somit handelt es sich bei dem indirekten Vergleich aufgrund der Tatsache, dass in den Perampanelarmen der Studien zu Perampanel alle Patienten zusätzlich auch Lamotrigin erhalten hatten, nicht um einen Vergleich von Perampanel als Zusatztherapie mit Lamotrigin als Zusatztherapie. Vielmehr wird hier die Kombination aus Perampanel und Lamotrigin mit Lamotrigin, jeweils als Zusatztherapie zu einer Basistherapie aus antiepileptischen Medikamenten, verglichen. Da davon ausgegangen werden muss, dass ein Behandlungseffekt von Lamotrigin in der Perampanelgruppe zum Tragen kommt, ist es mit diesem Vergleich nicht möglich, den Effekt von Perampanel als Zusatztherapie gegenüber Lamotrigin als Zusatztherapie abzuschätzen.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>trachtung der einzelnen Perampanel-Gruppen der drei pivotalen Zulassungsstudien andererseits sollten dabei zeigen, ob sich ein gefundener Zusammenhang auch konsistent in den jeweiligen Dosierungen und den einzelnen Studien wiederfindet.</p> <p><u>Pivotale Phase III Studien zu Perampanel:</u></p> <p>Die Studien 304, 305 und 306 sind randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase III Studien. Das Verzerrungspotential auf Studienebene für die jeweilige Gesamtpopulation der Studien 304, 305 und 306 wurde als niedrig eingestuft.</p> <p>In Parallelgruppen wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Perampanel in unterschiedlichen Dosierungen vs. Placebo untersucht. (2mg/Tag, 4mg/Tag und 8mg/Tag vs. Placebo in Studie 306 bzw. 8mg/Tag und 12mg/Tag vs. Placebo in Studien 304 und 305). In die Studien wurden weibliche und männliche Patienten mit einer diagnostizierten Epilepsie ab 12 Jahren eingeschlossen. Studienteilnehmer hatten trotz des Einsatzes von zwei oder mehr AEDs innerhalb der letzten ca. zwei Jahre (unter Monotherapie oder Kombinationstherapie) zum Zeitpunkt des Einschlusses in die jeweilige Studie weiterhin fokale Anfälle. Das angestrebte Verhältnis der Gruppenteilung betrug 1:1:1 (Studien 304 und 305) bzw. 1:1:1:1 (Studie 306).</p> <p>Die Studien umfassten eine sechswöchige Prärandomisierungs-Phase, in der die Patienten die Anfallshäufigkeit dokumentierten. Während dieser sechswöchigen Prärandomisierungs-Phase hatten Patienten weiterhin mindestens fünf fokale Anfälle, um in die Studien eingeschlossen werden zu können. Im Durchschnitt lag bei den Teilnehmern zum Zeitpunkt des Studieneintritts die Diagnosestellung ca. 21 Jahre zurück.</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Diese bisher refraktären Studienteilnehmer wurden mit einer für sie patientenindividuell festgelegten Basismedikation von bis zu drei verschiedenen AEDs in stabiler Dosierung behandelt. Die Teilnehmer wurden randomisiert entweder Perampanel in unterschiedlichen Tagesdosierungen (2mg, 4mg, 8mg, 12mg) oder Placebo zugeteilt.</p> <p>Nach der randomisierten Zuteilung in eine der Verumgruppen oder in die Placebogruppe folgte eine sechswöchige Titrations-Phase und anschließend eine 13-wöchige Erhaltungs-Phase, in der die Patienten einmal täglich abends vor dem Schlafen zusammen mit einer Mahlzeit bis zu sechs Tabletten der Studienmedikation einnahmen (siehe Abbildung 1 und Abbildung 2).</p>  <p>Abbildung 1: Phase III Studiendesign der Studien 304 und 305 (OLE=open-label-extension Phase)</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 <p>The diagram illustrates the Phase III study design for Study 306. It is divided into three main sections: 'Vor Randomisierung' (6 weeks), 'Doppelblinde Phase' (26 weeks), and 'Follow-up oder OLE' (4 weeks). The 'Doppelblinde Phase' is further divided into a '6wöchige Titrationsphase' and a '13wöchige Erhaltungsphase'. The study starts at 'Visite 1' (Einschluss) and ends at 'Visite 9' (Follow-up). The treatment groups are: 8 mg/Tag, 4 mg/Tag, 2 mg/Tag, and Placebo. The 8 mg/Tag group starts at 2 mg at week 2, increases to 4 mg at week 3, and to 8 mg at week 4. The 4 mg/Tag group starts at 2 mg at week 2 and increases to 4 mg at week 3. The 2 mg/Tag and Placebo groups remain constant at 2 mg and 0 mg, respectively, from week 2 onwards. A vertical bar labeled 'Studie 306' is positioned at the end of the timeline.</p> <p>Abbildung 2: Phase III Studiendesign der Studie 306 (OLE=open-label-extension Phase)</p> <p>Patienten, die frühzeitig aus der Doppelblind-Phase ausgeschlossen wurden oder die diese beendet hatten, nicht aber an der offenen Anschlussstudie teilnahmen, erschienen nach einer 4-wöchigen Nachbeobachtungs-Phase zu einem abschließenden Untersuchungstermin.</p> <p>Insgesamt wurden 1.480 Patienten des gepoolten Safety Analysis Set betrachtet, von denen 1.038 mit Perampanel behandelt wurden (Safety Analysis Set</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(SAS): Patienten, die randomisiert wurden und mindestens einmal Studienmedikation erhielten).</p> <p>Primäre Endpunkte zum Wirksamkeitsnachweis waren die Responder-Rate, definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ und die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage unter Therapie im Vergleich zu dem Ausgangswert. Endpunkte zur Messung der Sicherheit waren vor allem die Art, Inzidenz und Schwere von UEs sowie die Häufigkeit von UEs, die zum Studienabbruch führten.</p> <p>Die Analyse der Sicherheitsparameter erfolgte deskriptiv.</p> <p>Die detailliertere Beschreibung der Untersuchungskollektive, die als Datengrundlage für die Analyse der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte dienten sowie die Analyseverfahren sind in Modul 4 des Nutzendossiers zu Perampanel im Abschnitt 4.3.1.2.1. Studiendesign und Studienpopulationen zu finden (19).</p> <p>Zusatznutzen von Perampanel</p> <p>In Bezug auf den patientenrelevanten Effekt einer Verbesserung des Gesundheitszustandes lieferte die post-hoc definierte Subgruppenanalyse Belege für einen erheblichen Zusatznutzen von Perampanel in Form einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Reduktion der Anfallshäufigkeit (bei Anfällen fokalen Ursprungs), die insbesondere auch die Reduktion schwererer Anfallsformen (komplex-fokale und sekundär generalisierte Anfälle) mit einschloss. Das Ausmaß der Anfallsreduktion zeigte sich zudem in einer signifikanten Erhöhung der Responder-Raten (Patienten, bei denen eine Reduktion der Anfälle um mindestens 50% erzielt wurde), wiederum auch im Hinblick auf komplex-fokale und sekundär generalisierte Anfälle als schwerere Anfallsformen.</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Insgesamt konnte der Zusatznutzen von Perampanel bei acht patientenrelevanten Endpunkten zu Anfallshäufigkeit und Anfallsschwere gezeigt werden (Tabelle 1).</p>	

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
<p>Tabelle 1: Ergebnisse der post-hoc Subgruppenanalyse der gepoolten pivotalen Perampanel-Studien für die gepoolten, nachweislich wirksamen Tagesdosierungen (4-12mg), Endpunkte in Bezug auf Verbesserung des Gesundheitszustandes (Wirksamkeit)</p>			
Endpunkte	Perampanel vs. Placebo (Perampanel und Placebo jeweils zusätzlich zur Basistherapie bestehend aus Lamotrigin und 1 oder 2 AEDs)		p-Wert
1	Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage (Doppelblindphase)	HL: -16,30 (95%-KI: -25,30; -7,49)	0,0005
2	Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage (Doppelblindphase)	HL: -22,00 (95%-KI: -31,83; -11,96)	< 0,0001
3	Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage (Doppelblindphase)	HL: -30,63 (95%-KI: -52,65; -8,96)	0,0017
4	Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))	RR=2,18 (95%-KI: 1,36; 3,49)	0,0004
5	75% Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 75\%$ (Erhaltungs-Phase))	RR=5,79 (95%-KI: 1,83; 18,37)	0,0002
6	Prozentualer Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase)	2,3% vs. 0%	0,1786
7	Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))	RR=2,31 (95%-KI: 1,47; 3,63)	< 0,0001
8	Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))	RR=1,80 (95%-KI: 1,14; 2,85)	0,0053
<p>RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall; HL: Hodges-Lehmann Schätzer für mediane Änderung, negative Werte entsprechen einer Verbesserung.</p> <p>Quelle: Dossier Modul 1, Tabelle 1B (20)</p>			
X			

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die post-hoc definierte Subgruppe, auf Basis derer der Vergleich Perampanel vs. Lamotrigin in Zusatztherapie durchgeführt wurde, zeigte signifikante Unterschiede bei Patienten mit einer Anfallsreduktion von $\geq 50\%$ zugunsten von Perampanel in der Mehrzahl der untersuchten Kategorien zwischen den Gruppen auf Basis des validierten Lebensqualitätsfragebogens QOLIE-31-P (siehe Dossier Modul 4a, Tabelle 4-46; (19)).</p> <p>Das Verträglichkeitsprofil von Perampanel als Zusatz zu einer Basistherapie aus Lamotrigin und mindestens einem weiteren Antiepileptikum (AED) entsprach dem für AEDs zu erwartenden Profil mit UEs hauptsächlich zentralnervöser Art und stellte sich insgesamt günstig dar. In der Zusammenschau von unerwünschten Ereignissen (in Gesamt- und Einzelbetrachtung), schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) und UEs, die zum Studienabbruch führten, ergab sich für Perampanel keine maßgebliche Erhöhung der Nebenwirkungslast (Tabelle 2).</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																					
<p>Tabelle 2: Ergebnisse der post-hoc definierten Subgruppenanalyse der gepoolten pivotalen Perampanel-Studien für die gepoolten, nachweislich wirksamen Tagesdosierungen (4-12mg), Endpunkte in Bezug auf Sicherheit und Verträglichkeit</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt</th> <th colspan="2">Perampanel vs. Placebo (Perampanel und Placebo jeweils zusätzlich zur Basistherapie bestehend aus Lamotrigin und 1 oder 2 AEDs)</th> </tr> <tr> <th>RR* (95% KI)</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 Gesamtmortalität</td> <td>0% vs. 0%</td> <td>§</td> </tr> <tr> <td>2 Unerwünschte Ereignisse gesamt</td> <td>1,11 (0,97; 1,27)</td> <td>§</td> </tr> <tr> <td>3 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt</td> <td>1,78 (0,51; 6,17)</td> <td>§</td> </tr> <tr> <td>4 Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten</td> <td>3,55 (1,09; 11,56)</td> <td>§</td> </tr> <tr> <td>5 Hautausschlag</td> <td>1,5% vs. 0%</td> <td>§</td> </tr> <tr> <td>6 Schwindel</td> <td>3,37 (1,81; 6,28)</td> <td>§</td> </tr> <tr> <td>7 Schläfrigkeit</td> <td>2,89 (1,26; 6,63)</td> <td>§</td> </tr> <tr> <td>8 Ataxie</td> <td>4,6% vs. 0%</td> <td>§</td> </tr> <tr> <td>9 Übelkeit</td> <td>0,95 (0,40; 2,27)</td> <td>§</td> </tr> <tr> <td>10 Erbrechen</td> <td>1,33 (0,44; 4,04)</td> <td>§</td> </tr> <tr> <td>11 Kopfschmerzen</td> <td>1,22 (0,65; 2,28)</td> <td>§</td> </tr> <tr> <td>12 Diplopie</td> <td>1,78 (0,20; 15,72)</td> <td>§</td> </tr> <tr> <td>13 Verschwommensehen</td> <td>3,9% vs. 0%</td> <td>§</td> </tr> <tr> <td>14 Stürze</td> <td>1,04 (0,41; 2,63)</td> <td>§</td> </tr> <tr> <td>15 Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten</td> <td>0,44 (0,03; 7,04)</td> <td>§</td> </tr> <tr> <td>16 Aggression</td> <td>0,89 (0,08; 9,70)</td> <td>§</td> </tr> </tbody> </table> <p>RR: Relatives Risiko; *: wenn RR nicht berechenbar, Angabe relativer Häufigkeiten; KI: Konfidenzintervall; § keine Berechnung des p-Wertes aufgrund der Problematik des multiplen Testens (family-wise error rate (FWER))</p> <p>Quelle: Dossier Modul 1, Tabelle 1B (20)</p> <p>Auch der indirekte Vergleich betrachtete die Subgruppe der Patienten, die innerhalb der gepoolten, pivotalen Zulassungsstudien 304, 305 und 306 eine wirksame Dosis von Perampanel (4-12 mg) zusätzlich zu einer individuell optimierten Basistherapie aus Lamotrigin und mindestens einem weiteren AED erhalten hatten. Als Vergleichsgruppe dienten hier jedoch Patienten, die im Rahmen der Studie P42-05 (Studie der Evidenzklasse Ib) der Behandlung mit Lamotrigin in einer Dosierung von 300 mg zusätzlich zur Basismedikation mit mindestens einem AED zugewiesen worden waren. Der adjustierte, indirekte Vergleich erfolgte über Placebo als Brückenkomparator. Die Aussage der post-</p>	Endpunkt	Perampanel vs. Placebo (Perampanel und Placebo jeweils zusätzlich zur Basistherapie bestehend aus Lamotrigin und 1 oder 2 AEDs)		RR* (95% KI)	p-Wert	1 Gesamtmortalität	0% vs. 0%	§	2 Unerwünschte Ereignisse gesamt	1,11 (0,97; 1,27)	§	3 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt	1,78 (0,51; 6,17)	§	4 Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	3,55 (1,09; 11,56)	§	5 Hautausschlag	1,5% vs. 0%	§	6 Schwindel	3,37 (1,81; 6,28)	§	7 Schläfrigkeit	2,89 (1,26; 6,63)	§	8 Ataxie	4,6% vs. 0%	§	9 Übelkeit	0,95 (0,40; 2,27)	§	10 Erbrechen	1,33 (0,44; 4,04)	§	11 Kopfschmerzen	1,22 (0,65; 2,28)	§	12 Diplopie	1,78 (0,20; 15,72)	§	13 Verschwommensehen	3,9% vs. 0%	§	14 Stürze	1,04 (0,41; 2,63)	§	15 Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten	0,44 (0,03; 7,04)	§	16 Aggression	0,89 (0,08; 9,70)	§	
Endpunkt		Perampanel vs. Placebo (Perampanel und Placebo jeweils zusätzlich zur Basistherapie bestehend aus Lamotrigin und 1 oder 2 AEDs)																																																				
	RR* (95% KI)	p-Wert																																																				
1 Gesamtmortalität	0% vs. 0%	§																																																				
2 Unerwünschte Ereignisse gesamt	1,11 (0,97; 1,27)	§																																																				
3 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt	1,78 (0,51; 6,17)	§																																																				
4 Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	3,55 (1,09; 11,56)	§																																																				
5 Hautausschlag	1,5% vs. 0%	§																																																				
6 Schwindel	3,37 (1,81; 6,28)	§																																																				
7 Schläfrigkeit	2,89 (1,26; 6,63)	§																																																				
8 Ataxie	4,6% vs. 0%	§																																																				
9 Übelkeit	0,95 (0,40; 2,27)	§																																																				
10 Erbrechen	1,33 (0,44; 4,04)	§																																																				
11 Kopfschmerzen	1,22 (0,65; 2,28)	§																																																				
12 Diplopie	1,78 (0,20; 15,72)	§																																																				
13 Verschwommensehen	3,9% vs. 0%	§																																																				
14 Stürze	1,04 (0,41; 2,63)	§																																																				
15 Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten	0,44 (0,03; 7,04)	§																																																				
16 Aggression	0,89 (0,08; 9,70)	§																																																				

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
<p>hoc definierten Subgruppenanalyse im Hinblick auf die durch Zugabe von Perampanel erzielte Erhöhung der Responder-Rate konnte durch den indirekten Ansatz unterstützt werden (Tabelle 3).</p> <p>Tabelle 3: Adjustierter indirekter Vergleich der gepoolten pivotalen Perampanel- Studien (gepoolte, nachweislich wirksame Tagesdosierungen (4-12mg)) mit Studie P42-05 (Lamotrigindosis 300 mg)</p> <table border="1" data-bbox="152 547 1079 805"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">Endpunkt</th> <th colspan="2">Perampanel vs. Lamotrigin</th> </tr> <tr> <th>RR (95% KI)</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))</td> <td>1,95 (0,83; 4,56)</td> <td>n.a.</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) - heterogenitätskorrigiert anhand der Placeborate -</td> <td>1,61 (0,69; 3,76)</td> <td>n.a.</td> </tr> </tbody> </table> <p>RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht angewendet Quelle: Dossier Modul 1, Tabelle 1C (20)</p> <p>Auch ließ sich durch eine, allerdings rein deskriptive, Gegenüberstellung der auch in Studie P42-05 berichteten UEs zeigen, dass diese im Rahmen der Zulassungsstudien mit Perampanel - teils deutlich - seltener aufgetreten waren (mit Ausnahme von Schwindel, der etwa gleich häufig auftrat) (siehe Modul 4a, Abschnitt 4.3.2.1.3.1) (19).</p> <p>Fazit:</p> <p>In der Summe lieferten die Ergebnisse der post-hoc Subgruppenanalyse Belege für einen erheblichen Zusatznutzen von Perampanel in der Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten im Alter von 12 Jahren und darüber. Dem Zusatznutzen in Form einer Verbesserung des Gesundheitszustandes durch deutliche Reduktion von Anfallshäufigkeit- insbesondere auch der schwereren Anfälle (komplex-fokale Anfälle und sekundär generalisierte Anfälle) - sowie einer Verbesserung verschiedener</p>		Endpunkt	Perampanel vs. Lamotrigin		RR (95% KI)	p-Wert	1	Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))	1,95 (0,83; 4,56)	n.a.	2	Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) - heterogenitätskorrigiert anhand der Placeborate -	1,61 (0,69; 3,76)	n.a.	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Perampanel wie folgt bewertet:</p> <p>Der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer schließt sich der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA an, jedoch mit der Einschränkung, dass Topiramat als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Ableitung des</p>
			Endpunkt	Perampanel vs. Lamotrigin											
	RR (95% KI)	p-Wert													
1	Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))	1,95 (0,83; 4,56)	n.a.												
2	Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) - heterogenitätskorrigiert anhand der Placeborate -	1,61 (0,69; 3,76)	n.a.												

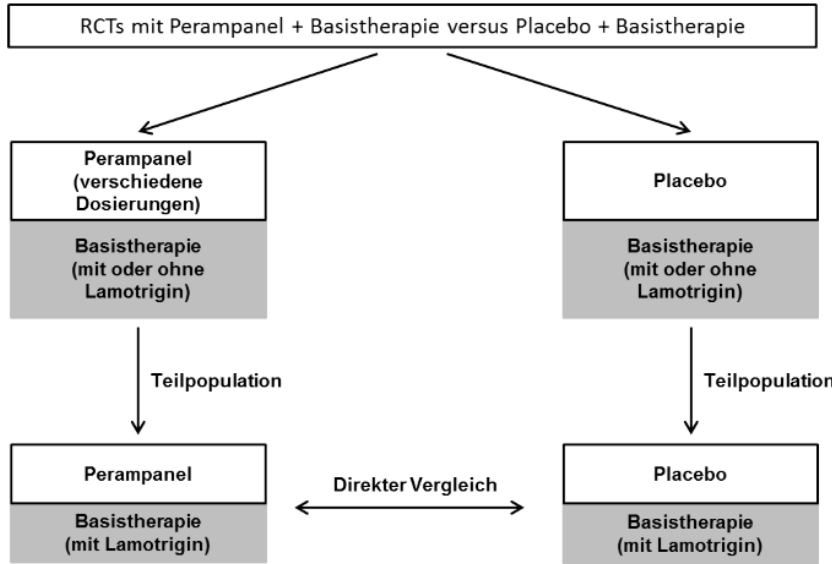
Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Lebensqualitätsaspekte bei Respondern standen keine maßgeblichen Einbußen im Bereich der Verträglichkeit gegenüber. Diese Aussagen ließen sich durch den indirekten Vergleichsansatz soweit zutreffend stützen.</p> <p><u>Methodische Ansätze zum Nachweis des Zusatznutzens und zusätzliche Auswertungen</u></p> <p>1. Lamotrigin als Zusatztherapie</p> <p><u>Vorbemerkung:</u></p> <p>Der Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren kann über verschiedene methodische Ansätze geführt werden. Eisai hat sich bei der Erstellung des Dossiers auf einen Ansatz zur Nachweisführung konzentriert, der bereits bei der Zusatznutzenbewertung von Zusatztherapien bei anderen chronischen Erkrankungen (Hepatitis C und systemischer Lupus erythematodes (SLE)) angewendet wurde. Der Ansatz folgt dem Verweis auf die Nutzenbewertungsverfahren zu den Präparaten gegen Hepatitis C und dem daraus entwickelten Vorschlag für die Studien zu Perampanel, der im Beratungsgespräch am 08.05.2012 besprochen wurde. Dieser Ansatz ist mit den bisherigen Entscheidungen des G-BA in vergleichbaren Fällen vereinbar. Das gewählte Vorgehen stellt eine von mehreren Möglichkeiten dar, den Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel unter Verwendung der patientenindividuellen Daten der drei pivotalen Zulassungsstudien von Perampanel zu erbringen.</p> <p>Grundsätzlich steht Eisai dem vom IQWiG vorgeschlagenen Ansatz offen gegenüber und sieht aufgrund der unterschiedlichen Ausrichtung des IQWiG Ansatzes eine zusätzliche Möglichkeit, die im Dossier dargestellten Ergebnisse um eine Perspektive zu erweitern, um den Zusatznutzen von Perampanel zu bestätigen.</p>	<p>Zusatznutzens von Perampanel nicht betrachtet wird. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, weil die Zweckmäßigkeit von Topiramat als Vergleichstherapie gegeben ist, wenn es als Zusatztherapie zu einer Lamotrigin-haltigen Basistherapie verabreicht wird, sofern auch Perampanel als Zusatztherapie zu einer Lamotrigin-haltigen Basistherapie gegeben wird.</p> <p>Die Bewertung erfolgte somit ohne Einschränkung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Festlegung des G-BA.</p> <p>Da aufgrund der oben genannten Gründen weder der direkte Vergleich noch der indirekte Vergleich valide Ergebnisse für die Nutzenbewertung von Perampanel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie liefern können, ist der Zusatznutzen von Perampanel nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Weiteren soll zunächst eine Betrachtung der beiden Vorgehensweisen, inklusive einer kurzen Darstellung der Unterschiede, erfolgen.</p> <p><u>Eisai Ansatz: Zusatztherapie bei chronischen Erkrankungen</u></p> <p>Der von Eisai im Dossier angewendete Ansatz ist als Nachweis des Zusatznutzens bei chronischen Erkrankungen geeignet und in früheren Bewertungen so angewandt worden. Er berücksichtigt, dass Patienten mit einer chronischen Erkrankung zu einem späten Zeitpunkt der Therapiekaskade zwar mit einer wirksamen Basistherapie behandelt werden, diese aber nicht immer ausreichend ist, um die indikationsspezifischen Symptome befriedigend zu kontrollieren. Übertragen auf die Epilepsie bedeutet das, dass manche Patienten nur bis zu einem gewissen Grad eine Reduktion der Anfallshäufigkeit mit einer Basistherapie erreichen können, eine weitere Reduktion der Anfälle bei akzeptablem Nebenwirkungsprofil aber nur durch die Gabe eines weiteren AED in Zusatztherapie möglich ist.</p> <p>Wie vom IQWiG in Abbildung 2 der Dossierbewertung dargestellt, basiert der Nachweis, den Eisai im Dossier dargelegt hat, auf einer Betrachtung von Perampanel als Zusatztherapie zu einer lamotriginhaltigen Basistherapie gegenüber einer lamotriginhaltigen Basistherapie in Kombination (d.h. Lamotrigin als Zusatztherapie) mit Placebo (siehe Abbildung 3).</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 <p>RCTs mit Perampanel + Basistherapie versus Placebo + Basistherapie</p> <p>Perampanel (verschiedene Dosierungen) Basistherapie (mit oder ohne Lamotrigin)</p> <p>Placebo Basistherapie (mit oder ohne Lamotrigin)</p> <p>Teilpopulation</p> <p>Direkter Vergleich</p> <p>Perampanel Basistherapie (mit Lamotrigin)</p> <p>Placebo Basistherapie (mit Lamotrigin)</p> <p>Abbildung 2: Vorgehen des pU für direkten Vergleich Perampanel vs. Lamotrigin</p> <p>Abbildung 3: Schematische Darstellung des Nachweises des Zusatznutzens für Perampanel als Zusatztherapie. (Quelle: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (1), Abbildung 2)</p> <p>Der Nachweis wird somit vergleichbar zum Vorgehen bei anderen chronischen Erkrankungen erbracht. Insbesondere sind hier die Bewertungen des Zusatznutzens aus den Nutzenbewertungen für Boceprevir (21), Telaprevir (22) und Belimumab (23) zu den Zusatztherapien für die chronischen Erkrankungen Hepatitis C (Boceprevir und Telaprevir) und systemischer Lupus erythemato-</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>des (Belimumab) zu nennen.</p> <p>Im Falle von Boceprevir und Telaprevir zur Behandlung der Hepatitis C wurde als ZVT die Kombination von Peginterferon alfa und Ribavirin verwendet.</p> <div data-bbox="152 507 1086 901" style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <p style="text-align: center;">Zu bewertender Wirkstoff: Telaprevir ZVT: Peginterferon alfa und Ribavirin</p> </div> <p>Abbildung 4: Schematische Darstellung des Nachweises des Zusatznutzens für Telaprevir als Zusatztherapie</p> <p>Die Kombination der beiden Wirkstoffe befindet sich sowohl im Verumarm der vom Hersteller vorgelegten Studien als auch in den jeweiligen Kontrollarmen (teilweise plus Placebo). Der Vergleich wurde also mit identischen Basistherapien in den Verum- und Kontrollarmen geführt. Somit beruht der Zusatznutzen auf dem therapeutischen Zusatzeffekt von Telaprevir zu der Kombination von Peginterferon alfa und Ribavirin. Selbiges gilt auch für Boceprevir.</p> <p>Ein wesentlicher Unterschied zwischen Perampanel und Telaprevir bzw. Boceprevir ist, dass bei den Studien zu Telaprevir und Boceprevir teilweise kein Placebo gegeben wurde. Da aber Placebo als Scheinmedikament bei den meisten Studiendesigns notwendig ist, um die Verblindung der Patienten und Be-</p>	<p>Die genannten Argumente zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>handler aufrecht zu erhalten, spricht dies in keiner Weise gegen eine grundsätzliche Vergleichbarkeit bei der Nachweisführung des Zusatznutzens.</p> <p>Im Falle von Belimumab war die optimierte Standardtherapie die ZVT. Diese besteht aus verschiedenen patientenindividuell bestimmten Kombinationen der Wirkstoffe Chloroquin/Hydrochloroquin, Glukokortikoide und Azathioprin sowie mit NSAIDs, zur symptomatischen Behandlung von Schmerzen. Bei Belimumab wurden zum Nachweis des Zusatznutzens wiederum placebokontrollierte Studien genutzt (siehe Abbildung 5).</p> <p>Der G-BA hat auch dieses Vorgehen zum Nachweis des Zusatznutzens voll akzeptiert. In den Tragenden Gründen zum Beschluss zu Belimumab heißt es in Absatz 4 auf Seite 5 (23): „Der G-BA sieht die optimierte Standardtherapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie als die Anwendung der in Deutschland zur Behandlung des SLE zugelassenen Wirkstoffe unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen und des jeweiligen Zulassungsstatus an, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte Therapie verfolgt. Die in den Zulassungsstudien BLISS-52 und BLISS-76 in der Kontrollgruppe verwendete Standardtherapie bildet diese Vorgabe nach Auffassung des G-BA hinreichend ab.“</p>	

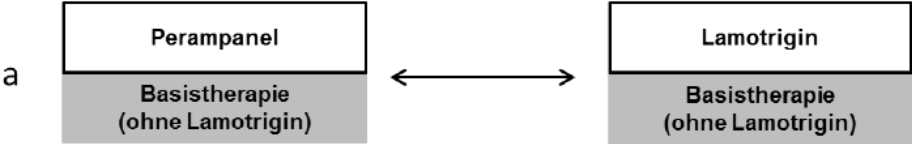
Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<div data-bbox="152 395 1093 753"><p style="text-align: center;">Zu bewertender Wirkstoff: Belimumab ZVT: optimierte Standardtherapie</p><pre>graph TD; A["Zu bewertender Wirkstoff: Belimumab ZVT: optimierte Standardtherapie"] --> B["Belimumab Optimierte Standardtherapie"]; A --> C["Plazebo Optimierte Standardtherapie"]; B <--> Nachweis des Zusatznutzens C;</pre></div> <p>Abbildung 5: Schematische Darstellung des Nachweises des Zusatznutzens für Belimumab als Zusatztherapie</p> <p>Diese Sichtweise entspricht der von Eisai gewählten bei Perampanel in Zusatztherapie zur Behandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung: Perampanel wird im Therapiealltag als Zusatztherapie zu einer bestmöglichen, patientenindividuell optimierten Therapie gegeben, die allein keine ausreichende Wirksamkeit erzielt. Dieses Szenario wird durch die Patientenpopulationen der drei pivotalen Zulassungsstudien wiedergespiegelt. Dementsprechend wird Perampanel als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren zu einer optimierten, aber nicht ausreichenden Basistherapie hinzugegeben, was vergleichbar zu Belimumab als Zusatztherapie zu einer optimierten Standardtherapie zur Behandlung von systemischem Lupus erythematodes ist.</p> <p>Der wesentliche Unterschied der Bewertungsfälle Perampanel und Belimumab ist, dass das Kriterium der Wirtschaftlichkeit zur Konkretisierung der ZVT bei Belimumab nicht zum Tragen kam und somit nicht eine spezifische Kombination der zur Behandlung des systemischen Lupus erythematodes verfügbaren</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wirkstoffe besondere Bedeutung erlangt.</p> <p>Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass bei der Bewertung des Zusatznutzens von Zusatztherapien bei chronischen Erkrankungen der Nachweis über den therapeutischen Zusatzeffekt des zu bewertenden Wirkstoffes gegenüber der ZVT geführt werden kann.</p> <p>In Anlehnung an die Vorgehen der zuvor genannten Beispiele hat Eisai im Sinne der Zusatznutzenbewertung für Zusatztherapien bei chronischen Erkrankungen die ZVT Lamotrigin als relevanten Teil der Basistherapie verstanden und daher analog den Bewertungen zu Boceprevir und Telaprevir ausgewertet.</p> <p>Diese Vorgehensweise bei der Nachweisführung ist anhand der Daten, die Eisai zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Perampanel basierend auf den drei pivotalen Zulassungsstudien erhoben hat, in methodisch einwandfreier Weise durchführbar. Zu diesem Zwecke musste lediglich die Basistherapie, welche zur Nachweisführung gegenüber einer nicht weiter konkretisierten ZVT geeignet wäre (dies wäre identisch zum Vorgehen bei Belimumab), auf Lamotrigin als den wesentlichen Bestandteil der Basistherapie hin stratifiziert werden. Durch dieses Vorgehen wird eine vergleichbare Situation wie bei Telaprevir bzw. Boceprevir geschaffen, wie sie im Beratungsgespräch am 08. Mai 2012 seitens der Geschäftsstelle erläutert wurde. (Anm.: Mittels dieser Population, im Dossier als Lamotrigin-Subpopulation bezeichnet, wurde der Zusatznutzen anhand des therapeutischen Zusatzeffektes von Perampanel erbracht.)</p> <p><u>IQWiG Ansatz: Akute Erkrankungen und chronische Erkrankungen im frühen Stadium</u></p> <p>Die vom IQWiG verwendete Interpretation der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht aus Sicht von Eisai hingegen dem Vorgehen bei akuten Er-</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>krankungen sowie chronischen Erkrankungen im frühen Stadium. Hier wird davon ausgegangen, dass die Wahl für das eine oder das andere in dieser Situation adäquate Medikament getroffen werden kann. Im folgenden Diagramm wurde die Situation für den Vergleich von Perampanel gegen Lamotrigin vom IQWiG graphisch dargestellt.</p>  <p>Abbildung 6: Schematische Darstellung des von IQWiG geforderten Idealvergleichs</p> <p>(Quelle: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (1)).</p> <p>Die optimale Datenbasis wäre ein Head-to-Head Vergleich von Perampanel gegen Lamotrigin in einem RCT. Dass diese Studien im Falle von Perampanel in Zusatztherapie nur schwer zu realisieren sind, wurde vom G-BA selbst während des Beratungsgesprächs anerkannt (siehe Niederschrift zur Beratung, Seite 6 letzter Absatz (24)): „Die Geschäftsstelle bestätigt, dass die ideale Studie der Vergleich der Basistherapie aus nur einem AE plus Perampanel vs. dieselbe Basistherapie plus Lamotrigin wäre. Die skizzierte Studie sei jedoch nur schwer zu realisieren.“</p> <p>Eisai schließt sich der Beurteilung des G-BA an, dass solche direkten Studien bei Patienten, die schon mehrere Therapieversuche ohne ausreichenden Erfolg erfahren haben, äußerst schwierig zu rekrutieren wären. Man müsste zum einen sicherstellen, dass die Patienten therapienaiv für Lamotrigin sind, was sich angesichts der bevorzugten Empfehlung von Lamotrigin als Monotherapie bei neu diagnostizierten Patienten mit einer fokalen Epilepsie (3) als sehr schwierig</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>darstellen würde. Zum anderen werden refraktäre Patienten hochindividualisiert und mit dem behandelnden Arzt gut vertrauten, oft langjährig bekannten Therapieoptionen behandelt, bevor der Einschluss in eine klinische Studie mit einem noch nicht zugelassenen, neuen Präparat in Erwägung gezogen wird.</p> <p>Die vorhandenen Daten aus den drei pivotalen Zulassungsstudien können jedoch durch post-hoc Analysen der vorliegenden RCTs in einer Weise aufbereitet werden, dass durch die Selektion geeigneter Patienten ein Head-to-Head Vergleich simuliert werden kann. Dabei werden Patienten, die Perampanel zu einer Basistherapie ohne Lamotrigin erhalten haben (n= 527) Patienten aus der Kontrollgruppe mit einer Basistherapie, die Lamotrigin in einer Kombinationstherapie enthielt (n= 109), einander gegenüber gestellt. Folgende Einschränkungen müssen berücksichtigt werden:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Die relevanten Daten der drei vorliegenden RCTs können nicht in Gänze verwendet werden, d.h. die Patienten der Perampanel-Gruppe müssen in dieser post-hoc Analyse um diejenigen Patienten reduziert werden, die Lamotrigin als Bestandteil der Basistherapie erhalten haben. Die Placebo-Gruppe dagegen muss diejenigen Patienten enthalten, die Lamotrigin als Basistherapie bekamen. Durch diese Selektion wird bewusst eine Einschränkung der Evidenzgüte in Kauf genommen, da die Randomisierung der RCTs aufgehoben wird.2. Der Analysezeitraum muss auf die Erhaltungs-Phase beschränkt werden. Eine Auswertung der Titrationsphase von Perampanel ist nicht zielführend, da Lamotrigin nicht titriert werden musste, da diese Medikation schon zu Baseline in stabiler Dosierung vorlag. Somit kann für einen korrekten Vergleich nur die Erhaltungs-Phase herangezogen werden.	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die post-hoc Analysen dieser Teilpopulationen entsprechen Kohortenstudien hohen Niveaus, die in die RCTs eingebettet sind. Die Güte der Kohortenstudien kann als hoch angesehen werden, da die zugrundeliegenden pivotalen Zulassungsstudien wie im Dossier dargelegt der Evidenzklasse Ib entsprechen. Durch die gepoolte Analyse der drei Studien ergibt sich außerdem eine weitere Anhebung der Evidenz.</p> <p>Trotz der oben angeführten Einschränkungen, die bei der Evidenzgüte der Analyse gemacht werden müssen, entspricht diese post-hoc Analyse - in Abwesenheit einer Head-to-Head Studie - am ehesten der Anforderung des IQWiG nach einem Vergleich von Perampanel ohne Lamotrigin in der Basistherapie gegen Lamotrigin.</p> <p>Um zu prüfen, ob durch die Aufhebung der Randomisierung das Verzerrungspotential als hoch eingestuft werden muss, wurden die relevanten Baseline Charakteristika der post-hoc Kohortenpopulationen einander gegenübergestellt.</p>	<p>Begründung, warum die post-hoc Analysen von Teilpopulationen nicht geeignet sind: s.o.</p>

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Tabelle 4: Gegenüberstellung der Baseline Charakteristika der post-hoc Kohortenpopulation			
Baseline Charakteristika	Statistik	Placebo plus Basistherapie mit Lamotrigin in Kombination	Perampanel (gepoolte Tagesdosierungen von 4-12mg) plus Basistherapie ohne Lamotrigin
Alter	Mittelwert (SD) Median p-Wert*	36,88 (13,618) 36,00	35,46 (14,082) 35,00 0,335
Geschlecht	Anteil weiblich p-Wert*	52,3%	50,1% 0,676
Anfallshäufigkeit zu Baseline pro 28 Tage	Mittelwert (SD) Median p-Wert*	22,30 (36,003) 10,05	42,59 (210,961) 11,61 0,128
Rate anfallsfreier Tage zu Baseline pro 28 Tage	Mittelwert (SD) Median p-Wert*	18,30 (6,672) 20,49	16,81 (7,726) 19,80 0,061
AEDs zu Baseline	Anteil 1 AED Anteil 2 AEDs Anteil 3 AEDs p-Wert*	0% 45,9% 54,1%	16,7% 51,8% 31,5% <0,001
SD = Standardabweichung; AED=Antiepileptikum; AEDs=Antiepileptika *gegenüber Placebo Quelle: SAS Output (25): Tabelle 127			
<p>Die Untersuchung auf Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in der vorliegenden post-hoc Analyse deutet nicht auf einen Selektionsbias hin, da sich die bekannten Baseline-Charakteristika nicht maßgeblich unterscheiden und bis auf eine Ausnahme keine statistisch signifikanten Unterschiede entdeckt wurden. Die einzige relevante Kategorie ist die Anzahl der AEDs zu Baseline. Dieses Charakteristikum ist jedoch kein Selektionsbias, da das Design der post-hoc Kohortenanalyse dieses Ungleichgewicht zwischen den Armen der Kohortenstudie vorgibt. Patienten konnten in die Perampanel-Gruppe eingeschlossen werden, wenn sie ein AED zu Baseline bekamen (solange dies nicht Lamotrigin ist). Patienten in der Lamotrigin-Gruppe mussten Lamotrigin zusätzlich zu einem AED bekommen, damit die Anforderung der Zusatztherapie für Lamotrigin erfüllt ist. Somit hatten diese Patienten zumindest zwei A-</p>			

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>EDs in Baseline (Lamotrigin und ein weiteres AED). Auch in Summe können unterschiedliche maximale Anzahlen von AEDs auftreten, da Patienten in der Perampanel-Gruppe Perampanel mit bis zu drei AEDs bekommen können, also maximal 4 aktive Wirkstoffe haben. Patienten in der Lamotrigin Gruppe hatten maximal drei aktive Wirkstoffe, von denen einer Lamotrigin sein musste, und Placebo. Die daraus resultierende Verzerrung ist aber ein Teil des Studiendesigns der Kohortenstudie und sollte sich, wenn überhaupt, zu Ungunsten von Perampanel auswirken, da hier mehr aktive Wirkstoffe möglich sind. Um die Auswirkungen des Charakteristikums „AEDs zu Baseline“ besser einordnen zu können, wurde in einem nächsten Schritt eine Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt „Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs“ durchgeführt (siehe SAS Output (25): Tabelle 130a). Dabei wurden die Berechnungen adjustiert für „Region“ und „AEDs zu Baseline“. Die Ergebnisse zeigen, dass die zusätzliche Adjustierung für „AEDs zu Baseline“ zu keinen wesentlichen Unterschieden zu den vorherigen Berechnungen führt. Lediglich für die Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen zeigt sich eine Veränderung hin zur Nicht-Signifikanz. Dies kann allerdings durch Größe der Subgruppe erklärt werden. Alle nicht vom Design der Kohortenstudie direkt betroffenen Charakteristika weisen keine Anzeichen für einen Selektionsbias auf. Dementsprechend kann insgesamt auf ein für Kohortenstudien niedriges Verzerrungspotential geschlossen werden.</p> <p>Ergebnisse der beiden Ansätze Zusammenfassend werden hier die Ergebnisse für die gepoolten Tagesdosierungen 4-12mg Perampanel aus den gepoolten Studien 304 / 305 / 306 tabellarisch für beide Ansätze (Eisai Ansatz und IQWiG Ansatz) aufgeführt.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																												
Tabelle 5: Ergebnisse von Perampanel in den gepoolten Tagesdosierungen von 4-12mg im Vergleich zu Lamotrigin (plus Placebo) (gepoolte Studien 304, 305, 306)																																													
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>Statistik</th> <th>EISAI Ansatz[#]</th> <th>IQWiG Ansatz *</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs</td> <td>RR [95% KI] p-Wert</td> <td>2,18 [1,36; 3,49] 0,0004</td> <td>2,30 [1,46; 3,61] <0,0001</td> </tr> <tr> <td>Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen</td> <td>RR [95% KI] p-Wert</td> <td>2,31 [1,47; 3,63] <0,0001</td> <td>2,25 [1,46; 3,47] <0,0001</td> </tr> <tr> <td>Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen</td> <td>RR [95% KI] p-Wert</td> <td>1,80 [1,14; 2,85] 0,0053</td> <td>1,53 [0,99; 2,37] 0,0784</td> </tr> <tr> <td>75%-Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs</td> <td>RR [95% KI] p-Wert</td> <td>5,79 [1,83; 18,37] 0,0002</td> <td>6,55 [2,11; 20,29] 0,0002</td> </tr> <tr> <td>Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage</td> <td>HL [95% KI] p-Wert</td> <td>-16,30 [-25,3; -7,5] 0,0005</td> <td>-14,40 [-23,6; -5,4] 0,002</td> </tr> <tr> <td>Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage</td> <td>HL [95% KI] p-Wert</td> <td>-22,00 [-31,83; -12,0] <0,0001</td> <td>-17,64 [-27,4; -7,9] <0,001</td> </tr> <tr> <td>Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage</td> <td>HL [95% KI] p-Wert</td> <td>-30,63 [-52,7; -9,0] 0,0017</td> <td>-20,31 [-43,3; -0,2] 0,015</td> </tr> <tr> <td>Unerwünschte Ereignisse gesamt</td> <td>RR [95% KI]</td> <td>1,11 [0,97; 1,27]</td> <td>1,14 [1,00; 1,30]</td> </tr> <tr> <td>Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse gesamt</td> <td>RR [95% KI]</td> <td>1,78 [0,51; 6,17]</td> <td>2,90 [0,70; 12,0]</td> </tr> <tr> <td>Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, gesamt</td> <td>RR [95% KI]</td> <td>3,55 [1,09; 11,56]</td> <td>4,7% vs. 0%[§]</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Statistik	EISAI Ansatz [#]	IQWiG Ansatz *	Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs	RR [95% KI] p-Wert	2,18 [1,36; 3,49] 0,0004	2,30 [1,46; 3,61] <0,0001	Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen	RR [95% KI] p-Wert	2,31 [1,47; 3,63] <0,0001	2,25 [1,46; 3,47] <0,0001	Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen	RR [95% KI] p-Wert	1,80 [1,14; 2,85] 0,0053	1,53 [0,99; 2,37] 0,0784	75%-Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs	RR [95% KI] p-Wert	5,79 [1,83; 18,37] 0,0002	6,55 [2,11; 20,29] 0,0002	Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage	HL [95% KI] p-Wert	-16,30 [-25,3; -7,5] 0,0005	-14,40 [-23,6; -5,4] 0,002	Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage	HL [95% KI] p-Wert	-22,00 [-31,83; -12,0] <0,0001	-17,64 [-27,4; -7,9] <0,001	Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage	HL [95% KI] p-Wert	-30,63 [-52,7; -9,0] 0,0017	-20,31 [-43,3; -0,2] 0,015	Unerwünschte Ereignisse gesamt	RR [95% KI]	1,11 [0,97; 1,27]	1,14 [1,00; 1,30]	Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse gesamt	RR [95% KI]	1,78 [0,51; 6,17]	2,90 [0,70; 12,0]	Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, gesamt	RR [95% KI]	3,55 [1,09; 11,56]	4,7% vs. 0% [§]	<p>RR = Relatives Risiko; KI = Konfidenzintervall; HL = Hodges-Lehman Schätzer für mediane Änderung, negative Werte entsprechen einer Verbesserung p-Werte wurden anhand des Fisher's Exakten Tests berechnet, Konfidenzintervalle basieren auf Cochran-Mantel-Haenszel Test [#]Perampanel (4-12mg) als Zusatztherapie zu einer lamotriginhaltigen Basistherapie gegenüber Lamotrigin (plus Placebo) zu einer Basistherapie aus mindestens einem AED (gepoolte Studien 304, 305, 306). Die Auswertung berücksichtigt für die „Mediane und mittlere Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen“ die Doppelblind-Phase. [*]Perampanel als Zusatztherapie zu einer nicht lamotriginhaltigen Basistherapie gegenüber Lamotrigin (plus Placebo) zu einer Basistherapie aus mindestens einem AED (gepoolte Studien 304, 305, 306; gepoolte nachweislich wirksame Dosierungen von Perampanel). Die Auswertung berücksichtigt für die „Mediane und mittlere Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen“ die Erhaltungs-Phase. [§]Nullwerte in der Vergleichsgruppe führten zu einer Nichtberechnung der RRs und 95%-KIs.</p>
Endpunkt	Statistik	EISAI Ansatz [#]	IQWiG Ansatz *																																										
Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs	RR [95% KI] p-Wert	2,18 [1,36; 3,49] 0,0004	2,30 [1,46; 3,61] <0,0001																																										
Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen	RR [95% KI] p-Wert	2,31 [1,47; 3,63] <0,0001	2,25 [1,46; 3,47] <0,0001																																										
Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen	RR [95% KI] p-Wert	1,80 [1,14; 2,85] 0,0053	1,53 [0,99; 2,37] 0,0784																																										
75%-Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs	RR [95% KI] p-Wert	5,79 [1,83; 18,37] 0,0002	6,55 [2,11; 20,29] 0,0002																																										
Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage	HL [95% KI] p-Wert	-16,30 [-25,3; -7,5] 0,0005	-14,40 [-23,6; -5,4] 0,002																																										
Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage	HL [95% KI] p-Wert	-22,00 [-31,83; -12,0] <0,0001	-17,64 [-27,4; -7,9] <0,001																																										
Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage	HL [95% KI] p-Wert	-30,63 [-52,7; -9,0] 0,0017	-20,31 [-43,3; -0,2] 0,015																																										
Unerwünschte Ereignisse gesamt	RR [95% KI]	1,11 [0,97; 1,27]	1,14 [1,00; 1,30]																																										
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse gesamt	RR [95% KI]	1,78 [0,51; 6,17]	2,90 [0,70; 12,0]																																										
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, gesamt	RR [95% KI]	3,55 [1,09; 11,56]	4,7% vs. 0% [§]																																										
Quelle: SAS Output (25): Tabelle 128, Seite 2,4 und 6; Tabelle 129, Seite 2; Tabelle 118, Seite 8, 10 und 12; Tabelle 120, Seite 1																																													

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wie in Spalte „Eisai Ansatz“ exemplarisch für die gepoolten Tagesdosierungen 4-12mg Perampanel anhand der gepoolten Zulassungsstudien 304 / 305 / 306 dargestellt, konnte über die post-hoc Analyse der Lamotrigin-Subpopulation eine deutliche Erhöhung der Responder-Rate, auch für schwerere Anfallsformen, und der medianen und mittleren prozentualen Änderung der Gesamthäufigkeit der Anfälle dargestellt werden. Die Zusammenschau von UEs, SUEs und UEs, die zum Studienabbruch führten, sowie einzelne betrachtete UEs ergibt, dass Perampanel als Zusatztherapie die Nebenwirkungslast gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht maßgeblich erhöht und als sehr verträglich angesehen werden kann.</p> <p>Die Ergebnisse des IQWiG Ansatzes stellen sich wie folgt dar: In den gepoolten Tagesdosierungen 4-12mg Perampanel anhand der gepoolten Zulassungsstudien 304 / 305 / 306, dargestellt über die post-hoc Analyse der Patienten, die Perampanel zu einer nicht Lamotrigin enthaltenden Basistherapie erhielten, gegenüber Patienten, die Lamotrigin als Teil der Basistherapie erhielten, konnte eine deutliche Erhöhung der Responder-Rate, ebenfalls für schwerere Anfallsformen, sowie der medianen und mittleren prozentualen Änderung der Gesamthäufigkeit der Anfälle dargestellt werden. Auch hier ergibt die Zusammenschau von UEs, SUEs und UEs, die zum Studienabbruch führten, dass Perampanel als Zusatztherapie die Nebenwirkungslast gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht maßgeblich erhöht und als verträglich angesehen werden kann. Hinsichtlich der UEs, die zum Studienabbruch in der Maintenance-Phase geführt haben, sind folgende Aspekte zu berücksichtigen: Es zeigt sich eine Dosisabhängigkeit des Effekts (4mg: 0%, 8mg: 4,2%, 12 mg: 8,4%), welcher sowohl mit den Ergebnissen der Auswertungen der Gesamtpopulation der gepoolten Studien als auch der Subpopulation gemäß Eisai Ansatz konsistent ist.</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p>Tabelle 6: Anzahl AEDs in der Erhaltungs-Phase</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th>Placebo plus Basistherapie mit Lamotrigin in Kombination</th> <th>Perampanel (gepoolte Tagesdosierungen von 4-12mg) plus Basistherapie ohne Lamotrigin</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">Aktive AEDs in Erhaltungs-Phase</td> <td>Anteil 1 AED</td> <td>0%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Anteil 2 AEDs</td> <td>45,9%</td> <td>16,7%</td> </tr> <tr> <td>Anteil 3 AEDs</td> <td>54,1%</td> <td>51,8%</td> </tr> <tr> <td>Anteil 4 AEDs</td> <td>0%</td> <td>31,5%</td> </tr> </tbody> </table>						Placebo plus Basistherapie mit Lamotrigin in Kombination	Perampanel (gepoolte Tagesdosierungen von 4-12mg) plus Basistherapie ohne Lamotrigin	Aktive AEDs in Erhaltungs-Phase	Anteil 1 AED	0%	0%	Anteil 2 AEDs	45,9%	16,7%	Anteil 3 AEDs	54,1%	51,8%	Anteil 4 AEDs	0%	31,5%
		Placebo plus Basistherapie mit Lamotrigin in Kombination	Perampanel (gepoolte Tagesdosierungen von 4-12mg) plus Basistherapie ohne Lamotrigin																	
Aktive AEDs in Erhaltungs-Phase	Anteil 1 AED	0%	0%																	
	Anteil 2 AEDs	45,9%	16,7%																	
	Anteil 3 AEDs	54,1%	51,8%																	
	Anteil 4 AEDs	0%	31,5%																	
<p>Mehrere Faktoren können alleine oder in Kombination für die Erhöhung der Häufigkeiten der UEs, die zum Studienabbruch führen, infrage kommen. Zum einen die unterschiedliche absolute Anzahl an aktiven AEDs in der Erhaltungs-Phase zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 6): Durch das Design der zugrunde liegenden RCTs können in dem Perampanelarm der Kohortenstudie maximal 4 AEDs gleichzeitig, hingegen in der Vergleichsgruppe maximal 3 AEDs plus Placebo vorliegen. Es erscheint plausibel, dass in erstgenannter Gruppe individuelle Tolerabilitätsgrenzen dabei leichter überschritten werden. Zum anderen muss bedacht werden, dass die beobachteten Werte das Resultat rascher Titration auf hohe Dosierungen im Rahmen der Studiensituation darstellen, welches sich auch auf die Maintenance-Phase auswirken kann. Während sich die Patienten in der Vergleichsgruppe seit mindestens 15 Wochen vor dem analysierten Zeitraum bereits in einer stabilen, unveränderten Kombination befinden, erreichen die Patienten des Verumarms erst kurz vor der Erhaltungs-Phase eine stabile Dosierung. Die Empfehlungen der Fachinformation sehen eine langsamere Titration auf zunächst 8mg vor, nur bei guter Verträglichkeit und klinischer Notwendigkeit sollte dann eine weitere Höherdosierung erfolgen (26). Aufgrund dieser Konstellation erachtet Eisai auch die erhöhte Anzahl von UEs, die zum Studienabbruch führen, als im Rahmen der Studien erklärbar und nicht als Ausdruck einer maßgeblich erhöhten Nebenwirkungslast.</p> <p>Insgesamt bestätigen die Ergebnisse des IQWiG Ansatzes die Resultate des Eisai Ansatzes, der im Dossier dargestellt wurde.</p>																				

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ergebnisse aus indirekten Vergleichen</p> <p>Bereits im Dossier wurde Perampanel für den Endpunkt „Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (Erhaltungs-Phase)“ in einem indirekten Vergleich mit den von Matsuo et al. publizierten Daten zu Lamotrigin als Zusatztherapie verglichen (27). Andere Wirksamkeitsendpunkte standen auf Grundlage von Matsuo et al. nicht für einen indirekten Vergleich zur Verfügung.</p> <p>Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen Perampanel (gepoolt über alle Tagesdosierungen von 4-12mg und Studien) und 300mg/Tag Lamotrigin (entnommen aus Matsuo et al. (27)) spricht der Schätzer hinsichtlich der Responder-Rate für Perampanel. Statistische Signifikanz konnte über das dazugehörige 95%-KI nicht nachgewiesen werden, da die Anzahl der einbezieharen Lamotrigin-Studien mit dieser einzigen Studie denkbar gering war. Das RR für den indirekten Vergleich beträgt 1,61 [95%-KI: 0,69; 3,76].</p> <p>Matsuo et al. ist aus mehreren Gründen, die mit dem Alter der Studie (eine Reihe von AEDs waren damals noch nicht verfügbar) und der Güte der Studie (sehr kleine Studienpopulation; Verwendung der Per-Protokoll Population zur Analyse) im Zusammenhang stehen, nicht gut geeignet für einen indirekten Vergleich. Dadurch wird sowohl die Durchführung als auch die Bewertung des indirekten Vergleichs erschwert. Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs untermauern allerdings die Ergebnisse der Auswertung der Lamotrigin-Subpopulation der drei pivotalen Perampanel Zulassungsstudien, auch wenn aus dem adjustierten indirekten Vergleich lediglich Nutzensaussagen mit geringerer Ergebnissicherheit abgeleitet werden können.</p> <p>Aus dem vom IQWiG vorgeschlagenen Vorgehen ergibt sich für den indirekten Vergleich für den Endpunkt „Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (Erhaltungs-Phase)“ eine weitere Möglichkeit, die Daten von Perampanel mit</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>denen von Lamotrigin aus Matsuo et al. zu vergleichen (27). Bei diesem indirekten Vergleich wurde die Population der Perampanelstudien so stratifiziert, dass sowohl im Verumarm als auch im Vergleichsarm nur Daten von Patienten berücksichtigt wurden, deren Basistherapie kein Lamotrigin enthielt. Dieser Vergleich wurde dann der von Matsuo et al. publizierten Analyse von Lamotrigin als Zusatztherapie gegenüber Placebo gegenübergestellt.</p> <p>Auch in diesem adjustierten indirekten Vergleich zwischen Perampanel (gepoolt über alle Tagesdosierungen von 4-12mg und Studien) und 300mg/Tag Lamotrigin (entnommen aus Matsuo et al.) spricht der Schätzer hinsichtlich der Responder-Rate für Perampanel. Statistische Signifikanz konnte über das dazugehörige 95%-KI nicht nachgewiesen werden. Das RR für den indirekten Vergleich beträgt 1,49 [95%-KI: 0,70; 3,20] sowie heterogenitätskorrigiert anhand der Placeborate 1,53 [95%-KI: 0,72; 3,27] (28).</p> <p>In der Gesamtschau beider Ansätze des indirekten Vergleichs zeigt sich, dass sich die Ergebnisse durch die Anwendung des vom IQWiG vorgeschlagenen Ansatzes nicht ändern. Die Ergebnisse beider adjustierter indirekter Vergleiche nach Bucher unterstützen dabei die Ergebnisse der post-hoc Subgruppenanalysen. Die Ergebnisse der indirekten Vergleiche können daher als supportiv für die Ergebnisse der post-hoc Analysen betrachtet werden.</p> <p>Darstellung der methodischen Aspekte der beiden Ansätze:</p> <p>Der von Eisai im Nutzendossier zu Perampanel verwendete methodische Ansatz zeigt die höchstmögliche Evidenz als Metaanalyse auf Basis patientenindividueller Daten dreier hochwertiger RCTs. Das Vorgehen folgt dabei dem im Beratungsgespräch vom 08. Mai 2012 erläuterten Vorschlag. Der Ansatz ist außerdem mit den Ansätzen zur Bewertungen anderer Produkte in der Situation chronischer Erkrankungen vergleichbar.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
<p>Der vom IQWiG beschriebene Ansatz konnte nur durch eine post-hoc Analyse dargestellt werden, die als gepoolte Analyse von drei eingebetteten Kohortenstudien gesehen werden kann und damit eine weniger hohe Evidenzgüte als der von Eisai verwendete Ansatz besitzt.</p> <p>Tabelle 7: Übersicht der methodischen Unterschiede der beiden Ansätze aus Sicht von Eisai</p> <table border="1" data-bbox="159 560 1093 778"> <thead> <tr> <th></th> <th>Eisai Ansatz</th> <th>IQWiG Ansatz</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ZVT</td> <td>Methode für Zusatztherapie bei chronischen Erkrankungen</td> <td>Methode für akute Erkrankungen und chronische Erkrankungen im frühen Stadium</td> </tr> <tr> <td>Evidenz</td> <td>Auf Basis einer Metaanalyse von patientenindividuellen Daten von drei RCTs unter Aufrechterhaltung der Randomisierung; sehr hohe Evidenzgüte</td> <td>Basierend auf hochwertigen, in RCTs eingebetteten Kohortenstudien; niedrige Evidenzgüte</td> </tr> <tr> <td>Ergebnissicherheit</td> <td>Beleg</td> <td>Anhaltspunkt</td> </tr> </tbody> </table> <p>Zusammenfassung und abschließende Bewertung:</p> <p>Beide Ansätze untersuchen aus unterschiedlichen, komplementären Perspektiven den Zusatznutzen von Perampanel gegenüber der ZVT Lamotrigin. Trotz der unterschiedlichen Sichtweisen und Subgruppen, die für die Analysen herangezogen wurden, fand sich konsistent ein erheblicher Zusatznutzen für Perampanel als Zusatztherapie gegenüber der ZVT Lamotrigin. Die beiden Ansätze liefern dabei konsistente Ergebnisse für Perampanel. Die Punktschätzer sind jeweils in einem ähnlichen Bereich, und auch die Präzision der Schätzer im Sinne der 95% Konfidenzintervalle und der statistischen Signifikanz ist vergleichbar.</p> <p>In der Gesamtschau lässt sich durch die beiden Perspektiven und die gewählten Analyseansätze ein Zusatznutzen darstellen, der die beste Näherung an die als optimal zu erachtende, aber nicht vorhandene und in der Praxis nur schwer zu realisierende Head-to-Head Studie mit den vorliegenden Daten zu sehen ist. Der IQWiG Ansatz liefert eine zusätzliche Perspektive, die als Ergänzung des Eisai Ansatzes das Gesamtbild des gezeigten Zusatznutzens von Perampanel</p>		Eisai Ansatz	IQWiG Ansatz	ZVT	Methode für Zusatztherapie bei chronischen Erkrankungen	Methode für akute Erkrankungen und chronische Erkrankungen im frühen Stadium	Evidenz	Auf Basis einer Metaanalyse von patientenindividuellen Daten von drei RCTs unter Aufrechterhaltung der Randomisierung; sehr hohe Evidenzgüte	Basierend auf hochwertigen, in RCTs eingebetteten Kohortenstudien; niedrige Evidenzgüte	Ergebnissicherheit	Beleg	Anhaltspunkt	
	Eisai Ansatz	IQWiG Ansatz											
ZVT	Methode für Zusatztherapie bei chronischen Erkrankungen	Methode für akute Erkrankungen und chronische Erkrankungen im frühen Stadium											
Evidenz	Auf Basis einer Metaanalyse von patientenindividuellen Daten von drei RCTs unter Aufrechterhaltung der Randomisierung; sehr hohe Evidenzgüte	Basierend auf hochwertigen, in RCTs eingebetteten Kohortenstudien; niedrige Evidenzgüte											
Ergebnissicherheit	Beleg	Anhaltspunkt											

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erweitert, um eine Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung für Epilepsiepatienten ab 12 Jahren mit der höchstmöglichen Evidenzgüte und Darstellungsbreite angesichts der verfügbaren Studienlage zu ermöglichen.</p> <p>Damit ergibt sich für Perampanel als Zusatztherapie ein Zusatznutzen zum einen aufgrund der statistisch signifikanten und klinisch relevanten Reduktion der Anfallshäufigkeit – insbesondere der schwereren Anfälle (komplex-fokale Anfälle und sekundär generalisierte Anfälle) und zum anderen eine im Eisai Ansatz gezeigte Verbesserung bestimmter Bereiche der Lebensqualität bei Respondern, ohne dass, wie oben geschildert, Verträglichkeitsaspekte den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie maßgeblich schmälern.</p> <p>Insgesamt kommt Eisai zu dem Schluss, dass die hier vorgelegten zusätzlichen Auswertungen den im Dossier zur Nutzenbewertung vorgelegten Nachweis des Zusatznutzens für Perampanel als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung für Epilepsiepatienten ab 12 Jahren unterstützen. Somit bewertet Eisai die vorgelegten Daten, weiter konkretisiert durch die Auswertungen, die in dieser Stellungnahme dargestellt werden, als Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Perampanel gegenüber der ZVT Lamotrigin.</p> <p>2. Subgruppe Lamotrigin Monotherapie mit Topiramat als Zusatztherapie</p> <p>Einleitung:</p> <p>Für den 2. Satz aus der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Perampanel („In den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird, stellt Topiramat als Zusatztherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.“) folgerte Eisai nach dem Beratungsgespräch vom 08.05.2012 und ent-</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sprechend der Aussage in der finalen Niederschrift („...; ein Vergleich gegen Lamotrigin als Monotherapie sei aufgrund des geplanten Anwendungsgebietes für Perampanel als Zusatztherapie nicht zielführend. In diesem Fall wäre Topiramamat die zweckmäßige Vergleichstherapie.“): “Da nur in den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird, Topiramamat die zweckmäßige Vergleichstherapie wäre, ist ein Vergleich zu Topiramamat nicht zielführend und wird nicht durchgeführt.“ (siehe Modul 3a (2); Abschnitt 3.1.2, Seiten 12-13). Diesem Vorgehen folgt das IQWiG in der Dossierbewertung nicht, sondern es wird als Einschränkung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bezeichnet.</p> <p>Begründung für die Nichtdurchführbarkeit der post-hoc Analysen oder des indirekten Vergleichs:</p> <p>In den drei pivotalen Zulassungsstudien wurden insgesamt nur 24 Patienten (insgesamt 7 in den Placebogruppen und 17 in den Perampanelgruppen der pivotalen Zulassungsstudien) mit der Kombination von Lamotrigin plus Topiramamat als Basistherapie eingeschlossen (29). Weder eine Verwendung des methodischen Ansatzes für chronische Erkrankungen noch eine Verwendung des methodischen Ansatzes für akute Erkrankungen oder chronische Erkrankungen in einem frühen Stadium kann dabei zu statistisch abgesicherten Ergebnissen kommen, da in dem einen Fall die kleinste Gruppe 7 Patienten umfasst (Vorgehen bei chronischen Erkrankungen) und im anderen Fall die kleinste Gruppe 17 Patienten einschließt (Vorgehen bei akuten Erkrankungen und chronischen Erkrankungen in einem frühen Stadium). Somit war eine post-hoc Analyse gegen Topiramamat, analog dem Vorgehen für Lamotrigin, methodisch nicht sinnvoll.</p> <p>Ein indirekter Vergleich konnte, wie in der IQWiG Dossierbewertung bestätigt, ebenfalls nicht durchgeführt werden, da in den Publikationen der identifizierten Studien für Topiramamat als Zusatztherapie keine Ergebnisse für die Subgruppe</p>	<p>Die Einwände haben keine Auswirkung auf die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Patienten, die zuvor ausschließlich Lamotrigin als Monotherapie erhalten haben, dargestellt werden. Somit liegen keine Daten aus Publikationen für Topiramamat vor, die für den indirekten Vergleich hätten herangezogen werden können.</p> <p>Dem vom IQWiG in der Dossierbewertung auf den Seiten 10 und 13 vorgeschlagenen Verfahren, dass die von Eisai durchgeführten post-hoc Analysen zum Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel gegenüber Lamotrigin geeignet wären, den Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel gegenüber Topiramamat zu führen, kann nicht gefolgt werden. Dieser Vorschlag würde aus Sicht von Eisai eine nicht zutreffende Interpretation des Begriffs Monotherapie voraussetzen. Wie im Dossier dargestellt, wurden bei der Selektion der Lamotrigin-Subpopulation der drei pivotalen Zulassungsstudien explizit Patienten ausgeschlossen, die zum Studienbeginn Lamotrigin als Monotherapie hatten (28 Patienten aus den Gruppen 4-12mg Perampanel und Placebo; siehe Modul 4a, Seite 142, Abbildung 4) (19).</p> <p>Bewertung und Auswirkung:</p> <p>Es liegen keine ausreichenden bzw. adäquaten Daten aus direkten Vergleichen, post-hoc Analysen oder indirekten Vergleichen zur Bestätigung des Zusatznutzens von Perampanel gegenüber Topiramamat bei Patienten vor, die jeweils als weitere Therapie ausschließlich Lamotrigin erhalten haben.</p> <p>Davon abgesehen ist der Anteil der Patienten, die mit einer Lamotrigin-Monotherapie behandelt werden, in der Gruppe der Patienten, für die in der Versorgungsrealität eine Therapie mit Perampanel infrage käme, sehr gering. Daten aus Italien zeigen, dass in Epilepsiekliniken behandelte erwachsene Patienten (n=933, 84% mit fokaler Epilepsie) mit refraktären Anfällen vergleichsweise selten mit einer Monotherapie behandelt werden (21%) (30). Der Anteil mit Lamotrigin behandelter Patienten, die eine Lamotrigin-Monotherapie erhalten, liegt zwischen 3% und 4%, der Anteil der Patienten mit einer Kombination</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der beiden AEDs Lamotrigin und Topiramate in dieser Untersuchung im Bereich von 1%. Genaue Daten zur Kombination von Lamotrigin und Topiramate in Deutschland liegen Eisai nicht vor.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 19; Zeile 11ff	Anmerkung: Eisai ist dankbar für die Überprüfung der bibliographische Literaturrecherche und den erfolgten Anmerkungen und Verbesserungsvorschlägen. Nach Adaptierung der Suchstrategien an die empfohlenen Suchbegriffe in der entsprechenden Suchoberfläche OVID zeigten sich allerdings keine neuen Treffer als die bereits im Dossier dargestellten (31).	Das Argument zur bibliographischen Literaturrecherche hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.
S. 24; Zeile 6- 18	Anmerkung: Das IQWiG kommentiert unter „3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation“ die Angaben von Eisai aus Modul 3a, Abschnitt 3.2 wie folgt: „Der pU beschreibt die Erkrankung der Epilepsie (und insbesondere die Unterteilung der Krampfanfälle) in Anlehnung an die internationale Klas-	Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung. Der G-BA legt die vom IQWiG in der Dossierbewertung angegebenen Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde. Die Ermittlung von Patientenzahlen erfolgte auf Grundlage von Publikationen zur Prävalenz der Epilepsie in Deutschland ⁵ und

⁵ Pfäfflin M, May T. Wieviele Patienten mit Epilepsien gibt es in Deutschland und wer behandelt sie? Neurol Rehabil 2000; 6(2): 77-81

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sifikation von Anfällen und Epilepsien der International League against Epilepsy [12]. Als Zielpopulation benennt der pU alle Epilepsiepatienten mit fokalen Anfällen ab 12 Jahren, bei denen eine Kombinations-therapie angezeigt ist. Dies seien laut pU in aller Regel die Patienten, bei denen ohne befriedigenden Erfolg mit mindestens 2 (in Monotherapie verabreichten) Antiepileptika angemessen und adäquat versucht wurde, Anfallsfreiheit oder zumindest eine relevante Reduktion der Anfallshäufigkeit zu erreichen.</p> <p>Die Angaben des pU zur Erkrankung der Epilepsie sind in ihrer ausführlichen Darstellung nachvollziehbar und plausibel. Die vom pU genannte Anzahl von 2 vorangegangenen verabreichten Antiepileptika in Monotherapie zur Charakterisierung der Zielpopulation findet sich jedoch nicht in der Fachinformation von Perampanel wieder [3].“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Der Kommentar des IQWiG bezieht sich auf die folgende Aussage von Eisai zur Charakterisierung der Zielpopulation für Perampanel: „Daraus ergeben sich als Zielpopulation alle Epilepsiepatienten mit fokalen Anfällen</p>	<p>dem Anteil von Patienten mit fokalen Anfällen, welcher aus den Angaben internationaler Publikationen⁶ ermittelt wurde.</p> <p>Der Anteil der unter einer initialen Antiepileptika-Therapie nicht anfallsfreien Patienten beträgt nach aktuellen Literaturangaben ca. 50%.</p> <p>Aufgrund der genannten Evidenz werden für die GKV-Zielpopulation zwischen ca. 70.600 bis 106.800 Patienten ermittelt.</p>

⁶ Brodie MJ, Barry SJE, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. Neurology 2012; 78(20): 1548-1554.

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>len im Alter von 12 Jahren und darüber, bei denen eine Kombinationstherapie angezeigt ist. Dies sind in aller Regel die Patienten, bei denen ohne befriedigenden Erfolg mit mindestens zwei in Monotherapie verabreichten AEDs angemessen und adäquat versucht wurde, Anfallsfreiheit oder zumindest eine relevante Reduktion der Anfallshäufigkeit zu erreichen.“</p> <p>Es ist korrekt, dass in der Fachinformation von Perampanel kein expliziter Hinweis auf die vorangegangenen Antiepileptika in Monotherapie vorhanden ist.</p> <p>Allerdings ist gemäß den relevanten und aktuellen deutschen klinischen Leitlinien (3) eine Kombinations- oder Zusatztherapie erst dann einzusetzen, wenn die von Eisai beschriebene Therapiesequenz nicht erfolgreich war:</p> <p>„Ist die Ersttherapie, wie bei < 50% der Patienten, nicht erfolgreich, erfolgt eine vollkommene Umsetzung auf ein zweites antikonvulsorisches Medikament. Erst dann sollen Zweifachtherapien oder gar Polytherapien eingesetzt werden...“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Aussage von Eisai zur Charakterisierung der Zielpopulation für Perampanel ist als nachvollziehbar und plausibel anzuerkennen.</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 26; Zeile 11-22	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG bewertet unter „3.1.3 Prävalenz und Inzidenz, GKV-Patienten in der Zielpopulation, Bewertung des Instituts“ die Angaben von Eisai aus Modul 3, Abschnitt 3.2.3 wie folgt:</p> <p>„Ad (C): Die Zielpopulation umfasst gemäß der Fachinformation Epilepsiepatienten ab 12 Jahren, bei denen Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung angezeigt ist [3]. Der pU berücksichtigt jedoch nur Patienten, bei denen ohne befriedigenden Erfolg mit mindestens 2 in Monotherapie verabreichten Antiepileptika angemessen und adäquat versucht wurde, Anfallsfreiheit oder zumindest eine relevante Reduktion der Anfallshäufigkeit zu erreichen. Dieser Interpretation des pU kann nicht gefolgt werden, da die Fachinformation die Anzahl möglicher vorangegangener verabreichter Antiepileptika in Monotherapie nicht konkretisiert. Laut der Studie von Brodie et al. kommen daher eher circa 50 % statt circa 40 % der Patienten infrage [19].</p> <p>In Anbetracht dieser Einschätzungen wird in dieser Bewertung davon ausgegangen, dass die GKV-Zielpopulation zwischen 70 560 und 106 790 Patienten liegt. Die Angabe des pU mit 70 992 (95 %-KI: 55 888; 84 586) Patienten liegt teilweise unterhalb dieser Spanne.“</p> <p>Stellungnahme:</p>	s. vorige Stellungnahme

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wie oben bereits festgestellt, ist gemäß den relevanten und aktuellen deutschen klinischen Leitlinien (3) eine Kombinations- oder Zusatztherapie erst dann einzusetzen, wenn wie von Eisai beschrieben bei Patienten ohne befriedigenden Erfolg mit mindestens zwei in Monotherapie verabreichten AEDs angemessen und adäquat versucht wurde, Anfallsfreiheit oder zumindest eine relevante Reduktion der Anfallshäufigkeit zu erreichen.</p> <p>Daher ist die Kritik des IQWiG nicht zutreffend. Vielmehr ist aus Sicht von Eisai nicht näher nachvollziehbar, wie das IQWiG zu seiner Schätzung der in Frage kommenden Patienten gelangt: „Laut der Studie von Brodie et al. kommen daher eher circa 50 % statt circa 40 % der Patienten infrage...“.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Wie in der Bewertung des IQWiG dargestellt, sind die Angaben zur Größe der GKV-Zielpopulation in der Gesamtschau verständlich und leicht nachvollziehbar. Da auch der Rechenschritt hin zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation begründet und nachvollziehbar ist, werden die Angaben in Tabelle 3-1 akzeptiert.</p>	
S. 26; Zeile 23ff	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG bewertet unter „3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen“ die Angaben von Eisai aus Modul 3, Ab-</p>	s. vorige Stellungnahme

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>schnitt 3.2.4, Tab. 3-2 wie folgt:</p> <p>„Der pU gibt in Tabelle 3-2 (siehe Modul 3 des Dossiers) an, dass alle 70 992 Epilepsiepatienten ab 12 Jahren einen erheblichen Zusatznutzen von Perampanel als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung hätten. Gleichzeitig relativiert der pU im Text, dass die 70 992 Patienten nur als theoretische Rechengröße zu betrachten seien aufgrund der eher zurückhaltend vorsichtigen Verordnungspraxis neuer Antiepileptika in Deutschland.</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung sind das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens von Perampanel auf Basis der Daten als „nicht belegt“ eingestuft (siehe Abschnitt 2.5). Somit kann den Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen nicht gefolgt werden. In der vorliegenden Bewertung wird daher nur die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (d. h. in der Population gemäß Zulassung) beziffert. Diese beträgt gemäß den vorangegangenen Überlegungen zwischen 70 560 und 106 790 Patienten.“</p> <p>Es zeigte sich ferner ein Unterschied zwischen den Angaben zu der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation beim Vergleich der Tabelle 2 des Abschnitts 5.3 (Seite 31) („Das Institut hält auf Basis der verfügbaren Daten des Dossiers und vorangegangener Bedenken eine Anzahl von 43 900 bis 196 400^b Patienten im Anwendungsgebiet (Zusatztherapie fokaler</p>	<p>Diese Anmerkung ist zutreffend, hat aber keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung. Maßgeblich sind die im Text der IQWiG Nutzenbewertung (S. 26) dargestellten Zahlen, nicht die in der Tabelle 2 der IQWiG Nutzenbewertung. Die korrekten Zahlen</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren) für denkbar.“) und der Angabe im Abschnitt 3.1.3 (Seite 26) („In Anbetracht dieser Einschätzungen wird in dieser Bewertung davon ausgegangen, dass die GKV-Zielpopulation zwischen 70 560 und 106 790 Patienten liegt. Die Angabe des pU mit 70 992 (95 %-KI: 55 888; 84 586) Patienten liegt teilweise unterhalb dieser Spanne.“).</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Eisai hat ausführlich, nachvollziehbar und in Abschnitt 3.3.6 datenbasiert hergeleitet, warum die 70.992 (95%-KI [55.888; 84.586]) Patienten als Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation eher als theoretische Rechengröße zu betrachten sind und warum die Schätzung der erwarteten Versorgungsanteile von Perampanel wie unter 3.3.6, insbesondere in Tabelle 3-N beschrieben akzeptiert werden sollten. Das IQWiG kann gemäß eigener Aussage den Angaben Eisais zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen nicht folgen, weil es Ausmaß und Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens als nicht belegt einstuft.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Wird für Perampanel ein Zusatznutzen in der Beschlussfassung des G-BA anerkannt, ist das Vorgehen des IQWiG nicht weiter begründet.</p> <p>Den Angaben von Eisai zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopula-</p>	<p>bilden die Grundlage der Patientenzahlen im Beschluss zur Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tion sowie zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen und zur Schätzung der erwarteten Versorgungsanteile wird in der Beschlussfassung gefolgt.</p> <p>Entsprechend sollten die Angaben in Tabelle 2 des Abschnitts 5.3 des IQWiG Berichts angepasst werden.</p>	
S. 27; Zeile 25-29	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG kommentiert unter „3.2.2 Verbrauch“ die Angaben von Eisai aus Modul 3, Abschnitt 3.3.2 wie folgt:</p> <p>„Zu bedenken ist hierbei jedoch, dass Perampanel-Filmtabletten nicht genau geteilt werden können, da keine Bruchkerbe vorhanden ist. Die Fachinformation empfiehlt daher, dass die Tabletten ganz geschluckt und weder zerkaut noch zerstoßen werden [3]. Die Titrationsphase im ersten Jahr der Behandlung hat daher mit ganzen Tabletten zu erfolgen.</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Der Einwand des IQWiG ist nicht nachvollziehbar. Ein Teilen der Perampanel-Filmtabletten wird an keiner Stelle erwähnt. Es stehen wie in Modul 2, Tab. 2-2 dargestellt, Filmtabletten der Wirkstärken zu 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg und 12 mg in unterschiedlichen Packungsgrößen zur Verfügung.</p>	Die Berechnung erfolgte für die Kosten der Zusatztherapie. Auf die Darstellung der Basistherapie sowie der Titrationsphase wurde verzichtet, da diese jeweils individuell in Abhängigkeit vom Ansprechen des Patienten erfolgt.

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung: Der Einwand des IQWiG ist unbegründet.</p>	
S. 27; Zeile 31-33	<p>Anmerkung: Das IQWiG kommentiert unter „3.2.3 Kosten“ die Angaben von Eisai aus Modul 3a (2), Abschnitt 3.3.3 wie folgt: „Die Berechnungen des pU beschränken sich auf die Darstellung der Kosten der Arzneimittel als Zusatztherapie, d. h. ohne Angaben zu den Kosten der Basistherapie oder Titrationsphase zu machen.“ Stellungnahme: Die Berechnungen von Eisai sind angelehnt an den 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 - Retigabin vom 3. Mai 2012, 4. Therapiekosten. Vorgeschlagene Änderung: Eine Berücksichtigung der Titrationsphase oder Angaben zu den Kosten der Basistherapie ist verzichtbar. Darüber hinaus sind die Berechnungen des IQWiG unter Berücksichtigung der Titrationsphase unter 3.2.5 aus Sicht von Eisai nicht ausreichend beschrieben, um sie nachvollziehen zu</p>	<p>Die Berechnung erfolgte für die Kosten der Zusatztherapie. Auf die Darstellung der Basistherapie sowie der Titrationsphase wurde verzichtet, da diese jeweils individuell in Abhängigkeit vom Ansprechen des Patienten erfolgt.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	können. Die in Tabelle 3 unter „Kommentar des Instituts“ getroffene Feststellung des IQWiG: „Keine Angaben vom pU.“ sind ohne Konsequenz.	
Seite 28; Zeile 3	Anmerkung: Das IQWiG kommentiert unter 3.2.3 „Kosten“ die Angaben von Eisai aus Modul 3a (2), Abschnitt 3.3.3. wie folgt: „Der pU versäumt, die 2,05 €Pflichtrabatt der Apotheke abzuziehen“ Stellungnahme: Der Kommentar ist korrekt und wurde dankbar aufgenommen. Eine Überprüfung der Angaben im Dossier ergab, dass die 2,05 €Pflichtrabatt bei Fycompa [®] nicht berücksichtigt wurden, wodurch die Darstellung der Jahrestherapiekosten leicht zuungunsten von Perampanel abweicht. Eisai hat dies in der angehängten Tabelle (32) unter Berücksichtigung der GKV relevanten Populationen korrigiert.	Das Argument zu den berücksichtigten Rabatten hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.
S. 28- 29; Zeile 30ff	Anmerkung: Das IQWiG kommentiert unter „3.2.6 Versorgungsanteile“ die Angaben von Eisai aus Modul 3, Abschnitt 3.3.6 wie folgt: „Der pU macht Angaben zu der gegebenen Versorgungssituation, Kontraindikationen, Therapieabbrüchen, Patientenpräferenzen sowie dem ambulanten und stationären Bereich. Den erwarteten Versorgungsanteil von	Das Argument zu den Versorgungsanteilen hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Perampanel schätzt der pU auf 4,4 % der Zielpopulation.</p> <p>Aus Sicht des Instituts ist dieser Anteil eine sehr vorsichtige Einschätzung. Der therapeutische Bedarf nach Antiepileptika mit neuem Wirkmechanismus im Zuge der sogenannten „rationalen Epilepsitherapie“ wurde vom pU an anderer Stelle betont. Perampanel ist der erste Vertreter in der Wirkstoffklasse der selektiven, nicht kompetitiven Antagonisten des ionotropen AMPA-Glutamat-Rezeptors an postsynaptischen Neuronen [3].“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Aus Sicht von Eisai begründet das IQWiG seine Sicht nicht, warum es die Angaben von Eisai als eine „sehr vorsichtige“ Einschätzung erachtet.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die von Eisai in Modul 3 unter 3.3.6 gemachten Angaben zu Versorgungsanteilen für Perampanel, insbesondere die Schätzung der Szenarien zur erwarteten Patientenzahl im ersten, zweiten und dritten Jahr nach Markteinführung und Anteil an der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (gemäß Abschnitt 3.2.3) für Perampanel werden als nachvollziehbar akzeptiert.</p>	

Literaturverzeichnis

- (1) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte Nr. 146. Perampanel - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A12-12. Online. Last Update: 2012 December 13. Last Access: 2013 Jan 4. Available from: URL: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-147/2012-12-13_A12-12_Perampanel_Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf.
- (2) Eisai GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Perampanel (Fycompa®) - Modul 3a. Online. Last Update: 2012 September 7. Last Access: 2013 Jan 4. Available from: URL: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-145/2012-09-07_Modul3A_Perampanel.pdf.
- (3) Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. Online. Last Update: 2008. Last Access: 2012 May 9. Available from: URL: http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/1108kap_001.pdf.
- (4) Hacke W. Epilepsien. In: Springer Medizin Verlag Heidelberg, editor. Neurologie. 2010. p. 363-92.
- (5) International League Against Epilepsy. Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures. *Epilepsia* 1981;22:489-501.
- (6) International League Against Epilepsy. Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes. *Epilepsia* 1989;30(4):389-99.
- (7) French JA, Faught E. Rational polytherapy. *Epilepsia* 2009 Sep;50 Suppl 8:63-8.
- (8) Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2012 May 15;78(20):1548-54.
- (9) Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000 Feb 3;342(5):314-9.
- (10) Callaghan BC, Anand K, Hesdorffer D, Hauser WA, French JA. Likelihood of seizure remission in an adult population with refractory epilepsy. *Ann Neurol* 2007 Oct;62(4):382-9.
- (11) Luciano AL, Shorvon SD. Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy. *Ann Neurol* 2007 Oct;62(4):375-81.
- (12) Sancho J, Ivanov V, Molins A, Lopez G, V, Masramon X, Perez M. Changes in seizure severity and quality of life in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsy Behav* 2010 Nov;19(3):409-13.

- (13) European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders. Online. Last Update: 2010. Last Access: 2012 May 9. Available from: URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070043.pdf.
- (14) Food and Drug Administration. guidelines for the clinical evaluation of Antiepileptic Drugs (Adults and Children). Online. Last Update: 1981. Last Access: 2012 May 9. Available from: URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071582.pdf>.
- (15) Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. N Engl J Med 2011 Sep 8;365(10):919-26.
- (16) Lees GJ. Pharmacology of AMPA/kainate receptor ligands and their therapeutic potential in neurological and psychiatric disorders. Drugs 2000 Jan;59(1):33-78.
- (17) Rogawski MA. Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target. Epilepsy Curr 2011 Mar;11(2):56-63.
- (18) Meldrum BS, Rogawski MA. Molecular targets for antiepileptic drug development. Neurotherapeutics 2007 Jan;4(1):18-61.
- (19) Eisai GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Perampanel (Fycompa®) - Modul 4a. Online. Last Update: 2012 September 7. Last Access: 2013 Jan 4. Available from: URL: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-146/2012-09-07_Modul4A_Perampanel.pdf.
- (20) Eisai GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Perampanel (Fycompa®) - Modul 1. Online. Last Update: 2012 September 7. Available from: URL: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-143/2012-09-07_Modul1_Perampanel.pdf.
- (21) Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Boceprevir. Online. Last Update: 2012 March 1. Last Access: 2013 Jan 4. Available from: URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1902/2012-03-01_AM-RL-XII_Boceprevir_ZD.pdf.
- (22) Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Telaprevir. Online. Last Update: 2012 March 29. Last Access: 2013 Jan 4. Available from: URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1949/2012-03-29_AM-RL-XII_Telaprevir_ZD.pdf.
- (23) Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel -Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Belimumab. Online. Last Update: 2012 August 2. Available from: URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2102/2012-08-02_AM-RL-XII_Belimumab_ZD.pdf.

- (24) Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2011-B-037, Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie im Alter von 12 Jahren und darüber (Data on file). 2012.
- (25) Eisai GmbH. SAS Output Tabellen - Neuanalysen - IQWiG Ansatz (Data on file). 2013.
- (26) Eisai Europe. Fachinformation Fycompa. 2012.
- (27) Matsuo F, Bergen D, Faught E, Messenheimer JA, Dren AT, Rudd GD, et al. Placebo-controlled study of the efficacy and safety of lamotrigine in patients with partial seizures. U.S. Lamotrigine Protocol 0.5 Clinical Trial Group. Neurology 1993 Nov;43(11):2284-91.
- (28) Eisai GmbH. Indirekter Vergleich - IQWiG Ansatz - Excel (Data on file). 2013.
- (29) Eisai GmbH. Zusatzanalyse antiepileptische Basismedikation Perampanel - Safety Population (Data on file). 2012.
- (30) Malerba A, Ciampa C, De FS, Fattore C, Frassine B, La NA, et al. Patterns of prescription of antiepileptic drugs in patients with refractory epilepsy at tertiary referral centres in Italy. Epilepsy Res 2010 Oct;91(2-3):273-82.
- (31) Eisai GmbH. Update - Bibliographische Recherche (Data on file). 2013.
- (32) Eisai GmbH. Update - Kosten - Berechnung Fycompa (Data on file). 2013.

5.2 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	20.12.2012
Stellungnahme zu	Perampanel / Fycompa®
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Prinzregentenplatz 9 81675 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG hat in seiner Dossier-Bewertung zu Perampanel mögliche indirekte Vergleiche gegen Lamotrigin und Topiramate aufgezeigt (Abbildungen 4 und 5, S.16/17):</p> <p>Demzufolge sollen Perampanel mit Lamotrigin indirekt verglichen werden, indem der Brückenkomparator Placebo aus den Zulassungsstudien von Perampanel und a) Lamotrigin bzw. b) Topiramate genutzt wird und als Patientenpopulationen der zu vergleichenden Zulassungsstudien sämtliche Studienpatienten ausgewertet werden, die in der Basistherapie a) NICHT Lamotrigin bzw. b) Lamotrigin, NICHT aber Topiramate erhalten haben.</p> <p>Dies erscheint aus folgenden Gründen problematisch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dieses Vorgehen schließt nicht aus, dass die Patienten <u>in der Vorgeschichte</u> Lamotrigin bzw. Topiramate eingenommen haben (mit unbefriedigendem Erfolg). Daher kann bei diesen Patienten nicht noch einmal medizinisch sinnvoll Perampanel gegen Lamotrigin bzw. Topiramate verglichen werden. • Für die in Abbildung 5 vorgeschlagene Methodik eines indirekten Vergleiches müssten die ausführlichen Studienberichte zumindest von Topiramate herangezogen werden, da die Voll-Publikationen keine Rückschlüsse auf die gewünschte Subpopulation zulassen. Dazu müsste aber der Dritt-Hersteller Janssen-Cilag vertrauliche Daten zur Verfügung stellen. Diese Anforderung erscheint kaum umsetzbar. • Weiterhin besteht das grundsätzliche Problem, dass neueste Zulas- 	<p>Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte entsprechend der gesetzlichen Vorgaben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.</p> <p>Als Zielpopulation gelten Epilepsiepatienten mit Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung ab 12 Jahren.</p> <p>Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sungsstudien zu Perampanel mit solchen aus den 80er (Lamotrigin) und frühen 90er (Topiramate) Jahren verglichen werden, die Patienten aufgrund seinerzeit mangelnder Verfügbarkeit neuerer Antiepileptika mit wesentlich weniger erfolgreichen Vortherapien untersucht haben. Daher sind die Patienten in den neuesten Studien stärker negativ selektiert, was einem Bias zuungunsten des zu bewertenden neueren Arzneimittels entspricht.</p> <ul style="list-style-type: none"> Grundsätzlich stellt sich die Frage der methodischen Machbarkeit des indirekten Vergleiches gegen Lamotrigin, denn: Neben den beiden vom pU identifizierten Zulassungs-Studien zu Lamotrigin existieren weitere 8 zu Zulassungszwecken durchgeführte Studien, also insgesamt 10 (¹Matsuo et al. 1993; ²Binnie et al. 1989; ³Boas et al. 1996; ⁴Jawad et al. 1989; ⁵Loiseau et al. 1990; ⁶Messenheimer et al. 1994; ⁷Sander et al. 1990; ⁸Schapel et al. 1993; ⁹Schmidt et al. 1993; ¹⁰Smith et al. 1993), von denen insgesamt 2 multizentrisch randomisiert im Parallelgruppendesign, die restlichen monozentrisch im Crossover-Design durchgeführt wurden. Diese deutlich verschiedenen Designs mit zudem unterschiedlichen Behandlungsdauern, Dosierungen und z.T. Einschluss auch von primär generalisierten Epilepsien erlauben nur eine sehr eingeschränkte reliable metaanalytische Aufarbeitung. <p>Insgesamt hält GSK den vom IQWiG vorgeschlagenen Weg des indirekten Vergleiches gegen Lamotrigin bzw. Topiramate für methodisch kaum durchführbar und medizinisch-wissenschaftlich für sehr wenig aussagekräftig.</p>	<p>Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p> <p>5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.</p> <p>Begründung der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:</p> <p>zu 1. Im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel</p> <p>Lamotrigin bzw. Topiramate sind als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren zugelassen.</p> <p>Als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren (auch ggf. für ein Teil des Anwendungsgebiets) sind folgende weitere Wirkstoffe zugelassen:</p> <p>Clobazam, Gabapentin, Lacosamid, Levetiracetam, Pregabalin, Tiagabin, Valproinsäure, Vigabatrin, Zonisamid, Retigabin.</p> <p>zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.</p> <p>zu 3. Für ein Teilgebiet des Anwendungsgebiets „Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren“ liegt ein G-BA-Beschluss für den Wirkstoff Retigabin vor. Aufgrund unvollständiger Nachweise galt ein Zusatznutzen von Retigabin als nicht belegt. Dieser Beschluss hat auf die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Fall keine Auswirkung.</p> <p>zu 4. Eine systematische Literaturrecherche ergab, dass für die unter 1. genannten Wirkstoffe eine vergleichbare Evidenz vorliegt (siehe Zusammenfassende Dokumentation, D. Anlagen- 2) Bewertungen und</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie).</p> <p>zu 5. Sowohl Lamotrigin als auch Topiramamat unterliegen der Festbetragsregelung und werden daher als wirtschaftlichere Therapie gegenüber den anderen nach den Kriterien 1 - 4 in Frage kommenden Wirkstoffen eingestuft.</p> <p>Die Einwände in Bezug zur Studienlage haben keine Auswirkung auf die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Matsuo, F., Bergen, D., Faught, E., Messenheimer, J. A., Dren, A. T., Rudd, G. D., Lineberry, C. G. Placebo-controlled study of the efficacy and safety of lamotrigine in patients with partial seizures. *Neurology* 43[11], 2284-2291. 1993.
Ref Type: Journal (Full)
2. Binnie, C. D., Debets, R. M. C., Engelsman, M., Meijer, J. W. A., Meinardi, H., Overweg, J., Peck, A. W., Van Wieringen, A., Yuen, W. C. 1989, "Double-blind crossover trial of lamotrigine (Lamictal) as add-on therapy in intractable epilepsy", *Epilepsy Research*, vol. 4, no. 3, pp. 222-229.
3. Boas, J., Dam, M., Friis, M. L., Kristensen, O., Pedersen, B., Gallagher, J. 1996, "Controlled trial of lamotrigine (Lamictal-«) for treatment-resistant partial seizures", *Acta Neurologica Scandinavica*, vol. 94, no. 4, pp. 247-252.
4. Jawad, S., Richens, A., Goodwin, G., Yuen, W. C. 1989, "Controlled Trial of Lamotrigine (Lamictar) for Refractory Partial Seizures", *Epilepsia*, vol. 30, no. 3, pp. 356-363.
5. Loiseau, P., Yuen, A. W. C., Duch+®, B., M+®nager, T., rn+®-B+çs, M. C. 1990, "A randomised double-blind placebo-controlled crossover add-on trial of lamotrigine in patients with treatment-resistant partial seizures", *Epilepsy Research*, vol. 7, no. 2, pp. 136-145.
6. Messenheimer, J., Ramsay, R. E., Willmore, L. J., Leroy, R. F., Zielinski, J., Mattson, R., Pellock, J. M., Valakas, A. M., Womble, G., Risner, M. 1994, "Lamotrigine Therapy for Partial Seizures: A Multicenter, Placebo-Controlled, Double-Blind, Cross-Over Trial", *Epilepsia*, vol. 35, no. 1, pp. 113-121.
7. Sander, J. W. A. S., Patsalos, P. N., Oxley, J. R., Hamilton, M. J., Yuen, W. C. 1990, "A randomized double-blind placebo-controlled add-on trial of lamotrigine in patients with severe epilepsy", *Epilepsy Research*, vol. 6, no. 3, pp. 221-226.
8. Schapel, G. J., Beran, R. G., Vajda, F. J., Berkovic, S. F., Mashford, M. L., Dunagan, F. M., Yuen, W. C., Davies, G. 1993, "Double-blind, placebo controlled, crossover study of lamotrigine in treatment resistant partial seizures", *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, vol. 56, no. 5, pp. 448-453.
9. Schmidt, D., Ried, S., Rapp, P. Add-on treatment with lamotrigine for intractable partial epilepsy: a placebo-controlled cross-over trial (20th IEC Proceedings). *Epilepsia* 34, 66. 1993. Blackwell Publishing Ltd.
Ref Type: Abstract
10. Smith, D., Baker, G., Davies, G., Dewey, M., Chadwick, D. W. 1993, "Outcomes of Add-on Treatment with Lamotrigine in Partial Epilepsy", *Epilepsia*, vol. 34, no. 2, pp. 312-322.

5.3 Stellungnahme der UCB Pharma GmbH

Datum	04. Januar 2013
Stellungnahme zu	Perampanel/Fycompa®
Stellungnahme von	UCB Pharma SA, vertreten durch die UCB Pharma GmbH als örtlicher Vertreter Alfred-Nobel-Str. 10 40789 Monheim

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: UCB Pharma SA, vertreten durch die UCB Pharma GmbH als örtlicher Vertreter

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die UCB Pharma SA als Zulassungsinhaber von Vimpat® (Wirkstoff Lacosamid) sowie die UCB Pharma GmbH als örtlicher Vertreter der UCB Pharma SA und gleichzeitig Vertriebsgesellschaft in Deutschland sind betroffene Unternehmen hinsichtlich Vimpat®, auf welches im Nutzendossier von Perampanel Bezug genommen wird. Vimpat® ist ähnlich wie Perampanel zur Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei jugendlichen (16-18 Jahre) und erwachsenen Epilepsiepatienten zugelassen.</p> <p>In der Beurteilung zum Dossier der Nutzenbewertung von Perampanel (Fycompa®) vom 13.12.2012 hatte das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) keinen Zusatznutzen anerkannt.</p> <p>Als Begründung wurde seitens des IQWiG aufgeführt, dass keine relevanten Daten zur Beurteilung des Zusatznutzens von Perampanel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) vorgelegen haben (Dossierbewertung A12-12, S. 22).</p> <p>Der Hersteller von Perampanel hatte Daten für einen direkten und einen indirekten Vergleich mit Lamotrigin vorgelegt. Dem IQWiG zufolge wurde der direkte Vergleich als ungeeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens beurteilt. Auch der indirekte Vergleich wurde seitens des IQWiG aufgrund verschiedener methodischer Gründe als ungeeignet</p>	<p>Im Dossier sind keine direkt vergleichenden Studien mit Perampanel versus der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lamotrigin bzw. in den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird, Topirammat eingeschlossen. Alle zu Perampanel identifizierten randomisierten kontrollierten Studien (RCT) sind placebokontrolliert und allein nicht ausreichend für den Nachweis eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pharmazeutische Unternehmer führt auf Basis dieser Studien einen, von ihm so bezeichneten, direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit einer Teilpopulation von Patienten durch, die als Basistherapie Lamotrigin plus mindestens ein weiteres Antiepileptikum erhalten haben. Dabei werden Patienten, die Perampanel zusätzlich zu einer Lamotrigin enthaltenden Basistherapie einnahmen, mit Patienten verglichen, die Placebo zusätzlich zu einer Lamotrigin enthaltenden Basistherapie erhalten haben. Da die Basistherapie (also auch die Therapie mit Lamotrigin) in beiden Behandlungsgruppen der untersuchten Teilpopulation identisch ist, unterscheiden sich die beiden Behandlungsgruppen also lediglich in der Behandlung mit Perampanel bzw. Placebo. In dem vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten Vergleich innerhalb der Teilpopulation handelt es sich somit immer noch um einen placebokontrollierten Vergleich. Ein beobachteter Effekt in einem solchen Vergleich wäre demnach auf einen Unterschied zwischen Perampanel und Placebo zurückzuführen und nicht auf einen Unterschied zwischen Perampanel und Lamotrigin. Für einen adäquaten direkten randomisierten Vergleich mit Lamotrigin als aktiver Kontrolle wäre es jedoch erforderlich, dass alle Patienten eine Basistherapie ohne Lamotrigin erhalten und randomisiert werden auf eine Zusatztherapie mit Perampanel bzw. Lamotrigin. Die</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma SA, vertreten durch die UCB Pharma GmbH als örtlicher Vertreter

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>angesehen, die Fragestellung der Nutzenbewertung zu beantworten (Dossierbewertung A12-12, S. 20 und 23).</p> <p>Der Hersteller von Perampanel definierte die Zielpopulation als „Epilepsiepatienten mit fokalen Anfällen im Alter von 12 Jahren und darüber, bei denen eine Kombinationstherapie angezeigt ist. Dies sind in aller Regel die Patienten, bei denen ohne befriedigenden Erfolg mit mindestens zwei in Monotherapie verabreichten AEDs angemessen und adäquat versucht wurde, Anfallsfreiheit oder zumindest eine relevante Reduktion der Anfallshäufigkeit zu erreichen“ (Dossier zur Nutzenbewertung - Modul 3A, S. 35). In die pivotalen Studien des Herstellers wurden refraktäre Patienten eingeschlossen, die trotz Einsatzes von zwei oder mehr AEDs innerhalb der letzten ca. zwei Jahre (Monotherapie oder Kombinationstherapie) zum jeweiligen Einschlussdatum einer Studie nicht anfallsfrei waren (therapierefraktäre Patienten).</p>	<p>präsentierten Daten stellen somit einen Vergleich mit Placebo dar und sind nicht geeignet, die Fragestellung der Nutzenbewertung zu beantworten.</p> <p>Auch der im Dossier vorgelegte indirekte Vergleich ist aus den nachfolgend aufgeführten Gründen nicht zur Beantwortung der Fragestellung geeignet:</p> <p>In den indirekten Vergleich gehen aufseiten von Perampanel ausschließlich solche Patienten in die Analysen ein, die gleichzeitig auch Lamotrigin als Teil der Basistherapie erhalten hatten. Für diese Patienten ist nicht Lamotrigin, sondern Topiramamat die zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Für die Ergebnisse des indirekten Vergleiches zu Perampanel schließt der pharmazeutische Unternehmer, wie schon für den direkten Vergleich, ausschließlich jene Teilpopulation von Patienten aus den 3 Zulassungsstudien ein, die in der Basistherapie Lamotrigin plus mindestens ein weiteres Antiepileptikum erhielten. Aufseiten von Lamotrigin schließt der pharmazeutische Unternehmer zwei placebokontrollierte Studien ein, . Für diese kann ausgeschlossen werden, dass Lamotrigin in der Basistherapie eingesetzt wurde, da Lamotrigin zum einen die zu untersuchende Therapie darstellt und zum anderen zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch nicht zugelassen war.</p> <p>Somit handelt es sich bei dem indirekten Vergleich aufgrund der Tatsache, dass in den Perampanelarmen der Studien zu Perampanel alle Patienten zusätzlich auch Lamotrigin erhalten hatten, nicht um einen Vergleich von Perampanel als Zusatztherapie mit Lamotrigin als Zusatztherapie. Vielmehr wird hier die Kombination aus Perampanel und Lamotrigin mit Lamotrigin, jeweils als Zusatztherapie zu einer Basistherapie aus antiepileptischen Medikamenten, verglichen. Da davon ausge-</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma SA, vertreten durch die UCB Pharma GmbH als örtlicher Vertreter

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gangen werden muss, dass ein Behandlungseffekt von Lamotrigin in der Perampanelgruppe zum Tragen kommt, ist es mit diesem Vergleich nicht möglich, den Effekt von Perampanel als Zusatztherapie gegenüber Lamotrigin als Zusatztherapie abzuschätzen.</p> <p>Da somit weder der direkte Vergleich noch der indirekte Vergleich valide Ergebnisse für die Nutzenbewertung von Perampanel liefern können, ist der Zusatznutzen von Perampanel nicht belegt.</p>
<p>Anmerkungen:</p> <p>1. Interpretation der ZVT</p> <p>Der Begründung des G-BA zur Festlegung der ZVT kann grundsätzlich gefolgt werden.</p> <p>Der gegenwärtige Standard (Anforderungen der European Medicines Agency; EMA) sieht den Vergleich der Wirksubstanz gegen Plazebo in der Kombinationstherapie für die regulatorische Zulassung vor (EMA, Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders, 2010, S. 11). Dementsprechend bilden diese Studien gegenwärtig auch die Basis für aktuelle Verfahren zur frühen Nutzenbewertung.</p> <p>Die Nutzenbewertung von Perampanel macht deutlich, dass die Anforderungen von EMA und G-BA in der vorliegenden Interpretation der ZVT durch das IQWiG auf der genannten Grundlage schwer vereinbar sind.</p> <p>Aus dem möglichen Spektrum der Nachweise wird die höchste Evidenz</p>	<p>Die genannten Argumente zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma SA, vertreten durch die UCB Pharma GmbH als örtlicher Vertreter

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zum Nachweis des Zusatznutzens systematischen Übersichtsarbeiten und randomisierten klinischen Studien zugeordnet. Unabhängig davon wäre zu erörtern, wie die Anforderungen für den Nachweis eines Zusatznutzens durch die derzeit verfügbare Datenlage angemessen erfüllt werden können.</p> <p>In Analogie mit der Festlegung vergleichbarer ZVTs zur Therapie anderer chronischer Erkrankungen bei vorliegenden Bewertungen von Arzneimitteln wie z.B. Hepatitis C-Therapeutika, wäre prinzipiell die Interpretation der vom G-BA benannten ZVT als Add-on gegenüber einer Basistherapie denkbar. Der vom Hersteller von Perampanel gewählte Ansatz, die Vorgabe des G-BA zur ZVT entsprechend zu interpretieren, stellt einen gangbaren Weg dar.</p> <p>2. Abbildung der Versorgungsrealität</p> <p>Der Hersteller von Perampanel geht in seinem Dossier zur Nutzenbewertung auf die therapeutische Versorgungsrealität von Epilepsiepatienten ein (Modul 3A, S. 30ff).</p> <p>In der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) wird empfohlen, eine antiepileptische Therapie mit einer Monotherapie zu beginnen. Wird das Ziel der Anfallsfreiheit mit dieser Therapie nicht erreicht, ist die Umstellung auf eine zweite Monotherapie an-</p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma SA, vertreten durch die UCB Pharma GmbH als örtlicher Vertreter

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>geraten. Erst nachdem auch mit einer zweiten, alternativen Monotherapie keine Anfallsfreiheit erreicht werden kann, wird eine Kombinationstherapie bevorzugt mit Präparaten mit geringem Interaktionspotential empfohlen (Leitlinie der DGN, 2008, S.11).</p> <p>Auch wenn entsprechend der Zulassung der Einsatz moderner Antiepileptika zusätzlich zu einem weiteren Präparat bereits in frühen Behandlungsstadien möglich ist, zeigt die Versorgungsrealität den Einsatz derzeit noch patentgeschützter Antiepileptika erst im späteren Therapieverlauf, insbesondere, wenn sie nicht über die Zulassung zur Monotherapie verfügen. Hinzu kommt, dass Therapieentscheidungen patientenindividuell getroffen werden. Somit spiegelt aus unserer Sicht die Interpretation der ZVT durch das IQWiG nicht die Versorgungsrealität wider. Demgegenüber wäre die erweiterte Interpretation der ZVT, wie vom Hersteller von Perampanel vorgeschlagen, eine bessere Annäherung an die Versorgungsrealität.</p> <p>3. Versorgungsanteile nach Produkteinführung</p> <p>In Abschnitt 3.3.6 des Perampanel Nutzendossiers (Modul 3A, S. 87) werden die Versorgungsanteile nach Produkteinführung einzelner Antiepileptika graphisch dargestellt. Diese Darstellung ist, insbesondere bezogen auf Lacosamid, nicht nachvollziehbar.</p>	<p>Das Argument zu der Auswahl patentgeschützter Wirkstoffe und der Versorgungsrealität hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> <p>Das Argument zu den Versorgungsanteilen von Lacosamid hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders. 2010.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070043.pdf

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. 2008.
http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/II08kap_001.pdf

5.4 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

Datum	05.01.2013
Stellungnahme zu	Perampanel/Fycompa
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V. und Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V. (DGfE) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mit Perampanel wird nun durch das IQWiG nach Retigabin dem zweiten Antiepileptikum der Beleg für einen Zusatznutzen abgesprochen, obwohl beide Substanzen jeweils Innovationen mit neuen Wirkmechanismen darstellen, die von den bisher verfügbaren Substanzen nicht abgedeckt werden. Dies sehen die DGfE und DGN mit großer Sorge.</p> <p>Durch die Beurteilungslage laufen wir Gefahr, Patienten in Deutschland aus rein prüfungsmethodischen Gründen neuartige Wirkstoffe vorzuenthalten, obwohl gerade bei dieser häufigen Erkrankung ein hoher Bedarf an neuen Therapieformen besteht. Erlauben Sie daher, dass wir die besondere Situation der „Epilepsie“ darstellen und erläutern, warum der Begriff „fehlender Zusatznutzen“ im Bereich der Epilepsie aus unserer Sicht sehr schwer zu definieren ist. Wir sehen die Notwendigkeit der Kostenregulierung bei der Einführung neuer Medikamente, jedoch sollten die Werkzeuge zur Beurteilung wohl überlegt und an die Besonderheiten der Epilepsie angepasst werden. Insbesondere bleibt in der aktuellen Beurteilung unberücksichtigt, dass die Therapie von Epilepsien individuell zu gestaltet ist, wie im Folgenden ausgeführt wird.</p> <p>Epilepsie ist keine Erkrankung im eigentlichen Sinne, sondern vielmehr ein Zustand des Gehirnes, der dadurch charakterisiert ist, dass auf der Grundlage einer chronischen Veränderung des Zentralnervensystems die Neigung, Anfälle zu generieren, vergrößert ist. Die Ursachen der „Epilepsie“ sind vielfältig. Neben der sogenannten erhöhten Epileptogenität führen die zahlreichen Ursachen häufig auch zu anderen Funktionsstörungen des Nervensystems, die als Komorbiditäten bezeichnet werden. Neben kognitiven Störungen gibt es z.B. psychiatrische Störungen, wobei hier die Depression am häufigsten ist.</p> <p>Die Mehrzahl der Epilepsien wird mit Medikamenten behandelt. Maximal 5% sind Kandidaten für epilepsiechirurgische Eingriffe. Eine weitere Gruppe profi-</p>	<p>Zur Auswahl der zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. 5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tiert von Stimulationsverfahren oder einer ketogenen Diät. Die medikamentöse Therapie ist bei ca. 2/3 der ca. 600.000 Patienten in Deutschland so erfolgreich, dass sie anfallsfrei werden. Man geht weiter davon aus, dass 2/3 aller Patienten ihre Medikamente, da diese nicht kurativ sind und daher nur antikonvulsiv wirken, lebenslang einnehmen müssen. Etwa 40-50% aller Patienten nehmen Kombinationen von Medikamenten ein (Deckers, 2002). Aus den beiden letzten Fakten ist abzuleiten, dass Antiepileptika nicht nur hinsichtlich ihrer pharmakodynamischen, sondern auch ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften relevant sind. So können Medikamente mit enzyminduzierenden Eigenschaften nicht nur den Vitaminhaushalt der Patienten kritisch beeinflussen, sondern auch die „Clearance“ von lebenswichtigen Medikamenten – z.B. Zytostatika – klinisch relevant beschleunigen und damit ihre Wirksamkeit reduzieren.</p> <p>Es ist gut bekannt, dass Epilepsiepatienten sehr unterschiedlich auf die Behandlung mit Antiepileptika reagieren (auch Patienten, die an der gleichen Form der Epilepsie leiden). Dies betrifft sowohl die Wirkungen der Medikamente, als auch deren Verträglichkeit. Aus bisher nur teilweise verstandenen Gründen, sprechen manche Patienten auf ein bestimmtes Antiepileptikum an oder entwickeln gravierende Nebenwirkungen, während andere gar nicht reagieren. Dies ist durch sämtliche Zulassungsstudien, die in den letzten 20-30 Jahren im Bereich Epilepsie durchgeführt wurden, sowie durch weitere Untersuchungen mit sukzessivem, systematischen Austausch von Antiepileptika sehr gut belegt (s.u.). Im Hinblick auf die Ursachen des Therapieversagens ist nach aktuellem Kenntnisstand davon auszugehen, dass es sich um ein multifaktorielles Geschehen handelt (Schmidt und Löscher 2009).</p> <p>Aus oben genannten Gründen folgt, dass trotz mittlerweile weit über 20 zugelassener Antiepileptika die Therapie individuell erfolgt und sich deshalb eine Empfehlung zu einer hierarchischen Abfolge der einzelnen Medikamente auch in den Leitlinien nicht findet. Dies stellt die erste Schwierigkeit dar, eine allgemein gültige Vergleichstherapie nach den Kriterien des G-BA zu definieren.</p> <p>Der Prozentsatz an Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie beträgt heutzutage immer noch weit über 20% (Kwan et al. 2011). Besonders hoch ist die</p>	<p>wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren ist Lamotrigin.</p> <p>In den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird, stellt Topiramamat als Zusatztherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.</p> <p>Als Zielpopulation gelten Epilepsiepatienten mit Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung ab 12 Jahren.</p> <p>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:</p> <p>zu 1. Im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel</p> <p>Lamotrigin bzw. Topiramamat sind als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren zugelassen.</p> <p>Als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren (auch ggf. für ein Teil des Anwendungsgebiets) sind folgende weitere Wirkstoffe zugelassen:</p> <p>Clobazam, Gabapentin, Lacosamid, Levetiracetam, Pregabalin, Tiagabin, Valproinsäure, Vigabatrin, Zonisamid, Retigabin.</p> <p>zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.</p> <p>zu 3. Für ein Teilgebiet des Anwendungsgebiets „Zusatztherapie foka-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Rate der Pharmakoresistenz bei der Subgruppe von Patienten mit fokalen Epilepsien. Daher ist der Bedarf an neuen Antiepileptika weiter ohne Zweifel gegeben. Antiepileptika werden deshalb v.a. mit neuem Wirkungsmechanismus (wie Perampanel) entwickelt, um bei guter Verträglichkeit einen Therapieerfolg bei bislang pharmakoresistenten Patienten zu erzielen.</p> <p>Aus dem individuellen Ansprechen auf eine Therapie folgt, dass ein Zusatznutzen eines neuen Antiepileptikums, dessen Forderung auch aus Sicht der DGfE und DGN sinnvoll ist, für jeden der folgenden für Epilepsie-Patienten wesentlichen Bereiche definiert werden sollte:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wirksamkeit bei bislang pharmakoresistenter Epilepsie 2. Verbesserte Verträglichkeit 3. Vereinfachte oder verbesserte Anwendung (z.B. Applikationsintervalle, reduzierte oder keine Interaktionen, schnelle Titrierbarkeit) 4. Breitere Anwendbarkeit auch bei anderen neurologischen Erkrankungen oder Komorbiditäten 5. Erkrankungsmodifizierende und präventive Effekte (antiepileptogen; bislang für kein Antiepileptikum nachgewiesen) <p>Aus diesen Gründen ist es nach Ansicht der DGfE und DGN für die Epilepsie nicht sinnvoll, den Zusatznutzen verallgemeinernd auf einen Wirksamkeitsvergleich mit einzelnen Substanzen, wie Lamotrigin oder Topiramamat, zu beschränken. Dies ist (i) methodisch mit vorhandenen Daten nicht möglich sowie ist (ii) grundsätzlich ein direkter oder indirekter head-to-head Vergleich zwischen Antiepileptika wegen des individuellen Ansprechens auf eine bestimmte Therapie für die Definition eines Zusatznutzens in Frage zu stellen und (iii) ist vielmehr der Zusatznutzen für einen sequentiellen Einsatz von Antiepileptika zu definieren.</p> <p>Ad (i): s. Abschnitt 2, spezifische Stellungnahme.</p>	<p>ler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren“ liegt ein G-BA-Beschluss für den Wirkstoff Retigabin vor. Aufgrund unvollständiger Nachweise galt ein Zusatznutzen von Retigabin als nicht belegt. Dieser Beschluss hat auf die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Fall keine Auswirkung.</p> <p>zu 4. Eine systematische Literaturrecherche ergab, dass für die unter 1. genannten Wirkstoffe eine vergleichbare Evidenz vorliegt (siehe Zusammenfassende Dokumentation, D. Anlagen- 2) Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie).</p> <p>zu 5. Sowohl Lamotrigin als auch Topiramamat unterliegen der Festbetragsregelung und werden daher als wirtschaftlichere Therapie gegenüber den anderen nach den Kriterien</p> <p>1 - 4 in Frage kommenden Wirkstoffen eingestuft.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V. (DGfE) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ad (ii): In direkt vergleichenden Studien ist die Wirksamkeit aller bisher getesteten Antiepileptika sehr ähnlich und die nachweisbaren Unterschiede zwischen einzelnen Substanzen sind marginal, wenn sie auch selten statistische Signifikanz erreichen. Am besten ist dies in den sog. SANAD-Trials (Marson et al. 2007a,b) belegt, die sich allerdings alle auf eine andere Therapiesituation, die der Monotherapie, beziehen. Wichtiger als die Unterschiede in der Wirksamkeit sind in diesen Studien die der Verträglichkeit einzelner Substanzen. Indirekt folgt eine ähnliche Wirksamkeit unterschiedlicher Substanzen auch aus sämtlichen Zulassungsstudien der letzten 20-30 Jahre, die bei bisher pharmakoresistenten fokalen Epilepsien Kombinationen aus verschiedenen Antiepileptika getestet haben. Diese Studien ergaben grundsätzlich eine sog. Responderrate (Anfallsreduktion >50%) von >30% aber nur eine geringe Rate von anfallsfreien Patienten (<10%). Die Zulassungsbehörden in Europa und USA tragen diesem Umstand dadurch Rechnung, dass sie in Studien unter Kombinationsbehandlung eine gegenüber Placebo erhöhte Responderrate (50%-ige Reduktion der Anfälle) oder bei der Monotherapiestudie eine „Nichtunterlegenheit“ (EMA) als Wirksamkeitsnachweis akzeptieren.</p> <p>Diese neu zugelassenen Medikamente haben die Epilepsitherapie i.S. der o.g. Punkte 2.-4. nachhaltig verbessert, indem sie (a) zu einer verbesserten Verträglichkeit, (b) zu weniger Interaktionen mit anderen Medikamenten, und (c) zu einer einfacheren Titrierbarkeit und Handhabbarkeit geführt haben. Als Beispiel seien v.a. Lamotrigin und Levetiracetam angeführt. Noch wichtiger ist jedoch, dass, wie im Folgenden aufgeführt, (d) letztlich alle Substanzen auch langfristig zu einer insgesamt höheren Rate anfallsfreier Patienten geführt haben.</p> <p>Ad (iii): Die klinische Erfahrung zeigt, dass für Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie auch nach erfolgloser Anwendung verschiedener Antiepileptika noch die Hoffnung besteht, durch Zugabe weiterer, i.d.R. neuer Wirkstoffe einen Therapieerfolg zu erzielen. Dies ist durch mehrere klinisch-wissenschaftliche, longitudinale Studien, bei denen entsprechend der klini-</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V. (DGfE) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schen Praxis systematisch Medikamente ausgetauscht wurden, sehr gut belegt (Schiller und Najjar 2008; Callaghan et al. 2007; Luciano und Shorvon 2007; Gilioli et al., 2012). In diesen Studien wurde gezeigt, dass über einen Zeitraum von ca. 4 Jahren im Mittel 15% der bisher pharmakoresistenten Patienten anfallsfrei wurden. Aus theoretischen Überlegungen könnten insbesondere Antiepileptika, die einen neuartigen Wirkungsmechanismus (wie z.B. Perampanel) aufweisen, sich bei Patienten als wirksam erweisen, bei denen Antiepileptika mit klassischem Ansatzpunkt (wie z.B. spannungsabhängige Natriumkanäle oder GABAerges System) versagt haben. Insofern ist der Zusatznutzen einer neuen Substanz in der Epilepsitherapie aus Sicht der DGfE und DGN viel besser in einer sequentiellen Betrachtung zu definieren, die sich unabhängig von Vergleichssubstanzen auf die Situation bisher pharmakoresistenter Patienten beziehen sollte, d.h. wenn zwei anerkannte Substanzen im individuellen Fall adäquat eingesetzt wurden und nicht zu einer befriedigenden Anfallskontrolle geführt haben, wie es international anerkanntermaßen von einer Kommission der Internationalen Liga gegen Epilepsie definiert wurde (Kwan et al. 2010).</p> <p>Dass dies auch für das Antiepileptikum Perampanel zutrifft, wurde in klinischen Studien zur Zulassung von Perampanel belegt (Krauss et al. 2012). Die Patientenpopulation, in der Perampanel geprüft wurde, entsprach dabei einer Population mit pharmakoresistenter Epilepsie entsprechend der ILAE Definition (Kwan et al. 2010).</p> <p>Anfallsfreie Patienten können nahezu alle Berufe erlernen und ausüben und den Führerschein für Pkw erwerben, beides wichtige Kriterien zur Integration dieser leider nach wie vor sehr stark stigmatisierten Patientengruppe. Aber auch die signifikante Anfallsreduktion verbessert die Lebenssituation vieler Patienten und lohnt sich auch aus einer sozio-ökonomischen Perspektive. Denn nicht zuletzt ist eine pharmakoresistente Epilepsie mit erheblichen direkten und indirekten Kosten verbunden (Hamer et al. 2006; Strzelczyk et al. 2008). Daher muss der Therapieerfolg eines neuen Antiepileptikums über die gesteigerte Lebensqualität der Patienten (Birbeck et al. 2002) hinaus auch mit einer Reduktion indirekter und nicht-medikamentöser direkter Krankheitskosten</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V. (DGfE) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
sowie intangibler Kosten (wie z.B. Reduktion von Stigmatisierung; Baker et al. 2000) in Beziehung gesetzt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V. und Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V.

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Anmerkung:</p> <p>Wahl der Vergleichssubstanz</p> <p>Laut AM-NutzenV (§6) stellt eine zweckmäßige Vergleichstherapie bei medikamentöser Behandlung dar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grundsätzliche Zulassung für das Anwendungsgebiet - Patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA festgestellt - Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören - Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. <p>Die Nutzenbewertung von Perampanel durch das IQWiG erfolgte gegenüber Lamotrigin bzw. Topiramaten. Dazu ist anhand obiger Auswahlkriterien der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus Sicht der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) Folgendes anzumerken:</p> <p>Mit Perampanel wird nun durch das IQWiG nach Retigabin aus methodi-</p>	<p>Zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie s.o..</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V. und Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>schen Gründen dem zweiten Antiepileptikum der Beleg für einen Zusatznutzen nach Vergleich mit den beiden o.g. Substanzen abgesprochen. Wie oben bereits ausgeführt, stellt sich die grundlegende Frage, ob das vom IQWiG eingeschlagene Procedere überhaupt geeignet ist, in der Epilepsitherapie einen Zusatznutzen zu definieren. Aus Sicht der DGfE und DGN muss das Konzept des Zusatznutzens für die Epilepsitherapie prinzipiell überdacht werden. Dies schließt die Wahl und Definition einer „Vergleichstherapie“ ein, die sich unseres Erachtens nicht auf eine Einzelsubstanz beschränken sollte, sondern vielmehr eine relevante Therapiesituation definieren sollte. Hier bietet sich die neue Definition pharmakoresistenter Epilepsie der ILAE von 2010 an (Kwan et al. 2010).</p> <p>Zudem ist der Vergleich mit Lamotrigin und Topiramamat methodisch höchst fragwürdig bzw. eigentlich nicht sinnvoll möglich, wie das IQWiG letztlich selbst feststellen musste. Ein Vergleich von Zulassungsstudien für Lamotrigin, die vor mehr als 20 Jahren durchgeführt wurden, mit Zulassungsstudien für neue Präparate ist neben methodischen Unterschieden in der Durchführung der Studien auch wegen unterschiedlicher Patientengruppen nicht sinnvoll. Damals wurden Patienten eingeschlossen, die vor Einschluss weitaus weniger Antiepileptika erfolglos eingenommen hatten als die Patientengruppe, die derzeit an Studien teilnimmt. Dies ist relevant, weil der Erfolg einer antikonvulsiven Therapie stark negativ mit der Anzahl der zuvor eingesetzten Antiepileptika korreliert (Schiller und Najjar 2008; Gilioli et al., 2012). Die Daten der Zulassungsstudien von Lamotrigin sind, was die „Responderrate“ anbelangt, deutlich schlechter als die unter Perampanel. Dies, obwohl die Bedingungen für Lamotrigin wesentlich leichter waren, weil die Patienten damals nicht an dem Ende</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V. und Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einer Therapiekette standen, wie dies heute der Fall ist.</p> <p>Wie ebenfalls bereits angeführt, ist eine Studie mit direktem Vergleich sehr schwer realisierbar, da in der Gruppe der Schwerbehandelbaren kaum genügend „Lamotrigin-naive“ Patienten vorhanden sind, da dieses Medikament schon lange verfügbar ist.</p> <p>Topiramat und Perampanel sind nach den Zulassungsstudien am ehesten gleichwertig hinsichtlich ihrer Effektivität einzuschätzen. Untersuchungen zu Topiramat nach der Zulassung zeigten aber eine erhebliche kognitive Beeinträchtigung bei über 30% der untersuchten Patienten, die spezifisch für Topiramat ist und vor allem das Sprachvermögen reduziert und damit nicht tolerierbar ist. Wenn auch gegenüber Topiramat möglicherweise kein sicherer Zusatznutzen bestünde, was die Effektivität als Antiepileptikum anlangt, erscheint im Nebenwirkungsprofil Perampanel eindeutig überlegen. Auch hier dürften Vergleichsstudien in Deutschland schwierig sein.</p> <p>- <i>Patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA festgestellt</i></p> <p>Bislang wurde nach dem Wissensstand der DGfE noch für keines der Antiepileptika ein patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA festgestellt.</p> <p>- <i>Grundsätzliche Zulassung im Anwendungsgebiet / nach anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet</i></p> <p>Wie oben erwähnt, sind Lamotrigin und Topiramat aus unserer Sicht prinzipiell als Einzelsubstanzen aber auch aus methodischen und historischen</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V. und Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gründen nicht als sinnvoller Vergleich geeignet, einen Zusatznutzen in der medikamentösen Epilepsitherapie festzustellen.</p> <p>Beide Substanzen sind zur Monotherapie <u>UND</u> Zusatztherapie bei fokalen <u>UND</u> generalisierten Epilepsien bei Erwachsenen <u>UND</u> Kindern zugelassen. Damit ist das Zulassungsgebiet beider Präparate um entscheidende Faktoren größer und anders als das von Perampanel. Durch den Charakter der Zulassung werden beide Substanzen, insbesondere Lamotrigin, vornehmlich zunächst als Monotherapie eingesetzt und somit nicht im Anwendungsgebiet von Perampanel, nämlich spät in der Therapiekaskade, wenn initiale Monotherapie(n) keinen Erfolg hatten (s.o.).</p> <p>Auch die zurzeit geltende S2K-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie empfiehlt Lamotrigin als Mittel der ersten Wahl zur Monotherapie und stellt Lamotrigin in der Therapiekaskade weit vor Perampanel, sodass das Patientenklientel, das Lamotrigin erhält, ein anderes ist als das, für das Perampanel eine Therapieoption darstellt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Zusammenfassend ist die DGfE und die DGN damit der Meinung, dass Lamotrigin und / oder Topiramamat nicht den Anforderungen gemäß AM-NutzenV einer zweckmäßigen Vergleichstherapie für Perampanel entsprechen, auch wenn für beide ein Festbetrag festgesetzt worden ist.</p> <p>Zum Vergleich halten wir es für sehr viel sinnvoller, eine Therapiesituation heranzuziehen, in der neu zugelassene Medikamente wirklich nützlich sind und auch in praxi eingesetzt werden, nämlich in Situationen der Pharmakoresistenz, d.h. wenn zuvor bereits mindestens zwei andere Antiepileptika ohne ausreichenden Erfolg verabreicht wurden (Kwan et al.</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V. und Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2010).</p> <p>Abschließend wünschen sich die DGfE und DGN einen konstruktiven Dialog mit dem IQWiG und dem G-BA, um insbesondere für die Gruppe der bislang resistenten Epilepsiepatienten zu einer operationalisierbaren Definition der Bewertung des Zusatznutzens von neuen Antiepileptika zu kommen, die die Wirtschaftlichkeit der Behandlung, den medizinischen Fortschritt und gleichzeitig pharmakodynamische und pharmakokinetische Eigenschaften der Antiepileptika berücksichtigt.</p>	

5.5 Stellungnahme des Verbands der Forschenden Arzneimittelhersteller

Datum	07.03.2012
Stellungnahme zu	Retigabin (Trobalt®)
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Ch.-Markos Dintsios, Inna Dabisch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einführung</p> <p>Aktuell: Am 17. Dezember 2012 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Perampanel (Fycompa®) von Eisai GmbH als Zusatztherapie im Vergleich zu Lamotrigin bzw. Topiramamat in den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird als zweckmäßige Vergleichstherapie bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung veröffentlicht. Hierbei kommt das IQWiG in seiner Gesamtschau zum Ergebnis, dass Perampanel aus formalen Gründen keinen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufweist.</p> <p>Es lagen 3 pivotale Zulassungsstudien des Herstellers vor (E2007-G000-304, E2007-G000-305 und E2007-G000-306), die Perampanel als Zusatztherapie zu einer bestehenden Basistherapie aus Ein bis Drei Antiepileptika mit Placebo plus entsprechender Basistherapie bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren mit fokalen Anfällen verglichen. Allerdings war bei etwa 30 % der Patienten dieser Studien Lamotrigin bereits Bestandteil der Basistherapie, so dass nach Auffassung des IQWiG kein direkter Vergleich von Perampanel mit Lamotrigin jeweils als Zusatztherapie zur Basistherapie möglich wird. Der Hersteller hat zwar Studien zur zweiten alternativen Vergleichstherapie Topiramamat als Zusatztherapie, wenn Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird,</p>	<p>Begründung der Bewertung des Zusatznutzens:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer schließt sich der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA an, jedoch mit der Einschränkung, dass Topiramamat als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Ableitung des Zusatznutzens von Perampanel nicht betrachtet wird. Diesem Vor-gehen wird nicht gefolgt, weil die Zweckmäßigkeit von Topiramamat als Vergleichstherapie gegeben ist, wenn es als Zusatztherapie zu einer Lamotrigin-haltigen Basistherapie verabreicht wird, sofern auch Perampanel als Zusatztherapie zu einer Lamotrigin-haltigen Basistherapie gegeben wird.</p> <p>Die Bewertung erfolgte somit ohne Einschränkung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Festlegung des G-BA.</p> <p>Im Dossier sind keine direkt vergleichenden Studien mit Perampanel versus der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lamotrigin bzw. in den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird, Topiramamat eingeschlossen. Alle zu Perampanel identifizierten randomisierten kontrollierten Studien (RCT) sind placebokontrolliert und allein nicht ausreichend für den Nachweis eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pharmazeutische Unternehmer führt auf Basis dieser Studien einen, von ihm so bezeichneten, direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit einer Teilpopulation von Patienten durch, die als Basistherapie Lamotrigin plus mindestens ein weiteres Antiepileptikum erhalten haben. Dabei werden Pati-</p>

Stellungnehmer:vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>identifiziert, diese aber nicht in sein Dossier weiter eingeschlossen, da er sich aufgrund des Beratungs-gesprächs mit dem G-BA darauf beruft, dass ein Vergleich gegen Lamotrigin als Monotherapie wegen des geplanten Anwendungsgebietes für Perampanel als Zusatztherapie nicht zielführend sei und somit auch ein Vergleich mit Topiramat als Zusatztherapie bei Lamotrigin Monotherapie ebenfalls nicht zielführend ist.</p> <p>Die durchgeführten adjustierten indirekten Vergleiche von Perampanel mit Lamotrigin jeweils als Zusatztherapie zu einer antiepileptischen Basistherapie werden vom IQWiG nicht akzeptiert, weil sie nach Auffassung des IQWiG aufgrund der Tatsache, dass Lamotrigin in einigen Fällen bereits Bestandteil der Basistherapie ist, nur eine Aussage zum Vergleich Perampanel mit Lamotrigin versus Lamotrigin alleine darstellen. Das IQWiG geht in seinen Ausführungen auf ein idealtypisiertes Vorgehen eines möglichen (adjustierten indirekten) Vergleichs von Perampanel mit Lamotrigin bzw. Perampanel mit Topiramat ein.</p> <p>Erneut ist wegen nach Auffassung des IQWiG abweichender Komparatoren zwischen Hersteller und G-BA sowie eines nach IQWiG Maßgaben anscheinend nicht durchzuführenden indirekten Vergleichs im Rahmen der frühen Nutzenbewertungen die Folge eingetreten, dass das IQWiG lapidar bei einem Antiepileptikum keinen Zusatznutzen festgestellt hat. Und wieder handelt es sich bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie um Lamotrigin als Vergleichstherapie, auch wenn der Hersteller diese akzeptiert hat. Die vorhandene Studienlage erlaubt allerdings keine direkten Vergleiche nach den Vorstellungen des IQWiG und die durchge-</p>	<p>enten, die Perampanel zusätzlich zu einer Lamotrigin enthaltenden Basistherapie einnahmen, mit Patienten verglichen, die Placebo zusätzlich zu einer Lamotrigin enthaltenden Basistherapie erhalten haben. Da die Basistherapie (also auch die Therapie mit Lamotrigin) in beiden Behandlungsgruppen der untersuchten Teilpopulation identisch ist, unterscheiden sich die beiden Behandlungsgruppen also lediglich in der Behandlung mit Perampanel bzw. Placebo. In dem vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten Vergleich innerhalb der Teilpopulation handelt es sich somit immer noch um einen placebokontrollierten Vergleich. Ein beobachteter Effekt in einem solchen Vergleich wäre demnach auf einen Unterschied zwischen Perampanel und Placebo zurückzuführen und nicht auf einen Unterschied zwischen Perampanel und Lamotrigin. Für einen adäquaten direkten randomisierten Vergleich mit Lamotrigin als aktiver Kontrolle wäre es jedoch erforderlich, dass alle Patienten eine Basistherapie ohne Lamotrigin erhalten und randomisiert werden auf eine Zusatztherapie mit Perampanel bzw. Lamotrigin. Die präsentierten Daten stellen somit einen Vergleich mit Placebo dar und sind nicht geeignet, die Fragestellung der Nutzenbewertung zu beantworten.</p> <p>Auch der im Dossier vorgelegte indirekte Vergleich ist aus den nachfolgend aufgeführten Gründen nicht zur Beantwortung der Fragestellung geeignet:</p> <p>In den indirekten Vergleich gehen aufseiten von Perampanel ausschließlich solche Patienten in die Analysen ein, die gleichzeitig auch Lamotrigin als Teil der Basistherapie erhalten hatten. Für diese Patienten ist nicht Lamotrigin, sondern Topiramat die</p>

Stellungnehmer:vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>fürten indirekten Vergleiche werden vom IQWiG als inadäquat bezeichnet. Auf die aus dem Beratungsgespräch logisch hergeleitete Argumentation des Herstellers wird vom IQWiG nicht näher eingegangen. Es drängen sich zum wiederholtem Male zwei Fragen auf: (i) Ob letztendlich nicht eine neutrale Instanz bei unterschiedlichen Auffassungen zur Zweckmäßigen Vergleichstherapie mit einem entsprechenden pharmakologischen Sachverstand ihre Festsetzung durch den G-BA überprüfen sollte, um eine allein aus ökonomischen Erwägungen motivierte, nicht zielführende Auswahl zu vermeiden und (ii) ob nicht vorhandene Evidenz aus den Zulassungsstudien in den Fällen verwertet und nicht verworfen werden sollte, in welchen keine direkten Vergleiche zur vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vorliegen und adjustierte indirekte Vergleiche aufgrund der vorhandenen Studienlage zum Scheitern verurteilt sind.</p> <p>Im Weiteren wird auf einzelne Aspekte detailliert eingegangen.</p>	<p>zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Für die Ergebnisse des indirekten Vergleiches zu Perampanel schließt der pharmazeutische Unternehmer, wie schon für den direkten Vergleich, ausschließlich jene Teilpopulation von Patienten aus den 3 Zulassungsstudien ein, die in der Basistherapie Lamotrigin plus mindestens ein weiteres Antiepileptikum erhielten. Aufseiten von Lamotrigin schließt der pharmazeutische Unternehmer zwei placebokontrollierte Studien ein. Für diese kann ausgeschlossen werden, dass Lamotrigin in der Basistherapie eingesetzt wurde, da Lamotrigin zum einen die zu untersuchende Therapie darstellt und zum anderen zum Zeitpunkt der Studierendurchführung noch nicht zugelassen war.</p> <p>Somit handelt es sich bei dem indirekten Vergleich aufgrund der Tatsache, dass in den Perampanelarmen der Studien zu Perampanel alle Patienten zusätzlich auch Lamotrigin erhalten hatten, nicht um einen Vergleich von Perampanel als Zusatztherapie mit Lamotrigin als Zusatztherapie. Vielmehr wird hier die Kombination aus Perampanel und Lamotrigin mit Lamotrigin, jeweils als Zusatztherapie zu einer Basistherapie aus antiepileptischen Medikamenten, verglichen. Da davon ausgegangen werden muss, dass ein Behandlungseffekt von Lamotrigin in der Perampanelgruppe zum Tragen kommt, ist es mit diesem Vergleich nicht möglich, den Effekt von Perampanel als Zusatztherapie gegenüber Lamotrigin als Zusatztherapie abzuschätzen.</p> <p>Da somit weder der direkte Vergleich noch der indirekte Vergleich valide Ergebnisse für die Nutzenbewertung von Perampanel lie-</p>

Stellungnehmer:vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	fern können, ist der Zusatznutzen von Perampanel nicht belegt.
Hintergrund Im Rahmen der seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater (Rüdiger Mielke, Lehrstuhl für Neurowissenschaften & Rehabilitation der Universität zu Köln) eingebunden. Die Fragen an und die Antworten externer Personen dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat, einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer (pU) dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund zu fordern.	Bezüglich der Beteiligung von Experten und Patientenvertretern sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Dossierbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.
2.2 Fragestellung in Kombination mit 2.7. Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Der Hersteller hat die in den Beratungsgesprächen genannte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) Lamotrigin akzeptiert. Das IQWiG gibt an, dass der Hersteller sich zwar der ZVT an-	Begründung zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Zugelassenes Anwendungsgebiet von Perampanel (Fycompa®) gemäß Fachinformation: Fycompa® ist angezeigt als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.

Stellungnehmer:vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schließt, allerdings mit der Einschränkung, dass Topiramat als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Ableitung des Zusatznutzens von Perampanel durch den Hersteller nicht betrachtet wird, was vom Hersteller mit der Feststellung des G-BA aus dem Beratungsgespräch, „... ein Vergleich gegen Lamotrigin als Monotherapie sei aufgrund des geplanten Anwendungsgebietes für Perampanel als Zusatztherapie nicht zielführend“ begründet wird, da Topiramat nur in dem spezifischen Fall zweckmäßige Vergleichstherapie sein soll, in dem Lamotrigin als Monotherapie angewendet wird, und somit ein Vergleich mit Topiramat ebenfalls nicht zielführend sei. Das IQWiG folgt diesem Vorgehen nicht und ist der Auffassung, dass die Zweckmäßigkeit von Topiramat als Vergleichstherapie gegeben ist, wenn es als Zusatztherapie zu einer lamotrigin-haltigen Basistherapie verabreicht wird, sofern auch Perampanel als Zusatztherapie zu einer lamotriginhaltigen Basistherapie gegeben wird. Der vfa schließt sich den Auffassungen des IQWiG nicht an und erachtet die Argumentation des Herstellers als begründet und rational hergeleitet, zumal diese in Einklang mit den Ergebnissen aus den Beratungsgesprächen steht. Wenn eine Lamotrigin-Monotherapie nicht für dieses Indikationsgebiet zielführend ist, dann kann auch eine Topiramat-Monotherapie als Alternative nicht hierfür zielführend sein. Darüber hinaus entsteht wiederum eine für die Prinzipien der „Good Governance“ nachteilige Konstellation, wenn das IQWiG Inhalte des Beratungsgesprächs, das der G-BA mit dem jeweiligen Hersteller führt, ignoriert bzw. nicht zur Kenntnis nimmt und somit zu einer eigenen, evtl. in Widerspruch stehenden, Position hinsichtlich der ZVT und ihrer Einbindung in entsprechende Studiende-</p>	<p>Weitere als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren (auch ggf. für einen Teil des Anwendungsgebiets) zugelassene Wirkstoffe:</p> <p>Clobazam, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Pregabalin, Tiagabin, Topiramat, Valproinsäure, Vigabatrin, Zonisamid, Retigabin.</p> <p>Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

Stellungnehmer:vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>signs gelangt. Hersteller müssen zumindest was die Akzeptanz des jeweiligen Vorgehens anbelangt, eine Planungssicherheit erwarten dürfen, ohne im Nachgang mit „bösen“ Überraschungen rechnen zu dürfen, was die Implementierung der ZVT anbelangt.</p> <p>Der Hersteller beansprucht aufgrund der statistisch signifikanten und klinisch relevanten Anfallshäufigkeitsreduktion und wegen einer Verbesserung der Lebensqualität, ohne dass die Verträglichkeit den Zusatznutzen gegenüber der ZVT maßgeblich schmälert, einen erheblichen Zusatznutzen für Perampnel. Um dies beurteilen zu können, müsste der G-BA die gesamte Evidenz, die in dem Herstellerdossier eingebracht wurde, berücksichtigen. Dies entspräche auch dem Prinzip der so genannten best available evidence, wonach jegliche vorhandene Evidenz nicht aus formalen Gründen ignoriert werden darf, wie dies das IQWiG in seiner Auffassung, der Hersteller hätte nicht das richtige Design für den Vergleich mit der ZVT gewählt, tut. Dies geht v. a. dadurch hervor, dass das IQWiG mit seiner Aussage, es liegen keine relevanten Daten im Dossier für die Zusatznutzenbewertung vor, zahlreiche Abschnitte des Dossiers unkommentiert lässt und damit anscheinend nicht in seine Bewertung mit einbezieht. Somit könnten wichtige Erkenntnisse und Informationen für den Entscheidungsträger außer Acht gelassen werden, die zur Beurteilung des Zusatznutzens durchaus verwertbar sind. Im Einzelnen ist hier auf das vom IQWiG vorgeschlagene idealtypisierte Studiendesign und auf die Umsetzung durch den Hersteller einzugehen.</p> <p>Lamotrigin ist laut Fachinformation (hier am Beispiel von Lamictal)</p>	<p>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p> <p>5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren ist Lamotrigin.</p> <p>In den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird, stellt Topiramamat als Zusatztherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.</p> <p>Als Zielpopulation gelten Epilepsiepatienten mit Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung ab 12 Jahren.</p> <p>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:</p> <p>zu 1. Im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel</p> <p>Lamotrigin bzw. Topiramamat sind als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren zugelassen.</p> <p>Als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren (auch ggf. für einen Teil des Anwendungsgebiets) sind folgende weitere Wirkstoffe zugelassen:</p>

Stellungnehmer:vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 13 Jahren als Zusatz- oder Monotherapie partieller und generalisierter Anfälle zugelassen. Perampanel laut seiner Fachinformation allerdings als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren zugelassen. Es ergibt sich somit das Bild, dass Lamotrigin sowohl als Monotherapie als auch als Add-on, Perampanel hingegen nur als Add-on Antiepileptikum in der Zielpopulation von Interesse zugelassen ist. Somit ist auch der Vergleich mit Lamotrigin in der Monotherapie als nicht zielführend zu bezeichnen, was vom G-BA zumindest auch so erkannt wurde, da keine Add-on Anwendung mit einer Monotherapie direkt verglichen werden sollte. Hieraus ergibt sich auch automatisch die Unzweckmäßigkeit eines Vergleichs mit Topiramat, da es auch als Monotherapie in solchen Fällen zur Anwendung käme. Die Daten in den entsprechenden Modulen des eingereichten Herstellerdossiers reichen durchaus dafür aus, eine Aussage zum Zusatznutzen von Perampanel in seiner Indikation als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren zu treffen.</p> <p>Die Betrachtung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie gegenüber Lamotrigin als Zusatztherapie erfolgte zum einen dadurch, dass die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Perampanel über eine post-hoc Analyse einer Subgruppe der pivotalen Zulassungsstudien betrachtet wurde, wobei die Basistherapie Lamotrigin und ein oder zwei zugelassene Antiepileptika umfasste. Zum anderen wurde auch ein indirekter Vergleich durchgeführt, der Perampanel als Zusatztherapie Lamotrigin als</p>	<p>Clobazam, Gabapentin, Lacosamid, Levetiracetam, Pregabalin, Tiagabin, Valproinsäure, Vigabatrin, Zonisamid, Retigabin.</p> <p>zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.</p> <p>zu 3. Für ein Teilgebiet des Anwendungsgebiets „Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren“ liegt ein G-BA-Beschluss für den Wirkstoff Retigabin vor. Aufgrund unvollständiger Nachweise galt ein Zusatznutzen von Retigabin als nicht belegt. Dieser Beschluss hat auf die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Fall keine Auswirkung.</p> <p>zu 4. Eine systematische Literaturrecherche ergab, dass für die unter 1. genannten Wirkstoffe eine vergleichbare Evidenz vorliegt (siehe Zusammenfassende Dokumentation, D. Anlagen- 2) Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie).</p> <p>zu 5. Sowohl Lamotrigin als auch Topiramat unterliegen der Festbetragsregelung und werden daher als wirtschaftlichere Therapie gegenüber den anderen nach den Kriterien</p> <p>1 - 4 in Frage kommenden Wirkstoffen eingestuft.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer schließt sich der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA an, jedoch mit der Einschränkung, dass Topiramat als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Ableitung des Zusatznutzens von Perampanel nicht betrachtet wird. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, weil die Zweckmäßigkeit von Topiramat als Vergleichstherapie gegeben ist, wenn es als Zusatztherapie zu einer Lamotrigin-haltigen Basistherapie verabreicht wird, sofern auch Peram-</p>

Stellungnehmer:vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusatztherapie mit Placebo als gemeinsamen Brückenkomparator gegenüberstellt. Wichtig in diesem Zusammenhang und hinsichtlich der externen Validität der pivotalen Studien ist auch die Tatsache, dass die Studien eine Prärandomisierungs-Phase umfassten, in der die Patienten die Anfallshäufigkeit dokumentierten. Während dieser Phase mussten Patienten mindestens fünf fokale Anfälle haben, um in die Studien eingeschlossen werden zu können. Im Durchschnitt lag bei den Teilnehmern die Diagnosestellung um etwa 21 Jahre zurück. D. h. es handelte sich um schwer einstellbare Patienten, die bereits in ihrer „Krankheitskarriere“ viele therapeutische Schemata mit unterschiedlichen Antikonvulsiva bzw. Antiepileptika erfahren haben, darunter auch Lamotrigin als Bestandteil ihrer jeweiligen Basistherapie, aktuell oder in der Vergangenheit, da Lamotrigin ein schon seit Jahren und mittlerweile generisch vorliegendes Antiepileptikum ist. Dies gestaltet auch den idealtypischen Vorschlag des IQWiG hinsichtlich des anzuwendenden Studiendesign als unrealistisch bzw. unpragmatisch. Wenn Lamotrigin aufgrund seiner jahrelangen Verfügbarkeit bereits bei vielen Patienten mit schwer einzustellenden epileptischen Leiden im Sinne wiederholter fokaler Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung aktuell oder in der Vergangenheit Bestandteil einer Basistherapie ist oder war, entspricht es der Versorgungsrealität und damit auch einem pragmatischen Ansatz, beim Vergleich von Perampanel mit Lamotrigin so vorzugehen, wie dies der Hersteller in seinem Dossier auch getan hat, nämlich Perampanel als Add on zu einer lamotriginhaltigen oder auch nicht lamotriginhaltigen Basistherapie zu vergleichen. Dies entspricht auch dem Vorgehen in ähnlichen Konstellationen bei</p>	<p>panel als Zusatztherapie zu einer Lamotrigin-haltigen Basistherapie gegeben wird.</p>

Stellungnehmer:vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>anderen frühen Nutzenbewertungen. Hier sind als Beispiele die Nutzenbewertungen von Boceprevir und Telaprevir als Add on (Trippelkombination) im Vergleich zur Doppelkombination mit Peg-IFN und Ribavirin bei therapieerfahrenen und –naiven Genotyp 1 HCV Patienten zu nennen sowie das Beispiel der frühen Nutzenbewertung von Belimumab in der Behandlung des systemischen Lupus erythematodes, wo Belimumab als Add on mit einer optimierten Standardtherapie verglichen wurde. Rein methodisch sind diese Vergleiche durchführbar und wurden auch so vom IQWiG bzw. G-BA akzeptiert. Darüber hinaus bietet dieses Vorgehen im Vergleich zu dem vom IQWiG favorisierten, eine realistische und somit pragmatischere Annäherung zur Versorgungsrealität und gestaltet die Aussagen zum Zusatznutzen belastbarer, da es mit einer erhöhten externen Validität der hierfür verwendeten Studien verbunden ist. Da die Patienten, darunter auch Kinder und Jugendliche, bereits eine langjährige Krankheitskarriere hinter sich haben, haben dementsprechend die fokalen Anfälle eine chronifizierende Qualität erlangt. Diese Patienten sind somit mit etlichen Antiepileptika bereits vorbehandelt worden bzw. werden noch hiermit behandelt, darunter auch Lamotrigin, so dass ein Vergleich von Perampanel mit Lamotrigin als Add on, ohne also Bestandteil der Basistherapie zu sein, kaum möglich ist. Der vfa ist der Auffassung, dass der Hersteller u. a. auch aufgrund der Feststellungen in den Beratungsgesprächen und der Versorgungsrealität den richtigen Ansatz für die frühe Nutzenbewertung von Perampanel gewählt hat. Ferner wäre es methodisch zweifelhaft und sicherlich kaum ethisch begründbar, Patienten, die bereits mit Lamotrigin in der Vergangenheit ohne Erfolg be-</p>	

Stellungnehmer:vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>handelt wurden, erneut auf Lamotrigin als Add on aus Studienzwecken umzustellen. Somit erscheint zwar der Vorschlag des IQWiG auf dem ersten Blick als methodisch korrekt, umsetzbar und versorgungsrealitätsnahe ist er aber nicht und Erkenntnisse zu einem vorliegenden Zusatznutzen von Perampanel können durchaus mit dem Vorgehen des Herstellers in Analogie zu der Bewertung von Telaprevir bzw. Boceprevir sowie Belimumab gewonnen werden. Es liegt somit auch kein Grund vor, der Argumentation des IQWiG zu folgen, dass angeblich auf Basis der in dem Herstellerdossier dargestellten Ergebnisse keine Aussagen zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Perampanel getroffen werden können und somit kein Beleg für diesen Zusatznutzen vorläge.</p>	
<p>3. Kosten der Therapie</p> <p>Das IQWiG merkt an, dass in Anbetracht der Einschätzungen der Studie von Brodie et al. in seiner Bewertung davon ausgegangen wird, dass die GKV-Zielpopulation zwischen 70560 und 106790 Patienten liegt und die Angabe des pU mit 70992 (95 %-KI: 55 888; 84 586) Patienten teilweise unterhalb dieser Spanne fällt. Festzuhalten gilt hier, dass es sich um ein Konfidenzintervall bei den Angaben des Herstellers handelt (also hergeleitet aus einem statistischen Test) und nicht um eine Spanne im Sinne eines Kalkulationsszenarios. Die Angabe des Schätzers mit 70992 liegt eindeutig in der vom IQWiG kalkulierten Spanne von 70560 bis 106790 Patienten.</p>	<p>Das Argument hat keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer:vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.6 Stellungnahme der Novartis GmbH

Datum	07.01.2013
Stellungnahme zu	Perampanel / Fycompa®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Präambel:

Am 17.12.2012 hat der G-BA den IQWiG-Bericht - Nr. 146 (Dossierbewertung A12-12) Perampanel – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit einem Epilepsie-Produkt in der Entwicklung, mehreren zugelassenen Produkten in diesem Indikationsgebiet (Trileptal®/Oxcarbazepin, Tegretal®/Carbamazepin), sowie weiteren Arzneimitteln in der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, möchte die Novartis Pharma GmbH gemäß § 19, Kap. 5 G-BA VerfO zu folgenden allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung, wie unten im Weiteren ausgeführt, Stellung nehmen:

- 1.) Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Novartis Pharma GmbH	<p>1.) Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Perampanel wurde vom G-BA folgende Festlegung getroffen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lamotrigin • Topiramat in den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird <p>Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH ist die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapien vom G-BA nicht ausreichend begründet. Die Auswahl und Begründung wird nicht der komplexen Behandlungssituation in der Epilepsieversorgung gerecht. Daher erkennt die Novartis Pharma GmbH die definierten Vergleichstherapien nicht als die einzigen zweckmäßigen Vergleichstherapien an.</p> <p>Zulassung von Lamotrigin und Topiramat als Mono- und Zusatztherapie</p> <p>Innerhalb des Dossiers wurde die durch den G-BA gewählte Vergleichstherapie seitens des pU mit Verweis auf das Beratungsgespräch beschrieben. Zudem wurden vom G-BA die Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der Recherche und Synopse der Evidenz veröffentlicht. Die Novartis Pharma GmbH begrüßt die Veröffentlichung dieser Kriterien und der</p>	<p>Zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie s. Antworten auf die entsprechende Stellungnahme des vfa.</p> <p>Die methodischen Einwände haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Evidenzsynopse. Jedoch kann aus den vorliegenden Dokumenten nicht nachvollzogen werden, wie der G-BA die einzelnen Kriterien und die Evidenz bewertet hat, um Lamotrigin bzw. Topiramat als zweckmäßige Vergleichstherapie festzulegen.

Aus unserer Sicht sind die zugelassenen Anwendungsgebiete der Vergleichsmedikationen nicht immer direkt mit der von Perampanel vergleichbar. Gemäß der gültigen Fachinformationen sind sowohl Lamotrigin als auch Topiramat zur Mono- **und** Zusatztherapie bei fokalen Krampfanfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung zugelassen.(5)(6) Perampanel ist dagegen **nur** zur Zusatztherapie in diesem Indikationsgebiet zugelassen.(3) Unstrittig ist eine Überschneidung der zugelassenen Anwendungsgebiete. Perampanel besitzt keine Zulassung als Monotherapie und sollte daher nicht mit zugelassenen Monotherapeutika verglichen werden. Zwar wird Perampanel hier mit den beiden Wirkstoffen als Zusatztherapie verglichen, aber aufgrund der komplexen Behandlungssituation in der Epilepsieversorgung und unüberschaubarer Anzahl möglicher Kombinationstherapien ist dies nicht vollständig nachvollziehbar.

Im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung von Retigabin stellt der G-BA fest, dass die Anwendungsbeschränkung als „Zusatztherapie“ alleine nicht ausreichend sei, um auf ein Therapiesegment in der fortgeschrittenen Therapiekaskade hinzuweisen. Dieser Meinung kann nicht gefolgt werden, da diese Interpretation ohne jegliche Evidenz und ohne Meinungsäußerung der zuständigen Zulassungsbehörde getroffen wurde.

So gibt es Evidenz zur deutschen Versorgungsrealität: Demnach wird erst nach der zweiten bzw. dritten Mono-

therapie-Behandlung eine Kombinationstherapie angewendet.(2) Zudem wird eine Kombinationstherapie erst bei pharmakoresistenten Patienten eingesetzt.(2) Im Umkehrschluss ist davon auszugehen, dass eine Zulassung als Zusatztherapie sich generell nur auf pharmakoresistente Patienten bezieht. Folglich kann Perampanel daher nur in einer sehr spezifischen Patientenkohorte angewendet werden. Lamotrigin und Topiramat werden dagegen bedingt durch ihre Zulassung als Monotherapie bereits frühzeitig als Basistherapie eingesetzt und dann im weiteren Therapieverlauf ggf. um weitere Präparate zu einer Kombinationstherapie erweitert. Dies wird auch durch die Leitlinie der DGN untermauert. Hier werden Lamotrigin und Levetiracetam bei fokalen Epilepsien als Therapie der ersten Wahl empfohlen. (1)

Es ist daher anzunehmen, dass sowohl Lamotrigin als auch Topiramat bei einem Großteil der Patienten nicht als zweckmäßige Vergleichstherapien gewertet werden können, da diese Patienten bereits durch diese Substanzen vorbehandelt wurden. Folglich können beide Wirkstoffe nur als zweckmäßige Vergleichstherapie für Epilepsiepatienten in einer Basis-Behandlungsphase gelten.

Weitere zu berücksichtigende Wirkstoffe

Des Weiteren ist eine reine Beschränkung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Wirkstoffe, die als **Mono- und** Zusatztherapie zugelassen sind, nicht nachvollziehbar, da es neben Perampanel weitere Wirkstoffe gibt, die als reine Zusatztherapie zugelassen sind. Es kommen daher zusätzlich alle Wirkstoffe in Frage, die „als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren“ eine mit Perampanel vergleichbare Zulassung besitzen. Nachfol-

gende Tabelle zeigt diese Wirkstoffe, deren ATC-Code, bestehende Festbeträge und deren Unterschiede im zugelassenen Anwendungsgebiet gemäß der jeweiligen gültigen Fachinformation.

Wirkstoff	ATC	Festbetrag	Abweichung Anwendungsgebiet laut Fachinformation ⁷
Clobazam	N05BA09	Ja	„... bei Patienten mit epileptischen Anfällen, die mit einer Standardbehandlung – bestehend aus einem oder mehreren Antiepileptika – nicht anfallsfrei waren.“(9)
Lacosamid	N03AX18	Nein	Ab 16 Jahren. (11)
Pregabalin	N03AX16	Nein	„... im Erwachsenenalter.“ (7)
Retigabin	N03AX21	Nein	„... im Alter von 18 Jahren und darüber.“ (4)
Tiagabin	N03AG06	Nein	„... die mit anderen Antiepileptika nicht ausreichend behandelbar sind.“(10)

⁷ Als Basis dient die Fachinformation von Fycompa® Filmtabletten: „Fycompa ist angezeigt als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren“ (3)

	Vigabatrin	N03AG04	Nein	„...pharmakoresistenten... bei denen alle anderen adäquaten Arzneimittelkombinationen nicht ausreichend wirksam waren oder nicht vertragen wurden.“ (8)	
<p>Tabelle 1: Unterschiede zum Anwendungsgebiet von Perampanel – Wirkstoffe mit reiner Zusatztherapie-Zulassung bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung</p> <p>In der Tabelle wird deutlich, dass mehrere im gleichen Anwendungsgebiet wie Perampanel zugelassen sind.</p> <p>FAZIT:</p> <p>Lamotrigin bzw. Topiramamat sind nicht als einzige zweckmäßige Vergleichstherapie anzuerkennen. Es sollte mindestens eine der vorgeschlagenen Therapiealternativen, die eine reine Zulassung als Zusatztherapie besitzen (siehe obige Tabelle), als zweckmäßige Vergleichstherapie anerkannt werden.</p>					

Literaturverzeichnis

- (1) Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2008). Leitlinien der DGN 2008 - Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/ll08kap_001.pdf, Abgerufen am 03.01.2013
- (2) Dodel et. al. 2007. Dodel, R., Rosenow, F. and Hamer, H. M. (2007). Die Kosten der Epilepsie in Deutschland. Gesundheitsökonomische Evaluation einer chronischen Krankheit. Pharmazie in unserer Zeit, 36: 298–305.
- (3) Eisai Europe Limited. Fachinformation Fycompa® Filmtabletten (Perampanel). www.fachinfo.de, Abgerufen am 03.01.2013
- (4) GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG. Fachinformation Trobalt® Filmtabletten (Retigabin). www.fachinfo.de, Abgerufen am 03.01.2013
- (5) GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG. Fachinformation Lamictal® (Lamotrigin). www.fachinfo.de, Abgerufen am 03.01.2013
- (6) JANSSEN-CILAG GmbH. Fachinformation TOPAMAX® 25 mg/- 50 mg/- 100 mg/- 200 mg Filmtabletten, TOPAMAX® 25 mg/- 50 mg Hartkapseln (Topiramate). www.fachinfo.de, Abgerufen am 03.01.2013
- (7) PFIZER PHARMA GmbH. Fachinformation LYRICA® Hartkapseln (Pregabalin). www.fachinfo.de, Abgerufen am 03.01.2013
- (8) Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Sabril® (Vigabatrin). www.fachinfo.de, Abgerufen am 03.01.2013
- (9) Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Frisium® (Clobazam). www.fachinfo.de, Abgerufen am 03.01.2013
- (10) TEVA GmbH. Fachinformation Gabitril (Tiagabin). www.fachinfo.de, Abgerufen am 03.01.2013
- (11) UCB Pharma GmbH. Fachinformation Vimpat® 50 mg / 100 mg / 150 mg / 200 mg Filmtabletten (Lacosamid). www.fachinfo.de, Abgerufen am 03.01.2013

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Perampanel

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 29. Januar 2013
von 11.23 Uhr bis 13.02 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Eisai GmbH**:

Frau Dr. Krämer
Herr Mehlig
Frau Dr. Schmitz
Herr Dr. Kockelmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG**:

Herr Dr. Bergmann
Herr Dr. Hammerschmidt

Angemeldete Teilnehmer der Firma **UCB Pharma GmbH**:

Herr Dr. Häck
Herr Dr. Noack-Rink

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Frau Dabisch
Herr Dr. Dintsios

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Epileptologie & Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGfE & DGN)**:

Herr Prof. Dr. Hamer
Herr Dr. Mayer (nicht anwesend)

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH**:

Frau Prasad
Frau Sick

Beginn der Anhörung: 11.23 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Meine Damen und Herren! Liebe Kolleginnen und Kollegen! Ich begrüße Sie ganz herzlich zur Anhörung. Ich begrüße insbesondere die sogenannten auswärtigen Gäste. Ich darf mich vorstellen: Mein Name ist Johannes Vöcking. Ich bin der Stellvertreter von Herrn Hecken hier in diesem Unterausschuss. Ich bin sonst Stellvertreter eines anderen unabhängigen Mitglieds im G-BA, aber hier in diesem Unterausschuss sogenannter benannter Vertreter von Herrn Hecken. Herr Hecken ist heute verhindert und hat mich gebeten, die Sitzung zu leiten. Ich heiße Sie ganz herzlich willkommen und hoffe auf interessante Diskussionen.

Vielleicht darf ich am Anfang ganz kurz einleiten: Sie können davon ausgehen, dass all das, was bislang vorgetragen worden ist, was Sie zur Kenntnis gegeben haben, was andere in ihren Stellungnahmen zur Kenntnis gegeben haben, in diesem Kreis aufgenommen, gesehen, gelesen, gewürdigt worden ist etc. Ich sage das deswegen, weil meine Anregung wäre, dass Sie, wenn wir gleich in die Anhörung hineingehen und Sie noch einmal Stellung nehmen, sich im Grunde – ich will Ihnen nicht die Rede führen – auf wesentliche Dinge beschränken und insbesondere auf das konzentrieren, was jetzt noch neu ins Verfahren einzubringen wäre. Daraus kann sich dann die Diskussion ergeben.

Geschäftsleitend noch eine Bemerkung: Bevor Sie sich äußern – auch bei Nachfragen und Antworten –, würde ich Sie bitten, Ihren Namen zu nennen, selbst wenn wir oder einige von uns Sie kennen. Das ist wichtig für die Protokollführung. Es ist dann später einfacher, die entsprechenden Erklärungen, Antworten und Redebeiträge zuzuordnen.

Ich darf zunächst einmal die Anwesenheit feststellen. Wenn ich jetzt die Namen nenne, bitte ich um Nachsicht. Es handelt sich um keine Rangfolge, allenfalls um eine Reihenfolge. Ich fange mit der Eisai GmbH an und begrüße hier Herrn Mehlig, den ich sehe. Ich gehe jetzt die Namen einfach der Reihe nach durch, egal, ob nun Mann oder Frau, ob links oder rechts: Herr Dr. Kockelmann, Frau Dr. Krämer, Frau Dr. Schmitz. Ich komme dann zur GSK: Herr Dr. Bergmann, Herr Dr. Hammerschmidt. Dann UCB Pharma: Herr Dr. Noack-Rink, Herr Dr. Häck. In der zweiten Reihe – das ist keine mindere Platzierung, sondern rein dem Platzvolumen geschuldet – begrüße ich von Novartis Frau Prasad, Frau Sick, von der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie Herrn Professor Dr. Hamer und vom vfa – jetzt in einer anderen Besetzung wie eben – Herrn Dr. Dintsios und Frau Dabisch. Herzlich willkommen!

Ich habe darauf hingewiesen: Sie können davon ausgehen, dass wir alle im Grunde das rekapitulieren, was das Stellungnahmeverfahren ergeben hat. Ich gehe davon aus, dass es noch einmal grundsätzlich um Fragen der Vergleichstherapie, Fragen des Zusatznutzens und insbesondere auch noch einmal um den in der Stellungnahme übermittelten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator geht. Ansonsten steht es Ihnen frei, sich zu äußern. Meine Bitte wäre, wesentliche Dinge zu nennen und nicht irgendwelche Akten zu zitieren. Ich sage das deswegen – ich wiederhole es auch hier noch einmal –, weil wir auch schon erlebt haben, dass Stellungnahmen von 28 oder 30 Seiten vorgelesen worden sind. Das können wir uns allen ersparen. Die Stellungnahmen sind gelesen worden.

Wer fängt an? Herr Mehlig, wollen Sie das Wort ergreifen? Ich weiß nicht, wer von Ihnen anfangen möchte. – Frau Dr. Schmitz.

Frau Dr. Schmitz (Eisai): Vielen Dank, Herr Vöcking. – Ich möchte zunächst einmal die Gelegenheit nutzen, mich zu bedanken, dass wir heute gemeinsam über Perampanel, über das von uns eingereichte Dossier und über unsere Stellungnahme diskutieren können. Zunächst möchte ich unser Team kurz vorstellen: Mein Name ist Dr. Helga Schmitz. Ich bin medizinische Direktorin von Eisai in Deutschland. Neben mir sitzt Frau Dr. Krämer; sie ist Gesundheitsökonomin. Ganz außen sitzt Herr Mehlig. Er ist unser Market Access Manager. Bei ihm laufen auch alle Fäden, was die Nutzenbewertung von Fycompa® angeht, zusammen. Begleitet werden wir ansonsten von Herrn Dr. Kockelmann. Er ist unser Senior Medical Manager Epilepsie. Herr Kockelmann wird Ihnen jetzt zunächst eine kleine Einführung über das Krankheitsbild, die Behandlungsmöglichkeiten und Perampanel geben.

Ich freue mich auf eine lebhaftere Diskussion und gebe das Wort zunächst an meinen Kollegen, Herrn Kockelmann, ab.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Dr. Kockelmann, Sie sind dran.

Herr Dr. Kockelmann (Eisai): Vielen Dank, Frau Schmitz. – Sehr geehrter Herr Vöcking! Sehr geehrte Damen und Herren! Auch von meiner Seite herzlichen Dank für die Gelegenheit, unsere Position zu Fycompa®/Perampanel im Rahmen dieser Anhörung vertreten zu können.

Ich werde ganz kurz versuchen, das Krankheitsbild zu umreißen; ich denke nämlich, wir sollten uns alle bewusst sein, wovon wir hier reden. Auch für die Diskussion, die dann später kommt, möchte ich etwas zu Perampanel sagen, ebenfalls in gebotener Kürze.

Ich fange mit dem Therapiegebiet an. Fycompa® ist nach Prüfung durch die EMA im Juli 2012 zur Zusatztherapie fokaler Anfälle mit und ohne sekundärer Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab zwölf Jahren zugelassen. Im Oktober 2012 erfolgte die Zulassung durch die FDA gleichlautend. Die Epilepsie als Erkrankung ist in ihren Ursachen und ihren Symptomen sehr vielfältig. Der Begriff Epilepsie – und da bin ich ganz nah an den Leitlinien – bezeichnet einen Zustand des Gehirns im Sinne einer andauernden Neigung, spontan und somit für den Patienten auch unvorhersehbar epileptische Anfälle zu produzieren. Dieser Zustand hält so lange an, solange die Ursache dieser erleichterten Epileptogenität vorhanden ist. Das bedeutet für die meisten Patienten eine lebenslange symptomatische Therapie mit Antiepileptika. Diese bekämpfen nicht die Ursache der Erkrankung, sondern die Symptome, erhöhen die Krampfschwelle des Gehirns und senken somit die Auftretenswahrscheinlichkeit von Anfällen.

Perampanel ist zugelassen zur Behandlung fokaler Anfälle. Innerhalb dieser Gruppe lassen sich zwei Subformen grob unterscheiden: die einfach fokalen und die komplex fokalen Anfälle. Einfach fokale Anfälle sind gekennzeichnet durch motorische, sensorische, psychische oder vegetative Symptome. Das Bewusstsein des Patienten bei dieser Anfallsform ist erhalten. Anders sieht es bei den komplex fokalen Anfällen aus. Bei diesen ist das Bewusstsein des Patienten zeitweise eingeschränkt oder auch ganz erloschen. Komplex fokale Anfälle an sich können mehrere Minuten dauern und sind häufig gefolgt von einer Phase postiktaler Verwirrung. Der Patient ist für den Zeitraum des Anfalls in der Regel amnestisch. Bis der Patient wieder sein normales Funktionsniveau erreicht, können Stunden vergehen.

Sowohl die genannten einfach als auch komplex fokalen Anfälle können sekundär generalisieren. Dabei erfasst die zunächst lokal begrenzte Anfallsaktivität das gesamte Gehirn. Man spricht dann von großen oder Grand-mal-Anfällen. Diese beginnen mit einer relativ kurzen Phase der tonischen Verkrampfung der gesamten Muskulatur. Häufig stürzt der Patient dabei und die Atmung kann aussetzen. Nach dieser Phase kommt es zu einer länger dauernden klonischen Phase mit rhythmischen Zuckungen der Extremitäten, zum Teil einhergehend mit einem Zungenbiss. Nach den Anfällen sind die Patienten erschöpft, haben Kopfschmerzen und Muskelkater. Insbesondere diese Anfallsform ist mit einem hohen Risiko für bedeutende Folgeprobleme verbunden, zum einen infolge der Stürze, die auftreten können. Im Anfall selbst können Zähne abbrechen und sogar Wirbelfrakturen auftreten, was die Gewalt der Kräfte verdeutlicht, die im Rahmen solcher Anfälle auftreten. Weiterhin ist das häufige Auftreten generalisierter tonisch-klonischer Anfälle ein Prädiktor für SUDEP, dem plötzlichen unerwarteten Tod bei Epilepsie, weshalb die Kontrolle insbesondere auch dieser Anfallsform bei therapierefraktären Patienten hohe Relevanz besitzt.

Insgesamt lässt sich sagen, dass komplex fokale und sekundär generalisierte Anfälle Patienten unmittelbar gefährden. Die Anfälle treten für den Patienten unvorhersehbar auf und bedeuten einen länger andauernden Verlust von Kontrolle. Der Anfall nimmt keine Rücksicht darauf, in welcher Situation sich der Patient gerade befindet – ob er nun am Herd steht und etwas kocht, ob er sich in aller Öffentlichkeit befindet oder auf einer U-Bahn-Plattform steht, was häufiger bei einer aktiven Epilepsie vorkommen kann, da die Betroffenen dann in der Regel kein Auto fahren dürfen.

Neben den unmittelbaren gesundheitsbezogenen Konsequenzen gibt es bei unkontrollierten Anfällen eine ganze Reihe von Problemen im psychosozialen Bereich, wie gerade schon angedeutet. Es gibt bedeutsame Einbußen in Unabhängigkeit und Mobilität. Die Gefahr eines Arbeitsplatzverlustes ist erhöht durch die Anfälle selbst und damit verbundene Fehlzeiten. Im Allgemeinen besitzen Patienten mit einer unkontrollierten Epilepsie eine schlechtere berufliche Prognose, und es gibt einen hohen Anteil von Frühberentungen. Dann gibt es noch häufig psychiatrische Begleiterkrankungen, insbesondere Depressionen. Wenn man all das zusammenfasst, denke ich, kann man sagen, dass es eine Vielzahl von Faktoren gibt, die das Leben von Patienten mit unkontrollierten Anfällen negativ beeinflussen.

Wenn man sich die Prognose hinsichtlich des therapeutischen Ansprechens anschaut, kann man sagen, dass diese insgesamt günstig ist. Mehr als zwei Drittel der Patienten werden mit bislang verfügbaren Medikamenten anfallsfrei, meistens bereits mit der ersten eingesetzten Monotherapie. Wenn man sich die aktuellen Leitlinien anschaut, stellt man fest, dass in diesen nicht weniger als neun Mittel der ersten Wahl genannt sind, die zur Monotherapie fokaler Anfälle zur Verfügung stehen – und natürlich auch zur Zusatztherapie eingesetzt werden können. Die durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien Lamotrigin und Topiramat gehören zu diesen Mitteln der ersten Wahl. Das Lamotrigin hat sogar eine Sonderstellung als eines von zwei bevorzugten Mitteln der ersten Wahl.

Wenn nun die Monotherapie nicht erfolgreich ist, versucht man in der Regel, auf eine zweite Monotherapie umzustellen, und dieser Versuch kann dann gegebenenfalls auch mehrfach wiederholt werden. Danach, also wenn unter Umständen mehrere sequenzielle Monotherapien und auch frühe Kombinationen, die sich aus dem überlappenden Einsatz von zwei zur Monotherapie eingesetzten Medikamenten ergeben, nicht zum Ziel Anfallsfreiheit geführt

haben, dann wird es für den Behandelnden und den Patienten schwierig, und auch die Zahl der in dieser Situation dann noch sinnvoll einsetzbaren Therapien ist begrenzt. Dann kommen Zweierkombinationen und auch Polytherapien unter Berücksichtigung zur Zusatztherapie zugelassener Medikamente zum Einsatz.

Herr Hamer, der hier im Raum sitzt, hat letztes Jahr eine Studie publiziert, deren Ziel es unter anderem war, die Versorgungsanteile von Antiepileptika in Deutschland bei gesetzlich krankenversicherten Patienten abzubilden. Die Ergebnisse zeigen auch den relativen Stellenwert ausschließlich zur Zusatztherapie zugelassener Medikamente. Bezogen auf das Jahr 2009 befand sich das erste ausschließlich zur Zusatztherapie zugelassene Medikament an Stelle 13 in der Häufigkeit des Einsatzes, nämlich bei 2,8 Prozent der behandelten Patienten. Wenn man zwei häufig eingesetzte Benzodiazepine aus der Betrachtung herausnimmt, zeigt sich, dass die zehn am häufigsten verordneten Antiepileptika allesamt eine Zulassung zur Monotherapie fokaler Anfälle besitzen. Mittlerweile liegen alle diese Substanzen auch als Generika vor. Wir sprechen also bei den Add-on-Medikamenten, zumindest bezogen auf das Gesamtkollektiv, von Therapieoptionen, die sich weit hinten in der Therapiekaskade finden und zuerst – zunächst auch bis auf Weiteres – von Experten bei Patienten eingesetzt werden, bei denen die Anfälle anderweitig nicht kontrolliert werden können. Das ist bei ungefähr 20 bis 30 Prozent der Patienten der Fall.

Die Wahrscheinlichkeit, zu dieser Gruppe therapieresistenter Patienten zu gehören, ist bei einer fokalen Epilepsie erhöht. Man kann einen kleinen Teil dieser Patienten operieren. Für den größeren Teil geht es darum, die Medikation so zu optimieren, dass das bestmögliche Verhältnis von Wirksamkeit und Verträglichkeit hergestellt wird. Und das sind dann auch genau die Patienten, die sich in den Zulassungsstudien von neuen Medikamenten finden und die auch von solchen Medikamenten in der Realität profitieren können, insbesondere auch von solchen mit im Rahmen von Vortherapien eben noch nicht angewandtem Wirkprinzip.

Perampanel ist als selektiver AMPA-Rezeptor-Antagonist ein Vertreter dieser Gruppe innovativer Medikamente. Die Idee, dass Substanzen, die die Wirkung von Glutamat reduzieren, für die Epilepsie relevant sein können, reicht lange zurück, bis in die 60er-/70er-Jahre des letzten Jahrhunderts. Nun steht mit Perampanel der erste Wirkstoff dieser lange erwarteten Klasse – so darf ich sagen – in der Epilepsitherapie für den praktischen Einsatz zur Verfügung.

Herr Vöcking hat schon darauf hingewiesen, dass es nicht notwendig ist, noch einmal Dinge zu rekapitulieren, dass alle sich dessen bewusst sind, was im Dossier steht, was im IQWiG-Bericht steht und auch, was in unserer Stellungnahme steht. Ganz kurz möchte ich auf die wichtigsten Punkte eingehen.

Wir haben versucht, den Zusatznutzen über einen von uns favorisierten und methodisch hochwertigen Ansatz darzustellen. Dabei haben wir versucht, die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Perampanel in zusätzlicher Gabe zu einer Basistherapie, die bereits Lamotrigin beinhaltet, darzustellen. Dabei haben wir die Zulassungsstudien zu Perampanel als Basis benutzt. Die Patienten in diesen Zulassungsstudien waren pharmakoresistent und hatten zum Zeitpunkt der Baseline bis zu drei gleichzeitig verabreichte Antiepileptika. Das Ziel der Analyse war, den Zusatznutzen, also den therapeutischen Zusatzeffekt, über die Verbesse-

rung der Anfallssituation durch Perampanel genau bei den Patienten zu zeigen, bei denen die zweckmäßige Vergleichstherapie Lamotrigin bereits Bestandteil einer nicht ausreichend wirksamen Basistherapie war, das Ganze abgebildet über eine hohe Anfallsfrequenz bei Studieneinschluss. Dieser Effekt wurde kontrolliert über den Vergleich mit Patienten ebenfalls aus diesen Studien, die Lamotrigin als Basistherapie hatten, die aber in den Studien nur Placebo dazubekamen. Dieser Einsatz stellt eine von mehreren Möglichkeiten dar, den Nachweis des Zusatznutzens zu erbringen, und wurde auch in anderen Nutzenbewertungen des G-BA bereits akzeptiert. Zusätzlich haben wir supportiv einen indirekten Vergleich ange stellt.

Zu den Ergebnissen möchte ich sagen: Unter Berücksichtigung der IQWiG-Kritik, die wir so gut, wie wir es konnten, im Rahmen der Stellungnahme aufgenommen und umgesetzt haben, wiesen die Ergebnisse zum Wirksamkeitszugewinn in den anfallsbezogenen Endpunkten durchweg bei Perampanel in eine positive Richtung. Die Ergebnisse zeigen auch, dass dieser Nutzen unabhängig von der Art der gewählten Auswertung ist. Es gab eine Auswertung zur Lebensqualität, auch für die Lamotrigin-Subgruppe im Dossier, die darauf verweist, dass bei Therapierespondern unter Perampanel die Lebensqualität in vier von sieben Domänen signifikant ansteigt. Diese Gewinne in Wirksamkeit und Lebensqualität wurden nach unserer Sicht nicht durch maßgebliche Einbußen in der Verträglichkeit erkauf.

Ich komme zum Schluss. In der Therapie fokaler Anfälle besteht ein bedeutsamer ungedeckter medizinischer Bedarf. Viele Patienten erleiden trotz adäquater Behandlungsversuche mit verfügbaren Medikamenten weiterhin stark beeinträchtigende Anfälle. Ich habe sie dargestellt. Sinnvolle Alternativen in diesen für alle Beteiligten frustranen Behandlungssituationen sind begrenzt. Bei diesen therapierefraktären Patienten kann Perampanel individuell eine deutliche Verbesserung der Anfallssituation bis hin zur Anfallsfreiheit bewirken. Es gibt drei hochwertige Studien, in denen Perampanel seine Wirksamkeit gezeigt hat. Das Medikament besitzt laut EMA- und FDA-Urteil in der Behandlung fokaler Anfälle ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis. Bei knapp einem Drittel der Patienten in den Zulassungsstudien war es so, dass Lamotrigin Bestandteil einer offenbar nicht ausreichend wirksamen Basistherapie war. Deswegen halten wir es für sinnvoll und nachvollziehbar, den Zusatznutzen als therapeutischen Zusatzeffekt von Perampanel eben in dieser Subgruppe darzustellen.

Aufgrund der uns bislang zugegangenen Rückmeldungen von Experten aus der klinischen Praxis, in der das Medikament seit September bei schwer behandelbaren Patienten eingesetzt wird, sitzen wir hier mit der Zuversicht, dass sich der Nutzen und auch der Zusatznutzen von Perampanel im klinischen Alltag wiederfindet und es sich bei dem Medikament um eines handelt, das in der Versorgung von schwer betroffenen Patienten gebraucht wird. – Zunächst herzlichen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Kockelmann. – Frau Schmitz, an Sie die Frage: Wollen Sie aus Ihren Reihen noch weiter ergänzen? Sonst würde ich, bevor wir in eine allgemeine Frage- oder Nachfragerunde gehen, meine Frage richten in der Annahme, dass das Thema „Methodik und Vergleichstherapie“ eines der Kernpunkte der gesamten Thematik Epilepsie ist.

Meine Frage an die anderen pharmazeutischen Unternehmer: Gibt es dazu aus Ihrer Sicht noch wesentliche unmittelbare Hinweise? Ich stelle jedenfalls anheim, sich dazu zu melden,

nicht um das zu wiederholen, was in den Stellungnahmen steht, sondern um sich dazu vielleicht noch einmal schwerpunktartig zu äußern.

Ansonsten meine Frage an Herrn Professor Hamer zur Methodik: Sie haben sich auch dazu geäußert. Gibt es von Ihnen dazu noch in der jetzigen Phase Bemerkungen? Wie sieht es aus?

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE & DGN): Ja, gerne. Ich möchte für die Gesellschaft für Epileptologie, also der therapeutisch behandelnden Ärzte, vielleicht noch zwei oder drei Ergänzungen machen.

Wie es schon angeklungen ist: Die Epilepsie ist eine unspezifische, wenn auch dramatische Reaktion des Gehirns aus ganz verschiedenen Ursachen. Das hat zwei ganz verschiedene Konsequenzen. Erstens ist zum Beispiel die Prognose ganz unterschiedlich. Eine Epilepsie nach einer Ischämie, nach einem Hirninfarkt, ist deutlich leichter zu behandeln als zum Beispiel eine Epilepsie aufgrund einer Dysplasie. Das bedeutet auf der einen Seite, dass dort auch pathophysiologische Unterschiede sein müssen. Auf der anderen Seite hat das eine praktische Konsequenz, weil nämlich die Therapie der Epilepsie eine stark individualisierte ist, die sich zum einen an diesen mannigfaltigen Ursachen orientiert, zum anderen auch die verschiedenen Wirkungsweisen der verschiedenen Antikonvulsiva zumindest flankiert mit in das Kalkül mit aufnimmt, und eben drittens sich auch an dem Nebenwirkungsprofil orientieren muss, weil es im Vorfeld nicht klar ersichtlich sein kann, welches Medikament für welchen Patienten in seiner spezifischen Situation das Beste sein kann.

Daraus ergibt sich für uns, dass der Zusatznutzen weniger an einer einzigen Vergleichstherapie aufgehängt werden kann. Wir befinden uns eher in einer Situation, in der wir – das ist relativ klar, wie Herr Kockelmann schon gesagt hat – vorne in der Patientenkarriere schöne Erfolge mit Antikonvulsiva verzeichnen können, also 50, 60, 70 Prozent Anfallsfreiheit erreichen können, während wir später in der Therapiekaskade einen großen Bedarf an neuen innovativen Behandlungsmethoden haben, die dort, wo wir von refraktärer Epilepsie sprechen, noch einen Erfolg zeitigen können. Es gibt ja eine international anerkannte Definition für refraktäre Epilepsie. Diese besagt, dass man, wenn zwei adequate chosen Trials of Anticonvulsants, also zwei richtig ausgewählte Antikonvulsiva, versagt haben, von refraktärer Epilepsie reden kann. Das bedeutet, die Patienten haben eine Chance auf Anfallsfreiheit von weit unter 20 Prozent. Sie ist nicht gleich Null, aber sie ist eben nicht mehr sehr gut. Das trifft auf einen signifikanten und klinisch relevanten Anteil der Patienten zu. Dort benötigen wir einen Zusatznutzen, dort brauchen wir ein Medikament, welches da überhaupt noch wirken kann. Es gibt Studien, die zeigen: Dort kann man noch etwas mit Medikamenten erreichen, aber längst nicht so gut wie am Anfang der Epilepsie. Dort spielt aber auch eben gerade das Nebenwirkungsprofil eine besondere Rolle, weil wir dann auch unter Umständen über eine Kombinationstherapie sprechen, über eine 20, 30 Jahre lang dauernde antikonvulsive Therapie. Da kann neben dem Wirkungsprofil eben auch das Nebenwirkungsprofil ein entscheidendes Auswahlkriterium für das richtige Antikonvulsivum für diesen Patienten sein. Wo befinden sich diese Patienten? Weil wir sagen, wir suchen eine Therapiesituation dort, wo wir am meisten neue Antikonvulsiva brauchen, schauen wir natürlich vornehmlich bei epileptologisch spezialisierten Ärzten, die vor allem in Epilepsiezentren, in Ambulanzen, in Schwerpunktpraxen arbeiten. Dort sammeln sich diese Patienten, und dort werden in der Regel

neuere Medikamente verschrieben. Damit werden dort aber therapieschwierige Patienten besonders angetroffen. – Danke schön.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Hamer, schönen Dank für den Beitrag. Ich will das gar nicht bewerten und erst recht nicht dem Ausschuss selbst vorgreifen, sondern nur darauf hinweisen: Wir haben natürlich einen bestimmten Rechtsrahmen, in den wir die Beurteilung im Grunde genommen einpassen müssen, substantiiert ein- und unterordnen müssen. Da bestehen natürlich gewisse Schwierigkeiten. – Ich schaue jetzt in die Runde. – Frau Dr. Faber.

Frau Dr. Faber: Ich habe nur eine kleine Frage zu dem, was Sie zuletzt ausgeführt haben. Sehen Sie auch einen Widerspruch, wie es mir im Augenblick erscheint, zwischen dem Einsatz des Arzneimittels in therapierefraktären Situationen ganz am Ende der Therapiekaskade und der doch sehr breiten, völlig offenen Zulassung als Zusatz-Antiepileptikum?

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE & DGN): Ich habe nicht zu beurteilen, wie Medikamente zugelassen werden. Und ich kann das auch gar nicht beurteilen, wer was wie beantragt. Ich kann aus der Praxis heraus sagen: Diese breite Zulassung wird in der Praxis in absehbaren Zeiträumen in den nächsten Jahren durch ein neues Antikonvulsivum nicht ausgefüllt werden. Das haben alle Antikonvulsiva gezeigt, die ich in den letzten fünf, sechs Jahren begleiten durfte, die zwar prinzipiell als First-Add-on zugelassen worden sind, aber die wurden jedenfalls nicht eingesetzt. Auch aus dieser Studie, die zitiert worden ist, wo ich mich mit dem Verschreibungsverhalten von Ärzten in Deutschland von Antikonvulsiva beschäftigt habe, kam das auch relativ klar raus. Wir reden über spät in der Therapiekaskade eingesetzte Medikamente bei den neu zugelassenen Antikonvulsiva, und das über Jahre hinweg. Das ist gar keine Frage.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Schmitz, möchten Sie das aus Ihrer Sicht noch irgendwie ergänzen in Richtung von Frau Faber? Ich weiß nicht, ob Bedarf da ist. – Nein, okay. – Gibt es zur Methodik Fragen? – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe eine Anmerkung und eine Frage.

Sie haben eben gesagt, dass Sie sich mit der Kritik des IQWiG in der Dossierbewertung auseinandergesetzt hätten und in den Stellungnahmen etwas gemacht hätten, was das weitgehend berücksichtigt hätte. Dazu nur die Anmerkung, dass das, was Sie als IQWiG-Ansatz beschreiben, nicht der IQWiG-Ansatz ist. Das ist, denke ich, auch irreführend in der Stellungnahme dargestellt. Das haben wir nicht vorgeschlagen, was Sie gemacht haben, sondern wir haben andere Dinge vorgeschlagen.

Die Nachfrage, die ich aber zu diesem Punkt habe, ist: In der Tabelle 4 Ihrer Stellungnahme zur Anfallshäufigkeit zu Baseline pro 28 Tage geben Sie für Perampanel Daten an, die sich für uns überhaupt nicht nachvollziehen lassen. Nicht, weil wir die Daten nicht hätten, sondern weil sie einfach statistisch nicht zusammenpassen. Sie geben hier an, dass die Anfallshäufigkeit zu Baseline pro 28 Tage bei Perampanel bei 42,59 mit einer extremen Standardabweichung von fast 211 liegt, was dazu führen würde, dass ein Großteil der Patienten in dieser Gruppe fast stündlich einen Anfall im Gegensatz zu der Placebo-Gruppe hätte. Der dort genannte statistische Test zum Vergleich der beiden Gruppen passt auch nicht zu den entsprechenden Angaben. Vielleicht können Sie sowohl aufklären, wie es denn dazu kommt,

dass Sie mit Perampanel mit dieser Selektion der Patienten hier Patienten mit einer so extremen Anfallshäufigkeit herausholen bzw. herausziehen im Gegensatz zu denen unter Placebobehandlung, und auch, wie der statistische Test im Vergleich zu diesen Daten zu sehen ist. Das passt für uns überhaupt nicht zusammen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer antwortet? – Herr Mehlig.

Herr Mehlig (Eisai): Ich möchte gerne den ersten Teil Ihrer Frage beantworten, Herr Dr. Kaiser, weil ich die Schuld auf mich laden muss. Ich war derjenige, der in der Stellungnahme gesagt hat, wir geben das Etikett „IQWiG Ansatz“, damit es leicht wiedererkennbar ist. Ich habe vorhersehen können, dass Sie das kritisieren werden. Dafür bitte ich um Entschuldigung. Aber es ist, glaube ich, zumindest in der Stellungnahme immer relativ einfach zu sehen, was wir versucht haben, nämlich Ihre Kritik aufzunehmen. Es ist fraglos, und das haben wir in der Stellungnahme, wenn ich es richtig erinnere, auch ausgeführt.

Ein Head-to-Head-Vergleich, so wie Sie ihn auch in Ihrer Kommentierung im Bericht beschrieben haben, wäre sicherlich der ideale Weg, um einen Zusatznutzen nachzuweisen. Das können wir gar nicht anders sagen; das tun wir auch nicht, und ich meine, wir haben das bestätigt. Wir haben mit den vorhandenen Daten versucht – und nur das ist es, was wir zur Verfügung haben –, die Zulassungsstudien, die Mitte des letzten Jahrzehntes geplant und durchgeführt wurden und zur Zulassung geführt haben, zu nutzen, um uns – und das haben wir ja gemacht – der vom G-BA bestimmten vergleichsmäßigen Vergleichstherapie Lamotrigin zu stellen. Wir haben das mit dieser Subgruppenanalyse aus den gepoolten Daten unserer drei pivotalen Studien versucht. Und wir haben – was wir auch in der Stellungnahme versucht haben darzustellen – versucht, damit hochwertige Evidenz zu schaffen, um diesen Nachweis zu führen. Wir sind der Auffassung, dass es nicht nur einen Weg gibt, einen Zusatznutzen nachzuweisen. Der, den Sie vorgeschlagen haben, ist, wie ich schon gesagt habe, sicherlich der ideale. Wir haben die Daten, die wir haben. Und diese Daten haben wir versucht so aufzubereiten, dass wir in ähnlicher und sicherlich nicht identischer Weise den Ansatz verfolgt haben, wie wir es bei Telaprevir und Boceprevir gesehen haben und in ähnlicher Weise auch bei Belimumab, wo ich die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Basistherapie habe und dann im Parallelgruppenvergleich versuche darzustellen, was als patientenrelevanter zusätzlicher therapeutischer Effekt entstehen kann, wenn man das neue Medikament – in unserem Fall Perampanel – hinzugibt.

Zur zusätzlichen Analyse in der Stellungnahme, zu der Sie zu Recht sagen: Das ist nicht das, was Sie gesagt haben. Nochmals: Die Daten sind die Daten, die wir haben. Wir haben versucht, den grundsätzlichen Gedanken der Population aufzugreifen, und haben dann aus den vorhandenen drei pivotalen Studien wiederum zwei Populationen selektiert. In dem Moment haben wir aber die Randomisierung aufgebrochen und damit das Evidenzniveau einer Kohortenstudie erreicht, also auf deutlich niedrigerem Niveau. Es ist nicht das – da haben Sie völlig Recht –, was Sie in Ihrem Bericht als idealen Vergleich vorgeschlagen haben. Es ist der Versuch, mit den vorhandenen Daten das nachzuvollziehen, soweit es eben geht. Wir sehen immerhin, wenn wir die unterschiedlichen Subgruppenanalysen betrachten, die, die wir ins Dossier hineingebracht haben, und die, die wir jetzt für die Stellungnahme aufbereitet haben, auf einem deutlich niedrigerem Evidenzniveau ähnliche Ergebnisse. Außerdem sehen wir, dass eine signifikante und klinisch relevante Anfangsreduktion auch bei den schwe-

reren Anfangsformen resultiert. Das ist das, was wir mit unseren Daten versucht haben vorzustellen.

Die zweite Frage würde ich gerne weitergeben, wenn ich darf.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser, ich gehe davon aus, dass Ihnen die erste Klarstellung reicht. Oder wollen Sie da noch einmal nachhaken? Ansonsten würde ich vorschlagen, dass erst einmal die zweite Frage beantwortet wird. – Frau Krämer, möchten Sie antworten?

Frau Dr. Krämer (Eisai): Ja, gerne. Um noch einmal darauf zurückzukommen, weswegen wir die Aufteilung so gemacht haben, wie wir sie gemacht haben: Als neuen Ansatz, den wir in der Stellungnahme näher geschildert haben, haben wir einfach gesagt: Wir haben keinen idealen Zustand. Wir haben keinen Head-to-Head-Vergleich, randomisiert, kontrolliert. Da wir das nicht haben, haben wir dann versucht, diese Aufteilung entsprechend diesen Idealvorstellungen durchzuführen. Diesen Ansatz haben wir dann auch in unserer Stellungnahme als Kohortenstudienansatz angesetzt. Allerdings haben wir – und das tut mir wirklich leid – „IQWiG Ansatz“ in diese Tabelle geschrieben. Aber der Verweis war einfach auf den IQWiG-Bewertungsbericht; da wurde diese Aufteilung entsprechend vorgeschlagen und vorgestellt. Wir haben anhand unserer Daten versucht, das möglichst zu simulieren und nachzubauen. Die Randomisierung wurde dadurch, wie mein Kollege schon gesagt hat, aufgebrochen. Natürlich kommt es dann zu Verzerrungen. Wenn man in den Daten, die wir auch noch zusätzlich geliefert haben, nachgesehen hat, dann hat man auch gefunden, dass wir versucht haben, bekannte Parameter, die nachweislich oder bekanntermaßen zu Verzerrungen führen können, zu kontrollieren. Wir haben also geschaut, ob es bei den Parametern, zum Beispiel Alter, Geschlecht, Häufigkeit der Anfälle zu Baseline oder auch Anzahl der AEDs zu Baseline, Unterschiede gibt, die den Effekt modifizieren können. Das haben wir gemacht, und wir haben auch dafür korrigiert. Vor allen Dingen kam dann bei diesem Kohortenansatz heraus, dass die Anzahl der AEDs ein Effektmodifikator ist; dafür haben wir kontrolliert.

Bezüglich Tabelle 4 – das war der Punkt Anfallshäufigkeit zu Baseline pro 28 Tage –: Dort zeigte sich im Mittelwert bei den Patienten, die Perampanel bekommen haben, ein Wert von 42,59 und eine Standardabweichung von 210,96. Das kann erklärt werden, weil die Patienten ein Standardverfahren vollzogen haben. Die Patienten haben also ein Anfallstagebuch geführt und haben dann in diesem Anfallstagebuch angegeben, wie häufig die Anfälle kamen. Aber es ist ein standardisiertes Verfahren; es wird immer in klinischen Studien genutzt, um dem Ganzen möglichst nahe zu kommen.

Des Weiteren ging es darum, wie man den p-Wert berechnet hat. Das findet sich auch in dieser Tabelle 4 im Appendix; dort ist der Verweis gegeben auf: „SAS Output: Tabelle 127“. Dort steht, dass der p-Wert anhand des Wilcoxon-Rangsummentests gebildet wurde. Dadurch erklärt sich dann auch der p-Wert. Ich hoffe, ich habe das jetzt zur Genüge erläutert. Wenn nicht, fragen Sie bitte gerne nach.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Zwei Dinge noch. Der eine Punkt bezieht sich auf „IQWiG Ansatz“ im Vergleich zum vorherigen Ansatz. Es ist natürlich überhaupt kein Beleg dafür, dass der jetzige Ansatz einen Zusatznutzen zeigt, weil er so ist, wie der vorherige Ansatz. Wenn der vorherige Ansatz neben der Zielscheibe lag – das ist jetzt auch erst einmal nur Spekulation –, dann

ist der Beweis, dass der neue Ansatz an dergleichen Stelle auch genau neben der Zielscheibe liegt, natürlich kein Beweis dafür, dass jetzt alles richtig ist. Ich sage das, weil Sie als Begründung angeführt hatten: Wir machen diesen anderen Ansatz und dann sehen wir im Grunde genommen kongruente Ergebnisse, und das ist ja im Grunde ein Beleg dafür, dass es einen Zusatznutzen gibt. – Das ist natürlich keine logische Argumentationskette. Im Grundsatz braucht man eigentlich einen Anker, von dem Sie wissen, dass dieser das richtige Ergebnis zeigt, und wenn dann der Ansatz auch das Ergebnis zeigt, dann ist es gut. Sie wissen, dass bei Kohortenstudien die Kontrolle nach bestimmten beeinflussenden Faktoren sehr schwierig ist, und insbesondere ist in der Situation, in der Sie sich jetzt befinden, in der Sie das post hoc gemacht haben, völlig unklar, inwieweit dort alle relevanten Sachen berücksichtigt worden oder nicht berücksichtigt worden sind, was erhoben worden ist oder nicht erhoben worden ist. Das heißt, Sie befinden sich noch nicht einmal auf dem Evidenzniveau einer prospektiv geplanten Kohortenstudie. Insofern muss man aufpassen, wenn man an dieser Stelle von hochwertiger Evidenz spricht.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser, man hat ja versucht, es zu erklären.

Herr Dr. Kaiser: Ich möchte nur dazu sagen, dass man die Begriffe „hochwertige Evidenz“ und „Kohortenstudie“ natürlich auch noch einmal gewichten muss. Sie befinden sich eben nicht in einer Situation einer prospektiv geplanten Kohortenstudie, sondern in einer Situation, wo Sie retrospektiv versuchen, mit diesen Daten etwas zu machen. Das ist eine andere Situation als eine prospektiv geplante Kohortenstudie, und eben nicht die Situation, dass man einfach nur ein Level runtergeht, wie Sie gerade eben geschildert haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Aber das ist ja auch nicht bestritten worden. Man hat es ja versucht, zu erklären. – Okay.

Herr Dr. Kaiser: Wir können den p-Wert trotzdem nicht nachvollziehen, und es ist trotzdem natürlich auffällig – ich stelle ja gar nicht infrage, dass die Anfälle mit dem Tagebuch erhoben worden sind; das ist völlig klar; das wird in den Studien so gemacht –, dass Sie hier durch diese Selektion erhebliche Gruppenunterschiede bekommen. Da wird Ihnen auch der p-Wert für die Unterscheidung wenig helfen. Dass Sie beim Perampanel Anfallshäufigkeiten in der Standardabweichung von 211 haben, was zum Teil zu fast stündlichen Anfällen bei diesen Patienten führt, während Sie das in der Placebogruppe nicht haben, ist allein ja schon inhaltlich ein deutliches Indiz, dass Sie hier völlig unterschiedliche Patienten selektieren. Sie haben eine Standardabweichung unter Placebo von 36. Das sind ganz andere Anfallshäufigkeiten, die Sie hier in den Gruppen haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Krämer, möchten Sie noch einmal?

Frau Dr. Krämer (Eisai): Ja, ganz kurz. – Das ergibt sich natürlich aus der Selektion der Patienten. Sie müssen sehen, dass wir über 500 Perampanel-Patienten haben, während wir in der Placebogruppe nur diese 115 Patienten haben. Also, die Anzahl der Patienten ist einfach so. Wie Sie auch gesagt haben: Es ist keine kontrollierte Studie und es ist auch keine prospektive Kohortenstudie, die wir prospektiv vorher geplant haben. Es ist einfach ein Versuch, diesen Vergleich hinzubekommen, wenn auch nicht ideal. Wir haben halt keine Head-to-Head-randomisierte kontrollierte Studie. Das haben wir nicht.

Noch einmal zu dem Punkt: Wir sehen auch, dass es eine Möglichkeit oder ein weiterer Ansatz ist neben dem, den wir gewählt haben. Man hätte sich vielleicht auch noch andere Dinge überlegen können. Es war einfach der Versuch, möglichst dieser Bewertung nahezu-kommen, natürlich mit Stärken und Schwächen; das sieht man natürlich auch hier. Es kann also sein, dass es einige Patienten gibt, die wirklich stündlich Anfälle haben. Aber das zeigt eigentlich auch nur, was dies für Patienten sind, dass sie hochrefraktär sind, dass sie auf die Medikation, die sie zu Baseline haben, nicht ansprechen. So heißt es ja auch hier: Baseline seizure rate. Also, es sind Patienten, die wirklich krank sind und die wirklich ein neues Produkt benötigen.

Bezüglich der Berechnung kann ich nur auf das verweisen, was auch im Appendix unter der Tabelle steht. Nach wissenschaftlicher Erkenntnis ist das von unseren Statistikern programmiert. Mehr kann ich dazu nicht sagen, außer, dass die Gruppierung das mitbegründen kann, weil die Randomisierung aufgehoben worden ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich glaube, das ist von der Botschaft her schon angekommen. Eine andere Frage ist, wie es letztendlich bewertet wird. Das ist dann Aufgabe des Ausschusses selbst. Danke für Ihren Beitrag. – Frau Malack, Sie hatten eine Frage.

Frau Malack: Ich bin keine Statistikerin. Deswegen muss ich hier ein wenig anders herangehen. Sie hatten ja erwähnt, dass die Anzahl der AEDs irgendwie rausgerechnet oder mitbetrachtet wurde und dadurch keinen Einfluss auf die Wirksamkeit hatte. Das wundert mich dann aber wieder, weil Sie im Gegenzug bei den Nebenwirkungen anführen, dass die Anzahl der AEDs dann schon wieder Einfluss darauf hatte.

Frau Dr. Krämer (Eisai): Ja, das stimmt. Wir haben den Effekt hinsichtlich der Wirksamkeitsparameter gefunden. Hinsichtlich der Verträglichkeit haben wir das nicht gefunden. Deswegen: In den Modellen kontrolliert man das, indem man diese Variable mit in das Modell hineinnimmt, und dafür wird das kontrolliert. Das nennt man in dem Sinne so. Mehr kann ich dazu eigentlich nicht sagen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Gut. Das nehmen wir zur Kenntnis. – Die nächste Frage stellt Frau Zentner.

Frau Dr. Zentner: Ich würde gerne an die vorherige Diskussion anschließen, einfach für mein Verständnis der Stellungnahme. Sie haben sehr ausführlich und sehr eindrucksvoll dargestellt, dass Sie mit diesen Post-hoc-Analysen letztendlich eine höhere Ergebnissicherheit erreichen oder letztendlich mit einer niedrigeren Ergebnissicherheit zu tun haben. Ich verstehe nicht ganz, wie Sie dann trotzdem mit gesammelten Daten aus dem Dossier zur Ableitung eines Belegs für einen erheblichen Zusatznutzen kommen. Vielleicht können Sie noch einmal dazu Stellung nehmen, wie Sie dort schlussendlich in Ihr Fazit die Unsicherheit einfließen lassen?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer antwortet? – Herr Mehlig.

Herr Mehlig (Eisai): Wir haben diese Subgruppenanalyse unter Nutzung von drei hochwertigen RCTs auf Evidenzniveau 1b geführt. Wir haben die Daten gepoolt. Wenn Sie das Dossier durchgehen, stellen Sie fest, dass wir versucht haben, das wirklich schrittweise durchzudeklinieren – sowohl den Nutzen zunächst einmal zu belegen und dann den Zusatznutzen –,

indem wir uns die einzelnen Studien und die einzelnen Dosierungen der Studien angeguckt haben, danach die gepoolten Dosierungen über die Studien hinweg und dann als primären Bezugspunkt für die Aussagen zum Zusatznutzen die gepoolten wirksamen Dosierungen, die auch laut Fachinformation nachweislich von 4 mg bis 12 mg gehen. Wir haben gesagt, da nehmen wir drei randomisierte kontrollierte Studien als Basis. Das ist ja der Unterschied zu dem Kohortenansatz. Sie haben Recht: Er ist nicht prospektiv geplant; wir haben ihn ja erst im Rahmen der Stellungnahme durchgeführt. Ich glaube aber, wir haben auch nicht geschrieben, dass wir ihn prospektiv geplant hätten. Wir haben mit dieser Subgruppenanalyse den Beleg aufgrund der hohen Evidenz der drei Studien und des Poolens der Daten, was ja den Charakter einer Metaanalyse kriegt, durchgeführt. Deswegen sind wir zu der Einschätzung gelangt – das ist auch das, was man von uns über das Dossier fordert, dass wir selbst eine Bewertung abgeben –, dass es ein Beleg ist. Selbstverständlich werden Sie sich Ihr eigenes Urteil bilden und eine eigene Einschätzung vornehmen. Davon gehen wir auch aus.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Mehlig. – Ich glaube, es ist schon angekommen, dass das im Grunde eine Post-hoc-Untersuchung war. Was Herrn Kaiser im Grunde eher noch gestört hat, war, glaube ich, dass Sie nachher ganz am Ende dann „IQWiG“ draufgeklebt haben, aber nicht IQWiG drin war. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Das war nur eine Sache, und das war auch am Anfang geklärt. Ich denke, dass es wichtig ist, darzustellen, dass eben Kohortenstudie nicht Kohortenstudie ist. Deswegen hatte ich da auch so insistiert. Sie haben hier eine bestimmte Methode. Das geht auch gar nicht anders, weil sie jetzt diese Studie nicht mehr planen konnten. Nur dessen muss man sich bewusst sein: Es ist eben noch nicht einmal auf dem Level einer prospektiv geplanten Kohortenstudie, sondern es ist eben noch deutlich darunter. Darüber muss man sich klar sein.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Ich kann mich dem, was Herr Kaiser gesagt hat, anschließen. Ich würde gerne daran meine Frage anschließen, warum Sie eigentlich nicht den randomisierten Vergleich gemacht haben, der in der IQWiG-Nutzenbewertung zu Recht drinsteht. Es wäre doch eine Möglichkeit gewesen, ohne die Randomisierung aufzubrechen, diesen indirekten Vergleich durchzuführen, wo man eben nicht Lamotrigin als Basistherapie aus Ihren Studien genommen hätte, sondern eben ohne Lamotrigin als Basistherapie und dann mit den Lamotrigin-Studien, in denen es in der gleichen Indikation geprüft worden ist, über den Brückenkomparator Placebo mit einer hinreichend sensitiven Recherche zu vergleichen. Dort ist einiges verloren gegangen, also zumindest war dies die Vermutung des IQWiG. Es gibt einen Review von 2011, wo es, glaube ich, zwölf placebokontrollierte Studien mit Lamotrigin als Ad-on-Therapie gibt, wovon Sie nur zwei in Ihrem indirekten Vergleich verwertet haben. Warum haben Sie das nicht nachträglich gemacht? Darüber habe ich mich wirklich gewundert; denn das wäre eine gute Gelegenheit gewesen, diesen indirekten Vergleich zu machen mit Lamotrigin als Add-on-Therapie, wie es eigentlich in der zweckmäßigen Vergleichstherapie verlangt war.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Die Frage steht im Raum nach der von Herrn Eyding vorgeschlagenen Methodik. Wer antwortet? – Herr Mehlig.

Herr Mehlig (Eisai): Ich versuche anzufangen. Herr Dr. Eyding, vielen Dank für die Frage. Vielleicht darf ich erst den Punkt aufgreifen, was die Recherche anbelangt, zu der wir im IQWiG-Bericht eine – wie ich sagen darf – für mich herbe Kritik gelesen haben, die auch zutrifft. Die haben wir auch aufgegriffen. Wir haben daraufhin die Literaturrecherche erneut gemacht und haben sie auch in die Stellungnahme eingebracht, haben sie angehängt und haben aber keine weiteren Treffer gefunden als die, die wir auch in der von Ihnen zu Recht kritisierten Recherche gefunden hatten. Wir haben die Lamotrigin- und auch die Topiramatliteratur sehr intensiv recherchiert. Vielleicht darf ich zwei allgemeine Sätze, zum einen zu den Studien und zum anderen zum indirekten Vergleich, machen.

Wir haben aufgrund der Erfahrung, die die Kollegen gemacht haben, versucht, uns so streng wie möglich an die Vergleichstherapie zu halten, und haben Lamotrigin recherchiert. Nun ist es so, dass die pivotalen Studien, die zur Zulassung von Lamotrigin seinerzeit gemacht wurden, zwei Jahrzehnte zurückgehen. Ich denke, dass jeder hier in diesem Raum zustimmen wird: Es ist gut, dass sich in zwei Jahrzehnten die Standards für die klinischen Studien im Bereich der Epilepsie deutlich erhöht haben. Die Studien, die wir recherchieren konnten, sind teilweise sehr kurz gewesen. Sie haben sehr oft ein Cross-over-Design, was es sehr schwierig macht, mit den Daten, im Vergleich zu unseren Parallelgruppenvergleichen, über längere Zeiträume umzugehen. Wir haben in den Lamotrigin-Studien Altersgruppen vorgefunden, die nicht mit unserer Zulassung in Einklang zu bringen waren, was uns selbst gewundert hat. Auch das Berichten der Ergebnisse in den Studien war seinerzeit – ich habe das tatsächlich damals miterlebt – auf einem hohen Niveau. Heutzutage ist, wenn wir die Studien lesen, sehr oft Kritik angebracht mit dem Hinweis darauf, dass viele Dinge eben nicht berichtet werden, die wir heute standardmäßig zumindest in Peer-reviewed Journals angeben müssen.

Wir haben uns sehr wohl den indirekten Vergleich vorgenommen. Wir haben im Dossier einen gemacht. Den hat das IQWiG auch kritisiert und eben gesagt: Es ist durchaus fraglich, ob überhaupt der „Brückenkomparator“ stehen kann, so, wie ihr es gemacht habt. – Die Überlegung dazu – wenn ich sie mitnehmen darf in unsere Welt – war: Wir haben versucht, die beiden Analysen, die den Kern des Dossiers ausmachten, möglichst ähnlich zu machen, also mit vergleichbaren Gruppen. Das führte dann zu der Kritik: Ob der Brückenkomparator überhaupt steht in dem indirekten Vergleich, den ihr im Dossier habt, ist fraglich. Wir können nicht umhin, haben das nicht und tun es auch nicht: Der indirekte Vergleich ist supportiv anzusehen, wenn überhaupt. Wir haben einen Endpunkt im Dossier, den wir aus diesem indirekten Vergleich wirklich auswerten konnten.

Es ist wirklich schwierig bzw. nicht einfach – das ist etwas, was ich Ihnen auch gerne mitgeben würde –, bei der Wahl einer zweckmäßigen Vergleichstherapie, die wirklich Jahrzehnte zurückgeht, entsprechende Literatur und Daten für einen adäquaten indirekten Vergleich zu finden. Wir haben, wie gesagt, versucht, das bei Lamotrigin zu machen und zumindest die Selektion der Studien so vorzunehmen, dass wir auf einem akzeptablen Niveau sind. Deswegen sind – was Sie gefunden haben – von zwölf placebokontrollierten Studien letztendlich in unserem Dossier nur zwei übriggeblieben. Auch die Smith-Studie war aufgrund methodischer Eigenheiten letztendlich auch nicht vergleichbar. Dadurch wird der indirekte Vergleich, der sich nur auf eine einzige Studie, nämlich auf die von Matsuo, stützt und das auch nur auf die Per-Protokoll-Population, kein besonders guter Vergleich, um das einmal vorsichtig auszudrücken. Wir haben dann in der Stellungnahme allerdings versucht, einen weiteren indirekten Vergleich vorzunehmen, der hoffentlich näher – ich sage jetzt nicht: „IQWiG Ansatz“ – an

dem Gedanken und dem Vorschlag war, der im IQWiG-Bericht vorgestellt wurde. Aber auch dieser indirekte Vergleich – da brauchen wir nicht lange drum herumzureden – kann nur als supportiv angesehen werden aufgrund der methodischen Probleme, die sich für diese indirekten Vergleiche ergeben.

Wir sind froh gewesen, auf diesen Pfad mit der Subgruppenanalyse unserer pivotalen Studie gekommen zu sein, weil wir über ein ganz anderes Evidenzniveau reden. Ob der Ansatz an sich akzeptiert wird, ist, wie ich glaube, eine andere Diskussion. Aber wir haben dort wenigstens auf hochwertige Evidenz zurückgreifen können. Allein gestützt auf einen indirekten Vergleich wäre es, glaube ich, extrem schwierig geworden, einen Zusatznutzen für Perampanel darzustellen und, ohne das jetzt ausreizen zu wollen, auch für jedes andere neuere Antiepileptikum – einfach aufgrund der Basis der vor 20 Jahren publizierten Daten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich danke für die Erläuterungen. Das ist, glaube ich, noch ein wichtiger Punkt gewesen, auch für die nachfolgende Diskussion. Von Ihrer Seite noch ergänzend etwas? – Frau Krämer.

Frau Dr. Krämer (Eisai GmbH): Vielleicht noch eine Anmerkung. Sie sagen, es gebe ja Studien, die Lamotrigin als Kombinationstherapie in placebokontrollierten Studien durchführen, und nehmen Bezug auf diese. Es gibt Metaanalysen, zwei aktuelle sogar von Costa et al. und Weinburg et al., aber auch da wird darauf verwiesen, dass Studiendesigns sehr heterogen sind, dass Ein- und Ausschlusskriterien sehr heterogen sind. Teilweise werden Sensibilitätsanalysen in extenso durchgeführt. Natürlich hätten wir all das auch machen können. Aber wir hätten dann Ihre Arbeit erschwert. Uns war wichtig, möglichst valide Aussagen treffen zu können, möglichst Studien einzuschließen, die nicht auf Basis von zum Beispiel Kinderstudien durchgeführt worden sind. Es gab auch eine, diese relativ neue von Arzimanoglou, die Retardformen analysiert hat. Wir wollten einfach, dass es möglichst valide ist, also dass es möglichst dem nahekommt, was wir gemacht haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, das nehmen wir zu Protokoll. – Frau Malack, Sie haben sich gemeldet?

Frau Malack: Bloß zu dieser einen Studie, die Sie eingeschlossen haben: Sie hatten in der Stellungnahme geschrieben, dass Sie sich auf die 300 mg-Dosierung in Ihrem Vergleich stützen. Was war jetzt mit der 500 mg-Dosierung? Warum haben Sie die nicht mit eingeschlossen?

Herr Mehlig (Eisai GmbH): Wir haben uns die Beschlussfassung zu Retigabin angesehen; dort wurde als übliche Dosierung für Lamotrigin 100 bis 400 mg angegeben. Die 500 mg liegen offenbar außerhalb dieser üblichen Dosierung. Wir wollten in den Vergleich tatsächlich das mit hineinnehmen, was am ehesten der deutschen Situation entspricht. So kam es zu diesem Ausschluss der 500 mg.

Frau Malack: Laut Fachinfo könnten ja durchaus auch 500 mg Lamotrigin gegeben werden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Die Erklärung ist meiner Meinung nach durchaus plausibel, aber bitte.

Herr Mehlig (Eisai GmbH): Wir haben uns, wie gesagt, auf die Beschlussfassung bezogen und versucht, möglichst nahe an ihr dran zu sein. Sie haben völlig recht – das hat auch Professor Hamer vorhin gesagt –, dass eine Epilepsitherapie für die Patienten immer individualisiert vorgenommen werden sollte und ich auch mit deutlich höhere Dosierungen arbeite, als es als Regelbereich in der Fachinformation vorgegeben ist. Selbst niedrigere Dosierungen, die in Fachinformationen nicht als nachgewiesenermaßen wirksam beschrieben sind, werden in der klinischen Praxis gegeben und zeigen bei einzelnen Patienten auch Wirksamkeit. Wir haben eben versucht, zu beschreiben und transparent zu machen, was wir machen und warum wir es machen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Das ist auch, glaube ich, so entsprechend angekommen. – Dann haben wir auf der Liste noch Herrn Müller, dann Frau Zentner und Herrn Kaiser. – Herr Müller, bitte.

Herr Müller: Ich habe noch eine Frage an die Fachgesellschaft zum Thema „Direkte oder indirekte Studie“. Das haben wir jetzt ein paar Mal gehört – das scheint ja Konsens zu sein, auch aufseiten der Firma –, dass der ideale Vergleich ein Head-to-Head-Vergleich wäre, der eben nicht vorliegt. Darauf beziehen Sie sich in der schriftlichen Stellungnahme, indem Sie ausführen, dass die Studie mit einem direkten Vergleich schwer zu realisieren wäre, da man in der Gruppe der schwer Behandelbaren kaum genügend Lamotrigin-naive Patienten findet. Ich hätte jetzt zwei Fragen dazu.

Liegen denn Erfahrungen vor, dass man bei einer Re-Therapie bei schwer behandelbaren Patienten noch Erfolge erzielt, also dass man bei Patienten, die vielleicht ursprünglich mal Lamotrigin als Monotherapie bekommen, damit, wenn es das dann als zugelassene Add-on-Therapie gibt, noch Effekte erzielt? Das wäre die eine Frage.

Die andere Frage wäre: Was würde dagegen sprechen, wenn man einen aktiven Vergleich mit Lamotrigin anstelle von Placebo als Add-on macht? Wäre das aus Ihrer Sicht in der Praxis problematisch, wenn man den Patienten eine Studie anbietet und sagen würde, in der Kontrolle erhalten sie nicht Placebo, nicht die Intervention „Neuer Wirkstoff“, sondern einen Wirkstoff, der schon lange bekannt, auch zugelassen ist, als Add-on? Warum ist das schwer realisierbar?

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE & DGN): Zunächst zur ersten Frage, warum es so wenig Lamotrigin-naive Patienten gibt. Die gibt es einfach deswegen nicht mehr, weil Lamotrigin zu der bevorzugten Medikation der Gruppe 1 in den Leitlinien gehört. Es gibt also eine Gruppe 1 bei den Leitlinien, wo Medikamente empfohlen werden, die früh in der Therapie eingesetzt werden können. Und unter denen – das sind 12 Medikamente – werden zwei noch einmal besonders hervorgehoben, Lamotrigin und Levetiracetam, zum einen weil sie wirksam sind, zum anderen, weil sie auch in der Langzeittherapie gut verträglich sein können und in der Mehrheit auch sind.

Ein zweiter Punkt zu der methodischen Diskussion, die hier geführt worden ist. Für uns von der DGfE ist es wichtig, noch weiter vorne anzufangen, wenn wir uns über die Methodik zu einer Zusatztherapie gegenüber Lamotrigin unterhalten, nämlich: Welche Patienten kamen denn vor 20 Jahren in diese Lamotrigin-Studien, und welche Patienten kommen jetzt, die sozusagen Interesse haben, an einer Medikamentenstudie für ein neues Antiepileptikum teilzunehmen? Das ist aus meiner Erfahrung – und diese Erfahrung teile ich mit vielen mei-

ner Kollegen – ein ganz anderes Patienten Klientel. Das waren vorher Patienten, die in ihrer Historie ein, zwei, drei Medikamente bekommen hatten, auf die nicht gut angesprochen haben, entweder aus Wirksamkeitsgründen oder aus Verträglichkeitsgründen, während es jetzt Patienten sind, die acht, neun, zehn Medikamente vorher ausprobiert haben und nicht gut darauf respondiert haben.

Es stellt sich also aus unserer Sicht, aus Sicht der praktisch behandelnden Ärzte, die auch die Patienten in diesen Studien betreuen, sehr wohl die sinnvolle Frage: Kann man jenseits dieser methodischen Unterschiede überhaupt solche Studien miteinander vergleichen? Für uns besteht nämlich der Anlass zur Vermutung bzw. für uns gibt es Hinweise, dass die Patientengruppen, obwohl sie nach den formalen Einschlusskriterien ähnliche Einschlusskriterien erfüllt haben, doch eine ganz andere Epilepsie haben. Der Unterschied zwischen 1990 und 2010 ist eben, dass wir um ein Zehnfaches mehr Antikonvulsiva zur Verfügung haben.

Das führt auch direkt über zum zweiten Teil der Frage, ob man nicht einfach einen aktiven Komparator nehmen kann, sozusagen Lamotrigin vs. neues Antikonvulsivum. Wenn ein Mensch über Jahre oder auch über Monate ein Antikonvulsivum eingenommen hat und darunter eher eine Anfallszunahme oder gar keine Hilfe erfahren hat, dann ist es für diesen Menschen sehr schwer, sich diesem Medikament noch mal zu nähern, weil es eben für ihn gar keine Hoffnung gegeben hat. Und es gibt keine Daten, jedenfalls keine systematisch erhobenen Daten, dass eine Re-Einführung eines Antikonvulsivums einen Zusatznutzen oder dann plötzlich einen Nutzen haben könnte. Es gibt sehr wohl Daten im Tiermodell und ganz kleine und nicht besonders hochwertige Daten beim Menschen, dass es eine supraadditive Wirkung geben könnte in der Kombination von zwei bestimmten Kombinationen. Eine, die dann immer genannt wird, ist Valproat und Lamotrigin; aber das ist nur eine ganz bestimmte Kombination. Deswegen ist sie keinesfalls verallgemeinerbar, dass man sagen könnte: Okay, wenn man Lamotrigin zu Valproat gibt oder überhaupt Lamotrigin dazu gibt, gibt es eine supraadditive oder überhaupt eine additive Wirkung. Es sind nur ganz spezielle Kombinationen, die in dem Ruf stehen, eine supraadditive Wirkung zu entfalten. Darauf eine Studie zu gründen, dafür ist die Patientenpopulation zu klein.

Letzter Punkt von meiner Seite in diesem Zusammenhang jenseits der methodischen Diskussion, die hier geführt worden ist. Ich habe angefangen, dass die Patienten vielleicht unterschiedlich sind, und ich weiß, wir diskutieren hier über einen Zusatznutzen einer Zusatztherapie von Lamotrigin gegenüber Lamotrigin bzw. Topiramate. Das in die Praxis zu übertragen, ist allerdings sehr schwer. Da haben wir eine andere Situation; damit komme ich noch einmal zu meinem Eingangsstatement zurück. Da haben wir die Situation, dass wir Patienten mit einer Epilepsie haben, die ein oder zwei Medikamente bekommen haben aus dieser Gruppe der häufig eingesetzten Medikamente, und die darauf nicht respondiert haben. Dann haben wir refraktäre Epilepsie, dann haben wir Patienten, die eine schwer zu therapierende Epilepsie haben. Da brauchen wir einen Zusatznutzen. Dieser ist nicht gegenüber Lamotrigin zu definieren, sondern gegenüber einer leicht zu therapierenden Epilepsie am Anfang, bei der es sozusagen einen Cut-off gibt und dann zu einer refraktären Epilepsie wird. Dort brauchen wir ein Medikament, das wirkt, zum Beispiel gegenüber einer Vielzahl der Gruppe-1-Medikamente.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Professor Hamer. – Herr Kockelmann, wollen Sie sich unmittelbar dazu melden? – Ja, bitte.

Herr Dr. Kockelmann (Eisai GmbH): Noch einmal zu dem Aspekt den Herr Müller aufgebracht hat. Man müsste diese Studie, wenn man so eine Re-Introduction macht, damit sie im Rahmen dieses Prozesses hier Verwendung finden kann, dann auch vorher machen, bevor das Medikament, das Perampanel zugelassen ist und seine Wirksamkeit bewiesen hat. Das hieße, Sie würden den Patienten – sozusagen fünf Jahre zurück – vor die Wahl stellen, ob er für eine Studie mit einem Medikament behandelt werden möchte, das noch keine Wirksamkeit gezeigt hat, das Perampanel, oder das schon mal seine Unwirksamkeit bei ihm gezeigt hat. Das ist eine Situation, auf die sich, wie ich glaube, kein Patient einlassen würde.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Müller.

Herr Müller: Da fühle ich mich jetzt missverstanden, denn Sie bieten dem Patienten ja in der Studie, die Sie jetzt durchgeführt haben, Placebo an. Also insofern ist das jetzt die falsche Antwort.

Herr Dr. Kockelmann (Eisai GmbH): Nein, das ist richtig.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Jetzt bitte nicht durcheinander.

Herr Müller: Die Frage von mir war ja, ob man nicht diesem Patienten dann noch einmal als aktive Kontrolle Lamotrigin anbieten kann, auch wenn er in der Frühtherapie die Erfahrung gemacht hat, dass das für ihn möglicherweise in der Monotherapie nicht ausgereicht hat. Und da hatten Sie jetzt beide, also auch der Vertreter der Fachgesellschaft, gesagt, das ist für den Patienten keine Hoffnung mehr. Aber Sie bieten ihm in der Studie ja offenbar Placebo an.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich glaube, das ist ein Missverständnis. – Herr Kockelmann und Herr Professor Hamer.

Herr Dr. Kockelmann (Eisai GmbH): Sie bieten ihm Placebo an, sie bieten ihm aber auch die Möglichkeit an, dann im Rahmen einer offenen Verlängerungsstudie beispielsweise auf das wirksame Medikament eingestellt zu werden. Das können Sie bei einer Studie, die Sie gegen ein bereits erfolglos eingesetztes Lamotrigin machen, nicht.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Hamer.

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE & DGN): Sie sprechen ein ethisches Problem an, das auch in der Praxis so existiert. Einen Patienten zu motivieren, an einer placebokontrollierten Studie teilzunehmen, geht eigentlich nur dadurch, indem man ihm als einen möglichen Benefit anbietet, dass er dann in eine offene Phase übergeht, wo er wirklich ein Verum bekommt – gerade bei einer chronischen Erkrankung wie Epilepsie. Ich stimme Ihnen absolut zu: Das ist ein ethisches Dilemma. Studientechnisch ist placebokontrolliert ein tolles Design, in der Praxis, für den betroffenen Patienten, ganz schwierig.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Frau Eckhardt, wollen Sie unbedingt genau dazu? Es geht ansonsten nach der Reihenfolge. – Nicht. Gut, dann haben wir

jetzt noch Frau Zentner, Herrn Kaiser, Frau Malack und Frau Eckardt. Dann können wir, glaube ich, allmählich zu einem gewissen Schluss kommen. – Frau Zentner.

Frau Dr. Zentner: Wir haben uns jetzt ganz viel über einen Vergleich Perampanel vs. Lamotrigin unterhalten. Ich würde gerne noch einmal verstehen, was Ihre Idee dahinter war, dass Sie den Vergleich mit Topiramamat letztendlich als nicht zielführend betrachtet haben. Sie haben dazu ja ein paar Erläuterungen gemacht, aber vielleicht noch einmal für uns zum Verständnis.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Sie sehen, Herr Mehlig, das ist der Dreh- und Angelpunkt der gesamten Diskussion. Das ist später natürlich auch ganz wesentlich für die Entscheidungsfindung. Sie haben die Chance.

Herr Mehlig (Eisai GmbH): Vielen Dank. Ich werde das mit meinen Kollegen hinterher noch einmal ausdiskutieren. Jetzt ganz ohne Spaß. – Vielen Dank, dass Sie zu Topiramamat noch einmal nachfragen. Wir haben versucht, das in unserer Stellungnahme zu beschreiben. Wir sind aus dem Beratungsgespräch herausgegangen mit dem Verständnis – das war unser Verständnis –, dass es sich bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei dem zweiten Satz – Wortlaut ist ja: In den Fällen, in denen Lamotrigin Monotherapie ist – um einen Nachsatz handelt, der nicht notwendigerweise und tatsächlich nicht auf unser Präparat in Zusatztherapie zutrifft. Wir haben das aus der Niederschrift so entnommen, aber zumindest aus Sicht des IQWiG-Berichtes, der dem nicht folgt, falsch verstanden, da demzufolge sehr wohl noch ein Vergleich gegen Topiramamat dann als Zusatztherapie gefordert würde in den Fällen, in denen Lamotrigin Monotherapie ist.

Jetzt muss ich dazu sagen: Das hatten wir auch in unserer Kommentierung zum Entwurf der Niederschrift des ersten Beratungsgesprächs versucht anzumerken. Die Spaltung in meinem Kopf war der Begriff „Monotherapie“, weil eine Monotherapie etwas anderes ist als eine Kombinationstherapie. Und wir haben dann nachgefragt: Ist gemeint eine Lamotrigin-Monotherapie als Basistherapie, bevor es dann zur Kombinationstherapie kommt? Das wurde dann aber nicht weiter zu Ende diskutiert, und wir sind mit dem Verständnis aus dem zweiten Beratungsgespräch herausgegangen, dass wir, da ein Vergleich mit einer Lamotrigin-Monotherapie nicht zielführend ist und nur in den Fällen, in denen Lamotrigin Monotherapie ist, der Vergleich zu Topiramamat notwendig ist, diesen Vergleich mit Topiramamat auch als nicht zielführend betrachten können, und haben ihn weglassen.

Wir haben das nicht gemacht, um uns Arbeit zu sparen. Denn wir hatten – wie das IQWiG ganz zu Recht in seinem Bericht angemerkt hat – die Literaturrecherche zu Topiramamat bereits in der Zeit zwischen dem ersten Beratungsgespräch und dem zweiten durchgeführt und haben dann intern auch lange diskutiert, ob wir das mit hereinnehmen, wenn wir die Literatur dann nicht weiter verarbeiten. Diejenigen, die stolz waren auf die viele Arbeit, haben gesagt: Wir setzen das rein, damit zumindest jeder sieht, wir haben es nicht aus Bequemlichkeit ausgeschlossen, sondern weil unser Verständnis war, dass dieser Vergleich eben nicht zielführend ist.

Wir haben in unserer Stellungnahme versucht, auf verschiedene Dinge bezüglich des Vergleichs zu Topiramamat hinzuweisen. Das Erste ist: Es sind tatsächlich für einen indirekten Vergleich keine Daten aus publizierten Topiramamat-Studien zu extrahieren, die genau die Er-

gebnisse für die Gruppe darstellen, die in der Vorbehandlung Lamotrigin-Monotherapie hatten und dann Topiramat hinzubekommen haben. Die Daten werden in diesem Granulierungsgrad in keiner Publikation, die uns bekannt ist, dargestellt. Das ist sicherlich auch schwer möglich angesichts der Wort- und Seitenbeschränkung, die man für internationale Publikationen hat. Wir hätten diese Daten speziell für diese Population also nicht finden können. Das ist kein böser Wille. Es geht nicht, was wir nicht machen konnten. Ein indirekter Vergleich war nicht durchzuführen.

Bezüglich eines Subgruppenvergleiches, wie wir das bei Lamotrigin versucht haben durchzuführen, haben wir uns, wie wir das in der Stellungnahme beschrieben haben, angeguckt, wie viele Patienten denn genau diese Kombination hatten, Lamotrigin und Topiramat. Wir hatten in der Placebo-Gruppe 7 Patienten und in der Verum-Gruppe 17, wenn ich mich richtig erinnere. Ich habe gedacht, dass wir mit einem solchen Vergleich gar nicht versuchen müssen, bei Ihnen zu punkten, Herr Dr. Kaiser. Das wäre dann auf einem Zahlenniveau, das sicherlich nicht sinnvoll für irgendeinen Vergleich taugt. Das war der Punkt, warum wir weder den einen noch den anderen Ansatz für Topiramat als zweckmäßige Vergleichstherapie realisieren konnten.

Vielleicht darf ich abschließend dazu sagen: In der klinischen Realität ist gerade diese festgelegte Kombination – Lamotrigin-Monotherapie, zu der ausschließlich Topiramat hinzukommt – tatsächlich eine von sehr, sehr vielen. Wir haben schon damals bei der Anforderung zur Beratung aufgezeigt, dass es eine große Vielfalt an Basismedikationen geben kann. Wir haben allein bei unseren 1.480 Patienten aus den pivotalen Studien 319 unterschiedliche Basismedikationen gehabt von verschiedenen Antiepileptika in Kombination, also eine enorme Vielfalt. Wir haben dann zwischen Weihnachten und Neujahr versucht, noch eine Datengrundlage zu finden, anhand der man so ein bisschen einschätzen kann, wie bedeutsam im klinischen Alltag genau diese Kombination Lamotrigin/Topiramat ist, für die wir, klarerweise, keinen Beweis für einen Zusatznutzenbeleg geführt haben. Wir haben ihn nicht geführt, für genau diese Kombination haben wir keinen Zusatznutzen zeigen können. Sie scheint sich aber in der Größenordnung von 1 bis 2 Prozent der Patienten, über die wir hier sprechen, zu bewegen. Also eine wirklich kleine, ohne Zweifel wichtige, aber sehr kleine Patientenpopulation.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Mehlig, danke für die Erläuterungen. Ich kann Sie beruhigen, es unterstellt Ihnen garantiert niemand irgendwelche Böswilligkeit. Ich bin ganz dankbar für die Offenheit, mit der Sie darauf hinweisen. Ich glaube, man kann davon ausgehen, dass das Thema Methodik sicherlich ein recht umfangreicher und schwieriger Beratungspunkt im weiteren Verfahren sein wird.

Ich habe auf der Liste jetzt Herr Kaiser, Frau Malack, Frau Eckhardt und Frau Nahnauer. Dann wäre meine Anregung, zu einem Ende zu kommen. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe einen kurzen Punkt und möchte dann noch einmal etwas zur Durchführbarkeit der Studien sagen.

Ganz kurz noch einmal zu der Dosierung. Ich kann das Argument erst einmal so nachvollziehen. Nur sind Sie da nicht konsequent, wenn Sie die 12 mg-Dosierung von Perampanel in Ihren Pool mit einbeziehen; denn das ist keine andere Situation. Eine solch hohe Dosierung ist nicht der Regelfall gemäß Fachinformation, sondern der Ausnahmefall. Dann hätten Sie

konsequenterweise einen Pool von 4 bis 8 mg Perampanel im Vergleich nehmen sollen; das hätte ich nachvollzogen. Aber für Lamotrigin nur 300 mg zu nehmen mit der Begründung, die höhere Dosierung von 500 mg sei ja der Ausnahmefall, ist schlicht und einfach inkonsistent.

Zu der Durchführbarkeit der Studien. Natürlich haben Sie, wenn Sie sich auf einen indirekten Vergleich einlassen müssen – das ist das Problem –, die Notwendigkeit, sich auf das einzulassen, was vorliegt. Das kann in einer bestimmten Situation, die offensichtlich auch hier gegeben ist, nicht unbedingt so hervorragend geeignet sein – so nenne ich das jetzt einfach einmal ganz neutral –; vielleicht ist es auch gar nicht geeignet. Trotzdem ist es natürlich Ihre Pflicht in dem Verfahren, den Zusatznutzen nachzuweisen. Das Argument der Nichtdurchführbarkeit solcher Studien möchte ich noch einmal hinterfragen. Eben kam das Argument, man müsse dem Patienten ja eine aktive Therapie anbieten. Was hindert Sie denn, in einer Lamotrigin-Vergleichsstudie nach 24 oder 48 Wochen Perampanel für alle Patienten anzubieten? Wo ist das denn verboten? Warum sollte man das denn nur in placebokontrollierten Studien durchführen dürfen? Sie können doch ein Studienprogramm machen, wo Sie nachher alle Patienten auf Perampanel umstellen. Das Argument habe ich überhaupt nicht verstanden, dass Sie sagen, das ginge nur in placebokontrollierten Studien. Es mag zwar üblich sein in placebokontrollierten Studien, aber es ist doch nicht ausgeschlossen, das in Lamotrigin-kontrollierten Studien auch so zu machen.

Wenn man sich die Patientenzahlen aus den gepoolten Studien anschaut, stellt man ja fest, dass nicht die Minderheit, sondern die Mehrheit vorher kein Lamotrigin hatte. Also 70 Prozent der Patienten hatten kein Lamotrigin, was nicht bedeutet, dass sie Lamotrigin-naiv waren; zu der aktuellen Situation des Studieneinschlusses haben wir keine Information. Ich weiß nicht, ob Sie das in den Studien erhoben haben, aber sicherlich hätte die Möglichkeit einer solchen Re-Exposition, vielleicht für einige Patienten sogar einer erstmaligen Exposition bestanden.

Die Argumente, die Sie für die Nichtdurchführbarkeit vorgebracht haben, sind für mich nicht schlüssig, insbesondere auch das, dass man den Patienten eine aktive Therapie nach Beendigung dieser Studienphase anbieten müsste. Sie sind als Hersteller nicht daran gehindert, das auch in einer aktiv kontrollierten Studie zu machen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kockelmann.

Herr Dr. Kockelmann (Eisai GmbH): Dass nur ungefähr ein Drittel der Patienten in den Studien Lamotrigin als Bestandteil der Basistherapie hatte, ist richtig. Es waren globale Studien, wo Lamotrigin durchaus unterschiedlich eingesetzt wird in den einzelnen Ländern. Wir beziehen uns hier auf eine Übersicht der letzten zwei Jahre bezüglich der Erfassung von Medikamenten. Die Patienten sind aber 20, 21 Jahre im Schnitt an ihrer Epilepsie erkrankt. Das heißt, Sie können davon ausgehen, dass bei diesen Patienten ein Großteil bereits mit Lamotrigin als Bestandteil der Vortherapie behandelt worden ist, wir das aber nicht in diesen Studien erfasst haben. In Deutschland ist das Medikament das bevorzugte Mittel der ersten Wahl, und hier werden Sie es sehr schwer haben zu diesem Zeitpunkt, wo Perampanel in der Zusatztherapie zum Einsatz kommt, therapienaive Patienten zu finden. Das ist so.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Hamer, wollten Sie ergänzen?

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE & DGN): Noch einmal zu Ihrem Vorschlag, Lamotrigin zunächst als Komparator zu nehmen und dann im Off-Label auf Perampanel zu überführen. Das ist immerhin besser als Placebo, aber einen Patienten zu motivieren, wenn er wirklich vor mehr als drei, vier Jahren Lamotrigin eingenommen hat und es eben keinen Erfolg gebracht hatte – sonst wäre er ja nicht in der Situation, sich für ein neues Medikament zu interessieren –, noch mal ein Antikonvulsivum einzunehmen, ohne ihm wirklich sagen zu können, was Herr Müller ja eben impliziert hat: „Wir haben im Add-on-Bereich einen Zusatznutzen, sozusagen eine supraadditive Wirkung“, ist sehr schwierig. Für den Patienten ist es nämlich sehr schwer, das nachzuvollziehen, weil für ihn das Medikament „verbrannt“ ist, für ihn keinen Nutzen mehr im individuellen Bereich hat.

Dazu kommt noch eine andere Überlegung aus meiner anekdotischen Erfahrung heraus: Viele Patienten assoziieren mit diesen Medikamenten, wenn sie denn mal nicht gewirkt haben, auch ein gewisses Nebenwirkungspotenzial, entweder wirklich, weil es passiert ist, oder aus einer retrospektiven Bewertung. Wir haben zwar auch Menschen, die dann zum Beispiel in einer klinischen Situation sagen: „Wir hatten da doch Lamotrigin nur in 75 mg, lass uns doch noch mal probieren, und gehen wir auf 300 oder 400 mg“, aber viele sind eben schwer zu motivieren, weil sie sagen: Ich hatte schon Nebenwirkungen, es hat für mich nicht funktioniert. Deshalb ist es einfach eine emotionale Aversion, die dann leider verhindert, eine selbst für mich medizinisch sinnvolle Re-Expositionen zu machen, zum Beispiel in einem anderen Dosisbereich.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke, Professor Hamer. – Frau Malack, zur nächsten Frage.

Frau Malack: Zum gleichen Zusammenhang: Ich habe mich etwas gewundert. So wie ich das Schema verstanden hatte, ist es ja so, dass ein Epilepsie-Patient zuerst eine Monotherapie bekommt, dann eventuell noch eine andere Monotherapie und dann eine Kombinationstherapie. Ist es denn ausgeschlossen, dass, wenn eines der beiden Monotherapeutika Lamotrigin war, in der Kombinationstherapie auch Lamotrigin gegeben wird?

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE & DGN): Überhaupt nicht. In der Praxis aber passiert es nur in Ausnahmefällen. Es gibt nämlich eher Hinweise darauf, dass durch pharmakokinetische Interaktionen eine Kombinationstherapie mit Lamotrigin, das anfällig für pharmakokinetische Interaktionen ist, schwierig ist. Es gibt dagegen keinen Hinweis, dass eine Kombinationstherapie später mit Lamotrigin supraadditiv überhaupt einen Vorteil hätte, wenn Lamotrigin vorher nicht wirklich genützt hat. Mit Ausnahme eben zum Beispiel bei Valproat, also ganz speziellen, auch getesteten Kombinationen.

Frau Malack: Dann missverstehe ich wahrscheinlich den Begriff „Zusatztherapie“. Da würde ich ja denken, dass die Monotherapie weitergeführt wird und dann einfach was dazu kommt.

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE & DGN): Ja, das ist so. Kombinationstherapie, Zusatztherapie bedeutet: Die Basistherapie wird weitergeführt, dazu kommt eine Zusatztherapie. Aber ich habe Sie jetzt so verstanden: Ein Patient nimmt Lamotrigin, das hat nichts genützt, wir wechseln auf eine zweite Monotherapie, die hat auch keinen signifikanten Nutzen gehabt, und jetzt gebe ich wieder Lamotrigin dazu.

Frau Malack: Was ist denn der Unterschied, wenn ich jetzt als Erstes irgendetwas anderes nehme, dann Lamotrigin und dann was anderes zu Lamotrigin?

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE & DGN): Das hat etwas mit der Praxis zu tun. Wenn wir von einem Monotherapeutikum auf ein anderes Monotherapeutikum umsetzen, dann wird es nicht schlagartig gemacht, sondern das wird über einen Zeitraum von sechs, acht, manchmal zwölf Wochen gemacht. In dieser Zeit hat der Patient de facto eine Kombinationstherapie. Dort lässt sich in vielen Fällen bereits beurteilen, ob diese Kombinationstherapie erfolgversprechend ist, ja oder nein. Passiert nichts, wird das erste Medikament, zum Beispiel Lamotrigin, aussortiert und das zweite bleibt drin. Und dann wird relativ rasch auf ein drittes Medikament, in der Regel dann in einer Kombinationstherapie mit dem zweiten Therapeutikum, umgestiegen.

Frau Malack: Und wenn Lamotrigin das zweite Therapeutikum ist?

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE & DGN): Dann bleibt Lamotrigin in der Therapie, und es kommt ein drittes Medikament hinzu, und dann wird geschaut: Hat diese Kombinationstherapie Erfolg?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke für die Antwort. – Frau Eckhardt.

Frau Eckhardt: Ich habe noch ein bisschen ein Problem mit dem Platz, den das Produkt in der Therapie haben soll. Auf der einen Seite sagen Sie, es hat eher Platz für pharmakotherapie-resistente Patienten, und führen dann aus, der Platz sei, wenn ein oder zwei Antiepileptika nicht mehr funktionieren würden. Das ist aber doch schon eher relativ bald. Das sind ja nicht unbedingt die Patienten, die 20 Jahre in der Therapie sind, bei denen man schon mehr als zwei ausprobiert hat. Jedenfalls nach meinem Verständnis. Vielleicht können Sie da aus der Praxis heraus noch etwas sagen. Wenn von der Vielzahl der Antiepileptika, die ich als Basistherapeutika zur Verfügung habe, nur zwei ausprobiert werden, dann gibt es – den Eindruck habe ich jedenfalls – doch einige Patienten, die noch nicht Lamotrigin erhalten haben oder die in die Topiramate-Variante hineinfallen würden. Das ist doch eigentlich das, was der G-BA durch Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie auch schon abgedeckt hat. Daher die Frage: Geht es nicht eigentlich um Patienten, die noch viel später in der Therapie sind, bei denen dieses Produkt einen Nutzen haben könnte?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ging die Frage jetzt an den pharmazeutischen Unternehmer oder an Professor Hamer oder an beide? – Gut, beide. Wer fängt an? – Professor Hamer.

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE & DGN): Es gibt zwei Medikamente, die da immer ins Spiel kommen. Das kommt von einer anderen Richtung her, und zwar von der Definition der refraktären Epilepsie in dem Sinne, dass geschaut worden ist, wie erfolgreich überhaupt eine antikonvulsive Therapie ist. Da ist es so, dass nach zwei Medikamenten ein großer Sprung in den Misserfolg geschieht, sozusagen eine verringerte Chance auf Erfolg besteht. Das erste Medikament wirkt ungefähr bei 50 Prozent, das zweite wirkt ungefähr noch bei 20, 25 Prozent, also bei 50 Prozent von denen, die übriggeblieben sind, aber mit dem dritten, vierten, fünften Therapeutikum hat man deutlich geringere Chancen. Da wurde vom weltweiten Konsensausschuss der International League Against Epilepsy gesagt: Das ist ein Schnitt,

da haben wir zwar nicht eine andere Entität, aber eine Therapiesituation vor uns. Da wird in der Therapie auch stark individualisiert, deswegen Lamotrigin vs. Topiramate.

Wenn man sich anschaut, wie Topiramate europaweit eingesetzt wird, stellt man fest, dass es große regionale Unterschiede gibt. In Deutschland zum Beispiel wird Topiramate nicht in diesem herausgehobenen Maße eingesetzt, wie es jetzt im methodischen Design aussieht. Meist wirkt Lamotrigin, und wenn das nicht wirkt, wirkt Topiramate. Topiramate hat nämlich – das wurde erst Jahre nach der Zulassung klar – starke kognitive Nebenwirkungen bei einem Großteil der Patienten hervorgerufen; wir reden über 30 Prozent und mehr, die entsprechende Medikamente in Dosierungen einnehmen, die antiepileptisch wirken. Es hat ja auch die Zulassung zur Migräneprophylaxe, wo es niedrig dosiert wird. Deswegen ist es ein Medikament, das in Deutschland eher in die dritte, vierte Linie abgerutscht ist, weil kognitive Nebenwirkungen stark belastend sind für den Patienten, der dann auch berichtet, dass er Schwierigkeiten in seinem sozialen und beruflichen Umfeld hat.

Zum letzten Teil. Wo wird denn dieses neue Antikonvulsivum überhaupt eingesetzt? Wir reden doch von großen Therapiekaskaden in der Karriere von Menschen mit Epilepsie, die refraktär sind, das heißt, zwei Medikamente haben versagt. Selbstverständlich ist die Praxis so, dass wir es in der Regel zunächst noch später einsetzen, wenn drei, vier, fünf Medikamente nicht gewirkt haben. Allerdings arbeiten wir dann auf einem niedrigen Erfolgsniveau. Hier ist die individualisierte Therapie dann noch viel wichtiger als vorne in der Therapiekaskade. Hier geht es darum, ein Medikament zu finden, das sowohl im Wirkungsprofil wie im Nebenwirkungsprofil zu dem Patienten passt. Das ändert sich natürlich anhand der Medikation, die er in der First-Line- oder Second-Line-Therapie bekommen hat. Wenn er dort einen Natriumkanalblocker oder einen Kalziumkanalmodulator hatte, dann würden wir aus pathophysiologischen, vor allem auch im Tier gefundenen Ergebnissen eher auf einen anderen Wirkmechanismus umschwenken; wenn es anders ist, würden wir einen anderen Wirkmechanismus wählen. Wir nehmen also für die Therapieentscheidung sowohl den Wirkmechanismus ins Kalkül als auch das Nebenwirkungsprofil. Das macht sie eben individualisiert. Da kann man nicht sagen, man muss das neue Medikament an achter, neunter Stelle nehmen und vorher muss x, y, z ausprobiert worden sein; vielmehr ist das so individualisiert, dass man eine Hierarchie, außer in den Gruppen, die in den Leitlinien auch genannt worden sind – das sind sehr grobe Gruppen –, schwer aufstellen kann.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank für die Erläuterungen aus der Praxis. Gibt es von Eisai dazu noch kurze Ergänzungen? Ich schaue ein wenig auf die Uhr; ich will aber nichts abschneiden. – Nicht. Dann kommen wir zu der zunächst letzten Frage. Frau Nahnauer.

Frau Dr. Nahnauer: Der EPAR bescheinigt Ihnen in der Zulassung eine bescheidende Wirksamkeit gegenüber anderen antiepileptischen Therapien. Welche anderen Therapien waren das? Das hat bei mir, als ich das im EPAR gelesen habe, ein Fragezeichen hinterlassen. Könnten Sie mir das beantworten?

Die zweite Frage ist: Die Begriffe „therapierefraktär“ und „therapieresistent“ werden mal so und mal so benutzt. Werden die synonym benutzt oder nicht?

Herr Mehlig (Eisai GmbH): Vielen Dank für die Fragen. Auch ich bin an dieser Stelle im EPAR hängengeblieben. Ich habe damals gesagt: Dazu wird es eine Nachfrage geben. Da

steht in der Tat drin: „a modest efficacy“. Zwei Dinge dazu. Erstens. Wir konnten nicht erwarten, wie andere auch nicht, dass sich der EPAR lobend über ein neu zugelassenes Präparat äußert. Wenn kürzlich zugelassene Präparate gemeint sind, dann handelt es sich zum einen sicherlich um Retigabin und möglicherweise auch noch um Lacosamid, das schon vor etwa vier Jahren, glaube ich, zugelassen wurde.

Wir haben im EPAR in dem Sinne keinen Ankerpunkt für diesen Vergleich und für diese Einschätzung. Es ist heute über den Review von Costa berichtet worden. Nur um eine kleine ungefähre Einordnung vorzunehmen: In der Übersicht von Costa waren Numbers Needed to Treat für die Responderrate, also die mindestens 50-prozentige Anfallsreduktion, vorgestellt. Dort ist, wenn ich die Zahlen richtig im Kopf habe, für das Lamotrigin aufgrund der dort berichteten Studien eine Numbers Needed to Treat zwischen 10 und 18 mit einem mittleren Wert von 12 dargestellt. Wenn man Numbers Needed to Treat für Perampanel für die unterschiedlichen Dosierungen rechnet, dann hat man bei 4 mg eine NNT von 11 und bei 8 und 12 mg von jeweils 7. Ich glaube, dass wir letztendlich nicht gut und zuverlässig sagen können, wie sich die Wirksamkeit in einem direkten Vergleich darstellt, ohne das untersucht zu haben. Einen Versuch haben wir in unserem Dossier vorgenommen in dieser Subgruppenanalyse. Aber ich möchte es so sagen: Es ist alles bescheiden, was nicht bei einer Vielzahl von Patienten zur Anfallsfreiheit führen kann. Und so ist das möglicherweise auch zu erklären.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Mehlig. – Frau Nahnauer, wollten Sie noch mal nachfragen?

Frau Dr. Nahnauer: Ich wollte an meine zweite Frage erinnern.

Herr Dr. Kockelmann (Eisai GmbH): Ich möchte noch hinzufügen, dass sich diese Modest Efficacy natürlich auch auf den Effekt bezieht, den Sie aus solchen Phase-III-Studien ziehen können, wie therapieschwierig ihre Patienten sind. In den Perampanel-Studien waren, wenn man das mit den Zulassungsstudien in den letzten Jahren vergleicht, sicher mit die schwierigsten Patienten vertreten. Wir hatten 70 Prozent, die generalisierte tonisch-klonische Anfälle in der Vorgeschichte hatten. Wir hatten 86 Prozent Patienten, die zwei oder drei Antiepileptika hatten, und trotzdem hatten sie im Median noch 9 bis 14 Anfälle. Das muss man sicher mit einbeziehen. Es wird – das haben die letzten Jahren gezeigt – nicht einfacher, den Nachweis des medizinischen Nutzens in der Zusatztherapie zu erbringen. Es gibt eine Reihe von Medikamenten, die in den letzten Jahren auch in Zulassungsstudien an diesen therapieresistenten Patienten gescheitert sind. Das ist das Perampanel zum Glück nicht.

Zu Ihrer Frage zu den Begriffen therapierefraktär und therapieresistent. Ich denke, das kann synonym verwendet werden. Das bezeichnet den Zustand, dass weiterhin Anfälle bestehen, trotz adäquater Behandlung.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke für die Antwort. Ich habe gesehen, Herr Professor Hamer hat zustimmend genickt. Das kann man für das Protokoll noch vermerken. – Ich schaue jetzt in die Runde. Es gibt nach meinem Eindruck und der Liste keine Nachfragen mehr. Dann würde ich anregen, dass wir zum Schluss der Anhörung kommen. – Ich schaue noch mal in Richtung der anderen pharmazeutischen Unternehmen. – Herr Professor Hamer? – Vfa, Bemerkungen dazu? – Frau Malack, doch noch eine Frage.

Frau Malack: Eine kleine letzte Frage. Was wäre Ihrer Einschätzung nach eine sinnvolle Anzahl von Antiepileptika?

Frau Dr. Schmitz (Eisai GmbH): Meinen Sie jetzt in der Kombinationstherapie?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer kann und wer möchte darauf antworten? – Herr Professor Hamer ist dazu bereit.

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE & DGN): Das ist von meiner Seite relativ einfach auszuführen: bis alle Patienten anfallsfrei sind. Das beinhaltet zurzeit pharmakologische Therapie, Operation oder Stimulationsverfahren. Bis dahin, glaube ich, haben wir aber einen Bedarf an neuen Therapien.

Frau Malack: Ich meine das wirklich ganz generell: Was erachten Sie als eine sinnvolle Anzahl von Antiepileptika? Wie viele werden bei den meisten angewendet? Fünf, sieben oder zehn?

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE & DGN): Ich bleibe trotzdem die Anzahl schuldig. Wir haben ungefähr 1.500 Gene, die eine Epilepsie machen können. Wir haben unzählbare Ätiologien, die eine Epilepsie machen können. Um das zum Schluss zu bringen: Epilepsie ist die eher unspezifische Neigung des Gehirns, epileptische Anfälle zu generieren. Es gibt eine Vielzahl von Störungen, von denen man mittlerweile schon einige kennt, hat viele gute Daten und weiß, dass diese pathophysiologisch unterschiedlich sind. Es ist meine Hoffnung, einmal sagen zu können: Ich brauche für die Epilepsie nach Ischämie drei Medikamente, für eine Epilepsie nach einer Dysplasie brauche ich sieben Medikamente. Aber da sind wir noch nicht. Das meine ich so, ohne Ihnen sozusagen die Antwort schuldig zu bleiben. Es ist so.

(Frau Malack: Dann formuliere ich einfach um!)

Es gibt einfach viele pathophysiologisch verschiedene Modelle, die eine Epilepsie auslösen können.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Malack macht den Versuch der Konkretisierung der Frage.

Frau Malack: Genau. Dann formuliere ich um: In der Praxis wird es ja sicherlich eine Statistik geben, wie viele Patienten zwei, drei, vier, fünf oder sechs Antiepileptika bekommen. Ich würde einmal bezweifeln, dass es sehr viele Patienten gibt, die als Kombinationstherapie sechs auf einmal bekommen. Bitte sagen Sie mir doch ungefähr die Richtung: Die Mehrheit bekommt zwei. Dann gibt es noch ein paar mit drei, und ganz, ganz wenige bekommen vier.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Hamer.

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE & DGN): Die Frage ist insofern viel einfacher zu beantworten: Gleichzeitig sollten nicht mehr als zwei eingesetzt werden, selten sind drei notwendig. Die Wirkung ist dann in der Regel maximal, die Nebenwirkungsrate aber exponentiell oder supraadditiv. Also die Regel ist, möglichst mit zwei Medikamenten gleichzeitig auszukommen.

Frau Malack: Vielen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Die Frage ist beantwortet. – Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Ich habe doch noch eine Frage an Herrn Professor Hamer hinsichtlich des indirekten Vergleiches. Der indirekte Vergleich wird ja dadurch stark kompromittiert, dass die unterschiedlichen Populationen, die dazu herangezogen werden, tatsächlich auch unterschiedliche Effekte zeigen bei den entsprechenden Medikamenten. Wenn die Population wirklich ein Effektmodifikator wäre für den Vergleich, den man anstrebt mit dem Brückenkompator, gibt es denn auch Hinweise, dass das tatsächlich so ist? Also sind zum Beispiel die Placeboeffekte bei den Patienten aus den Studien von 1990 deutlich größer als die Placeboeffekte in den Studien jetzt, zum Beispiel bei Perampanel oder bei anderen neueren Antiepileptika? Dort gibt es ja Patienten, die schon sieben bis acht Vortherapien hatten, während sie früher nur zwei bis drei hatten. Oder ist das gar nicht klar?

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE & DGN): Zur ersten Frage, zu den Placeboeffekten. Ja, es gibt Unterschiede in dem Verlauf der placebokontrollierten Studien in der Epileptologie wie auch in anderen neurologischen Feldern, dass die Placeboraten hochgehen. Es ist unklar, warum das passiert. Das mögen methodische Dinge sein, kulturelle Einflüsse, das ist unklar. Aber die Placeboraten gehen hoch.

Es ist in den Studien leider nicht sauber erfasst, wie die Historie der Patienten ist. Das ist etwas, was eigentlich erst im Rahmen von Zusatznutzendiskussionen in den Vordergrund getreten ist. Vorher musste man den Nutzen darstellen, aber nicht den Zusatznutzen. Erst durch die Diskussion des Zusatznutzens kam die Überlegung, wie eigentlich die Historie von diesen Patienten ist. Vorher hat man sich beschränkt, den Ist-Status bei Einschluss zu definieren. Es gibt gar keine guten Erhebungen dazu, wie die Historie bei den Patienten ist, die von 1990 bis 2012 eingeschlossen wurden. Meine ganz persönliche Erfahrung ist – ich betreue Patienten in Medikamentenstudien seit Mitte der 90er-Jahre –, dass die sich schon verändert haben, vorab in ihrer Historie, nämlich dass sie bereits eine viel längere Patientenkariere hinter sich gebracht haben, was die Anzahl der Medikamente angeht, was zum Beispiel aber auch andere nichtmedikamentöse Therapieverfahren angeht. Wir operieren ja in vielen Zentren Patienten früher; also Patienten, die früher noch in eine Medikamentenstudie gegangen sind, werden jetzt erst mal operiert. Wenn das dann auch keinen Erfolg hat, dann erst gehen sie in die Medikamentenstudie. Die Patienten haben eine gewisse andere Karriere hinter sich, wobei es nach meinem Dafürhalten schön wäre, wenn es saubere Erhebungen geben würde.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Professor Hamer. – Ich habe den Eindruck, dass wir anfangen, Dinge nachzufragen, die schon mal beantwortet wurden. Ich schaue noch mal in den Kreis und stelle fest, dass es keine Fragen und Zusatzfragen mehr gibt. An den pharmazeutischen Unternehmer Eisai: Haben Sie noch Fragen, Bemerkungen? – Frau Schmitz, Sie können gerne die Gelegenheit zu einem Schlusswort wahrnehmen. Meine Bitte ist nur, jetzt nicht alles zu wiederholen.

Frau Dr. Schmitz (Eisai GmbH): Ich glaube, dass Herr Professor Hamer ein sehr brauchbares Schlusswort auch im Sinne der Patienten gefunden hat. Auch ich würde gerne noch mal anregen, dass nicht ausschließlich methodische Fragen zur Beurteilung herangezogen werden, sondern dass die Situation der Patienten, die eine sehr spezifische individuelle Therapie erfordert, wie hier eben noch mal zum Ausdruck gebracht wurde, bei der Entscheidungsfindung berücksichtigt wird wie auch die komplexe Situation, in der sich die Patienten mit ihrer Erkrankung seit sehr vielen Jahren befinden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Frau Schmitz, für Ihren Hinweis. Ich glaube, davon können Sie grundsätzlich ausgehen. – Ich möchte mich bei allen ganz herzlich bedanken, die einen Beitrag zu der Anhörung geleistet haben. Ich glaube, es hat sich insbesondere auf das Thema Methodik konzentriert. Wenn eine Anhörung sinnvoll war, dann jedenfalls die heutige zu dieser Thematik. Ich kann Ihnen zusichern: Das wird Eingang finden in die nachfolgende weitere Diskussion. Abschließend nochmals Danke allen, die einen Beitrag geleistet haben, insbesondere Professor Hamer für die Sicht aus der Praxis, die glänzend war. Ganz herzlichen Dank.

Ich schließe damit die Anhörung und wünsche Ihnen einen guten Heimweg. Bleiben sie vor allem gesund.

Schluss der Anhörung: 13.02 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien der Verfo	
Perampanel (2011-B-037)	
als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie im Alter von 12 Jahren und darüber	
Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 Verfo	
1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Clobazam CLB, Eslicarbazepin ECB ¹ , Gabapentin GBP, Lacosamid LZA ¹ , Lamotrigin LTG, Levetiracetam LEV, Pregabalin PGB ¹ , Tiagabin TGB, Topiramat TPM, Valproinsäure VPA, Vigabatrin VGB, Zonisamid ZON ¹ , Retigabin RTG ¹
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<i>Keine Empfehlung</i>
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.	<ul style="list-style-type: none"> • <i>noch keine Beschlüsse vorhanden</i> • <i>Nutzenbewertung IQWiG zu Retigabin erscheint 15.02.2012</i>
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet	

gehören.	⇒ siehe Aufbereitung der Evidenz durch die Abteilung FB-Med
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.	Festbetrag für CLB, GBP, LTG, VPA, TPM
6. [...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.	DDD in Mio. im Jahr 2010 ² : GBP: 34,9 LEV: 37,2 LTG: 20,5 LZA: 2,2 PGB: 54,3 TPM: 2,3 VPA: 55,3 ZON: 1,1 RTG: Datum der Zulassung 28. März 2011

¹Zulassung nur für Erwachsene bzw. ab 16 Jahre

²

Arzneiverordnungsreport

2011

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Perampanel N03AX22 Fycompa®	Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie im Alter von 12 Jahren und darüber (= erwartete Indikation)
Clobazam N05BA09 Frisium®	Zusatztherapie bei Patienten mit epileptischen Anfällen, die mit einer Standardbehandlung – bestehend aus einem oder mehreren Antiepileptika – nicht anfallsfrei waren.
Eslicarbazepin N03AF04 Zebinix®	Begleittherapie bei Erwachsenen mit partiellen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung angewendet.
Gabapentin N03AX12	Zusatztherapie bei Erwachsenen und Kindern von 6 Jahren und älter mit partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung
Lacosamid	Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 16 Jahren.

N03AX18 Vimpat®	
Lamotrigin N03AX09	Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren: Zusatz- oder Monotherapie partieller und generalisierter Anfälle einschließlich tonisch-klonischer Anfälle Kinder und Jugendliche von 2 bis 12 Jahren: Zusatztherapie bei partiellen und generalisierten Anfällen einschließlich tonisch-klonischer Anfälle
Levetiracetam N03AX14 Keppra®	Zusatzbehandlung partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat mit Epilepsie.
Pregabalin N03AX16 Lyrica®	Zusatztherapie von partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung im Erwachsenenalter. Sicherheit und Wirksamkeit von Lyrica bei Kindern unter 12 Jahren und bei Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) wurden nicht nachgewiesen. Hierzu sind keine Daten verfügbar.
Tiagabin N03AG06 Gabitril®	Zusatzbehandlung bei Patienten mit partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, die mit anderen Antiepileptika nicht ausreichend behandelbar sind. Dieses Arzneimittel darf nur bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren angewendet werden.
Topiramate N03AX11	Zusatztherapie bei Kindern ab 2 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung oder primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen
Valproinsäure N03AG01	Behandlung von - generalisierten Anfällen in Form von Absencen, myoklonischen Anfällen und tonisch-klonischen Anfällen - partiellen (fokalen) Anfällen und sekundär-generalisierten Anfällen

	sowie zur Kombinationsbehandlung, wenn diese Anfallsformen auf die übliche antiepileptische Behandlung nicht ansprechen.
Vigabatrin N03AG04 Sabitril®	In Kombination mit anderen Antiepileptika zur Behandlung von Patienten mit pharmakoresistenten fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, bei denen alle anderen adäquaten Arzneimittelkombinationen nicht ausreichend wirksam waren oder nicht vertragen wurden.
Zonisamid N03AX15 Zonegran®	Zusatztherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung. Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Zonegran® bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht nachgewiesen.
Retigabin N03AX21 Trobalt®	Zusatztherapie für fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren und darüber.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen, BfArM-Mustertexte

Indikation für die *Recherche:*
(MeSH) Epilepsies, Partial

Berücksichtigte *Wirkstoffe:*
in Deutschland zugelassene Wirkstoffe

Systematische *Recherche:*
Es wurde eine systematische Update-Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „partielle (fokale) Epilepsie“ durchgeführt (Recherche am 06.01.2012 abgeschlossen). Die Update-Recherche erfolgte ergänzend zur systematischen Recherche zum Wirkstoff Retigabin (Stand Juni-Juli 2011). Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), Medline (PubMed), AWMF, GIN, NICE/NHS, NGC, SIGN, TRIP. Die Update-Recherche ergab 19 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz gescreent wurden. Es wurden 4 zusätzliche Quellen in die Evidenz-

Synopse aufgenommen (Chang et al. 2011, Costa et al. 2011, NICE 2011, Simoens et al. 2011). Bei institutionellen Hinweisen zu Komparatoren wurde die Quelle von NHSC 2011 aufgenommen.

Cochrane Reviews

<p><u>Carbamazepin</u></p> <p>Marson</p> <p>Carbamazepine versus valproate monotherapy for epilepsy.</p> <p>Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 3. Art. No.: CD001030.</p> <p>(assessed as up-to-date 2007)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Keine stat. signifikanten Differenzen zwischen Carbamazepin vs. Valproinsäure hinsichtlich der folgenden Outcomes: Zeit bis Therapieabbruch, Zeit bis zur 12 Monate-Remission. • Stat. signifikante Differenz zugunsten von Carbamazepin (nur Studien zur partiellen Epilepsie) bei der Zeit bis zum ersten Anfall (HR 1,11, 95% KI: 1,04-1,44, p=0,015, sign. Heterogenität: p=0,003, I²=75%).
<p>Tudur Smith</p> <p>Carbamazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy.</p> <p>Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 2. Art. No.: CD001911</p> <p>(assessed as up-to-date 2010)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Keine stat. signifikanten Differenzen zwischen Carbamazepin vs. Phenytoin hinsichtlich der folgenden Outcomes: Zeit zum Therapieabbruch, Zeit bis zur 12 Monate-Remission, Zeit bis zur 6 Monate-Remission, Zeit bis zum ersten Anfall. • Ergebnisse nicht ausschließlich zur partiellen Epilepsie (keine Stratifizierung nach Epilepsie-Art).
<p>Tudur Smith</p> <p>Carbamazepine versus phenobarbitone monotherapy for epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 1. Art. No.:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stat. signifikante Differenz zugunsten von Carbamazepin vs. Phenobarbital (nur Studien zur partiellen Epilepsie) hinsichtlich der Zeit in Behandlung (HR 1,60, 95% KI: 1,18-2,17, p=0,00025, sign. Heterogenität: p=0,05, I²=61%) • Stat. signifikante Differenz zugunsten Phenobarbital bei der Zeit bis zum ersten Anfall (HR 0,71, 95% KI: 0,55-0,91, p=0,0073, I²=0%) • Keine stat. signifikante Differenz zwischen Carbamazepin vs. Phenobarbital hinsichtlich der Zeit bis zur 12 Monate-Remission (sign. Heterogenität).

<p>CD001904 (assessed as up-to-date 2006)</p>	
<p><u>Clobazam</u></p> <p>Michael</p> <p>Clobazam as an add-on in the management of refractory epilepsy.</p> <p>Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2. Art. No.: CD004154 (assessed as up-to-date 2011)</p>	<p>Keine Meta-Analyse durch Heterogenität im Design (4 cross-over RCTs mit teilweise partiellen Epilepsie).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clobazam kann zur Senkung der Anfallhäufigkeit führen. Die Qualität der Studiendaten ist schlecht, der Behandlungseffekt ist nicht quantifizierbar. Dauer der Effekts und Patientengruppen sind unklar. Unerwünschte Ereignisse unzureichend beschrieben.
<p><u>Eslicarbazepine</u></p> <p>Chang</p> <p>Eslicarbazepine acetate add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane</p> <p>Database of Systematic Reviews 2011, Issue 12. Art. No.: CD008907</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stat. signifikante Differenz zugunsten von Eslicarbazepin (über alle Dosierungen) vs. Placebo beim Erreichen einer Response (50% Reduktion in der Anfallhäufigkeit) mit RR 1,86 (95% KI: 1,46-2,36, p<0,00001, I²=0%) • Stat. signifikante Differenz zugunsten von Eslicarbazepin (über alle Dosierungen) vs. Placebo bei Anfallfreiheit nach 12-18 Wochen mit RR 3,04 (95% KI: 1,44-6,42, p<0,0035, I²=0%) • Keine stat. signifikante Differenz beim Therapieabbruch (über alle Dosierungen). • Stat. signifikant häufigere unerwünschte Ereignisse mit Eslicarbazepin (über alle Dosierungen): Schwindelanfälle, Übelkeit, Diplopie. Keine stat. signifikante Differenz zwischen Eslicarbazepin und Placebo bei: Ataxie, Fatigue, Schläfrigkeit, Ausschlag, Kopfschmerzen, Übelkeit.
<p><u>Gabapentin</u></p> <p>Marson</p> <p>Gabapentin add-on for drug-resistant partial epilepsy.</p> <p>Cochrane Database of Systematic Reviews 1999,</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stat. signifikante Differenz zugunsten von Gabapentin vs. Placebo beim Erreichen einer 50% Reduktion in der Anfallhäufigkeit (OR 1,93, 95% KI: 1,37-2,71, p=0,00015, I²=0%) • Keine stat. signifikante Differenz beim Therapieabbruch. • Stat. signifikant häufigere unerwünschte Ereignisse bei Gabapentin: Ataxie, Schwindelanfälle, Fatigue, Schläfrigkeit. Kein sign. Unterschied bei Kopfschmerzen und Übelkeit.

<p>Issue 1. Art. No.: CD001415. (assessed as up-to-date 2007)</p>	
<p><u>Lamotrigin</u></p> <p>Ramaratnam</p> <p>Lamotrigine add-on for drug-resistant partial epilepsy.</p> <p>CochraneDatabase of Systematic Reviews 2001, Issue 3. Art. No.: CD001909 (assessed as up-to-date 2010)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stat. signifikante Differenz zugunsten von Lamotrigin vs. Placebo beim Erreichen einer 50% Reduktion in der Anfallhäufigkeit (OR 2,51, 95% KI: 1,86-3,40, p<0,00001, I²=0%) • Keine stat. signifikante Differenz bei Therapieabbrüchen. • Stat. signifikant häufigere unerwünschte Ereignisse bei Lamotrigin: Ataxie, Schwindelanfälle, Übelkeit, Schläfrigkeit, Diplopie. Kein sign. Unterschied bei Fatigue und Kopfschmerzen.
<p>Gamble</p> <p>Lamotrigine versus carbamazepine monotherapy for epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD001031 (assessed as up-to-date 2007)</p> <p>Zweitpublikation:</p> <p>Gamble</p> <p>A meta-analysis of individual patient responses to lamotrigine or carbamazepine monotherapy.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stat. signifikante Differenz zugunsten von Lamotrigin vs. Carbomazepin (nur Studien zur partiellen Epilepsie) hinsichtlich der Zeit bis Therapieabbruch (HR 0,62, 95% KI: 0,45-0,86, p=0,0041, I²=0%) • Keine stat. sign. Differenz hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Anfall (nur Studien zur partiellen Epilepsie) (HR 1,28, 95% KI: 0,98-1,66, p=0,068, I²=0%). • Stat. signifikante Differenz zugunsten von Carbomazepin vs. Lamotrigin hinsichtlich der Anfallfreiheit nach 6 Monaten (HR 0,72, 95% KI: 0,54-0,97, p=0,032, I²=0%)

Neurology 2006 ; 66 (9): 1310-7.	
<p><u>Levetiracetam</u></p> <p>Chaisewikul</p> <p>Levetiracetam add-on for drug-resistant localization related (partial) epilepsy.</p> <p>Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 1. Art. No.: CD001901.</p> <p>(assessed as up-to-date 2005)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stat. signifikante Differenz zugunsten von Levetiracetam vs. Placebo beim Erreichen einer 50% Reduktion in der Anfallhäufigkeit (OR 3,81, 95% KI: 2,78-5,22, p<0,00001, I²=0%) • Keine stat. signifikante Differenz bei Therapieabbrüchen. • Unerwünschte Ereignisse: Stat. signifikant häufigere Verletzungen durch Unfälle bei Placebo. Stat. signifikant häufigere unerwünschte Ereignisse bei Levetiracetam: Schwindelanfälle, Infektionen. Keine stat. sign. Unterschiede bei Ataxie, Fatigue, Kopfschmerzen, Übelkeit, Schläfrigkeit (Anmerkung: im Cochrane Review 99% KI).
<p><u>Oxcarbazepin</u></p> <p>Castillo</p> <p>Oxcarbazepine add-on for drug-resistant partial epilepsy.</p> <p>Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 3. Art. No.: CD002028</p> <p>(assessed as up-to-date 2006)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stat. signifikante Differenz zugunsten von Oxcarbazepin vs. Placebo beim Erreichen einer 50% Reduktion in der Anfallhäufigkeit (OR 2,96, 95% KI: 2,20-4,00, p<0,00001, I²=21%) • Stat. signifikante Differenz zugunsten von Placebo bei Therapieabbrüchen (OR 2,17, 95% KI: 1,59-2,97, p<0,00001, I²=0%) • Stat. signifikant häufigere unerwünschte Ereignisse bei Oxcarbazepin: Ataxie, Schwindelanfälle, Schwindelgefühl, Fatigue, Übelkeit, Schläfrigkeit, Diplopie (Anmerkung: im Cochrane Review 99% KI).
<p>Muller</p> <p>Oxcarbazepine versus phenytoin in monotherapy for epilepsy.</p> <p>Cochrane Database of System-</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stat. signifikante Differenz zugunsten von Oxcarbazepin vs. Phenytoin (nur Studien zur partiellen Epilepsie) hinsichtlich der Zeit zum Therapieabbruch (HR 1,92, 95% KI: 1,17-3,16, p=0,0095, I²=19%) • Keine stat. signifikante Differenz bei Zeit bis zur 6 Monate-Remission, Zeit bis zur 12 Monate-Remission, Zeit bis zum ersten Anfall (nur Studien zur partiellen Epilepsie).

<p>atic Reviews 2006, Issue 2. Art. No.: CD003615. (assessed as up-to-date 2008)</p>	
<p>Koch Oxcarbazepine versus carbamazepine monotherapy for partial onset seizures. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4. Art. No.: CD006453</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Keine stat. signifikante Differenz zwischen Oxcarbazepin vs. Carbamazepin hinsichtlich: Zeit bis Therapieabbruch (alle Gründe), Zeit bis Therapieabbruch (schwerwiegende Gründe), Zeit bis Therapieabbruch (fehlende Wirksamkeit), Zeit bis zur 12 Monate-Remission, Zeit bis zum ersten Anfall, unerwünschte Nebenwirkungen (alle), Fatigue/Schläfrigkeit/Sedation, allergische Ausschläge, Schwindelanfälle/Schwindel, Kopfschmerzen. • Stat. signifikant häufiger bei Oxcarbazepin: Übelkeit/Erbrechen
<p><u>Phenobarbital /Phenytoin</u> Taylor Phenobarbitone versus phenytoin monotherapy for partial onset seizures and generalized onset tonic-clonic seizures. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 2. Art. No.: CD002217 (assessed as up-to-date 2009)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stat. signifikante Differenz zugunsten von Phenytoin vs. Phenobarbital hinsichtlich der Zeit zum Therapieabbruch (HR 1,62, 95% KI: 1,22-2,14, p=0,00084, sign. Heterogenität: p=0,01, I²=79%) • Keine stat. signifikante Differenz bei Zeit bis zur 12 Monate-Remission und Zeit bis zum ersten Anfall. • Ergebnisse nicht ausschließlich zur partiellen Epilepsie (keine Stratifizierung nach Epilepsie-Art).
<p><u>Phenytoin/Valproinsäure</u> Tudur Smith Phenytoin versus valproate monotherapy for partial onset seizures and generalized onset</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Keine stat. signifikante Differenz zwischen Phenytoin und Valproinsäure (nur Studien zur partiellen Epilepsie) hinsichtlich der Zeit zum Therapieabbruch, Zeit bis zur 12 Monate-Remission, Zeit bis zur 6 Monate-Remission und Zeit bis zum ersten Anfall.

<p>tonic-clonic seizures.</p> <p>Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 4. Art. No.: CD001769</p> <p>(assessed as up-to-date 2007)</p>	
<p><u>Pregabalin</u></p> <p>Lozsadi</p> <p>Pregabalin add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No.: CD005612</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stat. signifikante Differenz zugunsten von Pregabalin vs. Placebo beim Erreichen einer 50% Reduktion in der Anfallhäufigkeit (RR 3,56, 95% KI: 2,60-4,87, $p < 0,00001$, $I^2 = 16\%$) • Keine stat. signifikante Differenz hinsichtlich der Anfallfreiheit nach Titration • Stat. signifikante Differenz zugunsten von Placebo bei Therapieabbrüchen (alle Gründe) (RR 1,43, 95% KI: 1,11-1,85, $p = 0,0057$, $I^2 = 0\%$), bei Therapieabbrüchen aufgrund von unerw. Ereignissen (RR 2,74, 95% KI: 1,80-4,17, $p < 0,00001$, $I^2 = 0\%$). • Stat. signifikant häufigere unerw. Ereignisse bei Pregabalin: Ataxie, Schwindelanfälle, Übelkeit, Schläfrigkeit, Gewichtszunahme. Keine stat. sign. Unterschiede bei Fatigue (grenzwertig $p = 0,076$) und Kopfschmerzen.
<p><u>Tiagabin</u></p> <p>Pereira</p> <p>Tiagabine add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 3. Art. No.: CD001908</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stat. signifikante Differenz zugunsten von Tiagabin vs. Placebo beim Erreichen einer 50% Reduktion in der Anfallhäufigkeit (RR 3,16, 95% KI: 1,97-5,07, $p < 0,00001$, $I^2 = 0\%$) • Stat. signifikante Differenz zugunsten von Placebo bei Therapieabbrüchen (RR 1,81, 95% KI: 1,25-2,62, $p = 0,0018$, $I^2 = 0\%$) • Stat. signifikant häufigere unerw. Ereignisse bei Tiagabin: Schwindel, Tremor. Keine stat. sign. Unterschiede bei Ataxie, Fatigue, Nausea, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Infektionen, Nervosität (Anmerkung: im Cochrane Review 99% KI).
<p><u>Topiramate</u></p> <p>Jette</p> <p>Topiramate add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database of</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stat. signifikante Differenz zugunsten von Topiramate vs. Placebo beim Erreichen einer 50% Reduktion in der Anfallhäufigkeit (RR 2,85, 95% KI: 2,27-3,59, $p < 0,00001$, $I^2 = 22\%$) • Stat. signifikante Differenz zugunsten von Placebo bei Therapieabbrüchen (RR 2,26, 95% KI: 1,55-3,31, $p = 0,000024$, $I^2 = 0\%$) • Stat. signifikant häufigere unerwünschte Ereignisse bei Topiramate: Ataxie, Schwindelanfälle, Fatigue, Übelkeit, Schläfrigkeit, abnormale Gedanken.

<p>Systematic Reviews 2008, Issue 3. Art. No.: CD001417</p>	
<p><u>Vigabatrin</u></p> <p>Hemming</p> <p>Vigabatrin for refractory partial epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 3. Art. No.: CD007302 (assessed as up-to-date 2011)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stat. signifikante Differenz zugunsten von Vigabatrin vs. Placebo beim Erreichen einer 50% Reduktion in der Anfallhäufigkeit (RR 2,58, 95% KI: 1,87-3,57, p<0,00001, I²=34%) und bei Therapieabbrüchen (RR 2,49, 95% KI: 1,05-5,88, p=0,0038, I²=0%) • Stat. signifikant häufigere Fatigue-Ereignisse bei Zonisamid. Keine sign. Unterschiede bei Ataxie (grenzwertig p=0,036), Schwindel (grenzwertig p=0,013), Übelkeit, abnormes Sehen, Depression (grenzwertig p=0,032), Kopfschmerzen, Diplopie, Nystagmus (Anmerkung: im Cochrane Review 99% KI).
<p><u>Zonisamid</u></p> <p>Chadwick</p> <p>Zonisamide add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4. Art. No.: CD001416. (assessed as up-to-date 2008)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stat. signifikante Differenz zugunsten von Zonisamid vs. Placebo beim Erreichen einer 50% Reduktion in der Anfallhäufigkeit (nach Titration RR 1,98, 95% KI: 1,51-2,59, p<0,00001, I²=0%; nach komplettem Behandlungszyklus RR 2,35, 95% KI: 1,74-3,17, p<0,00001, I²=0%) • Stat. signifikante Differenz zugunsten von Placebo bei Therapieabbrüchen (RR 1,47, 95% KI: 1,07-2,02, p=0,018, I²=0%) • Stat. signifikant häufigere unerwünschte Ereignisse bei Zonisamid: Ataxie, Schwindelanfälle, Schläfrigkeit, Anorexie. Keine sign. Unterschiede bei Übelkeit, Fatigue (Anmerkung: im Cochrane Review 99% KI).
<p>Systematische Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichte</p>	
<p><u>Lacosamid</u></p> <p>Chung</p> <p>Examining the clinical utility of lacosamide: pooled analyses of</p>	<p>Beide aufgeführten Reviews zu Lacosamid sind keine methodisch adäquaten systematischen Reviews.</p> <p>Chung 2010: Zusammenfassung der Ergebnisse von 3 RCTs zu Lacosamid (Ben-Menachem 2007, Halasz 2009, Chung 2010). Keine Angaben zur Literaturrecherche.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stat. signifikante Differenz zugunsten von Lacosamid vs. Placebo bei der medianen Reduktion (in Prozent) der Anfallhäufigkeit und beim Erreichen einer 50% Reduktion in der Anfallhäufigkeit. Zusammenfassende

<p>three phase II/III clinical trials. CNS Drugs. 2010 Dec 1;24(12):1041-54.</p> <p>Harris Lacosamide: an adjunctive agent for partial-onset seizures and potential therapy for neuropathic pain. Ann Pharmacother 2009; 43 (11): 1809-17.</p> <p>Simoens Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset epileptic seizures: a review of the clinical and economic literature. Curr Med Res Opin 2011; 27 (7): 1329-38.</p>	<p>Ergebnisse zu Therapieabbrüchen unzureichend berichtet mit größeren Differenzen zugunsten von Placebo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Genannte häufigere unerwünschte Ereignisse bei Lacosamid: Schwindelanfälle, Kopfschmerzen, Übelkeit, Diplopie, Ataxie, verschwommenes Sehen, Tremor, Nystagmus (keine p-Wert Angaben). <p>Harris 2009: Narrative Zusammenfassung von Studienergebnissen zu Lacosamid (darunter 3 RCTs aus Chung 2010). Systematik der Literaturrecherche/-selektion nicht komplett nachvollziehbar.</p> <p>Systematischer Review (mit Meta-Analyse) von 3 RCTs zur Wirksamkeit von Lacosamid (Ben-Menachem 2007, Halasz 2009, Chung 2010)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stat. signifikante Differenz zugunsten von Lacosamid vs. Placebo bei der medianen Reduktion (in Prozent) der Anfallhäufigkeit pro 28 Tage: 33,3% (200mg/d mit $p < 0,01$), 36,8% (400mg/d mit $p < 0,001$) und 39,4% (600 mg/d ohne Signifikanzangabe) vs. 18,4% für Placebo. • Stat. signifikante Differenz zugunsten von Lacosamid vs. Placebo beim Erreichen einer 50% Reduktion in der Anfallhäufigkeit: 34,1% (200mg/d mit $p < 0,05$), 39,7% (400mg/d mit $p < 0,001$) und 39,6% (600 mg/d ohne Signifikanzangabe) vs. 22,6% für Placebo. • Die häufigsten unerwünschte Ereignisse bei Lacosamid vs. Placebo waren: Schwindel, Übelkeit und Kopfschmerzen.
<p><u>Retigabin</u></p> <p>NICE Retigabine for the adjunctive treatment of partial onset seizures in epilepsy. NICE technology appraisal guidance 232. 2011</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Retigabin wird empfohlen als Option für die additive Behandlung, (...) nur wenn die vorherige Behandlung mit Carbamazepin, Clobazam, Gabapentin, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Valproat und Topirammat nicht zu einem adäquaten Response geführt hat oder nicht vertragen wurde. <p>Das Committee schlussfolgert, dass die Retigabin-Studien eine überlegene Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo zeigen. Das Committee schlussfolgert, dass keine der vom Hersteller eingereichten Therapien mehr oder weniger wirksam sind als die anderen.</p>

<p>basierend auf Craig et al. Retigabine for the adjunctive treatment of adults with partial onset seizures in epilepsy with and without secondary generalisation. A Single Technology Appraisal. Centre for Reviews and Dissemination and Centre for Health Economics, 2011</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ergänzende Anmerkung (S. 63): Die Ergebnisse des systematischen Review und einer Netzwerk-Meta-Analyse zeigen, dass solche Komparatoren wie Eslicarbazepin, Lacosamid, Pregabalin, Tiagabin und Zonisamid auch wirksam im Vergleich zu Placebo sind, jedoch ohne signifikante Differenzen untereinander oder im Vergleich zu Retigabin. Die Wirksamkeit von Retigabin im Vergleich zu anderen relevanten Add-on-Wirkstoffen wurde vom Hersteller nicht dargestellt.
Wirkstoffübergreifende Quellen	
<p>Wilby Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2005; 9(15).</p>	<p>HTA zu neueren Antiepileptika. Eingeschlossen: 21 RCT zu Monotherapie, 67 RCTs zu Add-on Therapie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Evidenz zur Überlegenheit der neueren Wirkstoffe untereinander. • Neuere Wirkstoffe in der Add-on Anwendung zeigen Wirksamkeit vs. Placebo.
<p>Costa Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: a systematic review and meta-analysis. Epilepsia 2011; 52 (7): 1280-91.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analysen aus direkt vergleichenden Studien, aus indirekten Vergleichen (ein Wirkstoff vs. alle andere Wirkstoffe) und einer Kombination der Evidenz aus direkten und indirekten Vergleichen. 70 RCTs wurden eingeschlossen (63 zu Add-on Behandlung vs. Placebo sowie 8 direkt vergleichende Studien zwischen Add-on Wirkstoffen (darunter 3 Studien zu Lamotrigin vs. Gabapentin, 1 Studie zu Lamotrigin vs. Pregabalin, <u>1 Studie zu Lamotrigin vs. Topiramaten</u>, 1 Studie zu Lamotrigin vs. Levetiracetam, 1 Studie zu Lamotrigin vs. Tiagabin und 1 Studie zu Tiagabin vs. Topiramaten).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergebnisse der Meta-Analysen (Fixed-Effects-Modell) einzelner Wirkstoffe im direkten Vergleich vs. Placebo für Response/Therapieabbrüche: <ul style="list-style-type: none"> - Oxcarbazepin: OR 3,30 (1,80-6,08, I²=65%) / - Lamotrigin: OR 2,34 (1,66-3,30, I²=17%) - Topiramaten: OR 4,31 (3,07-6,06, I²=16%)

- Gabapentin: OR 2,08 (1,47-2,96, I²=0%)
- Pregabalin: OR 3,61 (2,21-5,89, I²=68%)
- Zonisamid: OR 2,99 (2,07-4,32, I²=0%)
- Tiagabin: OR 3,74 (2,21-6,31, I²=0%)
- Levetiracetam: OR 3,75 (2,71-5,20, I²=35%)
- Eslicarbazepin: OR 2,27 (1,66-3,10, I²=0%)
- Lacosamid: OR 2,06 (1,54-2,76, I²=0%)

(Anmerkung FBMed: die Ergebnisse vs. Placebo stellen keine relevante Ergänzung im Vergleich zu vorliegenden Cochrane Reviews zu den einzelnen Wirkstoffen dar)

- Aus indirekten Vergleichen ergibt sich ein stat. sign. Vorteil (für Response) für Topiramamat vs. alle andere neue Wirkstoffe mit OR 1,52 (KI 95%: 1,06-2,20), während Gabapentin 0,67 (KI 95%: 0,46-0,97) und Lacosamid 0,66 (KI 95%: 0,48-0,92) vs. alle andere neue Wirkstoffe jeweils unterlegen waren.
- Kombination der Evidenz aus direkten und indirekten Vergleichen ergibt:
 - stat. sign. Vorteil für Topiramamat vs. Lamotrigin (OR 0,53 (KI 95%: 0,37-0,77, I²=0%) bei 50% Response sowie bei Anfallfreiheit (OR 0,54 (KI 95%: 0,31-0,93, I²=0%). Bei Therapieabbrüchen stat. sign. Vorteil für Lamotrigin (OR 0,55 (KI 95%: 0,37-0,81, I²=0%).
 - ((Anmerkung FBMed: hierunter zeigt die einzige direkt vergleichende Studie (Blum et al. 2006) inkonsistente Ergebnisse (statistisch sign. Vorteil für Lamotrigin beim primären Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit; Response wird nicht untersucht). Die Angaben von Costa et al. zum direkten Response-Vergleich daher unklar. Anfallfreiheit nicht stat. sign. unterschiedlich, Anfallhäufigkeit nur statistisch signifikant unterschiedlich für die ITT Population in der Eskalationsphase, Therapieabbrüche tendenziell seltener bei Lamotrigin.))
 - Kein stat. sign. Unterschiede zwischen Lamotrigin und Gabapentin.
 - Keine konsistenten Ergebnisse zu Lamotrigin vs. Pregabalin (Vorteil für Pregabalin bei Response, keine sign. Unterschiede bei Anfallfreiheit und Therapieabbrüchen).
 - Keine stat. sign. Unterschiede zwischen Lamotrigin und Levetiracetam.
- Zusammenfassung der Autoren: die festgestellten Differenzen sind zu gering, um eine sichere Aussage über die Überlegenheit eines der neueren Wirkstoffe zu treffen. Die Unsicherheit spiegelt die Limitationen aus der indirekten Evidenz wider. Die pharmakologische Entscheidungsfindung hängt daher eher von anderen Aspekten (wie individuelle Patientencharakteristika oder Ökonomie) ab, als von der verfügbaren Evidenz aus

	RCTs.
--	-------

Leitlinien

French

Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, II: Treatment of refractory epilepsy: report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society.

Epilepsia **2004**; 45 (5): 410-23

Neurology **2004**;62:1261–1273

Zusatztherapie bei Patienten mit refraktärer partieller Epilepsie

- Folgende Wirkstoffe sind geeignet: Gabapentin, Lamotrigin, Tiagabin, Topiramate, Oxcarbazepin, Levetiracetam und Zonisamid (GoR: A)
- Zugrundeliegende Zusammenfassung der Autoren: Alle aufgeführten Wirkstoffe zeigten ihre Wirksamkeit (Anfallhäufigkeit). Eine vergleichende Beurteilung ist nicht möglich.

Monotherapie bei Patienten mit refraktärer partieller Epilepsie

- Oxcarbazepin und Topiramate können eingesetzt werden. (GoR: A)
- Lamotrigin kann eingesetzt werden. (GoR: B abgestuft wegen Dropouts)
- Keine hinreichende Evidenz für eine Empfehlung für Gabapentin, Levetiracetam, Tiagabin oder Zonisamid.

NICE

The epilepsies.

The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care

2004

Syst. Review zur Leitlinie:

Stokes

The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and second-

- It is recommended that combination therapy (adjunctive or 'add-on' therapy) should only be considered when attempts at monotherapy with AEDs have not resulted in seizure freedom. If trials of combination therapy do not bring about worthwhile benefits, treatment should revert to the regimen (monotherapy or combination therapy) that has proved most acceptable to the individual, in terms of providing the best balance between effectiveness in reducing seizure frequency and tolerability of side effects. A (NICE)
- GoR A: The newer AEDs gabapentin, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, tiagabine, topiramate and vigabatrin, within their licensed indications, are recommended for the management of epilepsy in people who have not benefited from treatment with the older antiepileptic drugs such as carbamazepine or sodium valproate, or for whom the older antiepileptic drugs are unsuitable (...).

ary care. 2004.	
<p>NICE</p> <p>Newer drugs for epilepsy in Adults</p> <p>2004</p>	<ul style="list-style-type: none"> • The newer antiepileptic drugs gabapentin, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, tiagabine, topiramate and vigabatrin, within their licensed indications, are recommended for the management of epilepsy in people who have not benefited from treatment with the older antiepileptic drugs such as carbamazepine or sodium valproate, or for whom the older antiepileptic drugs are unsuitable because (...) • It is recommended that people should be treated with a single antiepileptic drug (monotherapy) wherever possible. If the initial treatment is unsuccessful, then monotherapy using another drug can be tried. • It is recommended that combination therapy (adjunctive or ‘add-on’ therapy) should only be considered when attempts at monotherapy with antiepileptic drugs have not resulted in seizure freedom.
<p>SIGN</p> <p>Diagnosis and Management of Epilepsy in Adults.</p> <p>A national clinical guideline.</p> <p>2003</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Vigabatrin, Lamotrigin, Gabapentin, Topiramate, Tiagabine, Oxcarbazepin, Levetiracetam. Systematic reviews have confirmed the efficacy and tolerability of all these new agents as adjunctive therapy for patients with drug-resistant, focal epilepsy. (LoE: 1++, 1+, 1-, 2++) • Combination therapy should be considered when treatment with two first line AEDs has failed or when the first well-tolerated drug substantially improves seizure control but fails to produce seizure-freedom at maximal dosage. (Grade A) • The choice of drugs in combination should be matched to the patients seizure type(s) and should be limited to two or at most three AEDs. (Grade B) • Vigabatrin can be regarded as the drug of last choice because of its association with irreversible visual field defects.

Institutionelle Hinweise zu Komparatoren von Perampanel	
<p>NHSC</p> <p>Perampanel for epilepsy – adjunctive</p> <p>2011</p>	<ul style="list-style-type: none"> • First line Optionen: carbamazepine, lamotrigine, oxcarbazepine, levetiracetam and sodium valproate. • Second line Monotherapy-Optionen: clobazam, gabapentin and topiramate. • Add-on Therapie: oxcarbazepine, gabapentin, pregabalin, lacosamide, lamotrigine, levetiracetam, topiramate, zonisamide and eslicarbazepine.