



**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 6. November 2014

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1. Rechtsgrundlage.....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Bürokratiekosten.....	10
4. Verfahrensablauf.....	11
5. Beschluss.....	13
6. Anhang.....	21
6.1 Veröffentlichung.....	21
B. Bewertungsverfahren.....	25
1. Bewertungsgrundlagen.....	25
2. Bewertungsentscheidung.....	25
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	25
2.2 Nutzenbewertung.....	25
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	25
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen.....	25
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	25
2.2.4 Therapiekosten.....	26
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	27
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	28
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	32
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	33
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung.....	33
4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	33
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	34

5.1	Stellungnahme der Eisai GmbH.....	34
5.2	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie	116
5.3	Stellungnahme der UCB Pharma GmbH	122
5.4	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	127
D.	Anlagen	134
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	134
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	157

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

Nachdem der Wirkstoff Perampanel erstmalig zum 15. September 2012 in Verkehr gebracht worden ist, hatte der G-BA eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu diesem Wirkstoff durchgeführt.

Mit Beschluss vom 7. März 2013 hatte der G-BA als Ergebnis der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Perampanel gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V festgestellt, dass für Perampanel ein Zusatznutzen gegenüber der am 24. Januar 2012 vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Lamotrigin bzw. Topiramaten in den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird, als nicht belegt gilt, da der pharmazeutische Unternehmer weder für den direkten noch den indirekten Vergleich valide Ergebnisse für die Nutzenbewertung von Perampanel vorgelegt hat.

In seiner Sitzung am 6. Februar 2014 hatte der G-BA beschlossen, einem Antrag des pharmazeutischen Unternehmers auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a SGB V stattzugeben.

Die Stattgabe des Antrags ist mit der Maßgabe verbunden worden, dass für den Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel gegenüber der dem pharmazeutischen Unternehmer im Beratungsgespräch vom 23.10.2013 mitgeteilten zweckmäßigen Vergleichstherapie grundsätzlich nur dasjenige Erkenntnismaterial verwendet werden kann, das bereits Gegenstand der ersten Dossiereinreichung vom 13.09.2012 gewesen ist.

Mit Beschluss vom 6. Februar 2014 wurde der pharmazeutische Unternehmer aufgefordert, innerhalb von drei Monaten nach Zustellung des Bescheides zu Ziffer I. die für die Nutzenbewertung erforderlichen Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V vorzulegen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 9. Mai 2014 das abschließende Dossier für eine erneute Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Perampanel fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. August 2014 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 vorgetragenen 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 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ 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

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Perampanel (Fycompa®) gemäß Fachinformation:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren ist eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz/Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe:

Eslicarbazepin² oder Gabapentin oder Lacosamid³ oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin² oder Topirammat oder Valproinsäure oder Zonisamid.

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

² Für Erwachsene

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

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.

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

- zu 1. Für die Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren (auch ggf. für einen Teil des Anwendungsgebiets) sind folgende Wirkstoffe zugelassen: Clobazam, Eslicarbazepin², Gabapentin, Lacosamid³, Lamotrigin, Levetiracetam, Pregabalin², Tiagabin, Topiramamat, Valproinsäure, Vigabatrin, Zonisamid, Retigabin².
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.
- zu 3. Es liegen folgende G-BA-Beschlüsse zur Zusatztherapie bei Patienten mit Epilepsie vor:
- Es liegt ein Beschluss des G-BA vom 7. März 2013 über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Perampanel vor. Ein Zusatznutzen gegenüber Lamotrigin oder Topiramamat ist nicht belegt.
- Es liegt ein Beschluss des G-BA vom 3. März 2014 über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Retigabin vor. Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gilt als nicht belegt. Dieser Beschluss hat auf die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Fall keine Auswirkung.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Für die Zusatztherapie für fo-

³ Für Patienten ab 16 Jahren

kale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren stehen entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet diverse Wirkstoffe zur Verfügung.

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergab die Evidenzrecherche, dass eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapien und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, zweckmäßig ist, soweit diese medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz / Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind.

Unter Beachtung der Zulassung für das Anwendungsgebiet Zusatz- bzw. Kombinationsbehandlung von epileptischen bzw. fokalen bzw. partiellen Anfällen (mit oder ohne Generalisierung) stehen hierfür die Wirkstoffe Clobazam, Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid Lamotrigin, Levetiracetam Oxcarbazepin, Pregabalin, Retigabin⁴, Tiagabin⁴, Topiramate, Valproinsäure, Vigabatrin und Zonisamid zur Verfügung. Zur Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden die Wirkstoffe mit einer Zulassung, entsprechend der Zulassung von Perampanel, benannt und einzeln aufgezählt. Aufgrund unzureichender Evidenz ist Clobazam nicht ausdrücklich Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Wirkstoffe Tiagabin, Vigabatrin sowie Retigabin sind für die Zusatztherapie jeweils nicht als Wirkstoffe der ersten Wahl zugelassen und kommen daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet infrage.

Nachdem die Änderungen in § 6 AM-NutzenV durch Artikel 4 Nr. 2 des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108 ff.), wird das sog. Wirtschaftlichkeitskriterium in Kapitel 5 § 6 Nr. 5 VerfO („Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.“) bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr angewendet.

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

⁴ Außer Handel; Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2014.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Perampanel wie folgt bewertet:

Für die Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren ist der Zusatznutzen von Perampanel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie⁵ nicht belegt.

Begründung:

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht geeignet. Dies ist dadurch begründet, dass in den Studien die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt wurde.

Der Studienpool des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel enthält drei randomisierte kontrollierte Studien (RCTs; E2007-G000-304, E2007-G000-305 und E2007-G000-306). Bei diesen Studien handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien im Parallelgruppen-Design mit einer Behandlungsphase von 19 Wochen. In den Studien nahmen die Patienten in den Interventionsgruppen Perampanel in verschiedenen Dosierungen als Zusatztherapie zu ihrer bestehenden Basistherapie aus mindestens ein bis maximal drei verschiedenen Antiepileptika ein. Die Patienten in den Vergleichsgruppen erhielten Placebo zusätzlich zu ihrer bestehenden Basistherapie. Während der Studiendauer bestand für Patienten, die trotz ihrer aktuellen Basistherapie weiterhin epileptische Anfälle erlitten, keine Möglichkeit zur Anpassung oder Veränderung ihrer antiepileptischen Therapie. Andere Antiepileptika durften lediglich als Notfallmedikation bei schweren und unkontrollierbaren Anfällen gegeben werden.

Für die Bewertung des Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer aus den drei placebokontrollierten Studien jeweils die Teilpopulationen selektiert, in denen mindestens einer der vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie benannten Wirkstoffe bereits Bestandteil der bestehenden Basistherapie war und deren Epilepsiediagnose mehr als fünf Jahre (> 60 Monate) zurücklag. Diese Subpopulation wird vom pharmazeutischen Unternehmer definiert als Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien. Der pharmazeutische Unternehmer postuliert, dass in dieser Patientenpopulation eine weitere Therapieoptimierung durch eine Zusatztherapie nicht möglich sei und dass für diese Patienten die vorhandenen medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten weitgehend ausgeschöpft seien.

Der pharmazeutische Unternehmer sieht die zweckmäßige Vergleichstherapie durch die Beschränkung des Nachweises des Zusatznutzens auf diese von ihm als pharmakoresistent definierte Teilpopulation der Zulassungspopulation in Verbindung mit einer patientenindividuell optimierten, einen Wirkstoff der zweckmäßigen Vergleichstherapie enthaltenden Basistherapie als adäquat umgesetzt an.

Dieser Abweichung des pharmazeutischen Unternehmers von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nicht gefolgt. Es ist zum einen nicht nachvollziehbar und

⁵ Eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz/Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe: Eslicarbazepin² oder Gabapentin oder Lacosamid³ oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin² oder Topiramat oder Valproinsäure oder Zonisamid.

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

nicht durch Daten belegt, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewählte Subpopulation pharmakoresistent ist und bei ihr keine Optimierung der Therapie mehr möglich ist. Die Pharmakoresistenz hätte zum Beispiel durch die Kriterien der Internationalen Liga gegen Epilepsie (International League Against Epilepsy, ILAE) zur Pharmakoresistenz angemessen dokumentiert werden können⁶. Des Weiteren ist nicht nachvollziehbar, dass die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA keine patientenindividuelle Therapieoptimierung ermöglicht.

Eine individuelle Optimierung der medikamentösen Behandlung bei Patienten mit Epilepsie, die trotz antiepileptischer Therapie nicht anfallsfrei sind, ist sowohl sinnvoll als auch möglich^{7,8}. Dies kann zum Beispiel durch einen Wechsel auf eine andere antiepileptische Therapie bzw. die Zugabe eines weiteren Antiepileptikums zur bestehenden Therapie geschehen. Zwar sinkt laut Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) bei Versagen der Ersttherapie die Erfolgschance, anfallsfrei zu werden. Es wird jedoch nicht empfohlen, auf Optimierungen der Therapie zu verzichten. Vielmehr wird beschrieben, dass auch pharmakoresistente Patienten durch den Einsatz weiterer Wirkstoffe Anfallsfreiheit erreichen können⁸.

Fazit

Die Bewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte Teilpopulation. In allen drei Studien (E2007-G000-304, E2007-G000-305 und E2007-G000-306) wird die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie⁹ nicht umgesetzt und sind daher für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht geeignet.

⁶ Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51(6): 1069-1077.

⁷ Steinhoff BJ. Pharmakotherapie der Epilepsie. *Klin Neurophysiol* 2012; 43(02): 131-137.

⁸ Elger CE. Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter; Entwicklungsstufe: S1 [online]. 09.2012 [Zugriff: 07.10.2014]. URL: <http://www.dgn.org/leitlinien-online-2012/inhalte-nach-kapitel/2302-II-1-2012-erster-epileptischer-anfall-und-epilepsien-im-erwachsenenalter.html>

⁹ Eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz/Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe: Eslicarbazepin² oder Gabapentin oder Lacosamid³ oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregalin² oder Topiramaten oder Valproinsäure oder Zonisamid.

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

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 Deutschland¹⁰ 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 Literaturangaben¹¹ ca. 50 Prozent.

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. 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: 1. Oktober 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002434/WC500130815.pdf

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Oktober 2014).

Die Therapie nach Wahl des Arztes ist patientenindividuell unterschiedlich. Es erfolgte eine detaillierte Darstellung der einzelnen Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die für die Zusatz- bzw. Kombinationsbehandlung von epileptischen bzw. fokalen bzw. partiellen Anfällen (mit oder ohne Generalisierung) zur Verfügung stehen. Da in Abhängigkeit von der Vor- und Basistherapie eine Vielzahl an Kombinations- und Dosierungsmöglichkeiten im Rahmen der individuellen antiepileptischen Zusatztherapie nach Wahl des Arztes bestehen, wurde die Darstellung der Therapiekosten auf die Angabe des zusätzlich zur bestehenden Basistherapie gegebenen Arzneimittels begrenzt.

Kosten der Arzneimittel:

Die therapeutischen Maßnahmen im Rahmen der Basistherapie sind in Abhängigkeit von Wirksamkeit und Verträglichkeit patientenindividuell unterschiedlich. Die therapeutischen Maßnahmen der grundlegend zu der Therapie des zu bewertenden Arzneimittels durchzuführenden Basistherapie unterscheiden sich jedoch nicht regelhaft von der im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie anzuwendenden Basistherapie, weshalb eine detaillierte Darstellung der Therapiekosten für die Basistherapie entsprechend entfällt.

¹⁰ Pfäfflin M, May T. Wieviele Patienten mit Epilepsien gibt es in Deutschland und wer behandelt sie? Neurol Rehabil 2000; 6(2): 77-81

¹¹ 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 der Arzneimittel wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Es wurde jeweils von einer gleichmäßigen Dosierung zu allen Einnahmezeitpunkten ausgegangen. Dosierungen für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren werden nur separat dargestellt, wenn diese gemäß Fachinformation von der Dosierung für Erwachsene abweicht bzw. von der Spanne nicht umfasst ist. Als Behandlungsdauer wurde rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich sein kann. Auf die gesonderte Darstellung der ggf. erforderlichen Titrationsphasen wurde verzichtet, da es sich bei der antikonvulsiven Therapie um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell unterschiedlich erfolgt.

Zu Perampanel wurde ein Erstattungsbetrag von der gemeinsamen Schiedsstelle nach § 130b Absatz 5 SGB V gemäß § 130b Absatz 4 SGB V festgesetzt. Gemäß § 23 Absatz 1 der Geschäftsordnung der gemeinsamen Schiedsstelle nach § 130b Absatz 5 SGB V können die Entscheidungen nach § 130b Absatz 4, 7 und 9 in der Geschäftsstelle der Schiedsstelle eingesehen werden. Eine Angabe der konkreten Kosten unterbleibt entsprechend.

Zur Darstellung der Kosten

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Anschließend wurden die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Absatz 1, 1a, 3a) und nach § 130 Absatz 1 SGB V erhoben.

Bei der Kostenberechnung für Festbetragsarzneimittel wurde standardmäßig, ausgehend vom Festbetrag, der Apothekenabschlag von 1,80 € und ein 10 %iger Abschlag vom Herstellerabgabepreis nach § 130a Absatz 3b SGB V abgezogen, auch wenn ggf. für manche festbetragsregelte Arzneimittel dieser Herstellerrabatt entfallen kann.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.

Für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden generell nur mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z. B. Blutbildbestimmungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer langfristigen Behandlung innerhalb des therapeutischen Gesamtkonzeptes hinausgehen, werden nicht berücksichtigt.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. **Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 2. September 2013 eingegangen am 4. September 2013 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 22. Oktober 2013 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 23. Oktober 2013 statt.

Der Antrag des pharmazeutischen Unternehmers auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ist bei der Geschäftsstelle des G-BA am 27. Dezember 2013 eingegangen. Der G-BA hat in seiner Sitzung am 6. Februar 2014 beschlossen, dem Antrag des pharmazeutischen Unternehmers auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a SGB V stattzugeben.

Mit Beschluss vom 6. Februar 2014 wurde der pharmazeutische Unternehmer aufgefordert, innerhalb von drei Monaten nach Zustellung des Bescheides zu Ziffer I. die für die Nutzenbewertung erforderlichen Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V vorzulegen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 10. April 2014 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 9. Mai 2014 eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 9. Mai 2014 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 Perampnel beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. August 2014 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. August 2014 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. September 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 22. September 2014 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 28. Oktober 2014 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. November 2014 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. Oktober 2013	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	28. Januar 2014	Beratung zum Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Plenum	6. Februar 2014	Beschlussfassung über einen Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Unterausschuss Arzneimittel	27. Mai 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	16. September 2014	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. September 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	30. September 2014 14. Oktober 2014	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. Oktober 2014	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. November 2014	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 6. November 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses

über eine Änderung der 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 6. November 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 6. November 2014 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 6. November 2014 (BAnz AT 11.11.2014 B1), wie folgt zu ändern:

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Perampanel in der Fassung des Beschlusses vom 7. März 2013 (BAnz AT 26.03.2013 B4) werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Perampanel wie folgt ergänzt:

Perampanel

Beschluss vom: 6. November 2014
In Kraft getreten am: 6. November 2014
BAnz AT 11.11.2014 B1

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

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

Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren ist eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz/Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe:

Eslicarbazepin¹² oder Gabapentin oder Lacosamid¹³ oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin¹ oder Topiramat oder Valproinsäure oder Zonisamid.

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer individuellen antiepileptischen Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz/Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der oben benannten Wirkstoffe:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Anzahl: ca. 70 600 – 106 800 Patienten

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: 19. September 2014):

¹² Für Erwachsene.

¹³ Für Patienten ab 16 Jahren.

Therapiekosten¹⁴

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus ¹⁵	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel¹⁶				
Perampanel	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie¹⁶				
Eslicarbazepin ²	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Gabapentin	kontinuierlich, 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Lacosamid ³	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Lamotrigin	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Levetiracetam	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Oxcarbazepin	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Pregabalin ²	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Topiramate	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

¹⁴ In der Zusatztherapie.

¹⁵ In der Erhaltungsphase.

¹⁶ Es werden die Therapiekosten des zusätzlich zur bestehenden Basistherapie gegebenen Wirkstoffes abgebildet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus ¹⁵	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Valproinsäure	kontinuierlich, 2 - 4 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zonisamid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) ¹⁷	Dosierung in der Erhaltungsphase (mg) für Patienten ab 12 Jahren pro Tag ¹⁸	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten nach Wirkstärke)
Zu bewertendes Arzneimittel ¹⁶				
Perampanel ¹⁹	2 - 12	98	4 - 12	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie ¹⁶				
Eslicarbazepin ²	800	90	800 - 1 200	365 - 547,5
Gabapentin	100 - 800	200	900 - 3 600	1 095 (300 mg) - 2 190 (600 mg)
Lacosamid ³	50 - 200	168	200 - 400	730 (100 mg bzw. 200 mg)
Lamotrigin	ab 13 Jahren	200	100 - 400	365 (100 mg) - 730 (200 mg)
	12- < 13 Jahren		50 - 400 ²⁰	365 (50 mg) - 730 (200 mg)
Levetiracetam ²¹	250 - 1 000	200	1 000 - 3 000	730 (500 mg) - 1 460 (750 mg)

¹⁷ Jeweils größte Packung.

¹⁸ Dosierungen für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren werden nur separat dargestellt, wenn diese gemäß Fachinformation von der Dosierung für Erwachsene abweicht bzw. von der Spanne nicht umfasst ist.

¹⁹ Außer Vertrieb. Gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sind Wirkstärken mit folgenden Darreichungsformen zugelassen: 2 mg: 7, 28 und 98 Tabletten pro Packung; 4, 8, 10 und 12 mg: 7, 28, 84 und 98 Tabletten pro Packung.

²⁰ Mittleres Körpergewicht der Altersgruppe von 12 bis unter 13 Jahren gemäß Mikrozensus 2009: 46,9 kg. Aus der niedrigsten Erhaltungsdosis von 1 mg/kg Körpergewicht/Tag und einer maximalen Erhaltungsdosis von 400 mg/Tag ergibt sich die Spanne der möglichen Dosierung.

²¹ Verbrauch für Erwachsene und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht.

Bezeichnung der Therapie		Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) ¹⁷	Dosierung in der Erhaltungsphase (mg) für Patienten ab 12 Jahren pro Tag ¹⁸	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten nach Wirkstärke)
Oxcarbazepin	ab 18 Jahren	150 - 600	200	600 - 2 400	730 (300 mg) - 1 460 (600 mg)
	12-<18 Jahren	150 - 600	200	450 - 2 400 ²²	730 (150 + 300 mg) - 1 460 (600 mg)
Pregabalin ²		50 - 300	100	150 - 600	730 (75 mg) - 730 (300 mg)
Topiramamat ²³		100 - 200	200	200 - 400	730 (100 mg bzw. 200 mg)
Valproinsäure	ab 18 Jahren	150 - 1000	200	1 200 - 2 100	730 (600 mg) - 1 460 (3 x 600 + 300 mg)
	14-<18 Jahren			1 000 - 1 500	730 (500 mg) - 1095 (500 mg)
	12-<14 Jahren			750 - 1 200	730 (600 + 150 mg) - 730 (600 mg)
Zonisamid ²⁴		100	196	300 - 500	1 095 (100 mg) - 1 825 (100 mg)

²² Mittleres Körpergewicht gemäß Mikrozensus 2009 der Altersgruppe 12 bis unter 18 Jahre: 58,3 kg. Die Spanne ergibt sich aus der minimalen Erhaltungsdosis von 8 mg/kg Körpergewicht/Tag (abgerundet auf 450 mg) sowie der maximalen Tagesdosis von 2 400 mg/Tag für Erwachsene.

²³ Für Kinder und Jugendliche ab 2 Jahre besteht gemäß Fachinformation ein eigenes Dosierungsschema (5 bis 9 mg/kg Körpergewicht/Tag). Die Dosierung für die Altersgruppe von Jugendlichen von 12 bis unter 18 Jahren ist von der Spanne der Dosierung für Erwachsene umfasst.

²⁴ Die Dosierung entspricht der Dosierung für Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht > 55 kg.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel ¹⁶		
Perampanel ²⁵	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie ¹⁶		
Eslicarbazepin	612,92 €	577,79 € [1,80 € ²⁶ ; 33,33 € ²⁷]
Gabapentin ²⁸	74,08 € - 146,13 €	67,29 € - 133,64 € [1,80 € ²⁶ ; 4,99 € - 10,69 € ²⁷]
Lacosamid	448,08 € - 735,61 €	422,08 € - 693,69 € [1,80 € ²⁶ ; 24,20 € - 40,12 € ²⁷]
Lamotrigin ²⁸	36,39 € - 126,47 €	32,58 € - 115,54 € [1,80 € ²⁶ ; 2,01 € - 9,13 € ²⁷]
Levetiracetam ²⁸	71,88 € - 104,58 €	65,26 € - 95,38 € [1,80 € ²⁶ ; 4,82 € - 7,40 € ²⁷]
Oxcarbazepin	52,07 € - 171,53 €	48,32 € - 162,11 € [1,80 € ²⁶ ; 1,95 € - 7,62 € ²⁷]
Pregabalin	169,47 € - 249,76 €	158,90 € - 234,74 € [1,80 € ²⁶ ; 8,77 € - 13,22 € ²⁷]
Topiramate ²⁸	147,23 € - 267,50 €	134,65 € - 245,41 € [1,80 € ²⁶ ; 10,78 € - 20,29 € ²⁷]
Valproinsäure ²⁸	24,55 € - 49,75 €	21,68 € - 44,88 € [1,80 € ²⁶ ; 1,07 € - 3,07 € ²⁷]
Zonisamid	403,34 €	379,82 € [1,80 € ²⁶ ; 21,72 € ²⁷]

²⁵ Zu Perampanel wurde ein Erstattungsbetrag von der gemeinsamen Schiedsstelle nach § 130b Abs. 5 SGB V gemäß § 130b Abs. 4 SGB V festgesetzt. Gemäß § 23 Abs. 1 der Geschäftsordnung der gemeinsamen Schiedsstelle nach § 130b Abs. 5 SGB V können die Entscheidungen nach § 130b Abs. 4, 7 und 9 in der Geschäftsstelle der Schiedsstelle eingesehen werden.

²⁶ Rabatt nach § 130 SGB V.

²⁷ Rabatt nach § 130a SGB V.

²⁸ Festbetrag Stufe I.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie		Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel		
Perampanel ²⁵		-
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Eslicarbazepin ²		2 343,26 € - 3 514,95 €
Gabapentin		368,41 € - 1 463,36 €
Lacosamid ³		1 834,04 € - 3 014,25 €
Lamotrigin	Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren	108,24 € - 421,72 €
	12 bis <13 Jahren	59,46 € - 421,72 €
Levetiracetam		238,20 € - 696,27 €
Oxcarbazepin	Erwachsene	314,45 € - 1 183,40 €
	12 bis <18 Jahren	245,41 € - 1 183,40 €
Pregabalin ²		1 159,97 € - 1 713,60 €
Topiramamat		491,47 € - 895,75 €
Valproinsäure	Erwachsene	163,81 € - 300,92 €
	14 bis <18 Jahren	147,20 € - 220,81 €
	12 bis <14 Jahren	121,47 € - 163,81 €
Zonisamid		2 121,95 € - 3 536,59 €

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 6. November 2014 in Kraft.

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

Berlin, den 6. November 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Freitag, 21. November 2014
BAnz AT 21.11.2014 B3
Seite 1 von 4

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 6. November 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 6. November 2014 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 16. Oktober 2014 (BAnz AT 11.11.2014 B1), wie folgt zu ändern:

L

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Perampanel in der Fassung des Beschlusses vom 7. März 2013 (BAnz AT 26.03.2013 B4) werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Perampanel wie folgt ergänzt:

Perampanel

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Perampanel (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:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren ist eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz/Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe:

Eslicarbazepin¹ oder Gabapentin oder Lacosamid² oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin¹ oder Topiramate oder Valproinsäure oder Zonisamid.

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer individuellen antiepileptischen Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz/Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der oben benannten Wirkstoffe:

Ein Zusatznutzen 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: 19. September 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002434/WC500130815.pdf

¹ Für Erwachsene.

² Für Patienten ab 16 Jahren.

**4. Therapiekosten³**

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus ⁴	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel⁵				
Perampanel	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie⁵				
Eslicarbazepin ¹	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Gabapentin	kontinuierlich, 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Lacosamid ²	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Lamotrigin	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Levetiracetam	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Oxcarbazepin	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Pregabalin ¹	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Topiramate	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Valproinsäure	kontinuierlich, 2 – 4 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zonisamid	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) ⁶	Dosierung in der Erhaltungsphase (mg) für Patienten ab 12 Jahren pro Tag ⁷	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten nach Wirkstärke)
Zu bewertendes Arzneimittel⁵				
Perampanel ⁸	2 – 12	98	4 – 12	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie⁵				
Eslicarbazepin ¹	800	90	800 – 1 200	365 – 547,5
Gabapentin	100 – 800	200	900 – 3 600	1 095 (300 mg) – 2 190 (600 mg)
Lacosamid ²	50 – 200	168	200 – 400	730 (100 mg bzw. 200 mg)
Lamotrigin	ab 13 Jahren	100 – 200	100 – 400	365 (100 mg) – 730 (200 mg)
	12 – < 13 Jahren	50 – 200	50 – 400 ⁹	365 (50 mg) – 730 (200 mg)

³ In der Zusatztherapie.⁴ In der Erhaltungsphase.⁵ Es werden die Therapiekosten des zusätzlich zur bestehenden Basistherapie gegebenen Wirkstoffs abgebildet.⁶ Jeweils größte Packung.⁷ Dosierungen für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren werden nur separat dargestellt, wenn diese gemäß Fachinformation von der Dosierung für Erwachsene abweicht bzw. von der Sparte nicht umfasst ist.⁸ Außer Vertrieb. Gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sind Wirkstärken mit folgenden Darreichungsformen zugelassen: 2 mg: 7, 28 und 98 Tabletten pro Packung; 4, 8, 10 und 12 mg: 7, 28, 84 und 98 Tabletten pro Packung.⁹ Mittleres Körpergewicht der Altersgruppe von 12 bis unter 13 Jahren gemäß Mikrozensus 2009: 46,9 kg. Aus der niedrigsten Erhaltungsdosis von 1 mg/kg Körpergewicht/Tag und einer maximalen Erhaltungsdosis von 400 mg/Tag ergibt sich die Spanne der möglichen Dosierung.



Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)	Dosierung in der Erhaltungsphase (mg) für Patienten ab 12 Jahren pro Tag ⁷	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten nach Wirkstärke)
Levetiracetam ¹⁰	250 – 1 000	200	1 000 – 3 000	730 (500 mg) – 1 460 (750 mg)
Oxcarbazepin	ab 18 Jahren	200	600 – 2 400	730 (300 mg) – 1 460 (600 mg)
	12 – < 18 Jahren	200	450 – 2 400 ¹¹	730 (150 + 300 mg) – 1 460 (600 mg)
Pregabalin ¹	50 – 300	100	150 – 600	730 (75 mg) – 730 (300 mg)
Topiramat ¹²	100 – 200	200	200 – 400	730 (100 mg bzw. 200 mg)
Valproinsäure	ab 18 Jahren	200	1 200 – 2 100	730 (600 mg) – 1 460 (3 x 600 + 300 mg)
	14 – < 18 Jahren		1 000 – 1 500	730 (500 mg) – 1 095 (500 mg)
	12 – < 14 Jahren		750 – 1 200	730 (600 + 150 mg) – 730 (600 mg)
Zonisamid ¹³	100	196	300 – 500	1 095 (100 mg) – 1 825 (100 mg)

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel ⁵		
Perampnel ¹⁴	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie ⁵		
Eslicarbazepin	612,92 €	577,79 € [1,80 € ¹⁵ ; 33,33 € ¹⁶]
Gabapentin ¹⁷	74,08 € – 146,13 €	67,29 € – 133,64 € [1,80 € ¹⁵ ; 4,99 € – 10,69 € ¹⁶]
Lacosamid	448,08 € – 735,61 €	422,08 € – 693,69 € [1,80 € ¹⁵ ; 24,20 € – 40,12 € ¹⁶]
Lamotrigin ¹⁷	36,39 € – 126,47 €	32,58 € – 115,54 € [1,80 € ¹⁵ ; 2,01 € – 9,13 € ¹⁶]
Levetiracetam ¹⁷	71,88 € – 104,58 €	65,26 € – 95,38 € [1,80 € ¹⁵ ; 4,82 € – 7,40 € ¹⁶]
Oxcarbazepin	52,07 € – 171,53 €	48,32 € – 162,11 € [1,80 € ¹⁵ ; 1,95 € – 7,62 € ¹⁶]
Pregabalin	169,47 € – 249,76 €	158,90 € – 234,74 € [1,80 € ¹⁵ ; 8,77 € – 13,22 € ¹⁶]
Topiramat ¹⁷	147,23 € – 267,50 €	134,65 € – 245,41 € [1,80 € ¹⁵ ; 10,78 € – 20,29 € ¹⁶]

¹⁰ Verbrauch für Erwachsene und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht.¹¹ Mittleres Körpergewicht gemäß Mikrozensus 2009 der Altersgruppe 12 bis unter 18 Jahre: 58,3 kg. Die Spanne ergibt sich aus der minimalen Erhaltungsdosis von 8 mg/kg Körpergewicht/Tag (abgerundet auf 450 mg) sowie der maximalen Tagesdosis von 2 400 mg/Tag für Erwachsene.¹² Für Kinder und Jugendliche ab 2 Jahre besteht gemäß Fachinformation ein eigenes Dosierungsschemata (5 bis 9 mg/kg Körpergewicht/Tag). Die Dosierung für die Altersgruppe von Jugendlichen von 12 bis unter 18 Jahren ist von der Spanne der Dosierung für Erwachsene umfasst.¹³ Die Dosierung entspricht der Dosierung für Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht > 55 kg.¹⁴ Zu Perampnel wurde ein Einstufungsbetrag von der gemeinsamen Schiedsstelle nach § 130b Absatz 5 SGB V gemäß § 130b Absatz 4 SGB V festgesetzt. Gemäß § 23 Absatz 1 der Geschäftsordnung der gemeinsamen Schiedsstelle nach § 130b Absatz 5 SGB V können die Entscheidungen nach § 130b Absatz 4, 7 und 9 in der Geschäftsstelle der Schiedsstelle eingesehen werden.¹⁵ Rabatt nach § 130 SGB V.¹⁶ Rabatt nach § 130a SGB V.¹⁷ Festbetrag Stufe I.



Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Valproinsäure ¹⁷	24,55 € – 49,75 €	21,68 € – 44,88 € [1,80 € ¹⁵ ; 1,07 € – 3,07 € ¹⁶]
Zonisamid	403,34 €	379,82 € [1,80 € ¹⁵ ; 21,72 € ¹⁶]

Stand Lauer-Taxe: 15. September 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie		Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel		
Perampnel ¹⁴		-
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Eslicarbazepin ¹		2 343,26 € – 3 514,95 €
Gabapentin		368,41 € – 1 463,36 €
Lacosamid ²		1 834,04 € – 3 014,25 €
Lamotrigin	Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren	108,24 € – 421,72 €
	12 bis < 13 Jahren	59,46 € – 421,72 €
Levetiracetam		238,20 € – 696,27 €
Oxcarbazepin	Erwachsene	314,45 € – 1 183,40 €
	12 bis < 18 Jahren	245,41 € – 1 183,40 €
Pregabalin ¹		1 159,97 € – 1 713,60 €
Topiramate		491,47 € – 895,75 €
Valproinsäure	Erwachsene	163,81 € – 300,92 €
	14 bis < 18 Jahren	147,20 € – 220,81 €
	12 bis < 14 Jahren	121,47 € – 163,81 €
Zonisamid		2 121,95 € – 3 536,59 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 6. November 2014 in Kraft.

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

Berlin, den 6. November 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB VDer Vorsitzende
Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 9. Mai 2014 ein Dossier zum Wirkstoff Perampamel eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. August 2014 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

wird analog der Tragenden Gründe eingefügt

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses „Arzneimittel“ zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

a) Anwendungsgebiet 1:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

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 Ärztesellschaften 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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Perampanel (erneute Nutz... <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/115/#tab/zweck...>

Sie sind hier:

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



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Perampanel (erneute Nutzenbewertung)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Perampanel
- **Handelsname:** Fycompa®
- **Therapeutisches Gebiet:** partielle Epilepsie (Krankheiten des Nervensystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Eisai GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.05.2014
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.08.2014
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.09.2014
- **Beschlussfassung:** Anfang November 2014
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat dem Antrag des pharmazeutischen Unternehmers auf eine erneute Nutzenbewertung stattgegeben.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2014-05-15-D-106)

- [Modul 1 \(440.2 kB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-508/2014-05-06_Modul1_Perampanel.pdf)

- **Modul 2 (389.3 kB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-509/2014-05-06_Modul2_Perampanel.pdf)
- **Modul 3 (1.1 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-510/2014-05-06_Modul3A_Perampanel.pdf)
- **Modul 4 (12.1 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-511/2014-05-06_Modul4A_Perampanel.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(211.8 kB, PDF\)](#) (<https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-115/Informationen%20zur%20zVT%20Perampanel.pdf>)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Perampanel (Fycompa®):

Stand: November 2013

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren ist eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz/Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe:

Eslicarbazepin (für Erwachsene) oder Gabapentin oder Lacosamid (für Patienten ab 16 Jahren) oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin (für Erwachsene) oder Topiramamat oder Valproinsäure oder Zonisamid.

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

Stand der Information: Oktober 2013

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i. V. m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.08.2014 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(292.4 kB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-516/2014-08-13_A14-16_Perampanel_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.09.2014
- Mündliche Anhörung: 22.09.2014

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 - 2014-05-15-D-106*

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 Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.09.2014** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Perampanel - 2014-05-15-D-106* zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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 22.09.2014 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 15.09.2014 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 November 2014). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 15.09.2012 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/39/>)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 22.09.2014 um 11:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

<p>Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Perampanel</p>

Stand: 15.09.2014

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	05.09.2014
Deutsche Gesellschaft für Epileptologie	04.09.2014
UCB Pharma GmbH	04.09.2014
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	05.09.2014

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Eisai GmbH	Frau Dr. Schmitz Herr Dr. Kockelmann Herr Eheberg Herr Mehlig
Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V. (DGfE)	Herr Dr. Mayer
Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)	Frau Orben Herr Dr. Rasch
UCB Pharma GmbH	Herr Hummel Herr Dr. Häck

4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Eisai GmbH						
Frau Dr. Schmitz	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr.Kockelmann	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Eheberg	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V. (DGfE)						
Herr Dr. Mayer	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)						
Frau Orben	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
UCB Pharma						
Herr Hummel	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Häck	ja	nein	nein	nein	nein	ja

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme der Eisai GmbH

Datum	3. September 2014
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>Eisai nimmt nachfolgend zunächst Stellung zum erneuten Nutzenbewertungsverfahren zu Perampanel in den Abschnitten 1-6, dann zu spezifischen Aspekten:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Erläuterungen zur Methodik zum Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel: Auswahl der Subpopulation und Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie2) Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse zum Zusatznutzen von Perampanel3) Supportive Daten aus dem Versorgungsalltag4) Weitere Vorgaben des G-BA und Kritikpunkte des IQWiG am Vorgehen von Eisai5) Supportive Daten zur Langzeitanwendung und zum Einsatz bei Kindern und Jugendlichen aus klinischen Studien<ol style="list-style-type: none">a) Daten zur Langzeitanwendungb) Daten zum Einsatz bei Kindern und Jugendlichen	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>6) Zusammenfassung</p> <p>1) Erläuterungen zur Methodik zum Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel: Auswahl der Subpopulation und Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Im Dossier für die erneute Nutzenbewertung von Perampanel ist der Nachweis für einen Zusatznutzen gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie von Eisai erbracht worden.</p> <p>Im Rahmen des ersten Nutzenbewertungsverfahrens zu Perampanel wurden immer wieder Bedenken geäußert, dass neue Antiepileptika (engl. Antiepileptic Drugs, AEDs) aufgrund des zugelassenen Anwendungsgebietes als „Zusatztherapie fokaler Anfälle“ bereits sehr früh in Kombinationstherapie angewendet werden könnten, sogar als erstes add-on Präparat. Das Fehlen einer Graduierung der Definition von Pharmakoresistenz in der Epilepsiebehandlung könnte solche Bedenken noch verstärkt haben.</p> <p>Eisai hat diese Bedenken sehr ernst genommen und sich für den Nachweis des Zusatznutzens selbst beschränkt auf eine von der Zulassung abgedeckte, ihr gegenüber aber deutlich kleinere Subpopulation der Pa-</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien. Im Rahmen des Dossiers wurde dabei eine Zeitspanne von mehr als fünf Jahren (in der Sensitivitäts-Analyse von mehr als 10 Jahren) seit Diagnose als Kriterium für das Vorliegen einer pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsie gewählt und begründet.</p> <p>Dadurch verringert sich die Anzahl der für die Behandlung mit Perampnolol gemäß Bewertung zum Zusatznutzen infrage kommenden Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen („Zielpopulation“) gezeigt wurde, entscheidend.</p> <p>Das vorgelegte Dossier bezieht sich auf die im Beratungsgespräch mit dem G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Definiert war die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) laut G-BA als „eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz / Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe: Eslicarbazepin (für Erwachsene) oder Gabapentin oder Lacosamid (für Patienten ab 16 Jahre) oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin (für Erwachsene) oder Topiramaten oder Valproinsäure oder Zonisamid. Die Therapie soll nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen erfolgen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.“</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

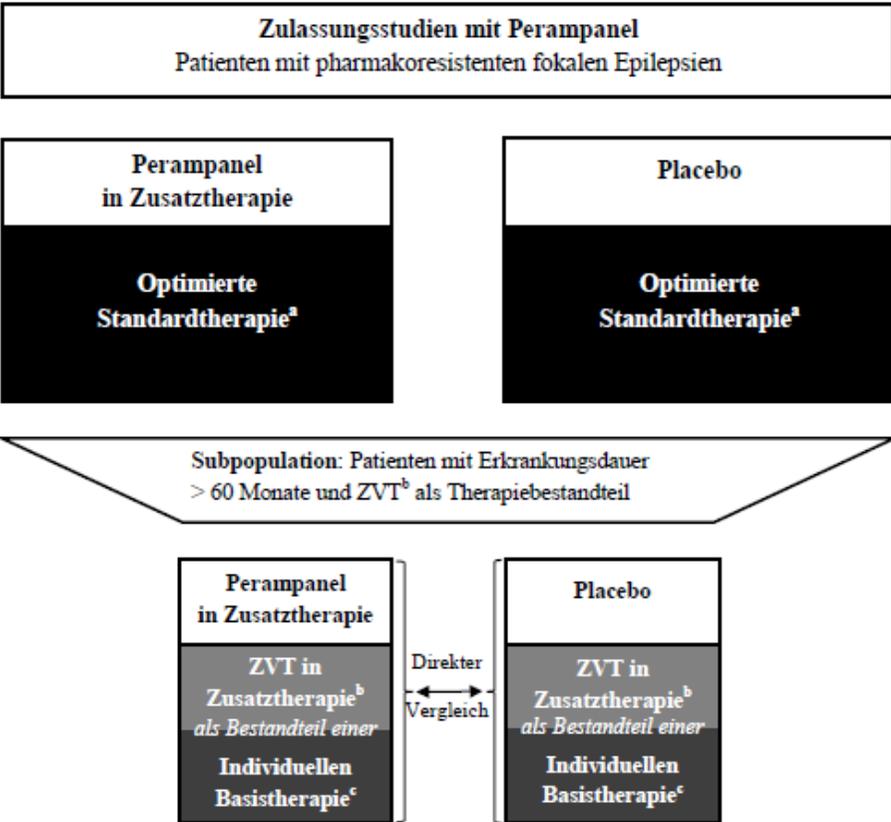
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eisai hat die vom G-BA benannte ZVT in der neuerlichen Einreichung eines Dossiers zum Zusatznutzen vom Perampanel plausibel und zielführend umgesetzt.</p> <p>Eine konkretisierende Darstellung im Zusammenhang mit der von Eisai selbst auferlegten Beschränkung zum Nachweis des Zusatznutzens ausschließlich auf Patienten, die schon länger als fünf Jahre an einer Epilepsie erkrankt sind, ist in Modul 4, Abschnitt 4.2.1 ausführlich vorgenommen worden. Die wichtigsten Ergebnisse sind hier im Abschnitt 2 zusammengefasst.</p> <p>In der finalen Fassung der Niederschrift zum Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2013-B-088) hatte der G-BA festgelegt, dass sich ein Zusatznutzen für diese Subpopulation aus den Studiendaten ergeben muss. Dies ist aus Sicht von Eisai zweifellos erfüllt worden. Zudem hatte der G-BA gefordert, dass sich eine Abgrenzung dieser konkreten Patientenpopulation aus nachvollziehbaren, definierten Kriterien ableiten lassen muss. Auch diese Anforderung ist in Modul 4, Abschnitt 4.2.1 erfüllt worden.</p> <p>Die Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien stellen dabei die Subpopulation des gemäß Zulassung abgedeckten Gesamtkollektivs dar, für die vorhandene medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten weitestgehend ausgeschöpft sind und mit Berechtigung angenommen werden kann, dass eine Erweiterung oder Umstellung der patientenindividuellen Basistherapie unter Berücksichtigung der mo-</p>	<p>Es ist nicht nachvollziehbar und nicht durch Daten belegt, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewählte Subpopulation pharmakoresistent ist und bei ihr keine Optimierung der Therapie mehr möglich ist. Die Pharmakoresistenz hätte zum Beispiel durch die Kriterien der Internationalen Liga gegen Epilepsie (International League Against Epilepsy, ILAE) zur Pharmakoresistenz angemessen dokumentiert werden können⁶.</p> <p>⁶ Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. <i>Epilepsia</i> 2010; 51(6): 1069-1077.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mentan zur Zusatztherapie zugelassenen AEDs vom behandelnden Arzt als aussichtslos betrachtet wird.</p> <p>Dementsprechend wird der Zusatznutzen von Perampanel bei Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien durch den zusätzlichen Effekt von Perampanel zu einer bereits bestehenden patientenindividuellen Basistherapie nachgewiesen, die die vom G-BA als zweckmäßig bestimmten Vergleichstherapien als Zusatztherapie und Bestandteil dieser individuellen Basistherapie berücksichtigt. Dabei ist es entscheidend nachzuvollziehen, dass die individuellen Basistherapien unter Berücksichtigung auch der Verträglichkeit eine wirksame, aber eben nicht ausreichend wirksame Therapie darstellen.</p> <p>Daher wird im Zusammenhang mit dem Nachweis des Zusatznutzens für Perampanel die Basistherapie, welche einen oder mehrere der Wirkstoffe, die vom G-BA als ZVT bestimmt wurden, als Zusatztherapie enthält, für Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien als individuell optimiert verstanden.</p> <p>Das Verständnis eines hohen individuellen Optimierungsgrades wird durch den Umstand gestützt, dass in der betrachteten Subpopulation bei den insgesamt 995 Patienten 269 unterschiedliche Kombinationen von AEDs eingesetzt wurden. Keine Kombinationstherapie wurde für mehr als 5% der Studienteilnehmer berichtet. 246 der 269 verschiedenen Basistherapieregime wurden jeweils bei weniger als 1% der Studienteilnehmer berichtet. Bei 58,4% der Kombinationen waren wenigstens zwei</p>	<p>Es ist nicht nachvollziehbar, dass die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA keine patientenindividuelle Therapieoptimierung ermöglicht.</p> <p>Eine individuelle Optimierung der medikamentösen Behandlung bei Patienten mit Epilepsie, die trotz antiepileptischer Therapie nicht anfallsfrei sind, ist sowohl sinnvoll als auch möglich^{7,8}. Dies kann zum Beispiel durch einen Wechsel auf eine andere antiepileptische Therapie bzw. die Zugabe eines weiteren Antiepileptikums zur bestehenden Therapie geschehen. Zwar sinkt laut Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) bei Versagen der Ersttherapie die Erfolgchance, anfallsfrei zu werden. Es wird jedoch nicht empfohlen, auf Optimierungen der Therapie zu verzichten. Vielmehr wird beschrieben, dass auch pharmakoresistente Patienten durch den Einsatz weiterer Wirkstoffe Anfallsfreiheit erreichen können.</p> <p>⁷ Steinhoff BJ. Pharmakotherapie der Epilepsie. <i>Klin Neurophysiol</i> 2012; 43(02): 131-137.</p> <p>⁸ Elger CE. Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter; Entwicklungsstufe: S1 [online]. 09.2012 [Zugriff: 07.10.2014]. URL: http://www.dgn.org/leitlinien-online-2012/inhalte-nach-kapitel/2302-ll-1-2012-erster-epileptischer-anfall-und-epilepsien-im-erwachsenenalter.html</p> <p>Der Abweichung des pharmazeutischen Unternehmers von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA kann somit nicht gefolgt werden.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Wirkstoffe der Basistherapie Wirkstoffe, die vom G-BA als ZVT bestimmt wurden, bei 10,1% der Kombinationen traf das auf alle drei Wirkstoffe zu (Eisai GmbH 2014c).</p> <p>Der Zusatznutzen ergibt sich aus dem therapeutischen Gewinn hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, der mit Perampanel als Zusatztherapie im Vergleich zum Kontrollarm erzielt wird. Der G-BA hat bereits in anderen, ähnlich gelagerten Fällen ein solches Vorgehen als zielführend anerkannt: So wurde bei Telaprevir (Bundesministerium für Gesundheit 2012a), Boceprevir (Bundesministerium für Gesundheit 2012b), Belimumab (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012) und Pertuzumab (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013a) der Nachweis des Zusatznutzens anhand von placebokontrollierten Vergleichen gegenüber einer optimierten Standardtherapie, die sich in beiden Studienarmen fand, geführt.</p>	<p>Die Bewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte Teilpopulation. In allen drei Studien (E2007-G000-304, E2007-G000-305 und E2007-G000-306) wird die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie⁹ nicht umgesetzt und sind daher für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht geeignet.</p>

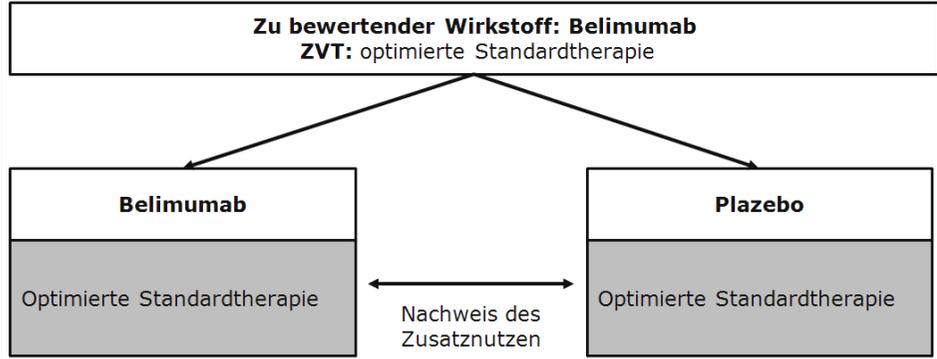
Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Abbildung 1: Vorgehen zur Einschränkung der Patientenpopulation und Konkretisierung der ZVT zum Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel</p>  <p>Zulassungsstudien mit Perampanel Patienten mit pharmakoresistenten fokalen Epilepsien</p> <p>Perampanel in Zusatztherapie Optimierte Standardtherapie^a</p> <p>Placebo Optimierte Standardtherapie^a</p> <p>Subpopulation: Patienten mit Erkrankungsdauer > 60 Monate und ZVT^b als Therapiebestandteil</p> <p>Perampanel in Zusatztherapie ZVT in Zusatztherapie^b als Bestandteil einer Individuellen Basistherapie^c</p> <p>Placebo ZVT in Zusatztherapie^b als Bestandteil einer Individuellen Basistherapie^c</p> <p>Direkter Vergleich</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erläuterungen:</p> <p>^a 1-3 AEDs in beliebiger, individueller Kombination</p> <p>^b Zusatztherapie mit Eslicarbazepinacetat oder Gabapentin oder Lacosamid oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin oder Topiramid oder Valproinsäure oder Zonisamid</p> <p>^c Bei insgesamt 2-3 AEDs als individuelle Basistherapie besteht die Möglichkeit, dass diese einen zweiten oder gar dritten Wirkstoff der als ZVT bestimmten Gruppe^b beinhaltet: So enthielt die individuelle Basistherapie bei 58,4% der Patienten ≥ 2 der als ZVT bestimmten Wirkstoffe, 10,4% der Patienten erhielten sogar 3 dieser festgelegten Therapien.</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Abbildung 2: Nachweis des Zusatznutzens anhand von placebokontrollierten Vergleichen am Beispiel von Belimumab</p>  <p>Dieser Ansatz folgt aus Sicht von Eisai auch den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE):</p> <ul style="list-style-type: none">- Zum einen schlägt die DGfE in ihren „Empfehlungen für die Nutzenbewertung und den praktischen Einsatz neu zugelassener Antiepileptika (AED)“ vom Mai 2013 (Deutsche Gesellschaft für Epileptologie 2013a) vor, „für die Bewertung neu zugelassener AED durch das IQWiG und den G-BA einen Zusatznutzen als belegt zu betrachten, wenn die Wirksamkeit an einer bislang	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>pharmakoresistenten Gruppe von Patienten in adäquaten Studien nachgewiesen wurde (d.h. als das klinisch relevante und statistisch signifikante Ansprechen nach den Zulassungskriterien von >50% Anfallsreduktion). Dabei sollte es keine Rolle spielen, welche AED zuvor eingesetzt wurden, weil die Pharmakoresistenz unabhängig von den zuvor gegebenen AED besteht (Kwan et al. 2010).“</p> <ul style="list-style-type: none">- Zum anderen konstatiert die DGfE im Rahmen ihrer Stellungnahme zur vorhergehenden Nutzenbewertung zu Perampanel (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013c), S. 104): „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.“ <p>Beide Prinzipien - Betrachtung der Wirksamkeit anhand von Responderaten in einer Gruppe individuell vorbehandelter, pharmakoresistenter Patienten (diese weiter eingeschränkt auf Patienten mit einer Erkrankungsdauer > 5 Jahre) sowie sequentielle Perspektive - wurden von Eisai in der Erstellung des Dossiers berücksichtigt.</p> <p>Die Plausibilität der Umsetzung der ZVT und der Nachweisführung zum Zusatznutzen werden auch durch Ergebnisse aus der klinischen Praxis in</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Behandlung langjährig pharmakoresistenter Patienten gestützt. Auch wenn angesichts einer größeren Anzahl von zur Zusatztherapie zugelassener Medikamente auch bei langjährig therapierefraktären Patienten vermeintlich noch ausreichend Optionen zur individuellen Therapieoptimierung zur Verfügung stehen, zeichnen Daten aus der Patientenversorgung in spezialisierten Epilepsiezentren doch ein anderes Bild. Die folgende Darstellung basiert im Wesentlichen auf zwei Publikationen, die aufgrund ihres starken Hinweischarakters hinsichtlich der Sinnhaftigkeit des Einsatzes alternativer Therapieoptionen auch bei Pharmakoresistenz Eingang in die deutschen Epilepsieleitlinien (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012) gefunden haben.</p> <p>Zum einen sei die Arbeit von Luciano und Shorvon aus dem Jahre 2007 zitiert. In dieser englischen Studie wurde monozentrisch der Behandlungserfolg bei einer Gruppe therapierefraktärer Patienten, die in den Jahren 2002 bis 2004 durch eine Änderung der antiepileptischen Medikation (im Sinne einer Hinzugabe eines neuen AED oder den Austausch eines bestehenden gegen ein neues) behandelt worden waren, retrospektiv analysiert (Luciano und Shorvon 2007). Einschlusskriterien waren das Bestehen einer aktiven Epilepsie mit mindestens einem Anfall pro Monat und - analog zur aktuellen Eisai-Betrachtung der Subpopulation von Patienten mit langjähriger Epilepsie - eine Mindesterkrankungsdauer von 5 Jahren. Die resultierende Erkrankungsdauer betrug im Median 18 Jahre. Zum Vergleich betrugen die medianen Erkrankungsdauern innerhalb der betrachteten Subpopulationen aus den Zulassungsstudien</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>von Perampanel zwischen 18,8 und 22,8 Jahren. Die Patienten waren in der Untersuchung von Luciano und Shorvon im Erkrankungsverlauf mit einer mittleren Anzahl von 5,8 AEDs vortherapiert worden. Diese Zahl bezieht sich auf Vortherapien bei 128 Patienten, bei denen die Anzahl von Vortherapien exakt bestimmt werden konnte. Für weitere 27 Patienten mit schwer refraktärer Epilepsie und multiplen Vortherapien konnte die Anzahl nicht genau bestimmt werden. Bei 155 Patienten erfolgten im Beobachtungszeitraum 265 Therapieveränderungen, die ein erfahrener Epileptologe vornahm. Dies geschah keineswegs zufällig, sondern unter Beachtung des „klinischen Kontextes und der Vortherapien“. Insofern erscheint in dieser Publikation das Prinzip der besten Therapiewahl des Arztes umgesetzt. Neben dem erfreulichen Ergebnis, dass Therapieversuche mit neuen AEDs auch in dieser Gruppe schwer behandelbarer Patienten noch vergleichsweise häufig zu Anfallsfreiheit oder einer bedeutsamen Reduktion der Anfallshäufigkeit führten (16% der Patienten konnten als anfallsfrei, weitere 21% als Responder klassifiziert werden), ist insbesondere auch von Interesse, mit welchen Wirkstoffen diese Ergebnisse erzielt wurden. In 80% der Fälle wurden „neue“ im Sinne von „nach 1989“ eingeführte AEDs eingesetzt. Dabei erschien am häufigsten (in 101 Fällen) Levetiracetam (LEV), zu dieser Zeit ein relativ neues Medikament mit neuartigem Wirkmechanismus, als Mittel der Wahl. Auf klassische AEDs wie Carbamazepin (CBZ), Valproinsäure (VPA) und Phenytoin (PHT) konnte nur noch in 36 Fällen, auf Natriumkanalblocker [„alte“ und „neue“: Lamotrigin (LTG), Oxcarbazepin (OXC), CBZ und PHT] insgesamt nur 55 Mal zurückgegriffen werden.</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Studie zeigt somit eindrücklich, dass bei einer Gruppe von langjährig refraktären Patienten, welche hinsichtlich der Einschlusskriterien (aktive Epilepsie, Erkrankungsdauer 5 Jahre und länger) in Einklang mit der Definition der von Eisai gewählten Subpopulation stehen (und sich auch hinsichtlich relevanter Baseline-Charakteristika von den Patienten der Perampanel-Studien nicht wesentlich zu unterscheiden scheinen), die beste Therapiewahl des Arztes unter Beachtung des klinischen Kontextes und der Vortherapien in der Mehrzahl der Fälle auf ein „neues“ Medikament entfiel, und hierbei wiederum insbesondere auf ein solches mit neuem Wirkmechanismus.</p> <p>Die Ergebnisse sprechen weiterhin dafür, dass sich der therapeutische Spielraum mit fortschreitender Erkrankungsdauer immer weiter eingrenzt, und bei der Wahl eines Kriteriums einer Mindesterkrankungsdauer von 5 Jahren die Wahl des Arztes verstärkt auf Medikamente mit neuem Wirkmechanismus fällt, da diese in Anbetracht der Vortherapien offensichtlich als therapeutisch sinnvollste und somit logische Alternative erscheinen.</p> <p>Unterstützt wird diese Annahme weiter durch Aussagen der DGfE bzw. Repräsentanten der Fachgesellschaft:</p> <ul style="list-style-type: none">- In der Stellungnahme der DGfE zur vorangegangenen Nutzenbewertung von Perampanel (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013c, S. 104) heißt es, dass „insbesondere Antiepileptika, die einen neuartigen Wirkungsmechanismus (wie z.B. Perampanel)	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>aufweisen, sich bei Patienten als wirksam erweisen (könnten), bei denen Antiepileptika mit klassischem Ansatzpunkt (wie z.B. spannungsabhängige Natriumkanäle oder GABAerges System) versagt haben.“</p> <p>- Im gleichen Zusammenhang, befragt nach der Stellung von Perampanel in der Therapiekaskade im Rahmen der vorherigen Anhörung zu Perampanel (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013c, S. 156) gab Herr Prof. Hamer sinngemäß zu bedenken, dass sich die Therapieentscheidung insbesondere im Zustand der Pharmakoresistenz nach den Vortherapien richte. Wörtlich: „Hier [bei Refraktarität] 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.“</p> <p>Die Auswahl unterschiedlicher Wirkmechanismen ist dabei mit der Gruppe von Natriumkanalblockern, Kalziumkanalblockern, GABAerg wirksamen Substanzen, Substanzen mit multiplen Mechanismen und der kleinen Gruppe von Substanzen mit neuartigem Wirkmechanismus (Le-</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vetiracetam, Retigabin, Perampanel) relativ schnell erschöpft (für eine Übersicht siehe Brodie et al. 2011). Das Konzept der „rationalen Polytherapie“, verstanden als Versuch, in AED-Kombinationstherapien bevorzugt Medikamente mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Erreichung von idealerweise synergistischen Effekten einzusetzen (Brigo et al. 2013), hat in den vergangenen Jahren zunehmend Beachtung erfahren. Auch wenn die Erkenntnisse dabei im Wesentlichen auf tierexperimentellen Daten beruhen (wie Czuczwar und Borowicz 2002), wird auch hinsichtlich des klinischen Einsatzes in zahlreichen Quellen geschlussfolgert, dass die Kombination von AEDs auch bei Versagen der Erst- und Zweittherapie eine gute Chance auf Anfallsfreiheit bietet, sofern AEDs komplementäre Wirkansätze verwirklichen und individuell auf den Patienten abgestimmt sind (Brodie und Sills 2011; French und Faught 2009; Kwan und Brodie 2006; Luciano und Shorvon 2007). Das Konzept der rationalen Polytherapie findet sich auch in konkrete Empfehlungen zur Behandlung umgesetzt, wobei betont wird, dass neben der Betrachtung potentiell positiver synergistischer Effekte vor allem auch das Gegenteil, nämlich pharmakodynamisch durch das Angreifen an derselben Zielstruktur begründete negative Interaktionen im Sinne einer erhöhten Wahrscheinlichkeit von Neurotoxizität z.B. unter Verwendung zweier Natriumkanalblocker zu beachten seien (z.B. St Louis, E. K. 2009). Auch gemäß DGfE-Empfehlungen sind für die Behandlung pharmakoresistenter Epilepsien insbesondere solche Substanzen geeignet, die sich im Wirkmechanismus von den zuvor verwendeten unterscheiden (Deutsche Gesellschaft für Epileptologie 2013b), woraus ge-</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>folgert werden kann, dass der Wirkmechanismus in der klinischen Praxis sowohl für die Bewertung der therapeutischen Sinnhaftigkeit des Einsatzes bei aufeinander folgend als auch gleichzeitig eingesetzten AEDs eine Rolle spielt.</p> <p>Im Zusammenhang mit der Frage nach dem therapeutischen Vorgehen und den Erfolgsaussichten in der Behandlung bislang pharmakoresistenter Patienten sei des Weiteren eine Studie von (Callaghan et al. 2007) erwähnt. Diese US-Studie kommt, bezogen auf die Behandlungsjahre 2000-2003 und in einem ähnlichen Szenario wie bei (Luciano und Shorvon 2007) hinsichtlich der Therapiewahl und der Betrachtung des Behandlungserfolgs bei 246 langjährig therapierefraktären Patienten zu ähnlichen Ergebnissen. 169 der Patienten hatten eine Erkrankungsdauer ≥ 10 Jahre, 145 waren mit ≥ 6 Medikamenten in der Vergangenheit behandelt worden, zumeist aufgrund einer fokalen Epilepsie (81%). Unter Änderung der AED-Therapie wurden 11% der Patienten anfallsfrei. Angewandt wurde in dieser hoch refraktären Gruppe in 146 Fällen - und somit am weitaus häufigsten – wiederum LEV. Der Einsatz von konventionellen AEDs erfolgte in dieser Gruppe nur noch in 9 Fällen, wobei ausschließlich auf VPA zurückgegriffen wurde.</p> <p>Zusammengenommen liefern die genannten Studien (Callaghan et al. 2007; Luciano und Shorvon 2007) einen wichtigen Hinweis für die therapeutische Situation, in der sich auch die in die Perampanel-Studien eingeschlossenen Patienten und hier insbesondere die Patienten der zum Nachweis des Zusatznutzens ausgewählte Subpopulation befunden ha-</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ben: Einer Situation, in der sich die Therapiewahl, in Ermangelung therapeutisch sinnvoller verbliebener Alternativen, notwendigerweise insbesondere auf AEDs mit neuem Wirkmechanismus fokussieren muss.</p> <p>Im Gegensatz zu den beiden genannten Untersuchungen, welche retrospektive Untersuchungen zum Einsatz von <u>zugelassenen</u> Medikamenten darstellen, muss zur korrekten Bewertung möglicher alternativer Therapieoptionen und der sich anschließenden Frage, inwieweit ggf. andere AEDs bei den Patienten der Perampanel-Studien zum Einsatz hätten kommen können, auch eine weitere Komponente berücksichtigt werden, nämlich die individuelle Situation und Motivationslage der Studienteilnehmer: Die Patienten willigten in die Studienteilnahme ein, die neben der Chance auf den Erhalt eines (zum damaligen Zeitpunkt lediglich) potentiell wirksamen Medikaments auch die Möglichkeit beinhaltete, auf Placebo randomisiert und hiermit (zusätzlich zu ihrer optimierten Standardtherapie) über 19 Wochen behandelt zu werden, mit Aussicht auf Erhalt des Verums in der offenen Verlängerungsphase und mit der Möglichkeit, die Teilnahme an der Studie zu jedem Zeitpunkt ohne Angabe von Gründen beenden zu können. Gemäß eines Übersichtsartikels von Gaul et al. (Gaul et al. 2006) stellen gerade die Bedingungen „verblindetes Design“ und „Vorhandensein eines Placebo-Arms“ aus Patientensicht bedeutsame Barrieren für eine Studienteilnahme dar. Es erscheint plausibel, dass demgegenüber, und dies sollte insbesondere bei chronischen Erkrankungen wie Epilepsie der Fall sein, eine zwischen Arzt und Patient abgestimmte und wohl überlegte Entscheidung gefällt wird, ob</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Patient an der Studie teilnehmen sollte und möchte. Eine Entscheidung zu Gunsten der Studie würde durch das Vorhandensein einer weiteren sinnvollen Therapieoption deutlich unwahrscheinlicher.</p> <p>Zusammengenommen, unter Berücksichtigung der Daten aus dem klinischen Alltag langjährig refraktärer Patienten, im Kontext mit der von Eisai selbst gewählten Einschränkung auf die Subpopulation von Patienten mit einer Erkrankungsdauer von mindestens 5 Jahren, und angesichts der Besonderheiten der Situation und Motivationslage von Patienten hinsichtlich der Teilnahme an klinischen Studien, sprechen diese Erkenntnisse deutlich dafür, dass die in die Perampanel-Studien eingeschlossenen Patienten hinsichtlich weiterer Therapieoptionen, wenn ggf. auch nicht formal, so jedoch therapeutisch, weitestgehend alternativlos waren. Somit erscheint auch die Datenauswertung im Sinne eines sequentiellen Verständnisses des Zusatznutzens von Perampanel bei nicht ausreichend wirksamer Basistherapie inklusive mindestens einer der als ZVT festgelegten AEDs, tauglich und zielführend.</p> <p>2) Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse zum Zusatznutzen von Perampanel</p> <p>Auf Basis der im Dossier zur erneuten Nutzenbewertung von Perampanel vorgelegten umfassenden Analysen ergibt sich für Perampanel als Zusatztherapie ein Zusatznutzen in der Subpopulation der Patienten mit</p>	<p>Da die relevante Studie bereits wegen der auf den vorherigen Seiten genannten Gründe nicht für die frühe Nutzenbewertung herangezogen werden konnte, wurde auf die Ergebnisse zu patientenrelevanten End-</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien aufgrund der statistisch signifikanten und klinisch relevanten Reduktion der Anfallshäufigkeit – insbesondere der schwereren Anfälle (komplex-fokale Anfälle und sekundär generalisierte Anfälle), ohne dass die Verträglichkeit den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie schmälert. Dieser Einschätzung folgend wird das Ausmaß des Zusatznutzens für Perampanel als Zusatztherapie bei Anfällen fokalen Ursprungs mit und ohne sekundäre Generalisierung in der von Eisai selbst eingeschränkten Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien als erheblich bewertet.</p> <p>Unter Berücksichtigung der hohen Studienqualität der drei in die Nutzenbewertung eingegangenen pivotalen Perampanel-Studien, die alle die Ansprüche an die höchste Evidenzklasse erfüllen und in denen patientenrelevante Endpunkte untersucht wurden, wird für die Aussagekraft der Nachweise von Eisai ein Belegstatus beansprucht.</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vertritt die Auffassung, dass sich aus dem neuen Dossier ein Zusatznutzen nicht ableiten lässt, da darin keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) vorgelegt seien (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2014).</p> <p>Wie schon bei der ersten Nutzenbewertung von Perampanel (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2012) versäumt es</p>	<p>punkte in der Entscheidungsfindung des G-BA nicht im Besonderen abgestellt.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>das IQWiG, die von Eisai vorgelegten, umfassenden und detaillierten Analysen und Daten zum patientenrelevanten Zusatznutzen zu kommentieren und bewerten. Daher werden hier zunächst noch einmal knapp die Methodik und wichtigsten Ergebnisse präsentiert, um die Schlussfolgerungen von Eisai zum Zusatznutzen von Perampanel in der selbst eingeschränkten Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien nachvollziehbar zu machen.</p> <p>Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie in der selbst eingeschränkten post-hoc Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, die eine Kombination aus AEDs als Basistherapie erhält, die wenigstens einen der Wirkstoffe Eslicarbazepinacetat oder Gabapentin oder Lacosamid oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin oder Topiramat oder Valproinsäure oder Zonisamid umfasst, wurden auf Grundlage der drei pivotalen Zulassungsstudien folgende Kriterien herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none">- die Ergebnisse der gepoolten Gruppe aller wirksamen Tagesdosierungen (4mg bis 12mg Perampanel)- die Ergebnisse der gepoolten Tagesdosierung von 8mg Perampanel- die Konsistenz der Ergebnisse der einzelnen Studien (304 / 305 / 306) mit den Ergebnissen der gepoolten Gruppe aller wirksamen	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Tagesdosierungen und der gepoolten Tagesdosierung von 8mg Perampanel</p> <ul style="list-style-type: none">- die Konsistenz zu den Ergebnissen der Sensitivitätsanalyse (Zeit seit Diagnose > 120 Monate)- die Konsistenz zu den Ergebnissen der Nutzenbewertung anhand der Gesamtpopulation <p>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 herangezogen. Therapeutische Gesichtspunkte sprechen für die gepoolte gemeinsame Betrachtung der drei wirksamen Dosierungen von Perampanel. Darüber hinaus weist die gepoolte Gruppe aller wirksamen Dosierungen die größte statistische Power in der post-hoc Analyse der Subpopulation auf. Wirksamkeit und Verträglichkeit von Perampanel ließen sich daher am sichersten in der gepoolten Analyse aller wirksamen Dosierungen darstellen.</p> <p>Im Dossier konnte nachgewiesen werden, dass die Zugabe von Perampanel zu einer nicht ausreichend wirksamen individuellen Basistherapie, welche als Kombinationstherapie wenigstens einen der in Deutschland im gleichen Anwendungsgebiet zugelassenen und vom G-BA als ZVT bestimmten Wirkstoffe beinhaltet, in der selbst eingeschränkten, post-hoc definierten Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
<p>und anhaltend aktiven Epilepsien, zu einer signifikanten Erhöhung der Responder-Rate führt. Das verbesserte Therapieansprechen betrifft sowohl sämtliche Anfälle fokalen Ursprungs (Perampanel, alle Dosierungen 31,7%; Placebo 18,0%), komplex fokale und sekundär generalisierte Anfälle (Perampanel, alle Dosierungen 36,9%; Placebo 20,2%), als auch sekundär generalisierte Anfälle, alleinig betrachtet (Perampanel, alle Dosierungen 53,8%; Placebo 31,6%). Das Ausmaß reicht dabei von einer beträchtlichen (bei sekundär generalisierten Anfällen) bis erheblichen (bei sämtlichen Anfällen fokalen Ursprungs und bei der Summe komplex-fokaler und sekundär generalisierter Anfälle) Erhöhung der Responder-Rate.</p> <p>Tabelle 1: Ergebnisse der post-hoc Subpopulation der gepoolten pivotalen Perampanel-Studien für die gepoolten, nachweislich wirksamen Tagesdosierungen (4-12mg), Endpunkte in Bezug auf Verbesserung des Gesundheitszustandes (Wirksamkeit)</p>		
	<p>Endpunkte</p>	<p>Perampanel vs. Placebo (Perampanel und Placebo jeweils zusätzlich zu einer Basistherapie, die wenigstens einen Wirkstoff aus der Liste der ZVT in Kombinationstherapie enthält)</p>
		<p>RR* (95% KI)</p>
<p>1</p>	<p>Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten</p>	<p>RR=1,76 (95%-KI: 1,36; 2,28)</p>
		<p>p-Wert^I</p>
		<p><0,0001</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungsphase))				
2	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 $\geq 75\%$ (Erhaltungsphase))	RR=2,49 (95%-KI: 1,55; 4,00)			
3	Prozentualer Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungsphase)	RR=5,05 (95%-KI: 1,18; 21,53)			
4	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 $\geq 50\%$ (Erhaltungsphase))	RR=1,83 (95%-KI: 1,43; 2,34)	< 0,0001		
5	Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28	RR=1,71 (95%-KI: 1,29; 2,25)			

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungsphase))		
<p>†: p-Werte wurden basierend auf primären und sekundären Studienendpunkten berechnet</p> <p>*: wenn RR nicht berechenbar, Angabe relativer Häufigkeiten; RR= Relatives Risiko; 95%-KI = 95% Konfidenzintervall</p> <p>Die Ergebnisse finden sich konsistent in den einzelnen Studien, in der gepoolten Analyse, sowie in der Sensitivitätsanalyse und in den Ergebnissen der Gesamtpopulation (Nutznachweis) wieder. Dieses Ausmaß an Konsistenz spricht für eine hohe Ergebnissicherheit der beobachteten Ergebnisse.</p> <p>Das Auftreten von Anfallsfreiheit in den Perampanel-Gruppen der selbst eingeschränkten post-hoc Analyse der Subpopulation stellt einen insgesamt zwar seltenen, aber im Falle des Auftretens überaus bedeutenden Zusatznutzen für den Patienten dar (Perampanel, alle Dosierungen 3,4%; Placebo 0,7%). Dabei sollte berücksichtigt werden, dass bei der Betrachtung der Gesamtpopulation in den gepoolten Analysen ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen Perampanel und Anfallsfreiheit festgestellt werden konnte.</p> <p>In den durchgeführten Analysen zur mittels QOLIE-31-P erhobenen Lebensqualität resultierten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Perampanel-Dosierungen und Placebo. Es wurden, trotz der Gabe eines weiteren aktiven Wirkstoffs, bei den Patienten, die Perampanel zusätzlich zu einer zwei bis drei AEDs umfassenden Basistherapie er-</p>			

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hielten, keine Beeinträchtigung der Lebensqualität gegenüber Placebo beobachtet.</p> <p>Das Verträglichkeitsprofil von Perampanel in der selbst eingeschränkten post-hoc definierten Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien ist als günstig einzustufen. Dafür spricht in erster Linie die geringe Rate an SUEs. Bezüglich des Auftretens von SUEs kann Perampanel weder in der post-hoc Analyse der Subpopulation noch in der Analyse der gesamten Studienpopulation statistisch von Placebo unterschieden werden (Perampanel, alle Dosierungen 5,7%; Placebo 5,8%). Des Weiteren ist auch die Rate an UEs insgesamt unter Perampanel als Zusatztherapie im Vergleich zu der Gruppe, die ausschließlich die Basistherapie erhalten hat, relativ niedrig (Perampanel, alle Dosierungen 81,2%; Placebo 69,3%). Dabei sollte auch berücksichtigt werden, dass die Gesamtanzahl aller UEs keinen Aufschluss auf den Schweregrad oder die mit dem UE einhergehende Belastung des Patienten zulassen.</p>	

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
<p>Tabelle 2: Ergebnisse der post-hoc Subpopulation der gepoolten, pivotalen Studien für die gepoolten, nachweislich wirksamen Tagesdosierungen (4-12mg) von Perampanel, Endpunkte in Bezug auf Sicherheit und Verträglichkeit</p>			
	Endpunkt	Perampanel vs. Placebo (Perampanel und Placebo jeweils zusätzlich zu einer Basistherapie, die wenigstens einen Wirkstoff aus der Liste der ZVT in Kombinationstherapie enthält)	
		RR* (95% KI)	p-Wert
1	Gesamtmortalität	0% vs. 0%	§
2	Unerwünschte Ereignisse gesamt	1,17 (1,08; 1,27)	§
3	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt	0,99 (0,58; 1,69)	§
4	Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	2,01 (1,20; 3,55)	§
5	Schwindel	3,33 (2,34; 4,74)	§
6	Somnolenz	1,92 (1,27; 2,89)	§
7	Ataxie	4,7% vs. 0%	§
8	Übelkeit	1,38 (0,78; 2,46)	§
9	Erbrechen	1,03 (0,52; 2,02)	§
10	Kopfschmerzen	1,08 (0,75; 1,56)	§
11	Diplopie	1,61 (0,53; 4,89)	§
12	Verschwommensehen	3,62 (1,09; 12,02)	§
13	Stürze	1,60 (0,87; 2,93)	§
14	Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten	0,25 (0,02; 2,71)	§

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
15	Aggression	3,21 (0,73; 14,15)	§	
<p>RR: Relatives Risiko; *: wenn RR nicht berechenbar, Angabe relativer Häufigkeiten; KI: Konfidenzintervall; § keine Berechnung des p-Werts aufgrund der Problematik des multiplen Testens (family-wise error rate (FWER))</p> <p>Auch bei der Betrachtung der UEs, die zu einem Studienabbruch führten, ist die Verträglichkeit von Perampanel als günstig einzustufen (Perampanel, alle Dosierungen 10,4%; Placebo 5,2%). Lediglich in den einzelnen Studien mit 12mg/Tag Perampanel findet sich konsistent eine unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Studienabbrüchen zwischen Perampanel und Placebo. Die am häufigsten unter Perampanel aufgetretenen UEs, Schwindel und Somnolenz, wurden in der Mehrzahl der Fälle als leicht oder moderat eingestuft und führten in vergleichsweise wenigen Fällen zu Therapieabbrüchen. Selbiges wurde auch für die UEs Ataxie und Verschwommensehen festgestellt. Bei allen anderen UEs sprechen die Ergebnisse bei mit Perampanel in Zusatztherapie behandelten Patienten im Vergleich mit Placebo zumeist für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit des Auftretens. Dies gilt auch für die drei Kategorien, für die ein besonderer Warnhinweis besteht.</p> <p>Die Sensitivitätsanalyse, bei der ausschließlich Patienten aus den drei pivotalen Studien eingeschlossen wurden, deren Epilepsiediagnose mehr als 10 Jahre zurücklag, zeigte mit der oben dargestellten Primäranalyse konsistente Ergebnisse.</p>				

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
<p>Tabelle 3: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (Zeit seit Diagnose >120 Monate) der post-hoc Subpopulation der gepoolten pivotalen Perampanel-Studien für die gepoolten, nachweislich wirksamen Tagesdosierungen (4-12mg)</p>			
	Endpunkte	Perampanel vs. Placebo (Perampanel und Placebo jeweils zusätzlich zu einer Basistherapie, die wenigstens einen Wirkstoff aus der Liste der ZVT in Kombinationstherapie enthält)	
		RR* (95% KI)	p-Wert¹
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 $\geq 50\%$ (Erhaltungsphase))	RR=1,86 (95%-KI: 1,40; 2,46)	<0,0001
2	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 $\geq 75\%$ (Erhaltungsphase))	RR=2,74 (95%-KI: 1,62; 4,66)	
3	Prozentualer Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungsphase)	RR=4,22 (95%-KI: 0,98; 18,19)	
4	Responder-Rate bei komplex-	RR=1,90	< 0,0001

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 $\geq 50\%$ (Erhaltungsphase))	(95%-KI: 1,45; 2,49)	
5	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 $\geq 50\%$ (Erhaltungsphase))	RR=1,66 (95%-KI: 1,24; 2,23)	
6	Gesamt mortalität	0% vs. 0%	
7	Unerwünschte Ereignisse gesamt	1,16 (1,07; 1,27)	
8	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt	0,97 (0,55; 1,70)	
9	Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	2,15 (1,22; 3,76)	
10	Schwindel	3,77 (2,50; 5,68)	
11	Somnolenz	2,13 (1,34; 3,39)	
12	Ataxie	4,1% vs. 0%	
13	Übelkeit	1,59 (0,82; 3,07)	
14	Erbrechen	1,02 (0,49; 2,13)	
15	Kopfschmerzen	1,08 (0,72; 1,62)	
16	Diplopie	1,78 (0,50; 6,32)	
17	Verschwommensehen	3,07 (0,92; 10,28)	
18	Stürze	1,72 (0,89; 3,30)	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
19	Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten	0,24 (0,02; 2,66)	
20	Aggression	2,66 (0,59; 11,94)	
<p>¹: p-Werte wurden basierend auf primären und sekundären Studienendpunkten berechnet</p> <p>*: wenn RR nicht berechenbar, Angabe relativer Häufigkeiten; RR= Relatives Risiko; 95%-KI = 95% Konfidenzintervall</p> <p>Die tabellarische Auflistung der Ergebnisse zeigt eindrucksvoll, dass auch eine noch deutlich konservativere Annahme über die Zeitspanne seit Diagnose, nämlich von mehr als 10 Jahren als Kriterium für das Vorliegen einer pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsie, zu der selben Schlussfolgerung hinsichtlich des Zusatznutzens von Perampanel führt.</p> <p>Zusammenfassend stellen die aufgelisteten Endpunkte einen überzeugenden Beleg für die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Perampanel dar.</p> <p>Auf Grundlage dieser Einschätzung wird das Ausmaß des Zusatznutzens für Perampanel als Zusatztherapie bei Anfällen fokalen Ursprungs mit und ohne sekundäre Generalisierung in der selbst eingeschränkten Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien als erheblich bewertet.</p>			

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3) Supportive Daten aus dem Versorgungsalltag</p> <p>Eine kürzlich veröffentlichte, multizentrische Beobachtungsstudie verdeutlicht den Nutzen von Perampanel bei schwierig therapierbaren Epilepsiepatienten in der klinischen Behandlungspraxis (Steinhoff et al. 2014). Mit einer Gesamtzahl von 281 Patienten, die an neun spezialisierten Epilepsieeinrichtungen in Deutschland und Österreich behandelt wurden, stellt dies die bislang größte Fallsammlung aus der täglichen Behandlungspraxis dar. Sämtliche Patienten waren in einem Erkrankungsstadium angelangt, in dem sie an den jeweiligen Spezialzentren auf neue Optionen zur Behandlung ihrer fokalen Epilepsien warteten. In die Auswertung flossen ausschließlich Patienten ein, die über eine Dauer von mindestens sechs Monaten nach Therapiebeginn mit Perampanel beobachtet worden waren. Die Patienten wurden mit einer mittleren Dosis von 7,7 mg Perampanel (Spanne 4-15 mg) behandelt, wobei die Begleitbehandlung bei jeweils 16%, 43%, 22% und 18% der Patienten aus 1, 2, 3 oder 4 AEDs bestand. Sechs Monate nach der Einstellung verblieben noch 60% der Patienten auf der Behandlung mit Perampanel. Der Anteil der Patienten, die auf die Therapie ansprachen (Responder), betrug 50%. Als Responder wurden Patienten definiert, die im vorangegangenen, dreimonatigen Intervall eine Reduktion ihrer Anfälle um mindestens 50% im Vergleich zum Ausgangswert vor Therapiebeginn erfahren hatten. Mit derselben Methodik ergab sich ein Anteil von 15% vollständig anfallsfreier Patienten. In Bezug auf die einzeln betrachteten komplex-fokalen und sekundär generalisiert tonisch-klonischen Anfalls-</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>formen ergaben sich Responder-Anteile von 48% bzw. 57%. Der prozentuale Anteil der Patienten, für die Anfallsfreiheit in Bezug auf diese schwereren Anfallstypen erzielt werden konnte, betrug 14,5% bzw. 32%. Die Auswertung ergab des Weiteren eine statistisch signifikante Reduktion der Anfallsfrequenz insgesamt sowie der Frequenz komplex-fokaler und sekundär generalisierter Anfälle. Die Gesamtinzidenz unerwünschter Ereignisse (UE) betrug 52%, wobei Somnolenz (24,6%), Schwindel (19,6%), Ataxie (3,9%), Aggression (2,8%), Übelkeit (2,5%) und Reizbarkeit (2,1%) die führenden UE darstellten. Es fand sich keine Korrelation zwischen Perampanel-Dosis und dem Auftreten von UE, jedoch war die Inzidenz von UE in Kombination mit 3-4 zusätzlich eingenommenen AEDs höher als mit 1-2 Begleittherapien. Die Autoren unterstreichen den hohen Anteil anfallsfreier, zuvor als schwierig behandelbar eingestufte Epilepsiepatienten, wobei ein Teil dieser Patienten bereits sogar auf geringe Perampanel-Dosen ansprach, was die Autoren als hinweisgebend für eine spezielle Sensitivität bestimmter Patienten gegenüber dem neuen Wirkmechanismus von Perampanel zur Diskussion stellen. Das Sicherheitsprofil wird als im Einklang mit den Zulassungsstudien stehend bzw. im Hinblick auf psychiatrische UE bei der behandelten Patientengruppe als „erwartbar“ eingestuft. Unter Berücksichtigung eines relativ kurzen Beobachtungszeitraumes wird Perampanel in der Zusatztherapie schwierig behandelbarer Epilepsiepatienten ein ermutigendes Potential bescheinigt (Steinhoff et al. 2014).</p> <p>Zur Identifizierung von weiteren Berichten zum Einsatz von Perampanel</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
<p>in der klinischen Behandlungspraxis wurden die veröffentlichten Zusammenfassungen der in Tabelle 4 dargestellten, internationalen und epilepsiespezifischen Kongresse anhand des Suchbegriffes „Perampanel“ analysiert. Es wurden sämtliche Arbeiten selektiert, die Ergebnisse eines mehrheitlichen Einsatzes im zugelassenen Anwendungsgebiet von Perampanel im Rahmen der klinischen Praxis beschrieben und hierbei auch Erkrankungsdauer und/oder Anzahl der Vormedikationen der behandelten Patienten berichteten. Neben den jeweiligen Abstracts wurden auch die ausgestellten Poster gesichtet. Arbeiten, die sich aus den Studien des klinischen Entwicklungsprogramms ableiteten oder einen mehrheitlich zulassungsüberschreitenden Einsatz von Perampanel beschrieben, wurden nicht berücksichtigt.</p> <p>Tabelle 4: Internationale, epilepsiespezifische Kongresse, die auf Berichte zum Einsatz von Perampanel in der klinischen Behandlungspraxis untersucht wurden, inklusive selektierter Arbeiten</p> <table border="1" data-bbox="152 1038 1086 1382"> <thead> <tr> <th data-bbox="152 1038 714 1126">Internationaler Kongress</th> <th data-bbox="714 1038 1086 1126">Selektierte Arbeiten</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="152 1126 714 1331">8. Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Epileptologie und der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie, 8.-11. Mai 2013, Interlaken, Schweiz</td> <td data-bbox="714 1126 1086 1331">(Geithner J. et al. 2013b)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 1331 714 1382">30. International Epilepsy Congress der In-</td> <td data-bbox="714 1331 1086 1382">(Geithner J. et al. 2013a)</td> </tr> </tbody> </table>	Internationaler Kongress	Selektierte Arbeiten	8. Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Epileptologie und der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie, 8.-11. Mai 2013, Interlaken, Schweiz	(Geithner J. et al. 2013b)	30. International Epilepsy Congress der In-	(Geithner J. et al. 2013a)	
Internationaler Kongress	Selektierte Arbeiten						
8. Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Epileptologie und der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie, 8.-11. Mai 2013, Interlaken, Schweiz	(Geithner J. et al. 2013b)						
30. International Epilepsy Congress der In-	(Geithner J. et al. 2013a)						

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
International League Against Epilepsy (ILAE), 23.-27. Juni 2013, Montreal, Kanada		
67. Jahrestagung der American Epilepsy Society, 6.-10. Dezember 2013, Washington, D.C., USA	(Schulze-Bonhage A. 2013)	
11. European Congress on Epileptology der International League Against Epilepsy (ILAE), 29. Juni – 3. Juli. 2014, Stockholm, Schweden	(Coyle H. et al. 2014) (Flynn C. und Delanty N. 2014) (Geldard J. et al. 2014) (Juhl S. und Rubboli G. 2014) (Kelly K. et al. 2014) (Keogh S. et al. 2014) (Lawthom C. et al. 2014) (Manidakis I. et al. 2014) (Parrett M. und McLean B. 2014) (Schmid G. und Huber B. 2014) (Sieradzan K. A. und Ho- dgson H. 2014)	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die bislang veröffentlichten Daten aus Deutschland, Dänemark, Irland und Vereinigtem Königreich untermauern einen späten Einsatz von Perampanel in der klinischen Behandlungspraxis. In den jeweiligen Datensammlungen wurde die Therapie mit Perampanel nach medianen Erkrankungsdauern von neun Jahren (Coyle H. et al. 2014), 18 Jahren (Geithner J. et al. 2013b), 24 Jahren (Sieradzan K. A. und Hodgson H. 2014), 25 Jahren (Parrett M. und McLean B. 2014) und 30 Jahren (Keogh S. et al. 2014) initiiert. In weiteren Arbeiten wurden mittlere Erkrankungsdauern von 17 Jahren (Flynn C. und Delanty N. 2014), 21 Jahren (Juhl S. und Rubboli G. 2014), 22 Jahren (Lawthom C. et al. 2014), und 25 Jahren (Manidakis I. et al. 2014) vor Behandlungsbeginn mit Perampanel berichtet. Zum Vergleich finden sich in der von Eisai betrachteten Subpopulation der zulassungsrelevanten Studien mit anhaltend aktiven, pharmakoresistenten fokalen Epilepsien mediane Erkrankungsdauern von 22,8 Jahren (Studie 304), 21,8 Jahren (Studie 305) und 18,8 Jahren (Studie 306). Folglich scheint es sich bei der für den Nachweis des Zusatznutzens betrachteten Teilpopulation um eine gute Annäherung an die in der klinischen Praxis mit Perampanel therapierte Patientengruppe zu handeln.</p> <p>Auch im Hinblick auf die Anzahl antikonvulsiver Therapien vor Initiierung der Behandlung mit Perampanel liegen mittlerweile Daten aus der klinischen Praxis vor. Es wird eine mediane Anzahl von drei (Kelly K. et al. 2014), fünf (Coyle H. et al. 2014), fünf (Sieradzan K. A. und Hodgson H. 2014), sechs (Manidakis I. et al. 2014), acht (Parrett M. und</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>McLean B. 2014), 10 (Flynn C. und Delanty N. 2014), 10 (Geithner J. et al. 2013b), 10 (Geldard J. et al. 2014) und 11 (Keogh S. et al. 2014) gescheiterter Vortherapien berichtet. In weiteren Arbeiten wurde eine durchschnittliche Anzahl von 5,8 (Lawthom C. et al. 2014) und 6 (Schulze-Bonhage A. 2013) vergeblicher Therapieversuche ermittelt. Folgerichtig werden die Patienten in den jeweiligen Veröffentlichungen als „refraktär“ bzw. „therapierefraktär“ (Coyle H. et al. 2014; Flynn C. und Delanty N. 2014; Geithner J. et al. 2013b; Geldard J. et al. 2014; Lawthom C. et al. 2014; Parrett M. und McLean B. 2014; Sieradzan K. A. und Hodgson H. 2014) oder „pharmakoresistent“ bzw. „schwer pharmakoresistent“ (Juhl S. und Rubboli G. 2014; Keogh S. et al. 2014; Manidakis I. et al. 2014; Schulze-Bonhage A. 2013) bezeichnet. Anhang 1 (Eisai GmbH 2014a) gibt eine Übersicht der bislang veröffentlichten Behandlungsdaten mit Perampanel aus der klinischen Praxis, aus denen Erkrankungsdauer und/oder Anzahl der gescheiterten Vormedikationen hervorgehen.</p> <p>4) Weitere Vorgaben des G-BA und Kritikpunkte des IQWiG am Vorgehen von Eisai</p> <p>Aus Sicht von Eisai ist die definierte Subpopulation von Patienten mit pharmakoresistenter und anhaltend aktiver Epilepsie - mit einer Erkrankungsdauer von mehr als 5 Jahren und bereits mit mindestens einem der</p>	<p>In den Studien nahmen die Patienten in den Interventionsgruppen Perampanel in verschiedenen Dosierungen als Zusatztherapie zu ihrer bestehenden Basistherapie aus mindestens ein bis maximal drei ver-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>als ZVT bestimmten AEDs in Zusatztherapie als Teil einer individuellen Basistherapie behandelt - eine geeignete Subpopulation zum Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel anhand von Daten aus den vorliegenden placebokontrollierten Zulassungsstudien.</p> <p>Wie im IQWiG-Bericht (S.4) richtig dargestellt, wurde Eisai vom G-BA in der Niederschrift zur Beratungsanforderung die oben in Abschnitt 1 aufgeführte ZVT mitgeteilt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2014). Auf Nachfrage von Eisai hinsichtlich der Studienpopulation von Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien stellte der G-BA dar, dass</p> <ul style="list-style-type: none"> a) sich eine Abgrenzung dieser konkreten Patientenpopulation aus nachvollziehbaren, definierten Kriterien ableiten lassen und b) sich ein Zusatznutzen für diese Subpopulation aus den Studiendaten ergeben müsse, sowie c) für den Nachweis des Zusatznutzens geeignete Studien Perampanel als Zusatztherapie zu einer antiepileptischen Basistherapie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Zusatztherapie zu einer Basistherapie vergleichen <p>Hinsichtlich des Punktes a) sieht Eisai die Anforderungen des G-BA vollumfänglich erfüllt und hat die Hintergründe für die Wahl der Subpopulation („5-Jahres-Kriterium“) im Dossier (Modul 4A, S.66) ausführlich und plausibel begründet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zum einen zeigt sich die Erkrankungsdauer [bei (Schiller und 	<p>schiedenen Antiepileptika ein. Die Patienten in den Vergleichsgruppen erhielten Placebo zusätzlich zu ihrer bestehenden Basistherapie. Während der Studiendauer bestand für Patienten, die trotz ihrer aktuellen Basistherapie weiterhin epileptische Anfälle erlitten, keine Möglichkeit zur Anpassung oder Veränderung ihrer antiepileptischen Therapie. Andere Antiepileptika durften lediglich als Notfallmedikation bei schweren und unkontrollierbaren Anfällen gegeben werden.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer aus den drei placebokontrollierten Studien jeweils die Teilpopulationen selektiert, in denen mindestens einer der vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie benannten Wirkstoffe bereits Bestandteil der bestehenden Basistherapie war und deren Epilepsiediagnose mehr als fünf Jahre (> 60 Monate) zurücklag. Diese Subpopulation wird vom pharmazeutischen Unternehmer definiert als Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer postuliert, dass in dieser Patientenpopulation eine weitere Therapieoptimierung durch eine Zusatztherapie nicht möglich sei und dass für diese Patienten die vorhandenen medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten weitgehend ausgeschöpft seien.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer sieht die zweckmäßige Vergleichstherapie durch die Beschränkung des Nachweises des Zusatznutzens auf diese von ihm als pharmakoresistent definierte Teilpopulation der Zulassungspopulation in Verbindung mit einer patientenindividuell optimierten, einen Wirkstoff der zweckmäßigen Vergleichstherapie enthaltenden Basistherapie als adäquat umgesetzt an.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Najjar 2008) betrachtet in 5-Jahres-Intervallen] als negativer Prädiktor für den Therapieerfolg und kann insofern als indikativ für eine schlechtere Prognose und einen weiterhin bestehenden therapeutischen Bedarf in dieser Patientengruppe angenommen werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zum Zweiten, folgt man den Daten von (Luciano und Shorvon 2007), stellt sich unter Verwendung dieses Einschlusskriteriums regelmäßig die Situation ein, dass Epileptologen aufgrund eingeschränkter Optionen auf den Einsatz neuer Medikamente, und dabei bevorzugt auf solche mit neuem Wirkmechanismus, zurückgreifen müssen. - Zum Dritten findet sich dieses Zeitkriterium auch in den DGN-Leitlinien (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012) als Maximalintervall zur Überprüfung der Operabilität des Anfallslebens wieder. <p>Und nicht zuletzt geht Eisai mit der Wahl der Subpopulation auch auf praktisch zwar unwahrscheinliche, dennoch theoretisch nachvollziehbare und im Rahmen des ersten Nutzenbewertungsverfahrens zu Perampanel immer wieder geäußerte Bedenken ein, dass neue Antiepileptika aufgrund des zugelassenen Anwendungsgebietes zur „Zusatztherapie fokaler Anfälle“ bereits sehr früh in Kombinationstherapie angewendet werden könnten, sogar als erstes Zusatzpräparat.</p> <p>Auch hinsichtlich des Punktes b) sieht Eisai die Vorgaben des G-BA erfüllt:</p>	<p>Dieser Abweichung des pharmazeutischen Unternehmers von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nicht gefolgt. Es ist zum einen nicht nachvollziehbar und nicht durch Daten belegt, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewählte Subpopulation pharmakoresistent ist und bei ihr keine Optimierung der Therapie mehr möglich ist. Die Pharmakoresistenz hätte zum Beispiel durch die Kriterien der Internationalen Liga gegen Epilepsie (International League Against Epilepsy, ILAE) zur Pharmakoresistenz angemessen dokumentiert werden können⁶. Des Weiteren ist nicht nachvollziehbar, dass die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA keine patientenindividuelle Therapieoptimierung ermöglicht.</p> <p>Eine individuelle Optimierung der medikamentösen Behandlung bei Patienten mit Epilepsie, die trotz antiepileptischer Therapie nicht anfallsfrei sind, ist sowohl sinnvoll als auch möglich^{7,8}. Dies kann zum Beispiel durch einen Wechsel auf eine andere antiepileptische Therapie bzw. die Zugabe eines weiteren Antiepileptikums zur bestehenden Therapie geschehen. Zwar sinkt laut Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) bei Versagen der Ersttherapie die Erfolgchance, anfallsfrei zu werden. Es wird jedoch nicht empfohlen, auf Optimierungen der Therapie zu verzichten. Vielmehr wird beschrieben, dass auch pharmakoresistente Patienten durch den Einsatz weiterer Wirkstoffe Anfallsfreiheit erreichen können⁸.</p> <p>⁶ Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. <i>Epilepsia</i> 2010; 51(6): 1069-1077. ⁷ Steinhoff BJ. Pharmakotherapie der Epilepsie. <i>Klin Neurophysiol</i> 2012; 43(02): 131-7. ⁸ Elger CE. Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter; Entwicklungsstufe: S1 [online]. 09.2012 [Zugriff: 07.10.2014]. URL: http://www.dgn.org/leitlinien</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zum Nachweis des Zusatznutzens wurden die vorliegenden placebokontrollierten Studien herangezogen, wie unter Abschnitt 2 ausgeführt.</p> <p>Das IQWiG bewertet diese Zulassungsstudien als für diesen Nachweis ungeeignet. Es weist dazu in seinem Bericht darauf hin, dass es bei im Median 3 Antiepileptika innerhalb der letzten 5 Jahre naheläge, dass es für die Patienten noch ausreichend Behandlungsalternativen gegeben hätte (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2014, S. 12). Allerdings bezieht sich die Aussage auf die Gesamtpopulation der Zulassungsstudien, nicht jedoch auf die Subpopulation.</p> <p>Aufgrund der (auch für das IQWiG) nur unvollständig nachvollziehbaren Vortherapien der Patienten der Zulassungsstudien - es wurden auch nur die Medikamente in den letzten 5 Jahren erfragt - und der Nicht-Berücksichtigung der Einschränkung der Aussage auf die Subpopulation pharmakoresistenter Patienten mit anhaltend aktiver Epilepsie kommt das IQWiG an dieser Stelle zu einem falschen Schluss. Bei der Gruppe von Patienten mit einer Mindesterkrankungsdauer von 5 Jahren ist davon auszugehen, dass diese im Laufe ihrer langjährigen Erkrankung (mediane Erkrankungsdauer in der Subpopulation zwischen 18,8 und 22,8 Jahre) mit weitaus mehr Medikamenten behandelt worden waren. Realistisch, und dies ergibt sich aus dem Quervergleich mit monozentrischen longitudinalen Studien mit vergleichbaren Einschlusskriterien und Erkrankungsdauern von 20 Jahren und darüber, sollte sich die Zahl in der Dimension von mindestens 6 Antiepileptika bewegen. Wobei anzumerken ist, dass sich diese Daten auf Zeiträume zwischen 2000 und 2004</p>	<p>online-2012/inhalte-nach-kapitel/2302-II-1-2012-erster-epileptischer-anfall-und-epilepsien-im-erwachsenenalter.html</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>beziehen (Callaghan et al. 2007; Luciano und Shorvon 2007) und die Zahl von Vortherapien aufgrund von zwischenzeitlich neu eingeführter Medikamente in der aktuell betrachteten Subpopulation (noch) höher liegen sollte. Darauf deuten nicht zuletzt die bereits oben in Abschnitt 3 im Detail ausgeführten Ergebnisse zum praktischen Einsatz von Perampanel in Deutschland und anderen europäischen Ländern hin, in welchen die Anzahl der Vortherapien in Datensammlungen mit berichtetem Medianwert in 8 von 9 Fällen bei 5 oder mehr AEDs, und in Teilen deutlich (in 4 von 9 Fällen bei 10 oder mehr AEDs) darüber lag. Wenn man dieser Tatsache die nach grober Aufteilung (siehe Abschnitt 1) fünf verschiedenen Klassen von AED-Wirkmechanismen gegenüberstellt, wird deutlich, dass insbesondere in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, und noch einmal verstärkt durch das Argument der Motivationslage von Studienpatienten mit Berechtigung davon ausgegangen werden kann, dass in dieser Gruppe sinnvoll einsetzbare verfügbare Therapien weitestgehend erschöpft waren. Somit kann die Vorgabe, dass sich ein Zusatznutzen für diese Subpopulation aus den Studiendaten ergeben muss, über die Placebo-Kontrolle in genau dieser Gruppe erfüllt werden. Darüber hinaus entspricht die definierte und betrachtete Subpopulation offensichtlich auch der Gruppe von Patienten, bei der Perampanel klinisch tatsächlich eingesetzt wird, und besitzt somit auch klinische Validität.</p> <p>Zu Punkt c) bleibt zu sagen, dass sich Eisai der Darstellung des IQWiG, die auch für die Subpopulation geltende ZVT „uminterpretiert“ (S. 9) zu</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>haben oder von dieser „abgewichen“ zu sein (S. 18), nicht anschließt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2014). Eisai entsteht der Eindruck, dass das IQWiG die einzig mögliche Interpretation hinsichtlich der Umsetzung der ZVT beansprucht. Dem folgt Eisai nicht, nicht zuletzt weil der G-BA über die ZVT entscheidet. Vielmehr gehen wir davon aus, dass hinsichtlich der Ausgestaltung des Verständnisses der ZVT eine pragmatische Umsetzung auf Basis der zur Verfügung stehenden Daten möglich sein muss. Angemerkt sei, dass der G-BA in der Niederschrift zur Beratungsanforderung bestätigt, „dass die Evidenz zur Zusatztherapie der Epilepsie überwiegend auf den Ergebnissen placebokontrollierter Studien beruht“ und, wie im IQWiG-Bericht auf Seite 1 korrekt wiedergegeben, zum Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel nur dasjenige Erkenntnismaterial verwendet werden konnte, das bereits Gegenstand der ersten Dossiereinreichung vom September 2012 war (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2014). Dem G-BA war die Studienlage bereits zum Zeitpunkt der Festlegung der ZVT und der Übermittlung der Niederschrift zur Beratungsanforderung vollständig bekannt.</p> <p>Würden die Ausführungen des IQWiG zum Verständnis der ZVT insgesamt, und der Anwendbarkeit auf die Subpopulation im Speziellen, der Auffassung des G-BA entsprechen, wäre Eisai durch die Festlegung der ZVT einerseits und der Stattgabe des Antrags auf erneute Nutzenbewertung andererseits, verbunden mit der Maßgabe, nur solches Erkenntnismaterial zu verwenden, das bereits Teil der Ersteinreichung war, in die</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>paradoxe Situation geführt worden, den Nachweis des Zusatznutzens mit hierzu prinzipiell nicht geeigneten Daten führen zu müssen. Dies erscheint absurd und widerspräche zudem dem Grundprinzip der Ergebnisoffenheit wissenschaftlichen Arbeitens. Eisai ist sich sicher, dass dies nicht die Intention des G-BA war.</p> <p>Eisai ist der festen Überzeugung, die ZVT durch die oben in Abschnitt 1 und Abbildung 1 in ihrer Bedeutung noch einmal klar herausgestellte Aufnahme des Kriteriums der Anwesenheit mindestens einer der als ZVT genannten Substanzen in Zusatztherapie als Bestandteil einer individuellen Basistherapie sinnvoll und in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der DGfE in einer sequentiellen Betrachtung des Zusatznutzens einer Zusatztherapie (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013c, S. 104) umgesetzt zu haben. Unabhängig davon besteht nach Auffassung von Eisai entgegen der Interpretation des IQWiG keine Eindeutigkeit, dass sich die vom G-BA nachvollziehbar nur für „das vorliegende Anwendungsgebiet“ (in der Niederschrift, S. 4) definierte ZVT zwangsläufig auch auf die definierte Subpopulation beziehen müsste, oder gar für diese separat festgelegt worden sei. Es wird davon ausgegangen, dass der G-BA mitnichten bereits entschieden hat, dass die ZVT in der Interpretation des IQWiG wie im Bericht aufgeführt auch genauso auf die Subpopulation anzuwenden sei.</p> <p>Im Übrigen erscheint die Begründung des IQWiG, warum die ZVT auch für die Teilpopulation relevant sei (dem Eisai auch nicht widerspricht, sondern vielmehr in der Interpretation der ZVT diese auf Basis verfü-</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>barer Daten konkretisiert), wenig schlüssig. Auf Seite 9 des Berichts versucht das IQWiG, hierzu Argumente zu formulieren (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2014). Dabei werden eine Reihe von in genanntem Zusammenhang hinsichtlich ihrer Relevanz nur schwer nachvollziehbare (und in Teilen zu der Sicht von Eisai auch keineswegs konträre) Aussagen getätigt, oder aber Literatur zitiert, ohne dass sich der getroffene Schluss aus derselben ableiten ließe.</p> <p>Im Einzelnen:</p> <p>Zunächst trifft das IQWiG folgende Aussage: „Entgegen den Ausführungen des pU ist eine individuelle Optimierung der medikamentösen Behandlung bei Patienten mit Epilepsie, die trotz antiepileptischer Therapie nicht anfallsfrei werden, sowohl sinnvoll als auch möglich [4, 5] Dies kann beispielsweise durch einen Wechsel auf eine andere antiepileptische Therapie bzw. die Zugabe eines weiteren Antiepileptikums geschehen. Zwar sinkt laut Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie bei Versagen der Ersttherapie die Erfolgchance anfallsfrei zu werden. Es wird jedoch nicht empfohlen, auf Optimierung der Therapie zu verzichten. Vielmehr wird beschrieben, dass auch anscheinend pharmakoresistente Patienten durch den Einsatz weiterer Wirkstoffe Anfallsfreiheit erreichen können [5].“</p> <p>Dies ist in der Tat der Fall, und dem wird von Eisai auch in keiner Weise widersprochen, stellt doch der zweifelsohne weiterhin bestehende ungedeckte therapeutische Bedarf gerade in der Epilepsitherapie bei bislang</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>refraktären Patienten zum einen die Triebfeder pharmazeutischer Forschung, und zum anderen die Behandlungsrationale für Perampanel dar. Wie oben in Abschnitt 1 nochmals ausführlich dargestellt, ist auch bei Pharmakoresistenz der Einsatz weiterer Therapieoptionen erfolgversprechend und angezeigt. Dabei muss im Falle langjähriger Erkrankungsdauer und entsprechendem Einsatz von Vortherapien in Ermangelung therapeutisch sinnvoller Alternativen aber zunehmend auf neuere und dabei bevorzugt auf AEDs mit neuem Wirkmechanismus zurückgegriffen werden. Und, wie ebenfalls oben in diesem Abschnitt 4. nochmals beschrieben, kann bei der definierten Subpopulation bei einer Erkrankungsdauer im Bereich von 20 Jahren mit Berechtigung davon ausgegangen werden, dass im Wesentlichen eben keine weiteren therapeutisch sinnvollen Optionen mehr verfügbar waren. Es fällt schwer zu erkennen, inwieweit dieses Argument gegen die Konkretisierung der ZVT für die Subpopulation durch Eisai sprechen sollte.</p> <p>Weiter schreibt das IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2014, S.9): „Das Ansprechen auf eine antiepileptische Therapie wird laut (Kwan et al. 2010) [6] auch durch das dynamische Krankheitsbild der Epilepsie beeinflusst. Daher besteht die Möglichkeit, dass ein antiepileptischer Wirkstoff, der in der Vergangenheit nicht ausreichend wirksam war, zu einem späteren Zeitpunkt wieder erfolgreich eingesetzt werden kann.“ Im zweiten Satz wird der Eindruck erweckt, als lasse sich die getroffene Aussage aus der genannten Publikation mindestens schlüssig ableiten.</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dies ist nicht der Fall. Ausführlich begründet ist diese Feststellung in Anhang 2 (Eisai GmbH 2014b).</p> <p>Jenseits dieser nicht schlüssigen Argumentation und zusammenfassend sind wir entgegen der Sichtweise des IQWiG der Meinung, den Zusatznutzennachweis für Perampanel unter Berücksichtigung der Maßgaben zur ZVT für eine sinnvoll ausgewählte und gegenüber der Zulassung deutlich eingeschränkte Subpopulation von langjährig erkrankten Patienten auf Basis verfügbarer qualitativ hochwertiger Studien mit hinreichender Sicherheit geführt zu haben und vertrauen hinsichtlich einer versorgungsorientierten Wertung der Vorgehensweise und der Ergebnisse auf die Fach- und Entscheidungskompetenz des G-BA.</p> <p>5) Supportive Daten zur Langzeitanwendung und zum Einsatz bei Kindern und Jugendlichen aus klinischen Studien</p> <p>Der G-BA hat in seinem Bescheid zum Antrag von Eisai auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a SGB V die Stattgabe des Antrags mit der Maßgabe verbunden, dass für den Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel grundsätzlich nur dasjenige Erkenntnismaterial verwendet werden kann, das bereits Gegenstand der ersten Dossiereinreichung vom 13.09.2012 gewesen ist.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dessen unbenommen möchte Eisai auch aus Transparenzgründen in den nachfolgenden Absätzen a) und b) Daten zur Langzeitanwendung und zum Einsatz bei Kindern und Jugendlichen zusammenfassen, um dem G-BA aus Sicht von Eisai über die Darstellungen im Nutzendossier hinausgehende ergänzende Einsichten zum klinischen Profil von Perampanel zu geben.</p> <p>a) Daten zur Langzeitanwendung</p> <p>Ergebnisse der Studie 307, der offenen Verlängerungsstudie zu den drei pivotalen Zulassungsstudien zu Perampanel, wurden bereits in zwei Publikationen zu unterschiedlichen Datenschnitten (Dezember 2010 und Oktober 2012) veröffentlicht (Krauss et al. 2013; Krauss et al. 2014). Mittlerweile liegen noch weiterreichende Ergebnisse eines Datenschnitts vom November 2013 vor, die die bereits abgeleiteten Aussagen über die mittel- und langfristige Verträglichkeit und Sicherheit von Perampanel sowie dessen Langzeitwirksamkeit weiter festigen. Bei der Studie 307 handelt es sich um eine offene Verlängerung der drei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten pivotalen Zulassungsstudien 304, 305 und 306, welche die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Perampanel als Zusatztherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit refraktären Anfällen fokalen Ursprungs untersuchten. Das Ziel der offenen Verlängerungsstudie war die Beurteilung von Sicherheit und Verträglichkeit von Perampanel in einer Dosierung von bis zu 12mg pro Tag. Zusätzlich sollte die Beibehaltung der Wirksamkeit von Perampa-</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nel in der Kontrolle von Anfällen fokalen Ursprungs untersucht werden.</p> <p>In die offene Verlängerungsstudie traten 1218 der Patienten ein, die die Studien 304, 305 oder 306 beendet hatten, was einer Übergangsquote von studienabhängig zwischen 96-97% entspricht. Die Studiendauer der offenen Verlängerungsstudie betrug bis zu 5 Jahre und war unterteilt in eine 16-wöchige Konversionsphase, in der die Patienten, die in der vorangegangenen doppelblinden Studienphase Phase Placebo erhalten hatten, verblindet auf Perampanel eingestellt wurden, sowie eine bis zu 256-wöchige Erhaltungsphase und eine vierwöchige Nachfolgephase.</p> <p>Die Langzeitwirksamkeit von Perampanel konnte in Studie 307 gezeigt werden. Die Responder-Rate für Anfälle fokalen Ursprungs stieg in der doppelblinden Konversionsphase bei den Patienten, die zuvor bereits Perampanel erhalten hatten, unter der in der Studie vorgesehenen Erhöhung auf die maximal tolerierte Dosis Perampanel von 34,0% auf 43,4% an. In der Gruppe zuvor mit Placebo behandelte und im Rahmen der Konversion auf eine maximal tolerierte Dosis Perampanel eingestellte Patienten stieg die Responderrate von 20,3% auf 44,3%. Im Langzeitverlauf (Auswertung pro 13-wöchige Intervalle) etablierte sich, bezogen auf die Gesamtgruppe, eine Responderrate zwischen 40,9% (Wochen 14-26) und 63,6% (Wochen 196-208). Zum einen zeigen diese Ergebnisse, dass bei Patienten, die zuvor Placebo erhielten, innerhalb der ersten 16 Wochen eine vergleichbar hohe Responder-Rate wie bei zuvor bereits mit Perampanel behandelten Patienten erreicht werden konnte, zum anderen, dass der positive Effekt von Perampanel auf die Anfallssituation anhal-</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tend war. Bezogen auf den besonders patientenrelevanten Parameter Anfallsfreiheit lässt sich festhalten, dass zwischen 8,6 und 11,8% der Patienten gegen Ende des ersten bzw. zweiten Jahres der offenen Verlängerungsstudie Anfallsfreiheit erreichten.</p> <p>Von der im Dossier betrachteten Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, definiert über eine Epilepsie-Diagnose, die mehr als 60 Monate zurücklag, nahmen insgesamt 931 Patienten an der offenen Verlängerungsstudie teil. In ad hoc Auswertungen konnte bei diesen zum Ende der Konversionsphase auf die maximal tolerierte Dosis Perampanel / Beginn der Erhaltungsphase eine Responderrate von 40,8% bezogen auf die Gesamtgruppe festgestellt werden. In der Gruppe der zuvor mit Perampanel behandelten Teilnehmer (n = 646) stieg die Responderrate von 32,4% auf 42,0% an. Bei Patienten, die zuvor Placebo erhalten hatten (n= 285), stieg die Responderrate auf einen sehr ähnlichen Wert nach Umstellung auf Perampanel an: Hier erhöhte sich die Responderrate von 18,6% auf 43,2%. Im Langzeitverlauf etablierte sich dabei eine Responderrate zwischen 40,8% (Wochen 14-26) und 60,0% (Wochen 196-208) bezogen auf die Gesamtgruppe.</p> <p>Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse (UEs) entsprach den Erwartungen bei einer Studiendauer von bis zu 5 Jahren. Die UEs waren mehrheitlich milder oder moderater Ausprägung. Im Vergleich zur 19wöchigen doppelblinden Studienphase wurden keine neuen Sicherheitsaspekte identifiziert. UEs führten bei 230 Patienten (18,9%) zum</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
<p>Studienabbruch oder zur Beendigung der Behandlung mit der Studienmedikation. In 193 Fällen (15,9%) waren die UEs auch der Hauptgrund für den Studienabbruch. Damit sind UEs nach administrativen/anderen Gründen (41,0%; hierunter fielen auch die Beendigung der Studie als solche, die kommerzielle Verfügbarkeit von Perampanel in einem jeweiligen Land oder der Übergang von Patienten in ein Compassionate Use Programm), Patientenwunsch (20,7%) und unzureichendem therapeutischen Ansprechen (16,5%) der vierthäufigste Abbruchgrund. Die häufigsten UEs waren Schwindel (48,7%), Somnolenz (22,0%) und Kopfschmerz (20,2%).</p> <p>Wie oben schon zu Langzeitwirksamkeit wurden auch zur Darstellung der Langzeitverträglichkeit von Perampanel als Zusatztherapie in der von Eisai selbst eingeschränkten Subpopulation für diese Stellungnahme ad hoc-Auswertungen der Ergebnisse der Studie 307 für diese Subpopulation vorgenommen und in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt.</p> <p>1.</p> <p>2. Tabelle 5: Tabellarische Darstellung von UEs, schwerwiegenden UEs (SUEs), Todesfällen und Studienabbrüchen aufgrund von UEs</p> <table border="1" data-bbox="150 1310 1055 1396"> <thead> <tr> <th data-bbox="150 1310 465 1396"></th> <th data-bbox="465 1310 761 1396">Gesamtpopulation</th> <th data-bbox="761 1310 1055 1396">Subpopulation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="150 1396 465 1396"></td> <td data-bbox="465 1396 761 1396"></td> <td data-bbox="761 1396 1055 1396"></td> </tr> </tbody> </table>		Gesamtpopulation	Subpopulation				
	Gesamtpopulation	Subpopulation					

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(n = 1216)	(n = 931)	
UEs	1130 (92,9%)	873 (93,8%)	
SUEs, ausgenommen Todesfälle	280 (23,0%)	217 (23,3%)	
Todesfälle	11 (0,9%)	10 (1,1%)	
Studienabbrüche aufgrund von UEs	230 (18,9%)	177 (19,0%)	
<p>Die genannten Ereignisse traten in einem Zeitraum von bis zu 5 Jahren auf. Von den 11 Todesfällen wurden zwei als SUDEP (plötzlicher, unerwarteter Tod bei Epilepsie) klassifiziert. Zehn der 11 Todesfälle ereigneten sich innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis von Perampamel, ein Fall länger als 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis. Mit</p>			

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ausnahme eines Falles wurden alle Todesfälle als nicht mit der Behandlung in Zusammenhang stehend bewertet.</p> <p>Am häufigsten innerhalb der Gruppe von SUEs, die in den bis zu fünf Jahren auftraten, waren UEs, die mit der Grunderkrankung in Zusammenhang standen. Die meisten davon wurden als schwerwiegend beurteilt, da sie entweder einen Krankenhausaufenthalt nach sich zogen oder einen solchen verlängerten.</p> <p>Zusammenfassend belegt die Studie 307, dass Perampanel als Zusatzmedikament auch über einen langen Zeitraum hinweg eine gute Wirksamkeit im Hinblick auf die Reduktion von Anfällen fokalen Ursprungs bei refraktären Patienten zeigt. Die Wirksamkeit wird dabei nicht durch ein langfristig ungünstiges Verträglichkeitsprofil geschmälert. Die Ergebnisse für die im Dossier dargestellte Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien, definiert über eine Epilepsie-Diagnose, die mehr als 60 Monate zurücklag, sind mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation konsistent.</p> <p>b) Daten zum Einsatz bei Kindern und Jugendlichen</p> <p>Wirksamkeit und Verträglichkeit von Perampanel wurden über die für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogenen pivotalen Zulassungsstudien 304, 305 und 306 hinaus in einer weiteren Studie speziell in der Subgruppe Jugendlicher im Alter von 12 bis weniger als 18 Jahren (Studie 235) untersucht. Auch bei dieser Studie handelt es sich um eine ran-</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>domisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie im Parallelgruppen-Design, die als primäres Ziel die Untersuchung von Auswirkungen von Perampanel auf kognitive Parameter bei Jugendlichen hatte. Weiterhin sollten Verträglichkeit und Sicherheit, pharmakokinetische/ pharmakodynamische Zusammenhänge sowie die Wirksamkeit von Perampanel als Zusatztherapie bei Jugendlichen untersucht werden, die trotz einer aktuellen Therapie, bestehend aus 1-3 AEDs, weiterhin unter Anfällen fokalen Ursprungs litten. Die Studie war in drei Phasen untergliedert. In der sechswöchigen Titrationsphase sollten die Patienten in Dosisschritten von 2mg und unter Berücksichtigung von Verträglichkeit und Ansprechen auf eine Zieldosis von 8-12 mg Perampanel aufdosiert werden. Der Titrationsphase schloss sich eine 13-wöchige Erhaltungsphase an, in der die erreichte Zieldosis beibehalten werden sollte. Sofern die Jugendlichen nicht in eine offene Verlängerungsphase eintraten, schloss sich an die Erhaltungsphase eine 4-wöchige Nachbeobachtungsphase an. An der Studie nahmen 133 Patienten teil, von denen 119 die Studie abschlossen. Die Teilnehmer wurden in einem Verhältnis von 2:1 und nach Altersgruppen gematched auf die Perampanel- und Placebogruppe aufgeteilt.</p> <p>Bezogen auf Wirksamkeit erbrachte die Studie 235 zu den Ergebnissen der pivotalen Studien konsistente Resultate.</p> <p>Tabelle 6: 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)]</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anzahl Patienten	Anzahl Responder	% Responder	p-Wert vs. Placebo ^a	
PER	83	49	59,0%	0,0144	
Placebo	46	17	37,0%		
<p>d) a: Der <i>P</i> Wert bezieht sich auf die non-missing Values und wurde anhand eines Cochran-Mantel-Haenszel Test adjustiert für Region berechnet.</p> <p>Unter Perampanel erreichten signifikant mehr Jugendliche eine klinisch relevante Reduktion der Anfälle von $\geq 50\%$ als unter der Basistherapie alleine. Außerdem erreichten mehr Jugendliche Anfallsfreiheit (21,7% vs. 15,2%) sowie Reduktionen der Anfallshäufigkeit zwischen 75% und 100% (41,0% vs. 23,9%).</p> <p>Das Verträglichkeitsprofil von Perampanel bei Jugendlichen in der Studie 235 erschien ebenfalls konsistent zu den Ergebnissen der pivotalen Zulassungsstudien. Unerwünschte Ereignisse (UEs) traten bei 31 (64,6%) der Patienten der Placebo-Gruppe und bei 68 (80,0%) der Patienten der Perampanel-Gruppe auf, hierin am häufigsten Schwindel, Somnolenz und Kopfschmerz.</p> <p>Tabelle 7: Tabellarische Darstellung von Unerwünschten Ereignissen (UEs), schwerwiegenden UEs (SUEs), Todesfällen und Studienabbrü-</p>					

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>chen aufgrund von UEs</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Perampanel (n = 85)</th> <th>Placebo (n = 48)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>UEs</td> <td>68 (80,0%)</td> <td>31 (64,6%)</td> </tr> <tr> <td>SUEs</td> <td>5 (5,9%)</td> <td>2 (4,2%)</td> </tr> <tr> <td>Todesfälle</td> <td>0 (0,0%)</td> <td>0 (0,0%)</td> </tr> <tr> <td>Studienabbrüche aufgrund von UEs</td> <td>4 (4,7%)</td> <td>0 (0,0%)</td> </tr> </tbody> </table>					Perampanel (n = 85)	Placebo (n = 48)	UEs	68 (80,0%)	31 (64,6%)	SUEs	5 (5,9%)	2 (4,2%)	Todesfälle	0 (0,0%)	0 (0,0%)	Studienabbrüche aufgrund von UEs	4 (4,7%)	0 (0,0%)
	Perampanel (n = 85)	Placebo (n = 48)																
UEs	68 (80,0%)	31 (64,6%)																
SUEs	5 (5,9%)	2 (4,2%)																
Todesfälle	0 (0,0%)	0 (0,0%)																
Studienabbrüche aufgrund von UEs	4 (4,7%)	0 (0,0%)																
<p>Ein wichtiger Faktor für die Beurteilung von Sicherheit und Verträglich-</p>																		

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>keit eines Medikaments bei Jugendlichen sind potentielle Auswirkungen auf Entwicklungsparameter wie Knochenwachstum, Gewicht und sexuelle Reifung.</p> <p>Am Ende der 19wöchigen Behandlung fand sich im Vergleich zum Studienbeginn kein klinisch relevanter Einfluss von Perampanel auf das Knochenwachstum. Die Beurteilung der sexuellen Entwicklung gemäß Tanner-Stadien ließ unabhängig vom Geschlecht keinen negativen Einfluss von Perampanel auf die sexuelle Entwicklung vermuten. Hinsichtlich der Gewichtsentwicklung zeigte sich eine leicht höhere mittlere Zunahme im Gewichtspersentil in der Perampanel-Gruppe (+1.9%) gegenüber (-1.0) der Placebo-Gruppe.</p> <p>Hinsichtlich des primären Outcome-Parameters Kognition zeigte die Studie, dass sich im Vergleich zu Placebo unter Perampanel keine signifikanten negativen Effekte bezogen auf den Kognitions-Gesamtscore ergaben. Mögliche Unterschiede zwischen Perampanel und Placebo zeigten sich in einigen Unterkategorien: Bezüglich der Qualität des episodischen Gedächtnisses etwa zeigten sich unter Perampanel im Vergleich zu Placebo verbesserte, in den Bereichen Vigilanz und Abrufgeschwindigkeit verschlechterte Ergebnisse. Veränderungen in Qualität des episodischen Gedächtnisses und Vigilanz erschienen dabei positiv bzw. negativ mit der Perampanel-Exposition korreliert.</p> <p>Zusammenfassend belegt die Studie 235, dass Perampanel in Kombinationstherapie bei Jugendlichen im Alter von 12 bis weniger als 18 Jahre</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eine gute Wirksamkeit hinsichtlich der Reduktion bisher nicht ausreichend kontrollierter Anfälle fokalen Ursprungs zeigt. Dieser positive Effekt erscheint dabei weder durch negative Effekte auf kognitive Funktionen noch ein ungünstiges Verträglichkeitsprofil oder klinisch bedeutsame Veränderungen der physischen oder sexuellen Entwicklung relevant beeinträchtigt.</p> <p>6) Zusammenfassung</p> <p>In der Zusammenschau der von Eisai vorgelegten, umfassenden und detaillierten Analysen und Daten zum patientenrelevanten Zusatznutzen im Dossier für die erneute Nutzenbewertung von Perampanel, deren wichtigste Ergebnisse in Abschnitt 2 hier noch einmal präsentiert wurden, gemeinsam mit den in den Abschnitten 1 und 3-5 getroffenen Ausführungen ist der Nachweis für einen Zusatznutzen von Perampanel gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT zweifellos aus Sicht von Eisai für die selbst beschränkte, nachvollziehbar begründete Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien erbracht worden.</p> <p>Erste Ergebnisse aus dem Versorgungsalltag weisen darauf hin, dass Perampanel in der klinischen Praxis in einer Gruppe von multipel vorbehandelten Patienten mit langjährig refraktärer Epilepsie eine deutliche Verbesserung des Gesundheitszustandes bis hin zu Anfallsfreiheit be-</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wirken kann. Daher stellt Perampanel für Patienten ab 12 Jahren und deren Therapeuten eine wertvolle Behandlungsoption dar.</p> <p>Eisai vertraut darauf, dass der G-BA eine versorgungsorientierte Wertung der Vorgehensweise vornehmen und unter Berücksichtigung des therapeutischen Bedarfs an Antiepileptika mit neuem Wirkmechanismus die vorgelegten Ergebnisse angemessen bewerten wird.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
Seite: 4/5 Zeile: 34-1	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG kommentiert die Angaben von Eisai wie folgt:</p> <p>„Er postuliert, dass in dieser Patientenpopulation eine Therapieoptimierung durch eine Zusatztherapie nicht möglich ist und sich der Zusatznutzen aus einem Vergleich von Perampanel als Zusatztherapie gegenüber Placebo ergebe.“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Die Charakterisierung der von Eisai definierten Subpopulation von Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien ist ausführlich oben in den Abschnitten 1 und 4 erfolgt, ebenso wie die Beschreibung zu den Besonderheiten der Methodik zum Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel in den Abschnitten 1 und 2.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Siehe Ausführungen zu allgemeinen Aspekten.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>3. Eisai bittet den G-BA, bei seiner Entscheidungsfindung über den Zusatznutzen von Perampanel die ausführlichen Beschreibungen zur selbst beschränkten Subpopulation und der Methodik zum Nachweis des Zusatznutzens dieser Stellungnahme nachzuvollziehen und anzuerkennen.</p>	
Seite: 6 Zeile: 14-16	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG kommentiert die zum Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien herangezogenen pivotalen Zulassungsstudien wie folgt:</p> <p>„Die Patienten in den Vergleichsgruppen der 3 Studien erhielten ausschließlich Placebo zu ihrer bestehenden antiepileptischen Basistherapie. Dabei bestand für diese Patienten, die trotz ihrer aktuellen Basistherapie weiterhin epileptische Anfälle erlitten, keine Möglichkeit zur Anpassung oder Veränderung ihrer antiepileptischen Therapie.“</p> <p>Stellungnahme:</p>	<p>Siehe Ausführungen zu allgemeinen Aspekten.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Das IQWiG versäumt es an dieser Stelle, weitere relevante Informationen zur Beschreibung und damit zum besseren Verständnis der pivotalen Zulassungsstudien (Studie E2007- G000-304, Studie E2007- G000-305 und Studie E2007- G000-306) in diesem Zusammenhang zu vermitteln.</p> <p>Zum einen ist die bestehende antiepileptische Basistherapie als individuell optimierte Standardtherapie zu beschreiben, die unter Berücksichtigung auch der Verträglichkeit eine wirksame, aber eben nicht ausreichend wirksame Therapie darstellt. Zum anderen ist es wichtig festzustellen, dass es ein wesentliches Einschlusskriterium für alle Patienten zur Aufnahme in die Studien war, dass sie trotz Behandlung mit mindestens zwei verschiedenen Antiepileptika in den vorangegangenen zwei Jahren an unkontrollierten fokal beginnenden Anfällen litten. Während der 6-wöchigen Ausgangs-Phase (Baseline) vor Randomisierung mussten bei den Patienten mindestens fünf fokale Anfälle aufgetreten sein.</p> <p>Eine Veränderung oder Dosisanpassungen der bestehenden antiepileptischen Medikation(en) ist aus methodischen Gründen auszuschließen, wie auch in der „Guideline on clinical investigation of</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>medicinal products in the treatment of epileptic disorders der European Medicines Agency“ bestätigt wird: „Concomitant anti-epileptic medication should be optimised and stable before the baseline [period] is started.“ (European Medicines Agency 2010). Nur so kann in einer Add-on Studie ein Behandlungseffekt als durch die Intervention verursacht abgeleitet werden. Medikationsänderungen oder Dosisanpassungen könnten zu einer Ergebnisverzerrung führen und so die Interpretierbarkeit der Daten beeinträchtigen.</p> <p>Weiterhin ist es relevant festzuhalten, dass die pivotalen Zulassungsstudien zu Perampanel selbstverständlich entsprechend der Deklaration von Helsinki, den Anforderungen der European Medicines Agency und dem US-amerikanischen Code of Federal Regulations durchgeführt wurden. Der Prüfplan der Studie sowie Ergänzungen, Patienteninformation und Einwilligungserklärung wurden von den nationalen Zulassungsbehörden im jeweiligen Land und von unabhängigen Ethikkommissionen oder einem Institutional Review Board des einzelnen Zentrums geprüft. Vor Studienteilnahme erteilten alle Patienten schriftlich ihr Einverständnis. Jeder Patient konnte zu jeder Zeit ohne Angabe von Gründen seine Teilnahme an der Studie beenden, wie es die Deklaration von Helsinki zwingend</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>vorgibt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Eisai bittet um Kenntnisnahme der zusätzlichen hier gegebenen Informationen zu den zum Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie in der Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien herangezogenen pivotalen Zulassungsstudien. Weitere ausführliche Informationen sind auch in Modul 4A unter Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT gegeben.</p>	
Seite: 12 Zeile: 16-21	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG kommentiert unter 2.3.2 Beschreibung der Studien die pivotalen Zulassungsstudien zu Perampanel wie folgt:</p> <p>„Es gibt aber keinerlei Hinweise, dass die eingeschlossenen Patienten nicht mehr für eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie infrage gekommen wären: Sie hatten in den letzten 5 Jahren im Median 3 Antiepileptika zur Behandlung ihrer Epilepsie erhalten (mindestens 1 und maximal 12 Antiepileptika), was nahelegt, dass bei</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>einem großen Teil dieser Patienten noch nicht alle medikamentösen Möglichkeiten einer Zusatztherapie ausgeschöpft waren.“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Die als „naheliegend“ beschriebene Folgerung des IQWiG ist falsch.</p> <p>Das IQWiG versäumt es, darauf hinzuweisen, dass sowohl für die Gesamtpopulation der Patienten aus den pivotalen Studien und insbesondere für die zum Nachweis des Zusatznutzens aus den pivotalen Studien herangezogene Subpopulation von Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien zum Studieneinschluss bereits eine die angeführten „letzten 5 Jahre“ mehrfach übersteigende Erkrankungsdauer bestand. Für die Subpopulation von Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien betrug die Erkrankungsdauer im Median 22,8 Jahre (Studie E2007- G000-304), 21,8 Jahre (Studie E2007- G000-305) und 18,8 Jahre (Studie E2007- G000-306). Wie viele andere medikamentöse Therapien in der langen Erkrankungsdauer vor den vom IQWiG angeführten 5 Jahren vor Studienbeginn bei diesen Patienten zum Einsatz kamen, ist den Studien nicht zu entnehmen.</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Hier sei auch noch einmal auf die Ausführungen in Abschnitt 1 verwiesen. Auch an die Sensitivitätsanalyse, die im Rahmen des Moduls 4A vorgelegt wurde und Patienten mit einer Erkrankungsdauer von > 10 Jahren seit Diagnose beschreibt sei an dieser Stelle erinnert.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Kommentar des IQWiG ist bei der Entscheidungsfindung des G-BA über den Zusatznutzen von Perampanel außer Acht zu lassen.</p>	<p>Siehe Ausführungen zu allgemeinen Aspekten.</p>
Seite: 24 Zeile: 18-21	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG kommentiert unter 3.1.2 Therapeutischer Bedarf die Angaben von Eisai wie folgt:</p> <p>„Der pU gibt an, dass ein therapeutischer Bedarf für Antiepileptika mit neuem Wirkmechanismus besteht. Dies erscheint laut pU besonders wichtig bei Patienten, die auf die bisherigen Therapien nur unzureichend ansprechen. Dies ist nachvollziehbar und plausibel.“</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Stellungnahme:</p> <p>Eisai möchte dies noch etwas genauer ausführen:</p> <p>Es besteht angesichts einer wie in Modul 3A dargestellten und unten folgend beschrieben relativ hohen Anzahl von Patienten, die trotz multipler Behandlungsversuche mit einer hinsichtlich des Wirkmechanismus jedoch begrenzten Anzahl von Optionen weiterhin Anfälle haben, ein therapeutischer Bedarf an neuen Antiepileptika. Dieser fokussiert sich insbesondere auf Medikamente mit neuem Wirkmechanismus. Die Einführung neuer Antiepileptika, und hierbei insbesondere solcher mit neuem Wirkmechanismus, auf die Epileptologen in Deutschland und international insbesondere bei langjährig pharmakoresistenten Patienten zurückgreifen müssen, hat nachvollziehbar in den vergangenen Jahren zu einem therapeutischen Fortschritt im Sinne individueller Therapieerfolge geführt. Diese individuellen Therapieerfolge sind auch für Perampanel im klinischen Alltag klar ersichtlich.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Eisai bittet um Kenntnisnahme der zusätzlichen Ausführungen zum</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	therapeutischen Bedarf von Patienten, die trotz multipler Behandlungsversuche weiterhin Anfälle erleiden und bittet den G-BA um Berücksichtigung bei der Entscheidungsfindung über den Zusatznutzen von Perampanel.	
Seite: 26 Zeile: 3-9	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG kommentiert unter 3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation das Vorgehen von Eisai wie folgt:</p> <p>„Die Angaben des pU zu den Patienten im Indikationsgebiet sind insgesamt verständlich und leicht nachvollziehbar dargestellt. Allerdings ist insbesondere der Berechnungsschritt 5a kritisch zu sehen, der den Anteil an Patienten bestimmt, die mit dem ersten (in Monotherapie) oder zweiten (in Mono- oder Kombinationstherapie) eingesetzten Antiepileptikum nicht anfallsfrei sind, da die Fachinformation nicht vorgibt, wie viele Antiepileptika zuvor gegeben werden müssen. Laut der Studie von Brodie et al. kommen daher eher circa 50 % statt circa 40 % der Patienten infrage [17].“</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Stellungnahme:</p> <p>Es ist nicht nachvollziehbar, warum das IQWiG den von ihm als 5a benannten Berechnungsschritt kritisch sieht. Die Studie von Brodie et al. (Brodie et al. 2012) ist ausreichend umfassend in Modul 3A auf Seite 29 beschrieben, auf die Konsistenz mit den Angaben zum 40% Anteil der Pharmakoresistenz unter Epilepsiepatienten aus einer weiteren aktuellen Publikation von Alexopoulos (Alexopoulos 2013) wurde ebenfalls hingewiesen:</p> <p>„Der Anteil der Epilepsiepatienten, die nach dem ersten oder nach dem zweiten Therapieregime nicht anfallsfrei wurden, wurde in der Studie mit 1.098 Patienten aus Schottland gezeigt (Brodie et al. 2012). Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass 49,5% der Patienten unter der ersten Monotherapie und 13,3% der Patienten, die das zweite Therapieregime bekommen haben (insgesamt 62,8%), anfallsfrei wurden. Somit beträgt der Anteil der Patienten, die nach der ersten oder zweiten Therapie nicht anfallsfrei wurden, 37,2% oder ca. 40% (Brodie et al. 2012) (siehe Tabelle 3-B).“</p> <p>Zwar ist die Angabe des IQWiG insofern korrekt, dass die Fachinformation von Perampanel nicht vorgibt, wie viele Antiepileptika</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.</p> <p>Der G-BA legt die vom IQWiG in der Dossierbewertung angegebenen Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde.</p> <p>Die Ermittlung von Patientenzahlen erfolgte auf Grundlage von Publikationen zur Prävalenz der Epilepsie in Deutschland¹⁰ und dem Anteil von Patienten mit fokalen Anfällen, welcher aus den Angaben internationaler Publikationen ermittelt wurde.</p> <p>Der Anteil der unter einer initialen Antiepileptika-Therapie nicht anfallsfreien Patienten beträgt nach aktuellen Literaturangaben¹¹ ca. 50 Prozent.</p> <p>Aufgrund der genannten Evidenz werden für die GKV-Zielpopulation zwischen ca. 70.600 bis 106.800 Patienten ermittelt.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>zuvor gegeben werden müssen.</p> <p>Allerdings ist gemäß den relevanten und aktuellen deutschen klinischen Leitlinien eine Kombinations- oder Zusatztherapie erst dann einzusetzen, wenn eine Ersttherapie und eine vollkommene Umsetzung auf ein zweites, als alternative Monotherapie geplantes Antiepileptikum nicht erfolgreich war, bevor Zweifach- oder Polytherapien eingesetzt werden (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012):</p> <p>„Umsetzen auf ein zweites Medikament</p> <p>Ist die Ersttherapie, wie bei < 50 % der Patienten, nicht erfolgreich, erfolgt eine vollkommene Umsetzung auf ein zweites antiepileptisches Medikament. Natürlich bedeutet dies, dass in der klinischen Praxis üblicherweise ein zweites, später als alternative Monotherapie geplantes Medikament in die Therapie eingeführt wird. Im individuellen Fall ist denkbar und möglich, dass dann eintretende Anfallsfreiheit die Fortsetzung der Kombinationstherapie nahelegt, wenn dies der Patient wünscht. Erst dann sollten Zweifachtherapien oder gar Polytherapien eingesetzt werden. Die Umsetzung auf ein zweites Medikament hat bei nicht ausreichender Wirkung der Erst-</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>therapie eine Erfolgchance von etwa 10–15 %...“</p> <p>Mit Bezug auf die oben genannte Studie von Brodie et al. (Brodie et al. 2012) ist somit die Angabe zum Anteil der Pharmakoresistenz unter Epilepsiepatienten mit 40% abgestützt und, wie erwähnt, auch konsistent mit der weiteren aktuellen Publikation von Alexopoulos (Alexopoulos 2013).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Angaben zur Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation sowie die Berechnungsschritte in Modul 3A, Tabelle 3-B (Anzahl der Patienten im Indikationsgebiet in Deutschland) und 3-C (Anzahl der Patienten in der Subpopulation mit Zusatznutzen in Deutschland) sind als leicht verständlich und plausibel nachvollziehbar anzuerkennen. Entsprechend werden die Angaben in Tabelle 3-1 für die Beschlussfassung des G-BA übernommen.</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
Seite: 27 Zeile: 14-19	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG kommentiert unter 3.2 zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3A, Abschnitt 3.3) die Angaben von Eisai wie folgt:</p> <p>„Der pU betrachtet zwar alle vom G-BA genannten Wirkstoffe. Er vernachlässigt aber die in einigen Fach- und Gebrauchsinformationen erwähnten Wechselwirkungen zwischen den Antiepileptika, den Zulassungsstatus bestimmter Arzneimittel nur als Mono- oder Zusatztherapie sowie Unterschiede zwischen der Initial- und Erhaltungsdosis. Da die Titrationsphase somit nicht berücksichtigt wird, legt der pU in diesem Dossier keine Daten zu den Kosten im ersten Jahr der Behandlung vor.“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Der G-BA hat in seinen Beschlüssen zu Perampanel (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013b) und Retigabin (Gemeinsamer Bundesausschuss 2014) auf die Darstellung der Titrationsphase im Abschnitt „Therapiekosten“ verzichtet, da diese jeweils individuell in Abhän-</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>gigkeit vom Ansprechen des Patienten erfolgt.</p> <p>Mit derselben Begründung ist auch auf Darstellungen zu den in einigen Fach- und Gebrauchsinformationen erwähnten Wechselwirkungen zwischen den Antiepileptika zu verzichten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Eine Berücksichtigung der Wechselwirkungen ist ebenso verzichtbar wie eine Angabe der Kosten der Titrationsphase. In diesem Zusammenhang ist der in Tabelle 6 des IQWiG Berichtes in den Spalten „Jahrestherapiekosten pro Patient in €“ sowie „Kommentar“ wiederholt getroffene Bemerkungen: „Keine Angaben des pU im Dossier“ sowie „Es kann hierzu keine Bewertung durchgeführt werden“ ohne Konsequenz.</p> <p>Die Darstellung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient basierend auf den Angaben des GKV-Arzneimittelindex des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO) zu den defined daily doses (DDD) für Deutschland ist sinnvoll und nachvollziehbar.</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
Seite: 28 Zeile: 2-6	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG kommentiert unter „ 3.2.3 Kosten“ die Angaben von Eisai wie folgt:</p> <p>„Für Perampanel gibt der pU an, den letzten Preis- und Produktstand in der Lauer-Taxe zum 15.06.2013 vor Außer-Vertriebnahme zu wählen, berücksichtigt aber noch die geringfügige Erhöhung des Apothekenabgabepreises zum 01.08.2013 um 19 Cent. Unabhängig davon bleiben die vom pU für Perampanel angegebenen Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte unklar, da sich statt 947,33 € vielmehr 874,83 € zum Stand vom 15.06.2013 ergeben (in ähnlicher Höhe liegt der Preis auch für den Stand vom 01.08.2013).“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Für das zu bewertende Arzneimittel Perampanel wird entsprechend des letzten Preis- und Produktstandes (15.06.2013) vor der Außer-vertriebsetzung die größte Packung (98 Filmtabletten) in der Wirkstärke 8mg gewählt (PZN 09891733, Lauer-Fischer 2013 Stand 15.</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Juni 2013).</p> <p>Um die Vergleichbarkeit mit den Apothekenabgabepreisen (AAP) der zweckmäßigen Vergleichstherapien zu wahren, erfolgte eine Neuberechnung des AAP für die 8mg/98 Tabl. Packung unter Berücksichtigung der Notdienstpauschale in Höhe von 16 ct (incl. MWSt. 19 ct) gemäß Apothekennotdienst-Sicherstellungsgesetz vom 1. August 2014. Damit erklärt sich der Anstieg um 19 ct des AAP von 1002,02 Euro (Lauer-Fischer Stand 15. 06.2013) auf 1002,21 Euro in der Tabelle 3.6. des Moduls 3A. Diese Herangehensweise wurde auf Seite 52 des Moduls 3A dargestellt: „[...]Die Berechnung des Apothekenabgabepreises erfolgt anhand des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers vom 15. Juni 2013 sowie unter Berücksichtigung der aktuellen Preisstufen nach §1-3 AmPreisV. [...]“.</p> <p>Zur Berechnung der tatsächlich entstehenden Krankenkassen Kosten wurde für Perampanel der errechnete AAP in der Höhe von 1002,21 Euro angenommen. Die Berechnung des Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>genannten Rabatte) erfolgt im Vergleich zur Berechnung des IQWiG nicht anhand dem Stand vom 1. August 2013, sondern dem Stand vom 1. April 2014 mit einem Herstellerabschlag von 7% gemäß des 14. SGB V-Änderungsgesetz vom 1. April 2014 anstelle der 16% im Jahr 2013 auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers. In der Berechnung von Eisai wurde der Pflichtrabatt der Apotheken in Höhe von 1,80 Euro (15. Juni 2013: 1,75 Euro) bislang versehentlich nicht berücksichtigt. Unter Berücksichtigung des Pflichtrabattes der Apotheken ergeben sich Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Höhe von 945,53 Euro. Unter Berücksichtigung des Apothekenrabatts ergeben sich Jahrestherapiekosten entsprechend Tabelle 3-10 von 90.399.904,20 Euro (71.164.833,04 Euro – 107.712.172,57 Euro). Bei den Versorgungsanteilen entsprechend Tabelle 3-K ergeben sich Jahrestherapiekosten von 6.828.415,05 Euro in Szenario 1 und 7.511.608,71 Euro in Szenario 2.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die hier gemachten Angaben zur Berechnung und Darstellung der Kosten von Perampanel sind als vollständig begründet und verständ-</p>	<p>Zu Perampanel wurde ein Erstattungsbetrag von der gemeinsamen Schiedsstelle nach § 130b Absatz 5 SGB V gemäß § 130b Absatz 4 SGB V festgesetzt. Gemäß § 23 Absatz 1 der Geschäftsordnung der gemeinsamen Schiedsstelle nach § 130b Absatz 5 SGB V kön-</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</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>lich nachvollziehbar anzuerkennen. Entsprechend werden die oben genannten Angaben für die Tabellen 3-10 und 3-K für die Beschlussfassung des G-BA übernommen.</p>	<p>nen die Entscheidungen nach § 130b Absatz 4, 7 und 9 in der Geschäftsstelle der Schiedsstelle eingesehen werden. Eine Angabe der konkreten Kosten unterbleibt entsprechend.</p>
<p>Seite: 32 Zeile: 6 ff.</p>	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG gibt unter „5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“ in Tabelle 5 „Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation“ seines Berichtes zwar in der Spalte „Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation“ ebenso wie Eisai in Modul 3A, Tabelle 3-1 25.670 (95 %-KI: 20.208; 30.586) Patienten an, schreibt dann aber in der Kommentarspalte:</p> <p>„Auf Basis der verfügbaren Daten des Dossiers und der angeführten Bedenken ist davon auszugehen, dass die GKV-Zielpopulation derzeit bei zwischen 70 600 und 106 854^c Patienten im Indikationsgebiet liegt.“</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Stellungnahme:</p> <p>Wie oben bereits ausgeführt, erkennt das IQWiG die von Eisai gemachten Angaben zu den Patienten im Indikationsgebiet als insgesamt verständlich und leicht nachvollziehbar dargestellt an. Die Kritik an dem vom IQWiG als 5a benannten Berechnungsschritt wurde oben entkräftet und daraufhin vorgeschlagen, die Angaben zur Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation sowie die Berechnungsschritte in Modul 3A, Tabelle 3-B (Anzahl der Patienten im Indikationsgebiet in Deutschland) und 3-C (Anzahl der Patienten in der Subpopulation mit Zusatznutzen in Deutschland) als leicht verständlich und plausibel nachvollziehbar anzuerkennen. Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Angaben in Tabelle 3-1 des Moduls 3A werden für die Beschlussfassung des G-BA übernommen.</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.</p> <p>Der G-BA legt die vom IQWiG in der Dossierbewertung angegebenen Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde.</p> <p>Die Ermittlung von Patientenzahlen erfolgte auf Grundlage von Publikationen zur Prävalenz der Epilepsie in Deutschland¹⁰ und dem Anteil von Patienten mit fokalen Anfällen, welcher aus den Angaben internationaler Publikationen ermittelt wurde.</p> <p>Der Anteil der unter einer initialen Antiepileptika-Therapie nicht anfallsfreien Patienten beträgt nach aktuellen Literaturangaben¹¹ ca. 50 Prozent.</p> <p>Aufgrund der genannten Evidenz werden für die GKV-Zielpopulation zwischen ca. 70.600 bis 106.800 Patienten ermittelt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Alexopoulos A. V. 2013 *Pharmacoresistant epilepsy: Definition and explanation*. *Epileptology* 1 (1), S.38–42.
2. Brigo F., Ausserer H., Tezzon F. und Nardone R. 2013 *When one plus one makes three: the quest for rational antiepileptic polytherapy with supraadditive anticonvulsant efficacy*. *Epilepsy & behavior : E&B* 27 (3), S.439–442.
3. Brodie M. J., Barry, S J E, Bamagous G. A., Norrie J. D. und Kwan P. 2012 *Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy*. *Neurology* 78 (20), S.1548–1554.
4. Brodie M. J., Covanis A., Gil-Nagel A. et al. 2011 *Antiepileptic drug therapy: does mechanism of action matter?* *Epilepsy & behavior : E&B* 21 (4), S.331–341.
5. Brodie M. J. und Sills G. J. 2011 *Combining antiepileptic drugs - rational polytherapy?* *Seizure : the journal of the British Epilepsy Association* 20 (5), S.369–375.
6. Bundesministerium für Gesundheit 2012a *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) Telaprevir*. Bundesministerium für Gesundheit. Zugriff am: 01.09.2014, https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1469/2012-03-29_AM-RL-XII_Telaprevir_BAnz.pdf.
7. Bundesministerium für Gesundheit 2012b *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) Boceprevir: BAnz. Nr. 52 (S.1269)*. Bundesministerium für Gesundheit. Zugriff am: 01.09.2014, https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1454/2012-03-01_AM-RL-XII_Boceprevir_BAnz.pdf.
8. Callaghan B. C., Anand K., Hesdorffer D., Hauser W. A. und French J. A. 2007 *Likelihood of seizure remission in an adult population with refractory epilepsy*. *Annals of neurology* 62 (4), S.382–389.
9. Coyle H., Clough P., Cooper P. und Mohanraj R. 2014 *Clinical experience with perampanel in a regional epilepsy clinic. Poster presented at the 11th European Congress on Epileptology, Stockholm, Sweden, 29.06.-03.07.2014. (Data on file)*.

10. Czuczwar S. J. und Borowicz K. K. 2002 *Polytherapy in epilepsy: the experimental evidence*. *Epilepsy research* 52 (1), S.15–23.
11. Deutsche Gesellschaft für Epileptologie 2013a *Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) für die Nutzenbewertung und den praktischen Einsatz neu zugelassener Antiepileptika (AED)*. Zugriff am: 02.09.2014, http://www.dgfe.info/cweb2/cgi-bin-noauth/cache/VAL_BLOB/5037/5037/1354/Empfehlung%20Nutzenbewertung%20neue%20Antiepileptika%20DGfE%2025052013.pdf.
12. Deutsche Gesellschaft für Epileptologie 2013b *Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) zur medikamentösen Behandlung fokaler Epilepsien im Erwachsenenalter, ergänzend zu den Leitlinien ‚Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter‘ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) von 2012*. Zugriff am: 02.09.2014, http://www.izepilepsie.de/cweb2/cgi-bin-noauth/cache/VAL_BLOB/5038/5038/1355/Therapieempfehlungen%20Fokale%20Epilepsien%20DGfE%20250513-2.pdf.
13. Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012 *Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. Kapitel: Anfälle und Bewusstseinsstörungen*. Zugriff am: 02.09.2014, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-0411_S1_Erster_epileptischer_Anfall_und_Epilepsien_im_Erwachsenenalter_2013-08_1.pdf.
14. Eisai GmbH 2014a *Anhang 1: Veröffentlichte, retrospektive Daten zur Behandlung mit Perampanel aus der klinischen Praxis mit Erwähnung von Erkrankungsdauern und/oder Anzahl der Vortherapien. (Data on file)*.
15. Eisai GmbH 2014b *Anhang 2: Kommentar zu Seite 9 des IQWiG-Berichtes. (Data on file)*.
16. Eisai GmbH 2014c *Zusatzanalyse antiepileptische Basismedikation Perampanel - Safety Population der Subpopulation. Eisai Protocol: Perampanel Integrated Summary of Efficacy. (Data on file)*.
17. European Medicines Agency 2010 *Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders*. Zugriff am: 02.09.2014, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070043.pdf.
18. Flynn C. und Delanty N. 2014 *Seizure Response To Perampanel In A Medically Refractory Group Of Epilepsy Patients. Poster presented at the 11th European Congress on Epileptology, Stockholm, Sweden, 29.06.-03.07.2014. (Data on file)*.
19. French J. A. und Faught E. 2009 *Rational polytherapy*. *Epilepsia* 50 Suppl 8, S.63–68.

20. Gaul C., Schmidt T., Helm J., Hoyer H. und Haerting J. 2006 *Motivation und Barrieren für die Teilnahme an klinischen Studien*. Medizinische Klinik 101 (11), S.873-879.
21. Geithner J., Frenck W. und Holtkamp M. 2013a *Effectiveness and side effects of perampanel: a first utilization study*. Abstract zum Poster p210 auf dem 30. International Epilepsy Congress der International League Against Epilepsy (ILAE), Montreal, Kanada, 23.-27.06.2013 publiziert in *Epilepsia*, 54(Suppl. 3):30–340, 2013. (Data on file).
22. Geithner J., Frenck W. und Holtkamp M. 2013b *Wirksamkeit und Verträglichkeit von Perampanel – eine erste Anwendungsbeobachtung*. Poster auf der 8. Gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Epileptologie und der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie, Interlaken, Schweiz, 8.-11.05.2013. (Data on file).
23. Geldard J., Maguire M., Wright E. und Goulding P. 2014 *A Service Evaluation of Perampanel*. Poster presented at the 11th European Congress on Epileptology, Stockholm, Sweden, 29.06.-03.07.2014. (Data on file).
24. Gemeinsamer Bundesausschuss 2012 *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 - Belimumab*. G-BA. Zugriff am: 01.09.2014, https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1543/2012-08-02_AM-RL-XII_Belimumab_BAnz.pdf.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss 2013a *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 – Pertuzumab*. G-BA. Zugriff am: 01.09.2014, https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1828/2013-10-01_AM-RL-XII_Pertuzumab_BAnz.pdf.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss 2013b *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Perampanel*. G-BA. Zugriff am: 01.09.2014, https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2214/2013-03-07_AM-RL-XII_Perampanel_TrG.pdf.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss 2013c *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 Perampanel*. G-BA. Zugriff am: 01.09.2014, https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2344/2013-03-07_AM-RL-XII_Perampanel_ZD.pdf.

28. Gemeinsamer Bundesausschuss 2014 *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Retigabin*. G-BA. Zugriff am: 02.09.2014, https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2870/2014-07-03_AM-RL-XII_Retigabin_2014-01-15-D-098_TrG.pdf.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2012 *Perampanel – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. IQWiG. Zugriff am: 01.09.2014, https://www.iqwig.de/download/A12-12_Perampanel_Nutzenbewertung-§35a-SGB-V.pdf.
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2014 *Perampanel – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. IQWiG. Zugriff am: 02.09.2014, https://www.g-ba.de/downloads/92-975-516/2014-08-13_A14-16_Perampanel_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
31. Juhl S. und Rubboli G. 2014 *Perampanel as add-on treatment in patients with drug-resistant focal epilepsy: The clinical experience of the Danish Epilepsy Center. Poster presented at the 11th European Congress on Epileptology, Stockholm, Sweden, 29.06.-03.07.2014. (Data on file)*.
32. Kelly K., Stephen L., Parker P. und Brodie M. J. 2014 *Adjunctive perampanel in drug resistant focal-onset seizures. Poster presented at the 11th European Congress on Epileptology, Stockholm, Sweden, 29.06.-03.07.2014. (Data on file)*.
33. Keogh S., Greenhill L., O'Donnell M., McCorry D. und Bagary M. 2014 *The efficacy and tolerability of perampanel (Fycompa) in everyday clinical practice using a retrospective multicentre audit. Poster presented at the 11th European Congress on Epileptology, Stockholm, Sweden, 29.06.-03.07.2014. (Data on file)*.
34. Krauss G. L., Perucca E., Ben-Menachem E. et al. 2013 *Perampanel, a selective, noncompetitive alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor antagonist, as adjunctive therapy for refractory partial-onset seizures: interim results from phase III, extension study 307*. *Epilepsia* 54 (1), S.126–134.
35. Krauss G. L., Perucca E., Ben-Menachem E. et al. 2014 *Long-term safety of perampanel and seizure outcomes in refractory partial-onset seizures and secondarily generalized seizures: Results from phase III extension study 307*. *Epilepsia* 55 (7), S.1058–1068.
36. Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A. T. et al. 2010 *Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies*. *Epilepsia* 51 (6), S.1069–1077.

37. Kwan P. und Brodie M. J. 2006 *Combination therapy in epilepsy: when and what to use*. *Drugs* 66 (14), S.1817–1829.
38. Lawthom C., Powell R., Hillman E., John K., Talbert A. und Hamandi K. 2014 *Perampanel in South Wales: A Multi-centre Clinical Evaluation*. *Poster presented at the 11th European Congress on Epileptology, Stockholm, Sweden, 29.06.-03.07.2014. (Data on file)*.
39. Luciano A. L. und Shorvon S. D. 2007 *Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy*. *Annals of neurology* 62 (4), S.375–381.
40. Manidakis I., Cock H., Loszardi D. et al. 2014 *Perampanel (PRP) in the treatment of epilepsy; A multicentre evaluation*. *Poster presented at the 11th European Congress on Epileptology, Stockholm, Sweden, 29.06.-03.07.2014. (Data on file)*.
41. Parrett M. und McLean B. 2014 *A service evaluation of Perampanel in Cornwall, UK*. *Poster presented at the 11th European Congress on Epileptology, Stockholm, Sweden, 29.06.-03.07.2014. (Data on file)*.
42. Schiller Y. und Najjar Y. 2008 *Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history*. *Neurology* 70 (1), S.54–65.
43. Schmid G. und Huber B. 2014 *Limited benefit of Perampanel in institutionalized cognitively impaired patients with highly therapy-resistant epilepsy*. *Poster presented at the 11th European Congress on Epileptology, Stockholm, Sweden, 29.06.-03.07.2014. (Data on file)*.
44. Schulze-Bonhage A. 2013 *Early Experience With Add-on Treatment Of Patients With Focal Epilepsy With Perampanel*. *Poster presented at the 67th Annual Meeting of the American Epilepsy Society, Washington D.C., USA, 06.-10.12.2013. (Data on file)*.
45. Sieradzan K. A. und Hodgson H. 2014 *Efficacy and tolerability of Perampanel in patients with refractory partial epilepsy in a tertiary epilepsy centre*. *Poster presented at the 11th European Congress on Epileptology, Stockholm, Sweden, 29.06.-03.07.2014. (Data on file)*.
46. St Louis, E. K. 2009 *Truly "rational" polytherapy: maximizing efficacy and minimizing drug interactions, drug load, and adverse effects*. *Current neuropharmacology* 7 (2), S.96–105.
47. Steinhoff B. J., Hamer H., Trinkka E. et al. 2014 *A multicenter survey of clinical experiences with perampanel in real life in Germany and Austria*. *Epilepsy research* 108 (5), S.986–988.

5.2 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie

Datum	04.09.2014
Stellungnahme zu	Perampanel/Fycompa
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Epilepsien sind Erkrankungen mit erheblichen Folgen für die Patienten. Neben Führerschein- und Arbeitsplatzverlust haben sie häufig auch soziale Ausgrenzung zur Folge. Der Umgang mit Epilepsiepatienten macht deshalb eine besondere Sensibilität erforderlich. Epilepsien sind eine heterogene Gruppe sehr unterschiedlicher Erkrankungen. Sie unterscheiden sich in ihren Ursachen (Ätiologie), in ihrem Verlauf und in der Therapie gravierend voneinander.</p> <p>Das wichtigste Ziel jeder Epilepsitherapie ist Anfallsfreiheit. Doch bereits die deutliche Reduktion von Anfällen kann individuell als großer Therapieerfolg gesehen werden. Für die Behandlung von Patienten mit pharmakoresistenten Epilepsien sind dringend neue Medikamente erforderlich. Als pharmakoresistent werden Epilepsien bezeichnet, die auf mehr als zwei Antikonvulsiva nicht angesprochen haben (Kwan et al. 2010). Davon sind ca. 30% aller Epilepsiepatienten, also ca. 200.000 Patienten in Deutschland betroffen.</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 wird auch durch eine Befragung deutscher Epilepsiezentren in Hinblick auf die bisherigen klinischen Erfahrungen mit Perampanel unterstrichen (Steinhoff et al. 2014).</p> <p>Daher begrüßen die DGfE und die DGN die Neufassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, wie jetzt vom G-BA festgelegt. Sie re-</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>flektiert die individuelle Therapie, die bei refraktärer Epilepsie in praxi notwendig ist.</p> <p>Die DGfE und die DGN sind jedoch für den Bereich der medikamentösen Epilepsitherapie weiterhin der Meinung, dass eben aufgrund dieses individuell sehr unterschiedlichen Ansprechens auf eine bestimmte Therapie, der Zusatznutzen eines Antiepileptikums – wie auch der von Perampanel – nicht über einen direkten oder indirekten head-to-head Gruppenvergleich zwischen Antiepileptika definiert werden kann. Aus unserer Sicht sollte deshalb ein Kompromiss zwischen dem formalen Vorgehen des G-BA und den Ansichten der Fachvertreter von DGfE und DGN angestrebt werden, wie man den Zusatznutzen von neuen Antiepileptika bewerten sollte, damit diese Substanzen deutschen Patienten nicht vorenthalten werden. Die DGfE hat dazu Vorschläge unterbreitet, die im Folgenden nochmals dargelegt sind.</p> <p>Als Konsequenz der individualisierten Epilepsitherapie wurden am 25.04.2013 „Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE; www.dgfe.org) für die Nutzenbewertung und den praktischen Einsatz neu zugelassener Antiepileptika (AED)“ veröffentlicht. Die DGfE schlägt vor, für die Bewertung neu zugelassener AED durch das IQWiG und den G-BA einen Zusatznutzen als belegt zu betrachten, wenn die Wirksamkeit an einer bislang pharmakoresistenten Gruppe von Patienten in adäquaten Studien nachgewiesen wurde (d.h. als das klinisch relevante und statistisch signifikante Ansprechen nach den Zulassungskriterien von >50% Anfallsreduktion). Dabei sollte es keine Rolle spielen, welche AED zuvor eingesetzt wurden, weil die Pharmakoresistenz unabhängig von den zuvor gegebenen AED besteht (Kwan et al. 2010).</p> <p>Nur eine kleine Gruppe von respondierenden Patienten wird dauerhaft auf ein neues AED eingestellt bleiben. Wird von einer Prävalenz</p>	<p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen erfolgt der Nachweis eines Zusatznutzens indikationsspezifisch <u>im Vergleich</u> zu der nach Kapitel 5. § 6 der VerO des G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV).</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Epilepsie in Europa von 5,3/1000 ausgegangen (Gustavsson et al. 2011) und einer Rate an pharmakoresistenter Epilepsie von 30%, steht zu erwarten, dass ein neu eingeführtes AED mit einer geschätzten Erfolgsrate von 5% - 10% zunächst lediglich für unter 20.000 Personen eine dauerhafte Therapieform darstellen wird. Arbeiten aus der Versorgungsforschung bestätigen eine sehr langsam wachsende Akzeptanz von neuen AED in Deutschland (Hamer et al. 2012).</p> <p>Ein weiterer, aus unserer Sicht essentieller Gesichtspunkt ist, dass durch die Politik des G-BA auf dem Gebiet der Antikonvulsiva vordergründig zwar zunächst Medikamentenkosten gespart werden, sich dies jedoch langfristig nicht auszahlt. Für Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, denen innovative Medikamente mit der Chance auf Anfallsreduktion oder Anfallsfreiheit bei unzureichender, komplizierter Verfügbarkeit in Deutschland vorenthalten werden, werden im Gegenteil höhere Folgekosten entstehen (wie durch weitere Krankenhausaufenthalte, Führerschein- und Arbeitsplatzverluste).</p> <p>Darüber hinaus schlägt die DGfE vor, dass die Ersttherapie mit neu zugelassenen AED zunächst nur durch Experten in Epilepsiezentren oder Inhaber des DGfE-Zertifikats Epileptologie erfolgen sollte und dass einige Jahre nach Verfügbarkeit eines neuen AED der G-BA und die DGfE gemeinsam neu bewerten, ob die bisherigen Bewertungen der Substanz geändert werden müssen. Der G-BA ist bedauerlicherweise bisher nicht auf die Angebote der DGfE zu einer konstruktiven Zusammenarbeit zum Wohl der Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie eingegangen.</p> <p>Bzgl. weiterer spezifischer Anmerkungen verweisen wir auf frühere Stellungnahmen der DGfE aus den letzten beiden Jahren (www.dgfe.org; Ordner Mitteilungen).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- 1) Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, Allgulander C, Alonso J, Beghi E, Dodel R, Ekman M, Faravelli C, Fratiglioni L, Gannon B, Jones DH, Jennum P, Jordanova A, Jonsson L, Karampampa K, Knapp M, Kobelt G, Kurth T, Lieb R, Linde M, Ljungcrantz C, Maercker A, Melin B, Moscarelli M, Musayev A, Norwood F, Preisig M, Pugliatti M, Rehm J, Salvador-Carulla L, Schlehofer B, Simon R, Steinhausen HC, Stovner LJ, Vallat JM, den Bergh PV, van OJ, Vos P, Xu W, Wittchen HU, Jonsson B, Olesen J. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21: 718-779.
- 2) Hamer HM, Dodel R, Strzelczyk A, Balzer-Geldsetzer M, Reese JP, Schoffski O, Graf W, Schwab S, Knake S, Oertel WH, Rosenow F, Kostev K. Prevalence, utilization, and costs of antiepileptic drugs for epilepsy in Germany - a nationwide population-based study in children and adults. *J Neurol* 2012; 259: 2376-2384.
- 3) Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010; 51: 1069-1077.
- 4) Steinhoff BJ, Hamer H, Trinkka E, Schulze-Bonhage A, Bien C, Mayer T, Baumgartner C, Lerche H, Noachtar S. A multicenter survey of clinical experiences with perampanel in real life in Germany and Austria. *Epilepsy Res*. 2014;108(5):986-988

5.3 Stellungnahme der UCB Pharma GmbH

Datum	04.09.2014
Stellungnahme zu	Perampanel/Fycompa®
Stellungnahme von	UCB Pharma GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 40789 Monheim

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die UCB Pharma GmbH vertreibt in Deutschland die Arzneimittel Vimpat® (Wirkstoff Lacosamid) sowie Keppra® und Levetiracetam UCB® (Wirkstoff Levetiracetam) auf Grundlage von Zulassungen, die für die UCB Pharma SA bzw. für die UCB Pharma GmbH erteilt wurden.</p> <p>Vimpat® ist zur Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen und jugendlichen (16-18 Jahren) Epilepsiepatienten zugelassen.</p> <p>Keppra® und Levetiracetam UCB® sind zur Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie indiziert.</p> <p>Keppra® und Levetiracetam UCB® sind ebenfalls indiziert zur Zusatzbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none">• partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat mit Epilepsie.• myoklonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Juveniler Myoklonischer Epilepsie.• primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Idiopathi-	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>scher Generalisierter Epilepsie.</p> <p>In der Beurteilung vom 15. August 2014 zum Dossier der erneuten Nutzenbewertung von Perampanel (Fycompa®) 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 Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT) vorgelegt wurden (Dossierbewertung A14-16).</p>	
<p>Anmerkungen:</p> <p>1. Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Perampanel wird eingesetzt als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren. Für dieses Anwendungsgebiet hat der Gemeinsame Bundesausschuss eine „individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz/Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe festgelegt: Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Pregabalin, Topiramat, Valproinsäure oder Zonisamid. Dabei sind die jeweiligen Zulassungen der oben genannten Wirkstoffe zu beachten.“</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Zweckmäßigkeit der Vergleichstherapien wurde durch die Änderungen im § 6 Absatz 1 Satz 2 der Arzneimittel- Nutzenbewertungsverordnung vom 13. August 2013 und der damit einhergehenden Aufhebung des Wirtschaftlichkeits-kriteriums gesetzlich neu geregelt. Der G-BA hat in dem vorliegenden Verfahren dieser Gesetzeslage offensichtlich Rechnung getragen. Die UCB Pharma GmbH begrüßt ausdrücklich das breitere Spektrum potenzieller zweckmäßiger Vergleichstherapien.</p> <p>2. Versorgungsrealität</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 u. E. den Einsatz derzeit noch patent-geschützter Antiepileptika ohnehin erst im späteren Therapieverlauf. Dies trifft insbesondere zu, wenn diese Präparate (noch) nicht über die Zulassung zur Monotherapie verfügen. Für die schwer erkrankten, therapieresistenten Epilepsiepatienten stehen erst mit der Einführung neuer, innovativer Antiepileptika weitere Therapieoptionen zur Verfügung, die einen Therapieerfolg (Reduktion der Anfallsfrequenz bis hin zur Anfallsfreiheit über mehrere Jahre) bedingen können. Die Aberkennung eines Zusatznutzens dieser Präparate aus methodischen Gründen ist für die betroffenen Patienten sicherlich schwer nachvollziehbar.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.4 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.09.2014
Stellungnahme zu	Perampanel (Fycompa®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Markus Frick</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einführung</p> <p>Perampanel (Fycompa®) von Eisai GmbH wird als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren angewendet. Der Gemeinsame Bundesausschuss hatte dem Antrag des pharmazeutischen Unternehmers auf eine erneute Nutzenbewertung stattgegeben. Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurde eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie mit einem der folgenden Wirkstoffe festgelegt (soweit medizinisch indiziert und keine Pharmakoresistenz/ Unverträglichkeit oder Kontraindikationen bekannt sind): Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Pregabalin, Topiramat, Valproinsäure oder Zonisamid. Die Therapie soll nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen erfolgen.</p> <p>Erneut wurde vom IQWiG für Perampanel kein Zusatznutzen gesehen. Es sah in keiner der für die Nutzenbewertung eingereichten Studien eine Umsetzung der vom G-BA festgelegten zVT. Die Patienten in den Vergleichsgruppen der Studien erhielten ausschließlich Placebo zu ihrer bestehenden antiepileptischen Basistherapie.</p> <p>Dabei bestand für diese Patienten laut IQWiG keine Möglichkeit zur Anpassung oder Veränderung ihrer antiepileptischen Thera-</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>pie. Es seien nach Auffassung des IQWiG keine Hinweise vorhanden, dass die eingeschlossenen Patienten nicht mehr für eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie infrage gekommen waren.</p> <p>Erneut wurde vom IQWiG kein Zusatznutzen festgestellt, weil seiner Ansicht nach die Komparator-Wirkstoffe nicht so wie vom G-BA vorgesehen eingesetzt wurden. Der Hersteller hatte sich jedoch der zVT-Setzung des G-BA angeschlossen und diese dadurch umgesetzt, dass er Daten für eine Teilpopulation der Zulassungspopulation – Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien – präsentierte. Bei diesen Patienten sind vom G-BA benannte Komparator-Wirkstoffe bereits als Bestandteil einer patientenindividuellen Basistherapie zu verstehen.</p> <p>Es zeigt sich auch abermals, dass die Versorgungsrelevanz und der Patientennutzen neuer Alternativen zur Behandlung der Epilepsie nicht hinreichend berücksichtigt werden.</p>	
<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie lautet wie folgt:</p> <p>„Eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz / Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe: Eslicarbazepin oder Gabapentin oder Lacosamid oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin oder Topiramat oder Valproinsäure oder Zonisa-</p>	<p>In den Studien nahmen die Patienten in den Interventionsgruppen Perampanel in verschiedenen Dosierungen als Zusatztherapie zu ihrer bestehenden Basistherapie aus mindestens ein bis maximal drei verschiedenen Antiepileptika ein. Die Patienten in den Vergleichsgruppen erhielten Placebo zusätzlich zu ihrer bestehenden Basistherapie. Während der Studiendauer bestand für Patienten, die trotz ihrer aktuellen Basistherapie weiterhin epileptische Anfälle erlitten, keine Möglichkeit zur Anpassung oder Veränderung ihrer antiepileptischen Therapie. Andere Antiepileptika durften lediglich als Notfallmedikation bei schweren und unkontrollierbaren Anfällen gegeben werden.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unter-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mid.</p> <p>Die Therapie soll nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen erfolgen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.“</p> <p>Dem Grundsatz einer individuellen antiepileptischen Zusatztherapie nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen kann grundsätzlich gefolgt werden.</p> <p>Dennoch ist es bedauerlich, dass in der Nutzenbewertung der Argumentation des Herstellers zur Therapiesituation (z.B. zahlreiche Vortherapien, lange Krankheitsdauer von mehreren Jahren) nicht gefolgt wurde. So schließt das IQWiG die Möglichkeit grundsätzlich aus, dass es eine Subpopulation an Patienten in den Zulassungsstudien gegeben hat, die faktisch als austherapiert eingestuft werden können und somit nicht für eine alternative Add-on-Therapie oder eine weitere Ergänzung der bereits bestehenden Kombitherapie (u.a. mit mehreren Wirkstoffen) in Frage kommen. Vielmehr ist nach Auffassung des Instituts „davon auszugehen, dass auch bei diesen Patienten die Auswahl einer geeigneten Zusatztherapie aus den 10 möglichen Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich wäre.“, da „noch nicht alle medikamentösen Möglichkeiten einer Zusatztherapie ausgeschöpft waren.“ Nach dieser Argumentationslogik müssten somit</p>	<p>nehmer aus den drei placebokontrollierten Studien jeweils die Teilpopulationen selektiert, in denen mindestens einer der vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie benannten Wirkstoffe bereits Bestandteil der bestehenden Basistherapie war und deren Epilepsiediagnose mehr als fünf Jahre (> 60 Monate) zurücklag. Diese Subpopulation wird vom pharmazeutischen Unternehmer definiert als Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien. Der pharmazeutische Unternehmer postuliert, dass in dieser Patientenpopulation eine weitere Therapieoptimierung durch eine Zusatztherapie nicht möglich sei und dass für diese Patienten die vorhandenen medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten weitgehend ausgeschöpft seien.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer sieht die zweckmäßige Vergleichstherapie durch die Beschränkung des Nachweises des Zusatznutzens auf diese von ihm als pharmakoresistent definierte Teilpopulation der Zulassungspopulation in Verbindung mit einer patientenindividuell optimierten, einen Wirkstoff der zweckmäßigen Vergleichstherapie enthaltenden Basistherapie als adäquat umgesetzt an.</p> <p>Dieser Abweichung des pharmazeutischen Unternehmers von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nicht gefolgt. Es ist zum einen nicht nachvollziehbar und nicht durch Daten belegt, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewählte Subpopulation pharmakoresistent ist und bei ihr keine Optimierung der Therapie mehr möglich ist. Die Pharmakoresistenz hätte zum Beispiel durch die Kriterien der Internationalen Liga gegen Epilepsie (International League Against Epilepsy, ILAE) zur Pharmakoresistenz angemessen dokumentiert werden können⁶. Des Weiteren ist nicht nachvollziehbar, dass die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA keine patientenindividuelle Therapieoptimierung ermöglicht.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>jegliche theoretisch verfügbaren Add-on-Therapien und kombinatorisch möglichen Mehrfachkombinationen ausgeschöpft sein, bevor eine patientenindividuelle Auswahl einer geeigneten Zusatztherapie nicht mehr erfolgen kann.</p> <p>Vor diesem Hintergrund sollte nach Auffassung des vfa eine solche Versorgungssituation akzeptiert werden, bei der Patientengruppen mit mehrjährigen Krankheitsdauer, zahlreichen Therapieversuchen und einer nicht erreichten Anfallsfreiheit faktisch als bereits individuell und nach Wahl des Arztes antiepileptisch aus-therapiert eingestuft werden. Als Konsequenz wäre eine Kontrollgruppe, die bereits eine „individuelle antiepileptische Zusatztherapie“+Placebo erhält, im Nutzenbewertungsverfahren als eine adäquat umgesetzte zweckmäßige Vergleichstherapie einzustufen.</p> <p>Ungeachtet der oberen Argumentation ist nach Auffassung des vfa vor dem Hintergrund der Versorgungsrealität sowie seitens des G-BA genannten Anmerkung zur individuellen Therapieentscheidung bei der Festlegung der Vergleichstherapie zu beachten, dass im hier vorliegenden Fall nicht alle vom G-BA genannten Wirkstoffkombinationen gleichermaßen zweckmäßige Therapiealternativen darstellen. Diese stehen zumeist nicht in einem Alternativverhältnis zueinander und sind somit nicht gleichermaßen zweckmäßig und geeignet. Die genannten Therapieoptionen der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen je nach individueller Situation und in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapien in einem Ergänzungsverhältnis zueinander.</p>	<p>Eine individuelle Optimierung der medikamentösen Behandlung bei Patienten mit Epilepsie, die trotz antiepileptischer Therapie nicht anfallsfrei sind, ist sowohl sinnvoll als auch möglich^{7,8}. Dies kann zum Beispiel durch einen Wechsel auf eine andere antiepileptische Therapie bzw. die Zugabe eines weiteren Antiepileptikums zur bestehenden Therapie geschehen. Zwar sinkt laut Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) bei Versagen der Ersttherapie die Erfolgchance, anfallsfrei zu werden. Es wird jedoch nicht empfohlen, auf Optimierungen der Therapie zu verzichten. Vielmehr wird beschrieben, dass auch pharmakoresistente Patienten durch den Einsatz weiterer Wirkstoffe Anfallsfreiheit erreichen können⁸.</p> <p>⁶ Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. <i>Epilepsia</i> 2010; 51(6): 1069-1077.</p> <p>⁷ Steinhoff BJ. Pharmakotherapie der Epilepsie. <i>Klin Neurophysiol</i> 2012; 43(02):131-137</p> <p>⁸ Elger CE. Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter; Entwicklungsstufe: S1 [online]. 09.2012 [Zugriff: 07.10.2014]. URL: http://www.dgn.org/leitlinien-online-2012/inhalte-nach-kapitel/2302-II-1-2012-erster-epileptischer-anfall-und-epilepsien-im-erwachsenenalter.html</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anzumerken ist auch, dass unter den aufgezählten Wirkstoffen auch Valproinsäure enthalten ist. Dieser Wirkstoff ist neben Tiagabin und Vigabatrin auch Bestandteil der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie für Retigabin gewesen, da hierfür eine Zulassung zur Kombinationsbehandlung vorliegt, falls die zugelassenen Anfallsformen auf eine übliche antiepileptische Behandlung nicht ansprechen.</p> <p>Eine Heranziehung des Wirkstoffes Valproinsäure als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Ausschluss der Wirkstoffe Tiagabin und Vigabatrin erscheint nach Auffassung des vfa nicht verfahrenskonsistent, da entweder alle drei Wirkstoffe zur Bandbreite der als zVT genannten Wirkstoffe gehören sollten oder anderenfalls die Valproinsäure nicht als Bestandteil der zVT bei Retigabin geführt werden dürfte (wie bereits in früherer Stellungnahme des vfa zum Retigabin-Verfahren vorgebracht wurde).</p>	<p>Unter Beachtung der Zulassung für das Anwendungsgebiet Zusatz- bzw. Kombinationsbehandlung von epileptischen bzw. fokalen bzw. partiellen Anfällen (mit oder ohne Generalisierung) stehen hierfür die Wirkstoffe Clobazam, Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid Lamotrigin, Levetiracetam Oxcarbazepin, Pregabalin, Retigabin, Tiagabin, Topiramate, Valproinsäure, Vigabatrin und Zonisamid zur Verfügung. Zur Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden die Wirkstoffe mit einer Zulassung, entsprechend der Zulassung von Perampanel, benannt und einzeln aufgezählt. Aufgrund unzureichender Evidenz ist Clobazam nicht ausdrücklich Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Wirkstoffe Tiagabin, Vigabatrin sowie Retigabin sind für die Zusatztherapie jeweils nicht als Wirkstoffe der ersten Wahl zugelassen und kommen daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet infrage.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Perampanel

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 22. September 2014
von 11.25 Uhr bis 12.49 Uh

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Eisai GmbH**:

Frau Dr. Schmitz
Herr Dr. Kockelmann
Herr Eheberg
Herr Mehlig

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e. V. (DGfE)**:

Herr Dr. Mayer

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

Frau Orben
Herr Dr. Rasch

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

Herr Hummel
Herr Dr. Häck

Beginn der Anhörung: 11.25 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zur Anhörung im Rahmen des Verfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Perampanel. „Frühen“ sage ich in Anführungszeichen. Wir haben es heute mit dem zweiten Durchgang zu tun. Ein Nutzenbewertungsverfahren haben wir schon durchlaufen. Wir sind nach Ablauf eines Jahres jetzt in einem zweiten Verfahren. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist eine Dossierbewertung des IQWiG vom 13. August 2014, in der das IQWiG zu dem Ergebnis kommt, dass Perampanel keinen Zusatznutzen haben kann, da die Placebovergleiche, die die Basis des Dossiers des Unternehmers waren, nicht geeignet seien, einen Zusatznutzen zu belegen. Das ist, glaube ich, die zentrale Frage, mit der wir uns auch bei der ersten Anhörung vor anderthalb Jahren hier schon beschäftigt haben. Die zentrale Frage, mit der wir uns auseinandersetzen müssen, ist, warum ein aktiver Vergleich Perampanel versus eine der zehn von uns benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien – wir hatten immerhin zehn verschiedene Wirkstoffe als Alternative dargestellt – nicht möglich war, wieso man auf diesen Placebovergleich gegangen ist, der dann erhebliche methodische Probleme auslöst. Wir haben im Stellungnahmeverfahren Stellungnahmen von Eisai bekommen – das ist ganz selbstverständlich –, die auf die Dossierbewertung des IQWiG rekurriert und darauf Bezug nimmt, dann von der DGfE, vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller und von UCB.

Ich begrüße heute Frau Dr. Schmitz, Herrn Dr. Kockelmann, Herrn Eheberg und Herrn Mehlig von Eisai, Herrn Dr. Mayer von der DGfE, Frau Orben und Herrn Dr. Rasch vom vfa sowie Herrn Hummel und Herrn Dr. Häck von UCB Pharma. Seien Sie uns alle herzlich willkommen. Das Verfahren kennen Sie schon. Wir führen Wortprotokoll, deshalb immer Unternehmen, entsendende Organisation, Verband etc. pp. nennen. Bitte nicht die kompletten Stellungnahmen wiederholen, sondern die entscheidenden Fragestellungen. Hier geht es wirklich um die ZVT. Was ist darstellbar, was kann man machen, was ist in der klinischen Praxis überhaupt realistisch? Dies als zentralen Punkt. Daneben können selbstverständlich auch alle anderen aus Ihrer Sicht wichtigen Punkte angesprochen werden. Mein Vorschlag wäre, wir beginnen mit einer kurzen einleitenden Stellungnahme von Eisai, und dann würden sich die Fragen anschließen. Wer möchte beginnen? – Frau Schmitz, bitte.

Frau Dr. Schmitz (Eisai): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Hecken! Sehr verehrte Damen und Herren! Herzlichen Dank für die Gelegenheit, heute mit Ihnen erneut gemeinsam über Perampanel in der Zusatztherapie fokaler Anfälle mit und ohne sekundäre Generalisierung und das von uns eingereichte Dossier sowie die Stellungnahmen dazu diskutieren zu können.

Vor mehr als anderthalb Jahren haben wir in ähnlicher Zusammensetzung in dieser Runde Eisai vertreten, trotzdem möchte ich es nicht versäumen, meine Kollegen und mich kurz vorzustellen. Ich bin Medizinische Direktorin für die Eisai GmbH in Deutschland. Ganz außen in unserer Runde finden Sie Herrn Mehlig, Market Access Manager, sowie Herrn Eheberg von der Firma IMS, der als externer Berater bei der Bearbeitung des vorigen und des jetzigen Dossiers eng mit uns zusammengearbeitet hat. Zu meiner Linken sitzt Herr Dr. Kockelmann. Herr Kockelmann ist Senior Medical Manager bei Eisai.

Gerne würden wir einleitend einen kurzen Überblick über Perampanel sowie den bisherigen Verfahrensablauf und auch die Rationale des neuen Dossiers geben. Dabei möchten wir auf

den medizinischen Bedarf eingehen, den die Gruppe der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltenden aktiven Epilepsien hat. Ich hoffe auf eine konstruktive Diskussion und möchte, wenn Sie erlauben, das Wort an Herrn Kockelmann abgeben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Kockelmann.

Herr Dr. Kockelmann (Eisai): Vielen Dank. – Herr Hecken, meine sehr verehrten Damen und Herren! Wir möchten uns beim G-BA für die Möglichkeit bedanken, heute erneut mit Ihnen zum Zusatznutzen von Perampanel zu diskutieren. Wir haben die Hoffnung, in diesem erneuten Bewertungsverfahren unter geänderten Voraussetzungen sowohl hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie als auch des von Eisai gewählten methodischen Ansatzes zu einem zum vorherigen Beschluss unterschiedlichen und positiven Ergebnis zu gelangen. Seit der letzten Anhörung zu Perampanel am 29. Januar 2013, in der wir versucht haben, den nach wie vor bestehenden Bedarf an neuen innovativen Antiepileptika zu skizzieren und unsere damalige Methode zur Führung des Nachweises des Zusatznutzens zu beschreiben, ist einiges geschehen. Leider war es auf Basis des letztmaligen Entscheids und der Nichtzuerkennung eines Zusatznutzens gegenüber Lamotrigin oder Topiramat für die Firma Eisai und den GKV-Spitzenverband nicht möglich, in den Verhandlungen Einigkeit über einen akzeptablen Erstattungsbetrag zu erzielen. Dies lag aber wohl mehr an den gesetzlichen Vorgaben. Den guten Willen, hier zu einer Einigung zu gelangen, haben beide Seiten gezeigt, was der weitgehend konsenterte Vertrag zwischen dem GKV-Spitzenverband und Eisai bestätigt, bevor er zur Schiedsstelle ging.

Als Konsequenz und dies in Analogie zu dem anderen Antiepileptikum, das seit Einführung des AMNOG bewertet wurde, für das ebenfalls kein Zusatznutzen anerkannt wurde, Retigabin von GSK, hat Eisai die Entscheidung getroffen, das Medikament außer Vertriebs zu setzen – vorübergehend, wie wir nach wie vor hoffen. Eisai hat sich in der Folge seiner Verantwortung den Patienten gegenüber gestellt und die Weiterversorgung mit Perampanel im Rahmen einer von Eisai unterstützten kostenfreien Zurverfügungstellung und eines Individualimports aus der Schweiz sichergestellt; ein Programm, das für alle Beteiligten mit einem immensen administrativen Aufwand verbunden war und ist, der aber ohne Zweifel im Sinne der Patienten gerechtfertigt erscheint.

Erfreulicherweise wurde Eisai vom G-BA die Möglichkeit der Neueinreichung auf Basis des Dritten AMG-Änderungsgesetzes vom August 2013 eingeräumt, mit dem das Wirtschaftlichkeitskriterium bei der Bestimmung der ZVT entfiel, dies jedoch unter der Maßgabe, zum Nachweis des Zusatznutzens nur das Erkenntnismaterial aus der ersten Einreichung verwenden zu dürfen. Eisai wurde vom G-BA die nun allgemein bekannte zweckmäßige Vergleichstherapie unter Berücksichtigung einer Reihe von zur Zusatztherapie zugelassenen Wirkstoffen genannt. Die ZVT erscheint somit praxisnäher und sinnvoller als der vormals geforderte Vergleich gegen eine der Leitsubstanzen für die antiepileptische Monotherapie fokaler Epilepsien, da sie die Individualität der Behandlung in der Epilepsitherapie abbildet. Eisai hat sich innerhalb kürzester Zeit auch dieser Herausforderung gestellt und in der Neueinreichung im Wesentlichen folgende Dinge getan, die ich an dieser Stelle kurz umreißen möchte.

Wir haben das Argument der theoretisch breiten Zulassung als Zusatztherapie aus dem vorangegangenen Verfahren gut verstanden und ernst genommen und den Nachweis des Zusatznutzens folglich auf eine deutlich kleinere und in Übereinstimmung mit dem faktischen

klinischen Einsatzgebiet von Perampanel befindliche Population von Patienten mit pharmakoresistenter und anhaltender aktiver Epilepsie selbst beschränkt. Diese Beschränkung erfolgte unter Berücksichtigung der zweckmäßigen Vergleichstherapie von zwei Seiten. Zunächst wurden nur die Daten von Patienten aus den Perampanel-Phase-III-Studien zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen, deren Erkrankungsdauer schon mehr als fünf Jahre betrug. Die Auswahl dieses Kriteriums erfolgte dabei literaturbasiert und resultierte in einer medianen Erkrankungsdauer in dieser Gruppe im Bereich von tatsächlich ungefähr 20 Jahren. Dann erfolgte eine weitere Beschränkung durch die Berücksichtigung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, und zwar insofern, als nur solche Patienten selektiert wurden, bei denen mindestens eine Substanz der ZVT zum Zeitpunkt der Baseline bereits als Zusatztherapie Bestandteil einer nicht ausreichend wirksamen Basistherapie war. Aus unserer Sicht stellt dieses Vorgehen keineswegs eine Abweichung von der ZVT dar, wie das IQWiG es beschreibt, sondern eine Konkretisierung und sinnvolle Operationalisierung auf Basis vorhandener Daten.

Diese Konkretisierung führte zu drei Dingen und Einsichten. Erstens. Zunächst wurden Patienten, die zum Zeitpunkt der Baseline mit aktuell nur einem Medikament als Basistherapie behandelt wurden, aus der Betrachtung ausgeschlossen. Dies betrachten wir neben dem Fünfjahreskriterium als weiteres Argument in Richtung weitestgehend austherapierter Patienten. Zweitens. Bei den resultierenden 995 Patienten wurden alleine zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses 269 verschiedene Zwei- und Dreifachkombinationen eingesetzt. 246 dieser Kombinationen wurden dabei bei jeweils weniger als 1 Prozent und keine häufiger als bei 5 Prozent der Patienten berichtet. Dies spricht für den hohen Grad an Individualisierung der Epilepsitherapie in diesem Stadium der Erkrankung. Drittens und nicht zuletzt zeigte sich, dass bei 253 dieser 269 Kombinationen alleine zum Zeitpunkt der Baseline, also exklusive Vortherapien, Medikamente mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zum Einsatz kamen, bei 119 sogar Kombinationen mit drei unterschiedlichen angenommenen primären Wirkmechanismen. Dies werten wir als weiteres wichtiges Indiz dafür, dass bei diesen Patienten auch der Aspekt der Verbindung von Wirkmechanismen im Sinne einer rationalen Polytherapie verwirklicht wurde, was für einen hohen Optimierungsgrad der Therapie in der betrachteten Subpopulation spricht.

Auch unter diesen Einschränkungen auf eine Gruppe von Patienten, die allesamt zu Studienbeginn mit mindestens einem Medikament der ZVT als Zusatztherapie behandelt wurden und bei denen nach einer medianen Erkrankungsdauer von etwa 20 Jahren davon ausgegangen werden kann, dass die zu Studienbeginn vorliegende aktive Therapie durchaus im Sinne einer optimierten Standardtherapie verstanden werden kann und therapeutisch sinnvolle Optionen weitestgehend ausgeschöpft erscheinen, zeigen die im Dossier dargestellten Daten eindrücklich, dass Perampanel auch bei diesen langjährig erkrankten Patienten einen Zusatznutzen bewirkt. Die Responderrate, also der Anteil von Patienten mit mindestens einer Halbierung der Anfallsfrequenz, ist gegenüber der Kontrollgruppe signifikant und deutlich erhöht. Dies gilt für alle Anfallsformen fokalen Ursprungs und insbesondere auch für schwere Anfallsformen, die sekundär generalisierten Anfälle, die für den Patienten aufgrund eines beträchtlichen Verletzungspotenzials bis hin zu einem erhöhten Risiko für SUDEP, dem plötzlichen unerwarteten Tod bei Epilepsie, mit dramatisch negativen Konsequenzen verbunden sein können.

Die Verträglichkeit wird dabei trotz des Umstands, dass Perampanel in der gewählten Subpopulation immer als dritte oder vierte zentralnervös wirksame Substanz hinzugefügt wurde,

nicht maßgeblich beeinträchtigt, und dies, obwohl für Perampanel als neu hinzugegebene Substanz potenziell unvorteilhafte Ausgangsbedingungen bestanden, wie eine unspezifische Überschreitung individueller Verträglichkeitsgrenzen und mögliche Effekte aus Interaktionen mit der Begleitmedikation. Auch wurden keine signifikant negativen Auswirkungen auf die Lebensqualität beobachtet. Die Details zu diesen Angaben finden Sie ausführlich im Modul 4 des Dossiers und zusammengefasst auch noch einmal in unserer Stellungnahme Abschnitt 2.

In der letztjährigen Anhörung waren wir nach gut vier Monaten Anwendung in der klinischen Praxis aufgrund der bis dato zugegangenen Rückmeldungen „in 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“. Wir sehen uns in dieser Zuversicht in der Zwischenzeit durch eine Reihe von Veröffentlichungen zu praktischen Erfahrungen aus dem In- und Ausland bestätigt. Ich möchte an dieser Stelle beispielhaft auf eine Publikation verweisen, die Ihnen aus unserer Stellungnahme bekannt sein dürfte, nämlich auf die Ergebnisse einer Beobachtungsstudie mit 281 Patienten an neun deutschen und österreichischen Epilepsiezentren, publiziert als Originalarbeit in *Epilepsy Research* 2014 von Steinhoff und Kollegen. Aus dieser geht hervor, dass bei hoch refraktären Patienten, die an den jeweiligen Spezialzentren auf neue Optionen zur Behandlung ihrer Epilepsien warteten, bei einer aktuellen Basistherapie bestehend aus in der Regel zwei oder drei Antiepileptika, also vergleichbar zu der von Eisai definierten Subpopulation, mit Perampanel ein Ansprechen bei 50 Prozent und Anfallsfreiheit für mindestens drei Monate bei 15 Prozent der Patienten erreicht werden konnte. Diese Angaben beziehen sich auf alle Anfallsformen. Bezogen auf die schweren, sekundär generalisierten Anfälle liegen die Zahlen mit 57 Prozent Respondern und 32 Prozent anfallsfreien Patienten noch einmal höher. Teilweise wurde ein deutliches Ansprechen dabei bereits bei relativ geringen Dosen beobachtet, was die Autoren vermuten lässt, dass es eine spezielle Gruppe von Patienten gibt, die besonders sensitiv gegenüber dem neuen Wirkmechanismus erscheint. Auch hört Eisai nicht auf, das Profil von Perampanel in der Langzeittherapie und dem überaus wichtigen Bereich Kinder und Jugendliche, für den Perampanel wie nicht allzu viele weitere Antiepileptika von Beginn an zugelassen wurde, zu untersuchen. Wir haben die Ergebnisse dieser Studien zur weiteren Vervollständigung des klinischen Bildes ebenfalls in die Stellungnahme einfließen lassen und verweisen auf Abschnitt 5 und die entsprechenden Anlagen.

Wenn man die von uns für den Zusatznutzennachweis gewählte Subpopulation mit den Patientengruppen vergleicht, die Perampanel in der aktuellen klinischen Realität de facto bekommen, stellt man fest, dass diese Gruppen hinsichtlich wichtiger therapiebezogener Variablen wie Erkrankungsdauer oder Begleitmedikation weitgehend übereinstimmen. Das stärkt aus unserer Sicht zum einen die klinische Relevanz der Aussagen zur Subpopulation, zum anderen macht es auch deutlich, an welcher Stelle Perampanel eingesetzt wird, nämlich spät im Erkrankungsverlauf und nach Versagen von multiplen anderen Optionen.

Zusammenfassend sind wir der Meinung, unter großen Anstrengungen und mit Blick auf den Versorgungsbedarf eine Vielzahl von Dingen unternommen zu haben, um der Substanz und ihrem möglichen Stellenwert in der Epilepsitherapie gerecht zu werden. Wir sind trotz des negativen ersten Beschlusses in die Preisverhandlungen gegangen und haben nicht den vielleicht naheliegenden, einfachen Weg des Opt-out gewählt. Wir haben ein aufwendiges Programm zur Patientenversorgung auf Basis von Individualimporten unterstützt, wir haben

uns um Möglichkeiten bemüht, unter veränderten Bedingungen zum frühestmöglichen Zeitpunkt eine erneute Nutzenbewertung zu erreichen, und uns entsprechend vom G-BA beraten lassen. Schließlich haben wir innerhalb kürzester Zeit ein, wie wir glauben, sinnvolles Dossier eingereicht, das die Basis für eine positive Entscheidung zum Zusatznutzen bilden kann. Dabei haben wir die Population, für die wir einen Zusatznutzen beanspruchen, literaturbasiert auf eine Patientenpopulation mit einer Erkrankungsdauer von mehr als fünf Jahren beschränkt. Dies ist ein Kriterium, das auch für Krankenkassen patientendatenbasiert einfach nachvollziehbar und damit als Beschränkung umsetzbar ist.

Dies alles haben wir letztendlich getan, um die Therapieoption Perampanel, an die wir aufgrund der Ergebnisse aus Zulassungsstudien und Praxiseinsatz fest glauben, für Patienten mit therapeutischem Bedarf verfügbar zu halten und zu machen. In der Zusatztherapie fokaler epileptischer Anfälle sind vergleichende Studien absolut unüblich. Studien in einem Überlegenheitsdesign existieren nicht. Wir möchten an dieser Stelle noch einmal ausdrücklich betonen, dass der G-BA auch in anderen Indikationen einen Zusatznutzen zuerkannt hat, in denen der Nachweis mit Daten aus placebokontrollierten Studien geführt wurde. So wurde insbesondere bei Belimumab, aber auch bei Telaprevir, Boceprevir und Pertuzumab der Nachweis des Zusatznutzens anhand von placebokontrollierten Vergleichen gegenüber einer optimierten Basistherapie geführt, welche sich in beiden Studien anfang. Wir sehen die Datenlage in unserem Dossier unter Berücksichtigung des Fünfjahreskriteriums als zu diesen Fällen vergleichbar.

Jenseits der methodischen Diskussion existiert ein unstrittiger therapeutischer Bedarf. Es gibt Patienten, die in Epilepsiezentren auf Wartelisten stehen, da ihnen bislang nicht ausreichend geholfen werden konnte. Wir sind der Überzeugung, dass es Patienten schwer zu vermitteln ist, warum ein Medikament nicht auf üblichem Wege verfügbar ist, welches eine sinnvolle Option darstellt, nachdem viele andere versagt haben, und das aus dem Grund, dass keine vergleichenden Studien für eine tatsächlich völlig andere Therapiesituation vorliegen, nämlich der frühen Add-on-Situation, in der sich der Patient leider und unter Umständen bereits seit Jahrzehnten nicht mehr befindet.

Mit Blick auf den Versorgungsbedarf sind wir zuversichtlich, dass mit der Einschränkung des Nachweises des Zusatznutzens auf eine Subpopulation von pharmakoresistenten Patienten mit anhaltend aktiver Epilepsie seit mehr als fünf Jahren jenen Patienten, die dringend Zugang zu neuen innovativen Medikamenten mit neuem Wirkmechanismus benötigen, dieser gewährt werden kann. Daher bitten wir Sie, im Rahmen einer Einzelfallentscheidung die Position zu Perampanel unter Heranziehen der vorgelegten Evidenz zu überdenken. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kockelmann. Ich fasse ganz kurz zusammen. Der pharmazeutische Unternehmer sieht also im Gegensatz zum IQWiG die zweckmäßige Vergleichstherapie deshalb als umgesetzt an, weil in der Basistherapie in beiden Gruppen zumindest jeweils ein Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie enthalten gewesen sei, sagt weiterhin, es gibt mittlerweile auch bezogen auf die eingeschränkte Patientenpopulation, für die ein Zusatznutzen gesehen wird, Beobachtungsstudien, die einen Zusatznutzen zu beweisen und darzulegen geeignet sind, und er sieht einen therapeutischen Bedarf, das ist ganz selbstverständlich.

Da will ich gleich eine Frage an die DGfE anknüpfen. Herr Dr. Mayer, Sie haben in Ihrer Stellungnahme grundsätzlich die ZVT begrüßt, Sie haben aber ausgeführt, dass Sie einen Head-

to-Head-Gruppenvergleich aufgrund des sehr individuellen Ansprechens der einzelnen Patienten auf die Therapien in der jeweils fortgeschrittenen Therapiesituation als nicht möglich ansehen. Das deckt sich ein Stück weit mit dem, was der pharmazeutische Unternehmer sagt. Vielleicht können Sie uns an dieser Stelle schon ein paar Takte dazu sagen, denn das hilft, das, was der pharmazeutische Unternehmer vorgetragen hat, entsprechend einzuordnen. Vielleicht können Sie uns auch noch etwas aus der Versorgungspraxis berichten. Hier ist von den Beobachtungsstudien gesprochen worden. Wie stellt sich aus Ihrer Sicht die aktuelle Versorgungssituation, insbesondere ein möglicherweise in der Versorgung auftretender Mehrwert von Perampanel dar? Bitte schön, Herr Dr. Mayer.

Herr Dr. Mayer (DGfE): Sehr geehrter Herr Hecken! Meine Damen und Herren! Bevor ich auf Ihre Frage eingehe: Die Deutsche Gesellschaft für Epileptologie findet es wichtig, dass in dem neuen Gutachten des IQWiG die Öffnung der Vergleichstherapie zu zehn verschiedenen Antiepileptika möglich geworden ist und dass Perampanel eine relativ rasche Möglichkeit zur Neueinreichung bekam. Das Problem der Head-to-Head-Studien, über die eigentlich gesprochen wird, ist in der Epileptologie Folgendes. Firmen machen dies, um auch die Monotherapiezulassung zu bekommen. In aller Regel kommt dabei nicht heraus, dass eine Substanz erheblich besser oder schlechter ist, sondern dass sie ungefähr gleich gut ist. Das liegt daran, dass die Schnittmengen nicht die gleichen sind. Wenn 10 Prozent mit einem Präparat x anfallsfrei werden, sind es nicht die gleichen 10 Prozent, die mit dem Präparat y anfallsfrei werden. Genau das ist das Problem, das ich in solchen Studien nicht abbilden kann. Auch wenn die Schnittmengen da sind, ist für uns als Fachgesellschaft, der an der optimalen Versorgung unserer Patienten gelegen ist, wichtig, dass wir Substanzen bekommen, die unsere häufig schwerbehinderten und schwer kranken Menschen in ihrer Lebenssituation verbessern. Da muss noch ergänzt werden, dass von den vielen Menschen, die nicht anfallsfrei werden, ein großer Teil behinderte Menschen sind, Schwerstbehinderte. In meiner Einrichtung sind es über 50 Prozent, die an solchen Studien nie teilnehmen können. Die haben vielleicht einen Betreuer, aber der wird die Einwilligung in eine Studie nicht geben können. Das sind Leute, die haben täglich Anfälle, die stürzen, die haben ein erhebliches Risiko, an ihrer Epilepsie sogar zu versterben. Für solche Patienten ist eine neue Medikation von erheblichem Nutzen, selbst wenn nur 10 oder 5 Prozent für solche Substanzen infrage kommen. In unserer Übersicht, die wir retrospektiv und unkontrolliert gemacht haben – die ist natürlich methodisch kritisierbar; Sie haben den publizierten Ausdruck vor sich –, ist genau eine solche anwendungsorientierte Beobachtung aus Zentren zu sehen. Da sind natürlich die schwer therapierbaren Menschen untersucht und behandelt worden. Wenn dann über 60 Prozent auf der Substanz geblieben sind und sogar ein Großteil über einen Zeitraum von drei Monaten anfallsfrei geworden ist, spricht das schon für eine doch erhebliche Innovation in der Behandlung.

Es ist natürlich so, dass wir als Fachgesellschaft keineswegs den großen Wunsch haben, dass jedes neue Medikament sofort auf eine ganz breite Gruppe von Patienten zugelassen wird und für sie infrage kommt. Aus meiner Erfahrung ist Perampanel durchaus nebenwirkungsreich und ein Präparat, das sorgsam kombiniert und eingesetzt werden muss. Daher denken wir, für die Gruppe, für die es infrage kommen kann, ist es eine Innovation, aber es ist eben keine große Gruppe. Es sind noch nicht einmal die 200.000 Therapierefraktären, es ist wahrscheinlich zunächst eine Gruppe von 20.000, 30.000 Patienten, die ein solches Präparat primär bekommen und bei denen man anhand der großen und starken Anfallsdichte und der schweren Behinderung relativ schnell sieht, ob ein solches Präparat einen Nutzen

bringen kann. Wie Herr Kockelmann gesagt hat, ist es auch eine Erfahrung, dass schon die niedrige Dosis schnell eine gewisse Wirkung andeuten kann.

Zusammengefasst: Einen Zusatznutzen in dem Bereich, von dem wir hier reden, also einer Erkrankung, die sehr viele soziale Implikationen hat – Führerschein, Familie, Autofahren – und erhebliche Behinderungen verursachen kann, ist aus der Sicht unserer Fachgesellschaft kaum darstellbar, jedenfalls nicht mit Studien, die in dieser Form gefordert werden. Es ist ein wissenschaftliches Problem, das sich aus unserer Sicht ergibt, aber die Versorgungssituation unserer zu versorgenden Patienten nicht widerspiegelt. Daher scheint uns dieser Ansatz in der Beurteilung einer neuen Substanz nicht gut vorstellbar, jedenfalls in dieser Form, auch wenn die Öffnung zu zehn verschiedenen Substanzen sinnvoll ist, die aber alle in ihrer Wirksamkeit und ihren Nebenwirkungen sehr unterschiedlich sind.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Mayer. – Ich blicke in die Runde. – Frau Dr. Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Herr Mayer, vielen Dank für Ihre Ausführungen. Ich würde Sie bitten, die Population, die Sie gerade beschrieben haben, von der Population abzugrenzen, die der Hersteller in seinem Dossier für den Nachweis des Zusatznutzens heranziehen möchte. Da geht es, wie gesagt, um Patienten mit einer Erkrankungsdauer von mehr als fünf Jahren, die nach der publizierten Definition pharmakoresistent sind, was zunächst einmal nicht mehr heißt, als dass sie nach zwei Therapieversuchen mit Antiepileptika nicht anfallsfrei sind, und in dieser Situation eine der Substanzen aus dem Spektrum der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA erhalten. Wenn ich Ihre Ausführungen richtig verstanden habe, ist das eine sehr viel weitere Population als die, die Sie jetzt beschrieben haben, zum Beispiel die 50 Prozent der Patienten in Ihrer Einrichtung. Ich würde Sie bitten, dazu Stellung zu nehmen.

Meine zweite Frage wäre: Ist es tatsächlich so, dass für diese vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte eher breitere Population keine Therapiemöglichkeiten mehr bestehen, in einer Situation, in der sie mit einer der Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA behandelt werden?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Mayer, bitte.

Herr Dr. Mayer (DGfE): Es ist eine wichtige Frage, die Sie stellen. Die internationale Definition zur Pharmakoresistenz beinhaltet bei den fokalen Epilepsien zwei adäquat vorgenommene Behandlungen, die nicht erfolgreich waren. Der Hersteller hat jetzt fünf Jahre Behandlung angegeben. Das ist eine andere Form der Pharmakoresistenz, die man sich überlegen kann. Man kann auch sieben Jahre sagen. Man kann für die Frage der Betroffenen unterschiedliche Kriterien bilden. Man kann natürlich sagen: Ein Mensch, der nur noch Wahrnehmung von Anfällen hat, aber von schwer beeinträchtigenden Anfällen weitgehend anfallsfrei ist, braucht vielleicht ein neues Medikament weniger als jemand, der jeden Tag Sturzanfälle hat. Das lässt sich aber schwer messen. Daher ist es, glaube ich, nicht ganz verkehrt, wenn man da ein Zeitkriterium einführt. Ein Zeitraum, in dem ein Mensch mit einer Epilepsie nicht anfallsfrei wurde, macht als Kriterium Sinn, weil sich die Epileptologie als Netzwerkkrankung verändern kann. Wenn Sie jemanden nach fünf Jahren nicht anfallsfrei bekommen haben, dann müssen Sie durchaus verschiedene Konsequenzen berücksichtigen, wie den plötzlichen Tod bei Epilepsie, wie eine Verschlechterung der Anfallssituation unter scheinbar stabiler Medikation oder eine Therapierefraktärität, die sich entwickelt, weil die

Epileptologie gezeigt hat, dass andere Zentren im Gehirn plötzlich aktiv werden. Das ist ein Dilemma.

Ich habe von den Gruppen von Menschen gesprochen, die schwerbehindert sind. Wenn Sie wissen, dass fast 30 Prozent aller Menschen mit schwerer Intelligenzminderung Epilepsie haben – das sind ganz andere Größenordnungen als die von knapp 1 Prozent der ganzen Bevölkerung –, dann sind das natürlich die Menschen, die bei uns in den Zentren sind und die auf Hilfe warten. Das ist natürlich keine Gruppe von 200.000 Patienten. Da geht es um die von mir genannten 20.000 bis 30.000 Menschen, die in Einrichtungen leben, die nicht alleine leben können, die versorgt werden müssen. Da stellt sich die Frage der Therapierfraktalität gar nicht. Das ist fast die Eintrittskarte zum Wohnen in einer solchen Einrichtung. Trotzdem ist es nicht klug, es zu sehr auf eine solche Gruppe zu reduzieren. Wenn Sie fünf Jahre nicht anfallsfrei sind, dann ist das Leben für Sie an vielen Stellen unterbrochen, der Beruf ist wahrscheinlich zu Ende, Führerschein ist schwierig. Sie versuchen, noch eine Möglichkeit zu bekommen. Sie haben natürlich Recht, es gibt sehr viele Antiepileptika, es gibt Stimulationsverfahren. Aber die Chance auf Anfallsfreiheit – das ist das Hauptkriterium, um das es geht – wird mit jedem Versuch geringer. Wenn wir hier eine Substanz haben, bei der wir davon ausgehen, dass sie vielleicht 5 oder 7 oder sogar 10 Prozent anfallsfrei macht, dann scheint das schon eine sehr effektive Substanz zu sein. Im Vergleich ist das Stimulationsverfahren, Vagusnervstimulator, eine gute Methode, bei der aber nie bewiesen wurde, dass sie einen einzigen Patienten anfallsfrei macht. Andere Verfahren, die man nutzen kann – alternative Medizin oder andere medikamentöse Ansätze –, sind bisher auch nicht in der Lage gewesen, das zu zeigen.

Daher würde ich das Kriterium „fünf Jahre“ für kein so schlechtes halten, auch aus der Kenntnis der Pathophysiologie der Epilepsien. – Ich hoffe, dass das Ihre Frage halbwegs beantworten kann.

Herr Hecken (Vorsitzender): Darf ich da dazwischen fragen? Sie sagen, die Gruppe, die Sie betreuen, die Gruppe der schwerbehinderten Patienten, die Sie, so hatte ich es in Ihrem Vortrag verstanden, eigentlich als geeignetes Klientel für den Einsatz von Perampanel angesehen haben, ist eine Subgruppe des ansonsten aber doch richtig vom pharmazeutischen Unternehmer abgegrenzten Patientenlientels „fünf Jahre“, sodass wir wieder bei den 200.000 wären.

Herr Dr. Mayer (DGfE): Sie können das nicht so einschränken. Sie können nicht sagen, dass man nur intelligenzgeminderten Menschen eine neue Substanz geben kann. Das wäre, glaube ich, zu kurz gegriffen, weil dann die Menschen mit schweren Epilepsien ausgegrenzt wären.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, das ist klar. Das habe ich verstanden. Sie haben ja gesagt, das ist eine erhebliche Einschränkung im sozialen Leben, auch für diejenigen, die nicht in den Einrichtungen sind, bei denen bestimmte Komplikationen die Eintrittskarte sind. Das heißt, auch Sie gehen von einer größeren Patientengruppe aus als 20.000 oder 30.000, die Sie eben genannt haben. – Frau Wieseler, eine Nachfrage dazu.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank. Das ist jetzt auch für mich klarer geworden. Nichtsdestotrotz bleibt für mich die Frage, wie wir diese Substanz bewerten. Das AMNOG stellt uns die Aufgabe, den Zusatznutzen zu beschreiben. Das ist der Nutzen im Vergleich zu der alterna-

tiven Therapieoption. Da ist dann die Frage: Ist es für die Gruppe der Patienten, so wie sie jetzt beschrieben ist, tatsächlich so, dass sie keine Therapieoption mehr haben? Ich gehe eigentlich nicht davon aus, dass Sie, wenn sich Ihnen ein Patient in dieser Situation vorstellt, dann keinen Therapieversuch außerhalb von Perampanel machen würden. In einer Situation, in der Perampanel nicht verfügbar wäre, würden Sie Therapieversuche machen. Im Hinblick auf das AMNOG stellt sich die Frage: Wie verhält sich Perampanel im Vergleich zu den Therapieversuchen, die Sie ohne Perampanel machen würden? Da ist es nach unserer Einschätzung so, dass es für diese Gruppe, auch für die Gruppe, die der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier eingrenzt, in der Tat Therapiemöglichkeiten gibt. Gegen diese Therapiemöglichkeiten müsste dann der Zusatznutzen untersucht werden.

Rein studienmethodisch halten wir das für möglich. Es ist richtig, es ist da eine ganz individualisierte Therapie möglich. Auch das haben Sie beschrieben. Das ist aber in einer Studie abbildbar. Das heißt nicht, dass ich dann zehn Studien mit zehn Wirkstoffen machen muss und es irgendwie poolen muss, sondern ich kann in der Studie dem Arzt die vollkommene Freiheit geben, eine Therapie für diesen Patienten abhängig von seiner Situation auszuwählen und erst nach dieser Entscheidung in die Randomisierung zu gehen und zu sagen: Gut, der bekommt jetzt diese Therapieoption, die ich in einer Situation ohne Perampanel verschreiben würde, die zweite randomisierte Gruppe erhält Perampanel. Dann habe ich einen Vergleich der neuen Therapieoption gegenüber einer patientenindividuellen Therapieoption auf Basis der verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten. Würden Sie das nicht für einen gangbaren Weg halten?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer (DGfE): Ich will auf Ihre erste Frage antworten. Wenn Patienten zu uns ins Krankenhaus oder in die Einrichtung kommen – wir haben auch ein ganz normales Krankenhaus, in das jeder kommen kann –, dann ist das Erste, was die Ärzte machen, eine Auflistung sämtlicher Vorbehandlungen. Bei uns ist es fast üblich, dass alle Patienten minimal diese zehn Substanzen, die hier aufgeführt worden sind, und unzählige verschiedene Kombinationen schon bekommen haben. Das hat damit zu tun, dass wir Patienten häufig nicht erst nach fünf, sondern nach zehn oder fünfzehn Jahren sehen. Dann ist aus dem, was da an Substanzen vorliegt, wirklich nichts mehr herauszuholen. Man weiß dann vielleicht, dass vor fünf Jahren eine Substanz x genutzt hat. Dann haben Sie aber wieder das Netzwerkproblem, weil die Epileptologie vor fünf Jahren vielleicht noch ein anderes Gesicht gehabt hat. Die Erkrankung verändert sich. Dann haben Sie wieder das Problem, dass Sie das auch nicht vergleichen können.

Aus meiner Sicht ist eine solche Studie sehr schwierig, weil sie erst, nachdem diese Substanz auf dem Markt ist, machbar wäre. Zum anderen würden wir unter den Patienten, die wir behandeln, überhaupt keine Patienten finden, die so etwas machen würden, denn die sagen: Wenn du da etwas Neues hast, dann möchten wir das versuchen, wenn es nichts taugt, dann setz es wieder ab. – Aber sich an dieser Stelle der Behandlung, an der die Leute sind, denen es dreckig geht, für eine Studie zur Verfügung zu stellen, das kann ich den wenigsten von meinen Leuten erklären. Deswegen kann ich auf Ihre Frage: Ist da wirklich alles ausgenutzt?, für die Patienten, über die ich rede, Ja sagen, bis auf vielleicht wenige Nischen. Man kann nicht alle Substanzen mit allem kombinieren. Da kommen Sie auf unzählige Kombinationen. Aber wenn Sie fragen, ob bei uns die Patienten die wichtigen von Ihnen genannten Substanzen gehabt haben, kann ich sagen, mehr als 90 Prozent haben sie gehabt, ohne

dass das effektiv war. Ich finde es daher schwierig, was Sie vorschlagen. Ich denke, auch das wird kein richtig guter Ansatz, zumindest für die schwerkranken Leute, sein.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Mehlig.

Herr Mehlig (Eisai): Ich würde, wenn ich darf, gern ein paar Minuten zurückgehen. Sie, Frau Dr. Wieseler, sagten, dass wir mit dem Fünfjahreskriterium eher eine breite Population abdecken. Auch sind viele Zahlen im Raum geschwirrt. Wir haben in unserem Dossier im Modul 3 auf Basis von epidemiologischen Daten die Population, die seit mehr als fünf Jahren erkrankt ist, auf 25.000 Patienten eingrenzen können. Wir reden sicherlich nicht über die große Zahl von therapierefraktären Patienten, die geschätzt bei einem Drittel der Gesamterkrankten liegt, sondern wir reden über 25.000 Patienten in Deutschland, die rechnerisch als Zielpopulation für das Kriterium „seit mindestens fünf Jahren erkrankt“ infrage kommen. In dem Dossier haben wir aufzuzeigen versucht, dass wir auf Basis der HERA-Daten – weil sie eben auch für die gesetzliche Krankenversicherung verfügbar sind; sie können auf die gleichen Datenbasen zugreifen –, als das Präparat im Markt war, pro Jahr circa 2.000 Patienten für Fycompa in der Behandlung sehen. Wir reden sicherlich nicht über 200.000 oder 100.000 Patienten in der Zielpopulation, sondern über eine deutlich kleinere Zielpopulation. Das war der Versuch – Herr Dr. Kockelmann hat es einleitend gesagt –, nachdem wir in den Anhörungen hier zu Retigabin und Perampanel sehr deutlich verstanden haben, dass nachvollziehbare Sorge besteht, dass aufgrund des relativ breit gefassten Anwendungsgebiets Fycompa sehr früh in die Kombinationstherapie eingeführt werden könnte. Deswegen haben wir für die Neueinreichung bewusst ein Kriterium gewählt, um die Population, für die wir einen Zusatznutzen nachweisen wollten, deutlich zu reduzieren, damit auch nur für die der Zusatznutzen gezeigt werden konnte.

Zu dem Studienvorschlag, Frau Dr. Wieseler, eine Anmerkung. Herr Dr. Mayer hat es schon gesagt, dieser Studienvorschlag hätte für uns bedeutet, dass wir eine Zeitmaschine brauchen und in unsere pivotalen Studien zurückreisen müssten. Wir haben sie 2008 begonnen und durchgeführt. Die hätten wir aber trotzdem machen müssen, denn wir hätten erst einmal die wirksame und verträgliche Dosis nachweisen müssen, bevor ein Studiendesign, wie Sie es vorgeschlagen haben, angedacht werden könnte. Selbst mit Zeitmaschine und zurück nach 2008 hätten wir eine solche Studie heute nicht vorlegen können. Es gibt eine Reihe von anderen Überlegungen zu dem Treatment-of-Physician's-Choice-Design, das mehr oder weniger das ist, was Sie vorgeschlagen haben und das wir auch aus der Onkologie gut kennen. Es kam bei unserem Eribulin, das zurzeit bei Ihnen im Institut betrachtet wird, in einer Studie zur Anwendung. Es gibt eine Reihe von methodischen Aspekten. Ich möchte sie aber nicht ausführen, weil ich schon viel zu lange rede. Wenn Sie das möchten, können wir gern weiter in die Diskussion gehen. Was wir sehr positiv aufgenommen haben, war der sehr konstruktive Vorschlag. Tatsache ist, die Studien, die wir haben, sind die Studien, die wir heute präsentieren können. Wir haben versucht, über das Fünfjahreskriterium eine sinnvolle Anwendung der ZVT in dieser beschränkten Population vorzulegen und dafür den Zusatznutzen nachzuweisen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Mehlig. – Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Ich hätte gleich zwei Fragen, die sich parallel an Herrn Mayer und Herrn Mehlig richten. Wie weist man grundsätzlich einen Nutzen in einer Studie nach? Man vergleicht die verfügbare Therapie, die es zum Zeitpunkt der Planung der Studie gibt, mit der

neuen Substanz. Von daher verstehe ich es nicht. Wenn die Substanz noch nicht nachgewiesenermaßen eine Wirksamkeit hat, habe ich doch nur die Alternative, das zu machen, was ich bis dato an Möglichkeiten habe. Dann ist ein Vergleich, so wie Frau Wieseler ihn vorgeschlagen hat, schon legitim. Wenn ich einen Patienten, auch wenn er als austherapiert oder pharmakoresistent gilt, vor mir sitzen habe, dann versuche ich, ihm irgendwie zu helfen. Dann wäre die Alternative, entweder gebe ich ihm die Hilfe, die ich bis dato geben kann, oder die fraglich neue. Die Betonung liegt auf „fraglich“. Ich weiß zu dem Zeitpunkt, zu dem ich die Studie mache, ja noch nicht, ob die Substanz wirkt. Ich verstehe Ihr Argument nicht, Sie könnten die Patienten nicht bekommen. Sie wissen doch zu dem Zeitpunkt der Studienplanung nicht, ob die neue Substanz wirklich wirksam ist. Habe ich Sie da richtig verstanden?

Meine zweite Frage. Wie ich dem Dossier entnehmen kann, hatten die Patienten in den letzten fünf Jahren im Median drei Antiepileptika zur Behandlung. Im Median heißt, im Endeffekt hatten 50 Prozent der Patienten eins, zwei oder drei. Sind das wirklich die Patienten, die zu Ihnen kommen, mit im Median drei, und die wirklich versuchsweise nicht mehr bekommen konnten, wo man sagt, ich habe noch eine von den zehn Substanzen, die du noch nicht bekommen hast. Ist das wirklich so? Es scheint mir relativ wenig. Im Median drei heißt wirklich eins bis drei von 50 Prozent der gesamten Studienpopulation.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Mayer.

Herr Dr. Mayer (DGfE): Bei den Zulassungsstudien, die randomisiert kontrolliert laufen, ist es so, dass der Patient, der bis dato pharmakoresistent ist, ein oder zwei Substanzen hat, und dann wird die neue Substanz gegen Placebo verglichen. Sie jetzt gegen Präparat y zu vergleichen, wäre – das hat Herr Mehlig ausgeführt – vielleicht für die Frage, die Sie stellen, interessant, hätte aber immer das Problem, dass die neue Substanz auch andere Wechselwirkungen haben kann und dass Sie das in diesen Studien kaum abbilden können. Die ein bis drei Substanzen, die vorher gewesen sind, haben in der Zulassungsstudie damit zu tun, dass wir hier nicht die Gruppe der Schwerstmehrfachbehinderten und auch nicht der Austherapierten haben, die wir im Zentrum sehen. Was sich in den Zulassungsstudien abbildet, sind durchaus andere Patienten. Das sind motivierte Patienten, Patienten, die sich vorstellen können, früh noch eine Substanz zu versuchen, und solche, die sich durchaus vorstellen können, eine neue Substanz, die noch nicht etabliert ist, in der Behandlung auch auf Wirkungen und Nebenwirkungen untersuchen zu lassen. Das ist aber nicht die Gruppe, von der ich vorher geredet habe. Die Gruppe, von der ich geredet habe, sind die Leute, die ewig lange schon, also mehr als fünf Jahre, keine ausreichende Effektivität hatten und bei denen es kaum nachweisbar ist.

Zur von Ihnen angeregten Studie. Klar könnte man versuchen, neben den Zulassungsstudien gegen Placebo einen Arm auch gegen Vimpat oder eine andere Substanz laufen zu lassen. Ob Sie dann aber etwas Gescheites herausbekommen, ist aus meiner Sicht ganz unklar. Da gibt es zu viele Variablen in dem Behandlungssetting mit den Patienten. Schon alleine das Problem der Erfassung der Nebenwirkungen und der Anfälle lässt sich nach dem, was wir heute wissen, gar nicht so effektiv beweisen, wie das in Studien geschrieben wird. Ich glaube, das ist schwer durchsetzbar. Ich will noch einmal betonen: Die Substanzen, die die Leute bekommen, haben schon Nebenwirkungen. Wenn Sie dann mehrere Kollektive früh in der Situation bilden wollen, weiß ich nicht ganz genau, ob sich das wirklich gut machen lässt, also zu dem Patienten zu sagen: Du musst dich zwischen zwei Substanzen ent-

scheiden, das eine ist noch nicht zugelassen, das andere ist schon zugelassen. – In meiner Praxis würde jeder Patient erst einmal das zugelassene nehmen, aber wenn der schon seine zehn zugelassenen Substanzen bekommen hat, wird er sagen: Na ja, natürlich möchte ich dann noch etwas Innovatives, Neues haben. – Ich bin mir also nicht sicher, dass eine solche Studie, die, wie Herr Mehlig sagte, früh geplant werden müsste, wirklich ethisch gut vertretbar wäre.

Herr Hecken (Vorsitzender): Eine Nachfrage, Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Wir sprechen jetzt von zwei Sachen, einerseits den hier für die Nutzenbewertung relevanten Studien, Sie haben aber gerade eine Patientengruppe abgegrenzt, die gar nichts damit zu tun hat, sehe ich das richtig?

Herr Dr. Mayer (DGfE): Das würde ich nicht sagen. Die Studiengruppe ist ein Kollektiv, das sich ergibt, wie die Patienten in Studien einwilligen. Die Patientengruppe, die ich betreue, ist eine ganz andere. Die können zum Teil gar nicht an solchen Studien teilnehmen, weil sie behindert sind, oder wollen das auch gar nicht, weil sie sagen, ich bin doch kein Versuchskaninchen, das sich hier noch an der Studie beteiligt. Also muss sich der Hersteller an Patienten orientieren, die zur Einwilligung in solche Studien fähig sind. Wenn das dann Leute sind, die erst wenige Substanzen haben, dann kann man trotzdem im Vergleich zu Placebo einiges herausbekommen. Wenn das, was Sie sagen, nachweisbar ist, dann erscheint uns die retrospektive Vergleichsuntersuchung durchaus korrekt zu sein. Also wenn ein Patient zehn Jahre behandelt ist und schon die Substanzen A1 bis A10 in adäquaten Dosen zu einer adäquaten Grundtherapie gehabt hat und nach zehn Jahren eine neue Substanz hinzukommt, die etwas nutzt, dann haben Sie zumindest einen sehr individuellen Zusatznutzen belegt. Ob Sie das in einer Studie wirklich belegen können, das würden wir als Fachgesellschaft hinterfragen, wenn nicht ausschließen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Mayer. – Herr Kockelmann.

Herr Dr. Kockelmann (Eisai): Das passt ganz gut in die Diskussion und auch zu den aufgeworfenen Fragen von Frau Wieseler und Herrn Mayer. Herr Mayer, Sie haben die Patienten mit im Median drei Antiepileptika in fünf Jahren genannt, und Sie, Frau Wieseler, haben die Frage gestellt, ob tatsächlich alle Therapieoptionen ausgeschöpft sind. Das möchte ich von unserer Seite und für die Subpopulation kurz darstellen. Sie finden bei im Median drei in den letzten fünf Jahren relativ wenig, wenn ich Sie richtig verstehe. Wir finden es sogar eher viel. Sie müssen sich vorstellen, dass diese Patienten jetzt nicht seit fünf Jahren krank sind, sondern seit im Median 20 Jahren. Das heißt, Sie bilden die letzten fünf Jahre ab. Wenn es dann wenige Therapieoptionen sind, die benutzt worden sind, dann deutet das vielleicht eher darauf hin, dass die Therapieoptionen bei diesen Patienten langsam zur Neige gehen, und nicht darauf, dass noch vieles anderes übrig wäre.

Wie gesagt, 20 Jahre waren diese Patienten im Median erkrankt. Wir gehen davon aus, dass sich in diesem Zeitraum die Therapieoptionen naturgemäß einschränken. Wenn man sich formal die Anzahl der Medikamente anschaut, dann hat man natürlich relativ viele, auch die zehn, die Sie genannt haben. Wenn man das aber beispielsweise auf unterschiedliche Wirkmechanismen herunterbricht, auf die man bei den therapierefraktären Patienten notwendigerweise verstärkt zurückgreifen muss, ist es so, dass wir nicht von zehn Medikamenten, sondern von fünf Wirkmechanismen reden. Wir reden von Natriumkanalblockern, wir

reden von Kalziumkanalmodulatoren, von GABAerg-wirksamen Substanzen inklusive der Benzodiazepine, die eigentlich eher zur Notfalltherapie geeignet sind. Dann gibt es noch eine Gruppe von Gemischten, und dann gibt es jetzt die kleine Gruppe von Medikamenten mit neuem Wirkmechanismus, das Levetiracetam, das Retigabin und das Perampanel.

Wir haben das Fünfjahreskriterium nicht zuletzt auch aufgrund einer Studie von Luciano und Shorvon aus 2007 gewählt. Die hatten ein ähnliches Einschlusskriterium. Auch sie hatten Patienten mit einer akuten Epilepsie und als Einschlusskriterium eben mindestens fünf Jahre Epilepsiebehandlung. Dabei zeigte sich relativ deutlich, dass in solchen Therapiesituationen Ärzte bevorzugt auf Medikamente mit neuem Wirkmechanismus zurückgreifen müssen, dass es quasi ein natürlicher Verlauf ist.

Um Ihre Frage zu beantworten: Formal ist es vielleicht nicht so, dass alle Therapieoptionen ausgeschöpft sind, aber therapeutisch sinnvoll schon.

Herr Hecken (Vorsitzender): Nachfrage dazu, Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Was ich mit dem „in fünf Jahren im Median drei“ meine, heißt schon – vielleicht kann mich da der Kliniker widerlegen –, dass der Handlungsbedarf in den letzten fünf Jahren anscheinend nicht so extrem groß war, wenn im Median nur drei Substanzen gewechselt worden sind. Jemand, der einen Strohalm hat, würde dann trotzdem auf von mir aus vor zehn Jahren probierte Substanzen zurückgreifen, er würde irgendetwas anderes probieren. Aber er wechselt doch häufiger als im Median drei Substanzen in fünf Jahren, wenn der immer noch Anfälle hat. Ist er mit seiner letzten Therapie zufrieden und sagt: „Okay“, dann probiert der Kollege nichts Neues aus.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Mayer, bitte.

Herr Dr. Mayer (DGfE): Darauf will ich kurz antworten. Da unterschätzen Sie die klinische Situation. Es ist tatsächlich so, dass viele Patienten, weil sie glauben, das müsste so sein, weiter auf diesen Substanzen bleiben. Erst wenn sie dann zu einem Fachmann kommen, der sagt, es ist aber nicht nötig, dass du noch zehn Anfälle im Monat hast, ist es für manche Patienten wirklich eine große Überraschung. Es ist sehr häufig so. Wir haben ein MVZ in Dresden übernommen mit einem niedergelassenen Arzt, der 120 Epilepsieerkrankte betreut hat. Die hatten alle noch Anfälle. Die Hälfte von denen hätte es nicht mehr haben müssen. Es ist also eine Versorgungssituation in Deutschland, die gruselig ist. Da sprechen Sie etwas an, was tatsächlich immer noch Fakt ist. Gerade in der Epileptologie geben sich viele damit zufrieden, dass bestimmte Anfälle vielleicht nicht mehr auftreten, die großen, schweren, andere aber schon, und dass man sich mit dem Schicksal irgendwie arrangiert.

Herr Hecken (Vorsitzender): Eine weitere Nachfrage, Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Wenn Sie sagen, dass die Versorgung eigentlich sagt, dass sie unnützlich, zu lange mit einer Substanz behandelt worden sind, und die Einschlusskriterien „in den letzten fünf Jahren“ waren, würde das dann eher bestätigen, dass die Studienpopulation doch nicht austherapiert war. Das kann ich so nicht nachvollziehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer antwortet darauf? – Herr Kockelmann.

Herr Dr. Kockelmann (Eisai): Ich würde auf diesen Aspekt gerne antworten. Zum einen: Die fünf Jahre, die vom IQWiG genannt worden sind, beziehen sich auf die Gesamtpopulation der Studien, nicht auf die Subpopulation. Patienten, die nur mit einem Medikament behandelt worden sind, können wir da aufgrund unserer Einschlusskriterien in der Subpopulation schon einmal ausschließen; sie waren mit mindestens zwei Medikamenten behandelt. Des Weiteren: Wenn Sie nach der Anzahl der Medikamente fragen, ist es so, wie ich gerade gesagt habe. Ich denke, diese wenigen Therapieoptionen können genauso gut dafür sprechen, dass die Patienten austherapiert waren. Dass da keine Neueinführungen von Medikamenten mehr möglich waren, dass man etwas an der Dosis geändert hat, können wir im Einzelfall nicht nachvollziehen.

Wichtig ist, sich noch einmal die publizierte klinische Realität vor Augen zu führen und sich die Daten von Luciano, die wir auch in unserer Stellungnahme haben, anschaut, wie viele Medikamente da möglicherweise in der Vortherapie waren. Das waren, wie gesagt, dieselben Einschlusskriterien. Es waren vergleichbare Erkrankungsdauern. Da hatten wir eine Vortherapie von ungefähr sechs Antiepileptika. Wir gehen davon aus, dass es in unserer Studie und in unserer Subpopulation nicht wesentlich anders gewesen ist. Wenn man dem die Anzahl von Wirkmechanismen gegenüberstellt, kommt man schon zu dem Schluss, dass auch mit diesen Vortherapien therapeutisch sinnvolle Medikamente ausgeschöpft sind. Das sind Daten, die aus der Zeit ab 2000 stammen. Wir gehen mit mittlerweile neuen verfügbaren Therapieoptionen davon aus, dass die Zahl für unsere Subpopulation tatsächlich noch höher als sechs liegen sollte.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Meine Frage bezieht sich auf den gleichen Zusammenhang. Wenn ich die Diskussion richtig verfolgt habe, haben wir eine relativ schwer betroffene Subpopulation definiert. Wir müssen hier den Zusatznutzen nachweisen, also gegenüber dem Therapiestandard. Für mich stellt sich nach wie vor die Frage – diese Frage richte ich in erster Linie an Herrn Mayer –, ob die Patienten im Placeboarm der Studie, die zwar in der weitest Vergangenheit vielleicht mehrere Substanzen, aber in den letzten fünf Jahren nur zwei bis drei bekommen haben, wirklich so behandelt worden sind, wie Sie einen Patienten, der so zu Ihnen in die Klinik kommen würde, auch behandeln würden. Das heißt, der bekommt keine Änderung seiner Backgroundtherapie, noch nicht einmal in der Dosierung, und bekommt dazu ein Placebo. Muss ich das wirklich so verstehen, dass das Patienten sind, die komplett austherapiert sind und die man auch in der Praxis so behandeln würde, wie sie in dem Placeboarm der Studie behandelt worden sind, gerade wenn sie eigentlich relativ schwer betroffene Patienten sind?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Mayer, dazu.

Herr Dr. Mayer (DGfE): Ich habe das, glaube ich, schon angedeutet. In solchen Studien sind schon auch ein Stück andere Patienten betroffen als die, die bei uns ins Zentrum kommen. Das ist klar. Da mag es auch noch Alternativen geben. Trotzdem ist es so, dass, wenn eine Erkrankung fünf Jahre läuft, man davon ausgehen muss, dass sich die Behandler nicht so ungeschickt angestellt haben können, sondern dass dann eine schwer zu behandelnde Erkrankung vorliegt. Das, was Sie sagen, lässt sich nie ganz widerlegen. Natürlich kann es sein, dass es mit einem Präparat x besser als mit Perampanel geworden wäre, aber das können Sie in einer solchen Studie, die erst einmal Wirksamkeit und Nebenwirkungen defi-

nieren soll, nicht definieren. Die Anwendung im klinischen Alltag, so wie wir das mit der Multicenter-Studie gemacht haben, ist das, was dann die wirkliche Effektivität abbildet. Da kommen Sie auf das zurück, was aus Ihrer Sicht vielleicht zu Recht zu fordern wäre, dass man primär nicht nur Wirksamkeit und Nebenwirkungen, sondern auch Zusatznutzen beweist. Aber darauf sind diese Studien primär nicht angelegt. Ihre Frage ist extrem schwer zu beantworten. Da müssten Sie jeden Patienten screenen. Das ist nur in bedingter Form, nämlich mit der international gültigen Form von Pharmakoresistenz, getan worden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage, Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Ich habe Sie jetzt richtig verstanden, dass Sie sagen, man würde das in der Praxis eigentlich anders machen, und man könnte es auch tun, und die Studien sind nicht darauf ausgelegt, den Zusatznutzen zu zeigen, sondern nur den Nutzen. Das mag vielleicht angemessen sein, aber das ist natürlich nicht die Frage, die wir hier zu beantworten haben. Wir müssen den Zusatznutzen beurteilen. Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, ob die Patienten optimalerweise auch im Placeboarm behandelt worden sind. Ich verstehe das jetzt so, dass Sie sagen: Nein, das würde man für einen Zusatznutzennachweis anders machen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer (DGfE): In der Placebostudie können Sie – das habe ich gerade schon gesagt – schwer nachweisen, wie der Arm, der mit Placebo behandelt worden wäre, geworden wäre, wenn dort mit xy behandelt worden wäre. Das können Sie ja nicht. Aber Sie wollen erst einmal wissen, ob es überhaupt eine Substanz ist, die wirkt. Der zweite Schritt kann eigentlich sein: Ist Perampanel besser oder schlechter als die bisherigen Therapien? Anders als es bisher mit den verfügbaren Antiepileptika war, die dann in dem Alltagssetting bei den ganz schwer behandelbaren Patienten benutzt wurden und auch effektiv waren, kann man es aus meiner Sicht nicht machen. Ich würde nach wie vor sagen, dass das für meine Gruppe der Schwerstbehinderten keine Form ist, die ich akzeptieren kann. Ich kann die nicht in solche Studien schleifen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Lack, bitte.

Herr Lack: Das meiste ist schon gesagt. Auch ich bekomme noch nicht richtig zusammen, einmal, was Sie, Herr Mayer, sagen, die Zielpopulation, und das, was der pU sagt, was er aus der Studienpopulation selektiert hat. Das sollte doch nahezu identisch sein, das sollte doch die Population in der Studie sein, die alles durch hat, das wird zumindest postuliert. Herr Mayer sagt, die bekomme ich aber nicht mehr in die Studie hinein, weil ich denen nicht zumuten kann, dass sie Placebo bekommen. Ich finde es sehr schwierig, das zusammenzubringen.

Ich muss da den Hersteller fragen: Wenn Sie sagen, fünf Jahre ist das Kriterium, da kann ich davon ausgehen, die haben alles durch, die haben faktisch alles bekommen, zumindest alle Wirkmechanismen bekommen: Warum schränken Sie dann noch ein, dass in der Basistherapie eines der Präparate aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorhanden sein muss? Dann würde doch „fünf Jahre“ als alleiniges Kriterium genügen, denn dann ist es egal, was sie noch in der Basistherapie haben. Wenn Sie sagen, die haben alles bekommen, dann müsste man auch postulieren, die haben eine zweckmäßige Vergleichstherapie irgendwann

schon einmal bekommen. Dann brauche ich aber nicht die Einschränkung, sie müssen aktuell in der Basistherapie noch eines der zehn Präparate bekommen. Das haben Sie zusätzlich getan.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Kockelmann, bitte.

Herr Dr. Kockelmann (Eisai): Die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte vor allem vor dem Hintergrund, weil wir dieser auch folgen mochten und diesen Vergleich schon verstehen. Wir haben gesagt, die zweckmäßige Vergleichstherapie muss Teil der Basistherapie, und zwar in Zusatztherapie sein. Deshalb fallen Monotherapien zum Studieneinschluss aus dieser Population heraus. Den Einwand verstehe ich nicht ganz. Mit dem Fünfjahreskriterium ist natürlich nicht alles in den internationalen Studien abgedeckt. Vielmehr geht es darum, in Deutschland die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Subpopulation umgesetzt zu sehen. Das war der Grund, es in dieser Art und Weise einzuschließen. – Nicht zur Zufriedenheit beantwortet?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Lack.

Herr Lack: Wenn Sie sagen, Sie haben einen Zusatznutzen bei den Patienten, bei denen alle Therapien ausgeschöpft sind, dann postulieren Sie für die Studienpopulation mit dem Fünfjahreskriterium, dass die Patienten in der Vergangenheit wahrscheinlich alles schon einmal bekommen haben.

Herr Dr. Kockelmann (Eisai): Nein, nicht ganz. Wir haben das Fünfjahreskriterium gewählt, um den Zusatznutzen nachzuweisen, haben das literaturbasiert gemacht. Das heißt, wir haben uns die Literatur angeschaut und nachgesehen, ob diese fünf Jahre – wie von Herrn Mayer bestätigt – ein sinnvolles Kriterium zur Rechtfertigung des Einsatzes von Perampanel sein können. Dass in diesen fünf Jahren alle Therapieoptionen ausgeschöpft sind, mag theoretisch so sein, aber wir können es formal natürlich nicht sagen. In fünf Jahren alle Medikamente, die es gibt, auszuschöpfen, ist natürlich mehr oder weniger unmöglich. Wir haben nur gesagt, bei der resultierenden Gruppe von Patienten, die 20 Jahre lang im Median erkrankt sind, sollte es so sein, dass die Basistherapie, die sie haben, die optimierte Standardtherapie ist, unter Berücksichtigung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Rasch.

Herr Dr. Rasch (vfa): Wir begrüßen grundsätzlich die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Perampanel hinsichtlich der individuellen Anpassungsmöglichkeiten und der Möglichkeiten, zehn Substanzen auszuwählen, die auch im Ergänzungsverhältnis zueinander stehen sollen. Allerdings sehe ich hier auch persönlich einfach einen Widerspruch in dem, was theoretisch möglich sein kann, und dem, was faktisch gegebenenfalls vorliegt. Theoretisch haben wir bei zehn Einzelsubstanzen und auch deren Mehrfachkombinationen allein aus Gründen der Kombinatorik unzählige Möglichkeiten, die einem Patienten immer noch zur Verfügung stehen sollen. Das heißt, ich stimme teilweise auch Frau Wieseler zu. Theoretisch, studienmethodisch ist eine solche Studie machbar oder denkbar. Praktisch sehen wir aber, dass es höchstwahrscheinlich eine Teilpopulation gibt – die Praktiker sagen das –, die faktisch austherapiert ist. Gerade für diese Patienten sehen wir durchaus, dass realistischerweise die Kombinationsmöglichkeiten erschöpft sind und für diese Teilpopulation die bestehende individuell umgesetzte Basistherapie, die auch Mehrfachkombinationen be-

reits haben kann, durchaus ein sinnvoller Komparator in einer Studie ist, insbesondere für die Teilpopulation, für die der Hersteller den Zusatznutzen proklamiert.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rasch. – Herr Hälbig.

Herr Dr. Hälbig: Ich möchte kurz auf den, wie mir scheint, zentralen Punkt eingehen, nämlich die Pharmakoresistenz und was das eigentlich ist. Es gibt nicht nur die ILAE-Definition, sondern es gibt auch profunde und substanzreichere Diskussionen darüber, wie die denn anzuwenden sind. Es gibt ein Minimum Data Set, das zur Dokumentation und zur Überprüfung des sachgerechten Einsatzes der Pharmaka vorgeschlagen wird. Selbst wenn man sich die Zwei-Präparate-Definition zu eigen macht, was extrem problematisch ist, ist die Frage, wie weit man damit kommt. In der Luciano-Studie, auf die Sie Bezug nehmen, wird zwar von Pharmakoresistenz gesprochen, aber gleichzeitig wird – darauf beziehen Sie sich explizit – dargelegt, dass tatsächlich bis zu 30 Prozent der sogenannten pharmakoresistenten Patienten dann doch wiederum durch eine Minderung der Anfallsfrequenz profitieren und ein Teil sogar anfallsfrei wird. Im Anschluss daran verweisen Sie dann auf die Teilergebnisse dieser Publikation, dass es ausgerechnet die neuen Antiepileptika sind, die dann einen therapeutischen Benefit bringen. Was wichtig ist, ist, dass tatsächlich dieselbe Studie, die Sie anführen, darlegt, dass die sogenannten Pharmakoresistenten eben so pharmakoresistent nicht sind. Uns fehlt letztlich eine Dokumentation, die klarmacht, dass wir hier begründet von Pharmakoresistenz sprechen. Das Fünfjahreskriterium ist ein literaturbasiertes, und wir haben es nicht substantiiert in Ihren Daten gefunden. Insofern möchte ich an dieser Stelle nur darauf verweisen, dass das extrem problematische Konzept der Pharmakoresistenz im Kontext der Nutzenbewertung für mich an dieser Stelle nicht entproblematisiert worden ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Direkt dazu, Herr Kockelmann.

Herr Dr. Kockelmann (Eisai): Sehr gerne. – Sie haben Recht, das Fünfjahreskriterium ist literaturbasiert. Allerdings ist es auch so, dass insgesamt in den Perampanel-Phase-III-Studien nur Patienten eingeschlossen wurden, bei denen das Kriterium der Pharmakoresistenz erfüllt war. Es wurde sogar eingengt: nicht nur zwei Medikamente, alleine oder in Kombination, sondern zwei Medikamente sogar in den letzten zwei Jahren. Das heißt, wir haben es hier mit einer Population von per definitionem pharmakoresistenten Patienten zu tun, die noch einmal erweitert bzw. um das Fünfjahreskriterium eingeschränkt wurde. Um es ganz klarzumachen: Wir haben dieses Kriterium durch die Vorgabe der fünf Jahre nicht aufgeweicht, sondern wir haben es verschärft.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Göcke von der Patientenvertretung, bitte.

Herr Göcke: Wenn ich das einmal aus der Praxis berichten darf, dann ist es doch so, dass Menschen, die fünf Jahre lang eine Epilepsie haben, bestimmt mehr als fünf Medikamente ausprobiert haben. Wenn man Leidensdruck hat, keinen Führerschein mehr hat, die Arbeit flöten geht und solche Sachen mehr, dann will man doch schnell herankommen, und dann braucht man für ein Medikament sicher nicht ein Jahr, um das auszuprobieren. Bei manchen weiß man es wirklich schon nach drei Monaten. Ich denke, das sind alles therapieresistente Menschen, die schwer krank sind und die Hilfe brauchen. Die brauchen auch ein solches neues Medikament. Oder sehe ich das falsch?

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer (DGfE): Herr Göcke, ich kann Ihnen nur Recht geben. Das wissenschaftliche Problem der Pharmakoresistenz liegt, glaube ich, an der komplizierten Grunderkrankung. Wir haben Patienten, die stabil auf Medikation anfallsfrei sind und nach drei, vier Jahren wieder Anfälle bekommen, wir wissen gar nicht, warum. Anders herum haben wir Leute, die auf einer stabilen Medikation keine Anfallsfreiheit haben und anfallsfrei werden, und wir wissen nicht, warum. Wir haben viele Variablen in unserer Erkrankungsbeobachtung. Das macht es extrem schwierig, bis dahin, dass wir gar nicht wissen, ob in den Kalendern, die geführt werden, alle Anfälle erfasst werden, weil Menschen häufig schlafgebundene Anfälle haben, die sie nicht miterleben. Das macht solche Studien undurchführbar. Es gibt eine neue Publikation dazu, wie viele Anfälle einfach nicht gesehen werden, wenn man alles mitzählen würde. Deswegen sind solche praktischen Herangehensweisen die einzig möglichen. Andere kann man nicht nehmen.

Was Sie sagen, stimmt absolut. Wer fünf Jahre nicht anfallsfrei ist, der ist schlecht dran und bedarf neuer Therapien. Selbst wenn man dann noch nicht einmal weiß, ob es noch welche gegeben hätte, die vielleicht noch dran wären. Aber aus diesen Untersuchungen – auch der Arbeit von Schiller – geht hervor, dass es eine exponentiell absteigende Kurve ist. Je mehr Medikamente Sie versuchen, desto geringer wird die Chance, dass Sie den noch anfallsfrei bekommen. Das ist, glaube ich, eine wesentliche Beobachtungsstudie, die das reflektiert. Aus unserer Sicht scheint mir deswegen das, was wir gemacht haben – einmal anzuschauen, wer davon profitiert hat –, im retrospektiven, wenn auch unkontrollierten Vorgehen für diese Frage zum jetzigen Stand das einzig Mögliche zu sein.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Mehlig, noch einmal.

Herr Mehlig (Eisai): Herr Dr. Eyding, ich würde gern auf eine Anmerkung von Ihnen eingehen. Sie sagten – ich glaube, das stand auch im IQWiG-Bericht –, dass unsere Patienten in den pivotalen Studien, die wir herangezogen haben, möglicherweise noch nicht optimal behandelt wurden und in der Studie keine Möglichkeit war, beispielsweise die Dosierung zwischen den Basismedikamenten noch einmal anzupassen. Es ist so, dass die Clinical Guidelines der EMA vorgeben, dass, bevor eine solche Studie durchgeführt wird, die Patienten zum einen in ihrer Dosierung optimiert sein sollen, also der Basistherapie, bevor sie in die Studie eintreten, und zum anderen, dass in der Studie selbst die Dosierungen stabil bleiben müssen, weil Sie ansonsten nicht mehr gut trennen können zwischen dem, was das neue Medikament möglicherweise an Wirksamkeit oder Verträglichkeitsproblemen gegenüber wechselnden Dosierungen in der Basismedikation gemacht hat. Es ist also kein Manko der Studien, sondern es ist eher so, dass, bevor die Patienten zur Randomisierung kommen, die Patienten optimiert in ihrer Basistherapie sein müssen und die dann aber auch stabil gehalten werden soll.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eheberg.

Herr Eheberg (Eisai): Ich möchte einen weiteren Aspekt zum Thema Pharmakoresistenz bei den Patienten oder der Patientenpopulation, über die wir sprechen, hinzufügen. Wenn wir uns anschauen, welche Patienten wir in der Subpopulation selektiert haben, dann haben wir dort 41 Prozent der Patienten, die auf einer Triple-Kombination sind. Das ist wahrlich nicht eine Population, die sich früh in dem Zusatztherapieregime befindet. Zum Zweiten haben wir uns explizit die Zehnjahrespopulation als Sensitivitätsanalyse zu unserem Kriterium angeschaut, um auch das genauer zu sehen. Auch die kommen im Grunde zu recht ähnlichen

Ergebnissen in Summe wie die, die wir für unsere Fünfjahrespopulation – die wir natürlich literaturbasiert genommen haben – nachgewiesen haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Herr Mehlig, ich möchte auf Ihre Beschreibung der regulatorischen Guidelines und der Anforderung, eine Dosierung in der Studie stabil zu halten, zurückkommen. Sie haben gesagt, das dient dem Nachweis der Wirksamkeit. So ist es in der Tat. Für die Zulassung soll zunächst ein absoluter Effekt gegenüber einem Placebo gemessen werden, und dafür wird die Behandlung stabil gehalten. Das ist aber genau nicht die Fragestellung, die wir hier haben. Wir möchten einen relativen Effekt messen, einen Effekt gegenüber der Therapiealternative, so wie sie im Behandlungsalltag eingesetzt würde. Das ist in der Tat das Problem. Sie haben hier Studien, die zur Untersuchung der Wirksamkeit ausgerichtet sind, und was immer Sie an Subauswertungen aus dieser Studie vorlegen, krankt einfach daran, dass Sie in dieser Studie nicht einen Vergleich von Perampanel mit einer Therapiealternative vornehmen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Wir sind wieder an dem Punkt, wo wir den Unterschied zwischen Zulassungsstudien und Nutzenbewertung diskutieren. Die Zulassung untersucht Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität des Arzneimittels, und wir stellen eine sozialversicherungsrechtliche Zusatznutzenbetrachtung an. Das hat Frau Wieseler genau auf den Punkt gebracht. Das ist auch Bestandteil meines Foliensatzes, Folie 7. – Herr Eyding, bitte.

Herr Dr. Eyding: Ich kann mich da Frau Wieseler nur anschließen. Das war auch die Frage, die Herr Mehlig gestellt hatte. Genau das ist der Punkt. Wir machen eine Nutzenbewertung und keine Zulassungsbewertung.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Mehlig, noch einmal. Dann würde ich, weil wir uns im Kreise drehen, gerne das letzte Wort erteilen.

Herr Mehlig (Eisai): Ich denke, es gibt einige Leute, die das profunder können als ich, aber ich probiere es gerne noch einmal. Ich denke, dass wir sehr wohl den Zusatznutzen nachgewiesen haben. Ich glaube, das Fünfjahreskriterium ist ausführlich diskutiert worden, das haben wir, denke ich, gut nachvollziehbar auch in der Stellungnahme zusammengefasst. Wir – da sind wir im Einklang mit den Empfehlungen der DGfE – haben immer gesagt, wir müssen sequenziell zeigen, was der Zusatznutzen bei Antiepileptika ist. Was Perampanel durch das ganze Dossier hindurch gezeigt hat, ist, dass es, auf eine, wie wir es bezeichnet haben, optimierte Standardtherapie hinzugegeben, zusätzliche Wirksamkeit bei diesen Patienten entfaltet, zusätzlich Anfallsreduktionen herbeiführt und auch in zugegebenermaßen selteneren Fällen in den pivotalen Studien zur Anfallsfreiheit geführt hat. Dieser zusätzliche therapeutische Gewinn ist in diesem Studiensetting der Zusatznutzen. Es wäre nicht das erste Mal, dass zum einen placebokontrollierte Studien zum Nachweis des Zusatznutzens anerkannt wurden, und es wäre auch nicht das erste Mal, dass das Konzept einer kombinierten Standardtherapie, auf die ein neues Präparat hinzugegeben wird, für das der Effekt gegen eine optimierte Standardtherapie mit Placebo kontrolliert wird, zur Anerkennung eines Zusatznutzens geführt hat. Also, die grundsätzliche Ablehnung placebokontrollierter oder Zulassungsstudien ist nicht das, was wir tatsächlich sehen.

Was wir in dem Dossier zu demonstrieren versucht haben, ist, dass wir einen Zusatznutzen bei einem Patientenkollektiv nachweisen, für das weitestgehend Therapieoptionen ausgeschöpft sind. An keiner Stelle sagen wir, wir wissen genau, dass für keinen dieser Patienten keine andere Möglichkeit mehr bestanden hätte. Das können Sie auch gar nicht nachweisen. Die Patienten aus unseren Studien sind seit über 20 Jahren erkrankt gewesen, die Patientenhistorien können Sie nicht aufarbeiten, die haben Sie gar nicht. Wir haben eine vernünftige Anwendung zum einen der gesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie im Dossier dargestellt, und wir haben zum anderen gezeigt, dass der zusätzliche Einsatz von Fycompa als Zusatztherapie einen zusätzlichen therapeutischen Gewinn für Patienten im Sinne einer relevanten Anfallsreduktion erbringen kann.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mehlig. – Gibt es weitere Fragen, Anmerkungen, Ergänzungen? – Das sehe ich nicht.

Dann würde ich Ihnen – Sie haben es eigentlich gerade gemacht – die Gelegenheit geben, aus Ihrer Sicht die heutige Diskussion und die daraus resultierenden Ergebnisse zusammenzufassen. Frau Schmitz.

Frau Dr. Schmitz (Eisai): Das möchte ich gerne tun. Sie haben Recht, Herr Mehlig hat die wesentlichen Punkte schon zusammengefasst. Aber ich denke, es ist wichtig, dass wir das noch einmal erläutern. Ich bin davon überzeugt, dass unser Team in der heutigen Anhörung für die Anwesenden schlüssig darstellen konnte, dass wir in unserem Dossier einen Zusatznutzen für die von Eisai selbst eingeschränkte Subpopulation von Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien nachvollziehbar erbringen konnten. Wir haben es kontrovers diskutiert. Ich denke, unser Team bleibt dabei, wir haben es nachweisen können.

Wir haben in unserem Dossier umfassende und detaillierte Analysen und Daten zum patientenrelevanten Zusatznutzen für die erneute Nutzenbewertung von Perampanel dargelegt, und die wichtigsten Aspekte wurden hier noch einmal diskutiert. Wir sind mit der nachvollziehbaren begründbaren Beschränkung auf die geschilderte Subpopulation auf die geäußerten Bedenken und Einwände eingegangen. Wir haben somit einen, wie wir finden, pragmatischen und dennoch wissenschaftlich nachvollziehbaren wichtigen Weg beschritten, um diesen Bedenken gerecht zu werden.

Ich möchte hier auch noch einmal auf die ersten Ergebnisse aus dem Versorgungsalltag erinnern und darauf hinweisen, dass Perampanel sehr wohl in der klinischen Praxis bei einer Gruppe von multipel vorbehandelten Patienten mit langjährig refraktärer Epilepsie eine deutliche Verbesserung des Gesundheitszustands bis hin zur Anfallsfreiheit bewirken kann. Daher stellt Perampanel aus unserer Sicht zweifelsohne für diese begrenzte Patientengruppe und deren Therapeuten eine wertvolle Behandlungsoption dar. Wir vertrauen darauf, dass der G-BA eine versorgungsorientierte Wertung der Vorgehensweise vornehmen und unter Berücksichtigung des therapeutischen Bedarfs an Antiepileptika mit neuem Wirkmechanismus die vorgelegten Ergebnisse angemessen bewerten wird. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Schmitz. Wir werden das, was wir heute gehört haben, auch im Lichte dieser Diskussion noch einmal zu werten haben. Wir haben es in der Tat mit einer sehr vulnerablen Gruppe zu tun. Das ist das Problem, vor dem wir alle, glaube ich, gemeinsam stehen, um eine entsprechende Nutzenbewertung vornehmen zu können. Wir werden das noch einmal zu wägen haben und auf dieser Basis unsere Entscheidung treffen müssen. Danke, dass Sie da waren, danke für die engagierte Diskussi-

on und danke auch dafür, dass Sie in den vergangenen Monaten die Versorgung der Patientinnen und Patienten bis zu der jetzt auf der Basis einer anderen ZVT anzustellenden Nutzenbewertung sichergestellt haben. Es ist sicherlich anerkennenswert, dass es in dieser Phase der Nutzenbewertung, der Ungewissheit, jetzt bezogen auf andere ZVT, nicht zu Umstellungen gekommen ist. Danke, dass Sie da waren. Ich sage einmal, bis zum nächsten Mal, wobei sich das nicht unbedingt auf dieses Produkt bezieht. Das soll jetzt kein Votum sein. Aber Sie werden sicher auch in anderen Dingen mit dem G-BA zusammenarbeiten müssen.

Schluss der Anhörung: 12.49 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2013-B-088 Perampanel

Stand: 23.10.2013

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Perampanel [Anwendungsgebiet abgekürzt]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

<p>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p>	<p>Clobazam CLB, Eslicarbazepin ECB¹, Gabapentin GBP, Lacosamid LZA¹, Lamotrigin LTG, Levetiracetam LEV, Oxcarbazepin, Pregabalin PGB¹, Tiagabin TGB, Topiramate TPM, Valproinsäure VPA, Vigabatrin VGB, Zonisamid ZON¹, Retigabin RTG¹ Die Wirkstoffe Tiagabin, Vigabatrin und Retigabin sind für die Zusatztherapie jeweils nicht als Wirkstoffe der ersten Wahl zugelassen.</p>
<p>Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p>	<p>„nicht angezeigt“</p>
<p>Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Nutzenbewertung Retigabin 03.05.2012</i> • <i>Nutzenbewertung Perampanel 07.03.2013</i>
<p>Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p>	<p><i>Siehe systematische Literaturrecherche</i></p>

Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.	Aufzählung und Darstellung der Kosten wenn entscheidungsrelevant, sonst „nicht angezeigt“
[...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.	„nicht angezeigt“

I. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel	
Perampanel N03AX22 Fycompa®	Fycompa ist angezeigt als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.
Oxcarbazepin (OXC) N03AF02	Zur Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundär generalisierten tonisch- klonischen Anfällen. Zur Monotherapie oder Kombinationstherapie von Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren.
Eslicarbazepin (ECB) N03AF04 Zebinix®	Begleittherapie bei Erwachsenen mit partiellen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung angewendet.

Valproinsäure (VPA) 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 (VGB) 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.
Tiagabin (TGB) 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.
Lamotrigin (LTG) 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
Topiramamat (TPM) N03AX11	Zusatztherapie bei Kindern ab 2 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung oder primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen
Gabapentin (GBP) N03AX12	Zusatztherapie bei Erwachsenen und Kindern von 6 Jahren und älter mit partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung
Levetiracetam (LEV) N03AX14 Keppra®	Zusatzbehandlung partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat mit Epilepsie.

Zonisamid (ZON) 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.
Pregabalin (PGB) N03AX16 Lyrica®	Lyrica wird angewendet zur Zusatztherapie von partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung im Erwachsenenalter..
Lacosamid (LZA) N03AX18 Vimpat®	Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 16 Jahren.
Retigabin (RTG) N03AX21 Trobalt®	Trobalt ist angezeigt als Zusatztherapie für pharmakoresistente fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren oder älter, bei denen andere geeignete Arzneimittelkombinationen unzureichend wirkten oder nicht vertragen wurden. (SPC, Stand Juli 2013)
Clobazam (CLB) N05BA09 Frisium®	Zusatztherapie bei Patienten mit epileptischen Anfällen, die mit einer Standardbehandlung – bestehend aus einem oder mehreren Antiepileptika – nicht anfallsfrei waren.

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Indikation für die Recherche bei 2013-B-088 (Perampanel):	162
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	162
Systematische Recherche:	163
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse.....	165
Cochrane Reviews	167
Systematische Reviews	174
Leitlinien.....	180
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	181
Literatur:	183

Indikation für die Recherche bei 2013-B-088 (Perampanel):

Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie im Alter ab 12 Jahre.

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel, s. Unterlage zur Beratung in AG: „Übersicht zVT, Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Epilepsie“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am **30.09.2013** abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, GIN, NGC, TRIP, DAHTA, NIHR HSC. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **288** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies **17** Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen

AED	antiepileptic drugs
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BRI	Brivaracetam
CAR	Carisbamate
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
EBZ/ESL	Eslicarbazepin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBP	Gabapentin
GIN	Guidelines International Network
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LCS/LAC	Lacosamide
LEV	Levetiracetam
LTG	Lamotrigin
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR HSC	National Institute for Health Research Horizon Scanning Centre
OXC	Oxcarbazepin
PER	Perampanel
PGB	Pregabalin
POS	Partialonset seizures
RTG	Retigabin
TGB	Tiagabin
TPM	Topiramat
TRIP	Turn Research into Practice Database
ZNS	Zonisamid

IQWIG Berichte/G-BA Beschlüsse

<p>IQWIG, 2012 [8]</p> <p>Perampanel - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V</p>	<p>Fragestellung/Ziele:</p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel gemäß Zulassung wurde für folgende Indikation durchgeführt: Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung</p> <p>Population: Epilepsiepatienten ab 12 Jahren</p> <p>Zweckmäßig Vergleichstherapie:</p> <p>Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lamotrigin • In den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird, stellt Topiramat als Zusatztherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. <p>Ergebnis /Fazit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der pU schließt keine direkt vergleichenden Studien mit Perampanel versus Lamotrigin ein. Alle zu Perampanel identifizierten randomisierten kontrollierten Studien (RCT) sind placebokontrolliert und allein nicht ausreichend für den Nachweis eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. • 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>G-BA, 2012 [5]</p> <p>Zusammenfassende Dokumentation-Perampanel</p> <p style="text-align: right;">Do-</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet von Perampanel (Fycompa®) gemäß Fachinformation:</p> <p>Fycompa® ist angezeigt als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.</p> <p>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 Topiramat als Zusatztherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Perampanel wie folgt bewertet:</p> <p>Der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht belegt.</p>
<p>IQWIG, 2012 [9]</p> <p>Retigabin - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V</p>	<p>Fragestellung/Ziele:</p> <p>Die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Retigabin wurde für folgende Indikation durchgeführt: Zusatztherapie für fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei</p>

	<p>Population: Erwachsene mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren und darüber.</p> <p>Zweckmäßig Vergleichstherapie:</p> <p>Die Nutzenbewertung erfolgte gegenüber Lamotrigin. In den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird, stellt Topiramamat als Zusatztherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.</p> <p>Der pU vergleicht im Dossier im Gegensatz dazu Retigabin mit Lacosamid. Er weicht damit von der Festlegung des G-BA ab. Diese Abweichung ist jedoch nicht ausreichend begründet.</p> <p>Ergebnis /Fazit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der pU hat in seinem Dossier keine Bewertung zu der oben genannten Fragestellung durchgeführt, da er eine andere Vergleichstherapie gewählt hat. Dementsprechend wurde vom pU keine für die Nutzenbewertung relevante Studie vorgelegt, weder für einen direkten Vergleich noch für einen indirekten Vergleich. • Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Retigabin wie folgt bewertet: Es gibt keinen Beleg für einen Zusatznutzen.
<p>GBA, 2012 [6]</p> <p>Zusammenfassende Dokumentation- Retigabin</p> <p>Do-</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet von Retigabin gemäß Fachinformation:</p> <p>Trobalt® ist angezeigt als Zusatztherapie für fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren und darüber.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Lamotrigin. In den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird, stellt Topiramamat als Zusatztherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Retigabin wie folgt bewertet:</p> <p>Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).</p>

Cochrane Reviews

<p>Hemming, 2013 [7] Vigabatrin for refractory partial epilepsy</p>	<p>1. Fragestellung The primary objectives were to evaluate the short-term efficacy and tolerability of vigabatrin when used as an add-on treatment for patients with drug resistant partial epilepsy.</p>
	<p>2. Methodik Population: Patients of any age with drug-resistant partial epilepsy Intervention: treatment with vigabatrin in addition to an existing antiepileptic drug (AED) Komparator: placebo in addition to an existing antiepileptic drug regime Endpunkte: Response (=50% or greater reduction in seizure frequency), side effects, Therapieabbruch Suchzeitraum bis Oktober 2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 11 (n=747 mit 982 Beobachtungen) Beobachtungszeitraum in den Studien: 8-32, meist 12 Wochen</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung Response: signifikanter Effekt für Vigabatrin versus Placebo (RR= 2.58, 95% KI 1.87-3.57; N=982, K=11) Studienabbruch: signifikanter Effekt für Vigabatrin versus Placebo (RR= 2.49, 95% KI 1.05-5.88; N=398, K=4) Nebenwirkungen: mehr Nebenwirkungen für Vigabatrin versus Placebo (signifikant für Müdigkeit)</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren This review of randomised controlled trials showed that vigabatrin can reduce seizure frequency in people with drug-resistant partial epilepsy. Short-term follow-up of patients showed that some side effects were associated with its use. Further analysis of longer-term observational studies is required to evaluate how likely patients are to develop visual field defects and whether such side effects are associated with dose and duration of drug use.</p>
<p>Pulman, 2012 [16] Tiagabine add-on for drug-resistant partial epilepsy</p>	<p>1. Fragestellung To evaluate the effects of tiagabine upon seizures, adverse effects, cognition and quality of life when used as an add-on treatment for people with drug-resistant localisation-related seizures.</p>
	<p>2. Methodik</p>

	<p>Population: People of any age with drug-resistant localisation related seizures</p> <p>Intervention: tiagabine in addition to conventional antiepileptic drug treatment</p> <p>Komparator: placebo or a different add-on AED in addition to conventional antiepileptic drug treatment.</p> <p>Endpunkte: Response (=50% or greater reduction in seizure frequency), side effects, Therapieabbruch, kognitive Effekte, Lebensqualität</p> <p>Suchzeitraum bis November 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 (n=948) Beobachtungszeitraum in den Studien: 7-12 Wochen</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Response:</u> signifikanter Effekt für Tiagabin versus Placebo (RR= 3.16, 95% KI 1.97-5.07; N=769, K=3) kein signifikanter Unterschied Tiagabin versus Topiramamat (RR= 0.54, 95% KI 0.19-1.58; N=41, K=1)</p> <p><u>Studienabbruch:</u> signifikanter Effekt für Tiagabin versus Placebo (RR= 1.81, 95% KI 1.25-2.62; N=769, K=3) kein signifikanter Unterschied Tiagabin versus Topiramamat (RR= 1.43, 95% KI 0.74-2.74; N=41, K=1)</p> <p>Nebenwirkungen: mehr Nebenwirkungen für Tiagabin versus Placebo (außer Infektionen; signifikant für Dizziness)</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Tiagabine reduces seizure frequency but is associated with some adverse effects when used as an add-on for people with drug-resistant localisation-related seizures.</p>
<p>Michael, 2011 [13]</p> <p>Clobazam as an add-on in the management of refractory epilepsy</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the efficacy, effectiveness and tolerability of clobazam as add-on therapy for refractory generalised onset and partial onset seizures, with or without secondary generalisation, in adults and children.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Children (<16 years) or adults with drug-resistant generalised or partial onset seizures (including simple partial, complex partial or secondary generalised seizures)</p> <p>Intervention: clobazam in addition to their usual treatment</p>

	<p>Komparator: placebo in addition to their usual treatment.</p> <p>Endpunkte: Response (=50% or greater reduction in seizure frequency), Reduktion in Häufigkeit von Anfällen, Studienabbruch, Nebenwirkungen, kognitive Effekte, Lebensqualität</p> <p>Suchzeitraum bis Januar 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 (n=196)</p> <p>Beobachtungszeitraum in den Studien: 9-16, 2x 12 Wochen</p> <p>3. Ergebnisdarstellung (keine Metaanalyse möglich aufgrund Heterogenität)</p> <p>Response: Angaben zu Response in 2 Studien. Größere Response in Interventionsgruppe in beiden Studien (ohne Angabe von P-Werten/Konfidenzintervallen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • • Reduktion von Anfällen: Angaben zur Reduktion von Anfällen in 2 Studien. Größere Reduktion in Interventionsgruppe in beiden Studien. Nach Subgruppenanalysen signifikante Reduktion in „partial onset seizures“, nicht in „generalised onset seizures“. <p>Studienabbruch: unzureichende Daten</p> <p>Nebenwirkungen: mehr Nebenwirkungen für Clobazam versus Placebo (am häufigsten Drowsiness/Dizziness)</p> <p>Lebensqualität: Angaben zur Lebensqualität aus einer Studie.‘ Signifikant bessere Lebensqualität in Interventionsgruppe.</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>For patients with drug refractory epilepsy, clobazam when used as an add-on treatment may reduce seizure frequency. There are more data to support this for patients with partial onset seizures than for patients with generalised onset seizures. The quality of existing data is poor and it is not possible to define the size of treatment effect. The adverse effects most commonly reported were drowsiness and dizziness, but current data do not adequately define the adverse effect profile of clobazam.</p>
<p>Al-Bachari, 2013 [1]</p> <p>Gabapentin add-on for drug-resistant partial epilepsy</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To evaluate the efficacy and tolerability of gabapentin when used as an add-on treatment for people with drug-resistant partial epilepsy.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: People of any age with drug-resistant partial epilepsy (i.e. experiencing simple partial, complex partial or secondary generalized tonic-clonic seizures)</p> <p>Intervention: gabapentin in addition to conventional antiepileptic drug Treatment</p>

	<p>Komparator: placebo/different dose of gabapentin/alternative AED in addition to conventional antiepileptic drug treatment</p> <p>Endpunkte: Response (=50% or greater reduction in seizure frequency), Seizure freedom, Therapieabbruch, Nebenwirkungen</p> <p>Suchzeitraum bis Mai 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 11 (n=2125), (6 Studien (n=1206) wurden in eine Metaanalyse eingeschlossen, über die weiteren 5 Studien wurde narrativ berichtet)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Gabapentin versus Placebo (6 trials, n=1206 in der Metaanalyse)</p> <p><u>Response</u></p> <p>The overall risk ratio (RR) for 50% or greater reduction in seizures is 1.89 (95%confidence interval (CI) 1.40 to 2.55).</p> <p><u>Drug withdrawal</u></p> <p>The overall RR for withdrawal for any reason is 1.05 (95% CI 0.74 to 1.49), hence there is insufficient evidence to conclude that individuals are more likely to withdraw from gabapentin than placebo.</p> <p><u>Adverse effects</u></p> <p>Ataxia - RR 2.01, 99% CI 0.98 to 4.11</p> <p>dizziness - RR 2.43, 99% CI 1.44 to 4.12</p> <p>fatigue - RR 1.95, 99% CI 0.99 to 3.82</p> <p>somnolence - RR 1.93, 99% CI 1.22 to 3.06</p> <p>No significant differences were found for headache - RR 0.79, 99%CI 0.46 to 1.35 or nausea - RR 0.95, 99% CI 0.52 to 1.73</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>The results of the overall efficacy analysis show that gabapentin reduces seizure frequency when used as an add-on antiepileptic drug (AED) in people with drug-resistant partial epilepsy. The dose response regression analysis shows increasing efficacy with increasing dose. There is considerable discrepancy between the results of the intention-to-treat and best and worst-case analyses, hence the intention-to-treat analyses need to be interpreted with some caution.</p>
<p>Pulman, 2012 [15]</p> <p>Pregabalin add-on for drug-resistant partial epilepsy</p> <p>(Update zu Cochrane Review aus 2008)</p>	<p>1.Fragestellung</p> <p>Our review aims to identify and evaluate data on the anticonvulsant effects and tolerability of add-on pregabalin in patients with drug-resistant partial epilepsy.</p> <p>2.Methodik</p> <p>Population: People of any age with drug-resistant partial epilepsy (i.e. experiencing simple partial, complex partial or secondary generalized tonic-clonic seizures).</p>

	<p>Intervention: Pregabalin in addition to an existing AED regimen taken at time of randomisation.</p> <p>Komparator: placebo or active control in addition to an existing AED regimen taken at time of randomisation</p> <p>Endpunkte: Response (=50% or greater reduction in seizure frequency), Seizure freedom, treatment withdrawal, Nebenwirkungen</p> <p>Suchzeitraum bis Mai 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 (n=2009)</p>
	<p>3.Ergebnisdarstellung</p> <p>Pregabalin versus placebo control</p> <p><u>Response</u> (6 trials)</p> <p>Those participants allocated pregabalin were significantly more likely to achieve a 50% or greater reduction in seizure frequency (RR 2.61; 95% CI 1.70 to 4.01)</p> <p><u>Seizure freedom</u> (3 trials)</p> <p>Pregabalin was significantly associated with freedom from seizures (RR 2.59; 95% CI 1.05 to 6.36)</p> <p><u>Treatment withdrawal for any reason</u></p> <p>Participants allocated pregabalin were significantly more likely to have withdrawn from treatment (RR 1.39; 95% CI 1.13 to 1.72).</p> <p>Pregabalin versus lamotrigine (1 trial)</p> <p><u>Response</u></p> <p>Within this study, participants allocated to pregabalin were significantly more likely to achieve a 50% or greater reduction in seizure frequency (RR 1.47; 95% CI 1.03 to 2.12) than those allocated lamotrigine.</p> <p><u>Seizure freedom</u></p> <p>No significant differences were found between pregabalin and lamotrigine for seizure frequency (RR 1.39; 95% CI 0.40 to 4.83).</p> <p><u>Treatment withdrawal for any reason</u></p> <p>No significant differences were found between pregabalin and lamotrigine for withdrawal from the study due to any reason (RR 1.07; 95% CI 0.75 to 1.52; Analysis 6.3).</p> <p><u>Treatment withdrawal due to adverse effects</u></p> <p>No significant differences were found between pregabalin and lamotrigine for withdrawal from the study due to adverse events (RR 0.96; 95% CI 0.57 to 1.60).</p> <p><u>Adverse events</u></p> <p>Within this study, patients allocated to pregabalin were significantly more likely to experience dizziness (RR 2.94; 99% CI 1.32 to 6.52)</p>

	<p>than patients allocated lamotrigine.</p> <p>No other differences were found for the remaining adverse events between pregabalin and lamotrigine (ataxia: RR 1.72; 99% CI 0.54 to 5.55; fatigue: RR 1.72; 99% CI 0.77 to 3.83; somnolence: RR1.99; 99%CI 0.91 to 4.33; weight gain: RR 4.33; 99%CI 0.86 to21.68; headache: RR 0.52; 99% CI 0.26 to 1.05)</p> <p>4.Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>In the short term (12 weeks) 150 mg/day to 600 mg/day of pregabalin given in a three times regimen can significantly reduce seizure frequency and significantly increase seizure freedom rates in people with treatment-resistant partial epilepsy.</p> <p>Adverse events significantly associatedwith pregabalinwere ataxia, dizziness, somnolence and weight gain.</p>
<p>Mbizvo, 2012 [12]</p> <p>Levetiracetam add-on for drug-resistant focal epilepsy</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To evaluate the effects of levetiracetam when used as an add-on treatment for people with drug-resistant focal epilepsy.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Participants of any age, any gender, any ethnic background with drug-resistant focal epilepsy</p> <p>Intervention: levetiracetam in addition to conventional AED treatment.</p> <p>Komparator : placebo in addition to conventional AED treatment</p> <p>Endpunkte: Response (=50% or greater reduction in seizure frequency), treatment withdrawal, Nebenwirkungen</p> <p>Suchzeitraum bis August 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 11 (n=1861, davon 1565 Erwachsene in 9 Studien und 296 Kinder in 2 Studien)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Response - adults</u></p> <p>Levetiracetam statistically significantly reduced focal seizure frequency relative to placebo in adults (significant statistical heterogeneity in the adult trials). The overall RR for 50% responders across these trials was 3.78 (95% CI 2.62 to 5.44) and 39% of adults in these trials responded to levetiracetam and 9% to placebo (implying a 30% 'real' response rate - i.e. not attributable to placebo).</p> <p>The overall RR for 50% responders across these trials was 1.97 (95% CI 1.55 to 2.51) and 49% of adults in these trials responded to levetiracetam and 25% to placebo (implying a 24% real response rate).</p> <p><u>Response - Paediatric trials</u></p> <p>For the two trials that tested levetiracetam on children, the results were sufficiently similar ($\text{Chi}^2 = 1.58$, $\text{df} = 1$, $P = 0.21$) to be combined to give an estimated RR for 50%or greater reduction in seizure frequency of 1.91 (95%CI 1.38 to 2.63). The implied real re-</p>

	<p>sponse rate for children was 27% (52% and 25% levetiracetam and placebo responses, respectively).</p> <p><u>Treatment withdrawal</u></p> <p>The overall RR for discontinuation for any reason, at any age, was 1.03 (95% CI 0.80 to 1.33); thus there was insufficient evidence to conclude that participants were more likely to discontinue levetiracetam than placebo. This conclusion was unchanged when analysis was limited to trials involving children (Chi2 = 3.04, df = 1, P = 0.08; RR for treatment withdrawal 0.80; 95% CI 0.43 to 1.46) and trials involving adults (Chi2 = 5.79, df = 8, P = 0.67; RR for treatment withdrawal 1.09; 95% CI 0.83 to 1.45).</p> <p>(5 most common) <u>Adverse effects</u> (n=1831)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. somnolence: affected 14% of participants (RR 1.58; 99%CI 1.14 to 2.18); 2. headache: affected 10% of participants (RR 0.95; 99% CI 0.65 to 1.39); 3. fatigue (asthenia): affected 8% of participants (RR 1.53; 99% CI 0.98 to 2.38); 4. accidental injury: affected 8% of participants (RR 0.72;99% CI 0.49 to 1.06); 5. dizziness: affected 7% of participants (RR 1.63; 99% CI 0.99 to 2.66). <p>Only somnolence retained statistically significant risk over placebo.</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Levetiracetamis effective as add-on treatment in people with drug resistant focal epilepsy.</p> <p>Substantial amounts of inter-trial heterogeneity have largely prevented provision of overall estimates of effect (ignoring dose).</p>
<p>Jette, 2008 [10]</p> <p>Topiramate add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database Syst Rev 2008</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fragestellung <p>To evaluate the effects of topiramate when used as an add-on treatment for people with drug-resistant partial epilepsy.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Methodik <p>Population: Participants of any age with drug-resistant partial epilepsy (i.e. experiencing simple partial, complex partial or secondarily generalized tonic-clonic seizures).</p> <p>Intervention: topiramate in addition to conventional antiepileptic drug treatment</p> <p>Komparator: placebo in addition to conventional antiepileptic drug treatment</p> <p>Endpunkte: Response (=50% or greater reduction in seizure frequency), treatment withdrawal, Nebenwirkungen</p> <p>Suchzeitraum bis Mai 2007</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 10 (n=1312)</p>

	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Response</u></p> <p>The overall RR for a response (irrespective of dose) to topiramate compared to placebo using the fixed-effect model is 2.85 (95% CI 2.27 to 3.59) and using the random-effect model is 2.78 (95% CI 2.11 to 3.67).</p> <p>A fixed effect meta-analysis, examining dose response relationships in nine trials suggests there is evidence of a dose response relationship, with increasing daily doses, up to about 300 or 400 mg, increasing the likelihood of a 50% response. However, there is also evidence of a plateauing of the effect of dose. That is, doses in excess of 300 or 400 mg do not increase the likelihood of a response. The likelihood of response at 200 mg is not as great as those observed at higher doses.</p> <p><u>Treatment withdrawal</u></p> <p>The overall RR (95% CIs) for withdrawal for any reason is 2.26 (95% CI 1.55 to 3.31), and participants are significantly more likely to withdraw from topiramate than placebo.</p> <p><u>Side effects</u></p> <p>The RRs for the following side effects do not include unity, indicating statistical significance:</p> <p>ataxia 1.95 (99%CI 1.04 to 3.65); dizziness 1.55 (99% CI 1.08 to 2.22); fatigue 2.19 (99%CI 1.43 to 3.35); nausea 2.35 (99% CI 1.28 to 4.29); somnolence 2.18 (99% CI 1.47 to 3.21) 'thinking abnormally' 5.77 (99% CI 2.50 to 13.35).</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>The ten trials included in this review used adequate methods of concealment of randomization and were double blinded. All analyses were by intention-to-treat.</p>

Systematische Reviews

<p>Bodalia, 2013 [2]</p> <p>Comparative Efficacy and Tolerability of Antiepileptic Drugs for Refractory Focal Epilepsy</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Antiepileptika (AED)</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie</p> <p>Intervention: AED (<i>acetazolamide, carbamazepine, clobazam, clonazepam, ethosuximide, gabapentin, lacosamide, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin, pregabalin, primidone, sodium valproate, tiagabine, topiramate, valproic acid, vigabatrin, or zonisamide</i>; Clobazam nicht untersucht, da Studien</p>

	<p><i>nicht</i> <i>Einschlusskriterien</i> <i>entsprachen.)</i></p> <p>Komparator: Andere AED, Placebo</p> <p>Endpunkte: Response (50% Reduktion in Häufigkeit von Anfällen), Studienabbruch</p> <p>Suchzeitraum: bis März 2009</p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 42 (n=6346) (davon 2 direkte Vergleiche: Vigabatrin vs. Valproinsäure und vs. Gabapentin) <p>Beobachtungszeitraum in den Studien: 8-23 Wochen</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Response: signifikanter Effekt für AED versus Placebo (OR= 3.78, 95% KI 3.14-4.55; N=6030)</p> <p>Studienabbruch: signifikanter Effekt für AED versus Placebo (OR= 3.27, 95% KI 2.37-4.52; N=6176)</p> <p>Netzwerk-Metaanalyse: Levetiracetam, vigabatrin, sodium valproate and gabapentin emerged as agents with the best combination of short-term efficacy and tolerability.</p> <hr/> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Of the wide range of AEDs licensed for the treatment of refractory epilepsy, sodium valproate, levetiracetam, and gabapentin demonstrated the best balance of efficacy and tolerability.</p>
<p>Gao, 2013 [4]</p> <p>Clinical efficacy and safety of the newer antiepileptic drugs as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset epilepsy</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To evaluate the clinical efficacy and safety of the newer antiepileptic drugs (AEDs), namely, Eslicarbazepine, Retigabine/Ezogabine, Carisbamate, Lacosamide, Brivaracetam or Perampanel as adjunctive therapy for adults with partialonset seizures.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <ul style="list-style-type: none"> Population: Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie <p>Intervention: Eslicarbazepin, Retigabine/Ezogabine, Carisbamat, Lacosamid, Brivaracetam, Perampanel als adjunktive Therapie (Clobazam nicht untersucht, da kein neues AED)</p> <p>Komparator: Placebo bzw. gepoolte Vergleiche von jedem AED vs. alle übrigen AEDs zusammen</p> <p>Endpunkte: Response (50% Reduktion in Häufigkeit von Anfällen), Studienabbruch, Nebenwirkungen</p> <p>Suchzeitraum bis Januar 2012</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 15 (n=dddd) <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Response</u>: signifikanter Effekt für AED versus Placebo (OR= 2.16, 95% KI 1.82-2.57; N=6313, K=15), alle AED signifikant besser als Placebo (außer Perampanel: kein signifikanter Unterschied)) • • <u>Studienabbruch</u>: signifikanter Effekt für Placebo versus AED (OR= 0.65, 95% KI 0.48-0.89; N=6016, K=14) Lacosamid und Retigabin signifikant schlechter als Placebo Brivaracetam signifikant besser als Placebo • <u>Nebenwirkungen</u>: mehr Nebenwirkungen für AED versus Placebo (signifikant für Dizziness, Fatigue, Somnolence) <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>The pooled ORs suggested newer AEDs might be more effective than placebo while with higher incidence of adverse effects.</p>
<p>Costa, 2011 [3] Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Evaluate the clinical comparability of new antiepileptic drugs (AEDs) in partial refractory epilepsy.</p> <p>2. Methodik</p> <ul style="list-style-type: none"> • Population: Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie <p>Intervention: Oxcarbazepin, Lamotrigin, Topiramamat, Gabapentin, Pregabalin, Levetiracetam, Tiagabin, Zonisamid, Eslicarbazepin, Lacosamid</p> <p>Komparator: Placebo oder andere AED</p> <p>Endpunkte: Response (50% Reduktion in Häufigkeit von Anfällen), Studienabbruch</p> <p>Suchzeitraum bis Oktober 2009</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 70 (n=14.272) (davon 8 direkte Vergleiche: 7 Studien von Lamotrigen vs. andere AEDs und 1 Studie Tiagabin vs. Topiramamat)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>AEDs versus placebo</p> <p>Response: signifikanter Effekt für AED versus Placebo (OR= 3.00, 95% KI 2.63-3.41; N=12218, K=59) alle AED signifikant besser als Placebo</p>

	<p>Studienabbruch: signifikanter Effekt für AED versus Placebo (OR= 1.48, 95% KI 1.30-1.68; N=12748, K=60) alle AED signifikant schlechter als Placebo (außer Lamotrigin, Gabapentin, Levetiracetam, Eslicarbazepin: kein signifikanter Unterschied)</p> <p>Combined evidence from indirect and direct comparisons</p> <p>8 head-to-head trials (7 LTG vs. other AEDs and 1 TGB vs. TPM)</p> <p><u>LTG versus GBP:</u> Combined results for indirect and direct comparisons showed no differences in responder rate (OR 1.22; CI 95% 0.85–1.75) withdrawal rate (OR 1.23; CI 95% 0.86–1.75) or seizure-free rate (OR 1.08; CI 95% 0.64–1.83)</p> <p><u>LTG versus TPM:</u> Combined analyses favored TPM for responder rate (OR 0.53; CI 95% 0.37–0.77) and seizure-free rate (OR 0.54; CI 95% 0.31–0.93), and LTG for withdrawal rate (OR 0.55; CI 95% 0.37–0.81)</p> <p><u>LTG versus PGB:</u> Combined analyses favored PGB for responder rate (OR 0.61; CI 95% 0.41–0.89). There were no differences in seizure-free rate (OR 0.86; CI 95% 0.26–2.83) or withdrawal rate (OR 0.83; CI 95% 0.61–1.12).</p> <p><u>LTG versus LEV:</u> Combined results showed no significant differences in responder rate (OR 0.77; CI 95% 0.48–1.22), seizure-free rate (OR 1.01; CI 95% 0.62–1.65), or withdrawal rate (OR 1.08; CI 95% 0.77–1.51).</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>The differences found are of relatively small magnitude to allow a definitive conclusion about which new AED(s) has superior effectiveness.</p>
<p>Maguire, 2009 [11]</p> <p>Epilepsy (partial) – Clinical Evidence</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>What are the effects of additional drug treatments in people with drug-resistant partial epilepsy?</p> <p>2. Methodik</p> <p>Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche bis Juli 2009</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 83 (n=k.A.)</p> <p>Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte nach GRADE.</p> <p>High-quality evidence: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.</p> <p>Low-quality evidence: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.</p> <p>Moderate-quality evidence: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.</p> <p>Very low-quality evidence: Any estimate of effect is very uncertain.</p> <p>Die vorliegende Übersichtsarbeit inkl. der zugrundeliegenden Re-</p>

cherche stellt die partielle Epilepsie insgesamt dar. Im Weiteren wird nur die Zusatztherapie dargestellt.

3. Ergebnisdarstellung

Seizure frequency

Allopurinol compared with placebo: Adding allopurinol to usual care may be more effective at reducing the total number of seizures over 6 months in people with epilepsy (*low-quality evidence*).

Eslicarbazepine compared with placebo: Adding eslicarbazepine to usual care seems more effective at increasing the proportion of 50% responders in people with partial epilepsy (*moderate-quality evidence*).

Gabapentin compared with placebo: Adding gabapentin to usual treatment seems more effective at reducing seizure frequency in people with partial epilepsy (*moderate-quality evidence*).

Lacosamide compared with placebo: Adding lacosamide to usual treatment seems more effective at reducing seizure frequency and at increasing the proportion of 50% responders in people with partial epilepsy (*moderate-quality evidence*).

Lamotrigine compared with placebo: Adding lamotrigine to usual treatment seems more effective at reducing seizure frequency in people with partial epilepsy (*moderate-quality evidence*).

Levetiracetam compared with placebo: Adjunctive levetiracetam seems more effective at reducing partial-onset seizure frequency/week and at increasing the proportion of 50% responders in people with partial epilepsy (*moderate quality evidence*).

Losigamone compared with placebo: Adding losigamone to usual care seems more effective at reducing partial seizure frequency and at increasing the proportion of 50% responders in people with partial epilepsy (*moderate quality evidence*).

Oxcarbazepine compared with placebo: Adding oxcarbazepine to usual treatment seems more effective at reducing seizure frequency in people with partial epilepsy (*high-quality evidence*).

Pregabalin compared with placebo: Adding pregabalin is more effective at reducing seizure frequency in people with partial epilepsy (*high-quality evidence*).

Retigabine compared with placebo: Adjunctive retigabine seems more effective at reducing the frequency of monthly seizures and at increasing the proportion of 50% responders in people with partial epilepsy (*moderate-quality evidence*).

Tiagabine compared with placebo: Adding tiagabine to usual treatment is more effective at reducing seizure frequency in people with partial epilepsy (*high-quality evidence*).

Topiramate compared with placebo: Adding topiramate to usual treatment seems more effective at reducing seizure frequency in people with partial epilepsy (*moderate-quality evidence*).

Vigabatrin compared with placebo: Adding vigabatrin to usual treatment seems more effective at reducing seizure frequency in people with partial epilepsy (*moderate-quality evidence*).

	<p><u>Zonisamide</u> compared with placebo: Adding zonisamide to usual treatment is more effective at reducing seizure frequency in people with partial epilepsy (<i>high-quality evidence</i>).</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>We found no clinically important results from RCTs about second-line treatment antiepileptic drugs compared with each other in people with drug-resistant partial epilepsy.</p> <p>5. Anmerkung FBMed</p> <p>Die vorliegende Übersichtsarbeit hat den Charakter einer Leitlinie.</p>
<p>Sawh, 2013 [17]</p> <p>Lacosamide adjunctive therapy for partial-onset seizures: a meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The objective of this systematic review was to determine the relative benefits and harm of lacosamide therapy compared to other AEDs or placebo, as adjunctive therapy for adults with partial-onset seizures.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with partial-onset seizures for at least the previous two years despite treatment with at least two AEDs</p> <p>Intervention: adjunctive oral lacosamide in multiple doses</p> <p>Komparator: placebo(no active comparators)</p> <p>Endpunkte: change in seizure frequency (per 28 days from baseline to the maintenance period) and 50% responder rate.</p> <p>Suchzeitraum bis Januar 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 3 (n=1311)</p> <p>Beobachtungszeitraum: 4-8 Wochen</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>50% responder rate (ITT), 3 Trials</p> <p>Lacosamide (all dosage arms pooled) was associated with a significantly higher 50% response rate compared to placebo (RR 1.68, 95% CI 1.36, 2.08).</p> <p>Discontinuation of study, 3 Trials</p> <p>In the meta-analysis of this outcome (ITT), lacosamide (all dosage arms pooled) was associated with a significantly higher rate of discontinuation with an RR 3.13 (95% CI 1.94, 5.06).</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>The post-hoc analyses indicate the possible presence of a dose-response for efficacy and adverse effects for lacosamide.</p> <p>All of the included studies (which formed the basis of regulatory approvals) were of a very short duration (three months of maintenance therapy), which may have exaggerated the efficacy of lacosamide as adjunctive AED therapy, given that these therapies are usually administered for many years.</p>

Leitlinien

<p>NICE, 2012 [14]</p> <p>“The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care”</p>	<p>Leitlinie des National Institute of Health and Care Excellence</p> <p>Fragestellung: “This guideline is a partial update of the 2004 guideline and offers best practice advice on the treatment and management of the epilepsies in children and adults.”</p>
	<p>Methodik</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grundlage der Leitlinie: Systematischer Review: Einschluss von englischsprachigen systematischen Reviews/Metaanalysen und Primärstudien (RCT); genaue Einschlusskriterien beschrieben • Suchzeitraum bis: 2011 (teilweises Update einer LL aus 2004) • Standardisierte Qualitätsbeurteilung der eingeschlossenen Studien und anschließende Empfehlungen nach GRADE <p>Low quality—further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate,</p> <p>Very low quality—any estimate of effect is very uncertain</p>
	<p>Empfehlungen</p> <p>Offer carbamazepine, clobazam, gabapentin, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, sodium valproate or topiramate as adjunctive treatment to children, young people and adults with focal seizures if first-line treatments are ineffective or not tolerated. Be aware of teratogenic risks of sodium valproate.</p> <p>(The quality overall was generally low oder very low.)</p>

Detallierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library am 30.09.2013

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor: [Epilepsies, Partial] explode all trees	557
#2	partial:ti,ab	10814
#3	focal:ti,ab	1360
#4	epilep*:ti,ab	3321
#5	#2 or #3	12107
#6	#5 and #4	859
#7	partial seizure*:ti,ab or focal seizure*:ti,ab	998
#8	(localisation related epilepsies):ti,ab or (localisation related epilepsy):ti,ab or (localization related epilepsies):ti,ab or (localization related epilepsy):ti,ab	41
#9	(benign occipital epilepsies):ti,ab or (benign occipital epilepsy):ti,ab	1
#10	(partial seizure disorder):ti,ab or (partial seizure disorders):ti,ab or (partial seizure epilepsy):ti,ab or (partial seizure epilepsies):ti,ab	565
#11	(focal seizure disorder):ti,ab or (focal seizure disorders):ti,ab or (focal seizure epilepsy):ti,ab or (focal seizure epilepsies):ti,ab	65
#12	#1 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11	1367
#13	#12 from 2008 to 2013	314

MEDLINE (PubMed) am 30.09.2013

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "epilepsies, partial"[MeSH Terms]	18252
#2	Search (focal or partial) AND epilep*	20664
#3	Search localisation related epilep* OR localization related epilep*	561
#4	Search partial seizure* OR focal seizure*	6554
#5	Search benign occipital epilep*	32
#6	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)	29637
#7	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5) published in the last 5 years	6102
#8	Search (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (sys-	156672

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
	tematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((re-view*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))	
#9	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5) Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; published in the last 5 years	157
#10	Search (#7 AND #8) Filters: published in the last 5 years	131
#11	Search (#10 OR #9)	204

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 30.09.2013

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "epilepsies, partial"[MeSH Terms]	18383
#2	Search (focal or partial) AND epilep*	20786
#3	Search localisation related epilep* OR localization related epilep*	569
#4	Search partial seizure* OR focal seizure*	6604
#5	Search benign occipital epilep*	32
#6	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)	29850
#7	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5) published in the last 5 years	6102
#8	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5) Filters: Guideline; Practice Guideline; published in the last 5 years	8
#9	Search guideline*[Title]	46971
#10	Search (#9 AND #7)	3
#11	Search (#10 OR #8)	11

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt **288** Quellen.

Literatur:

1. Al Bachari S, Pulman J, Hutton JL, Marson AG. Gabapentin add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (7): CD001415.
2. Bodalia PN, Grosso AM, Sofat R, Macallister RJ, Smeeth L, Dhillon S, Casas JP, Wonderling D, Hingorani AD. Comparative Efficacy and Tolerability of Antiepileptic Drugs for Refractory Focal Epilepsy Systematic Review and Network Meta-Analysis reveals the need for long-term comparator trials. *Br J Clin Pharmacol* 2013;
3. Costa J, Fareleira F, Ascencao R, Borges M, Sampaio C, Vaz-Carneiro A. Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2011; 52 (7): 1280-91.
4. Gao L, Xia L, Zhao FL, Li SC. Clinical efficacy and safety of the newer antiepileptic drugs as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset epilepsy: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Epilepsy Res* 2013; 103 (1): 31-44.
5. 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: Perampanel. Stand: 7. März, 2012. Berlin: G-BA, 2012 http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1664/2013-03-07_AM-RL-XII_Perampanel_BAnz.pdf.
6. 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: Retigabin. Stand: 3. Mai, 2012. Berlin: G-BA, 2012 http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1975/2012-05-03_AM-RL-XII_Retigabin_ZD.pdf.
7. Hemming K, Maguire MJ, Hutton JL, Marson AG. Vigabatrin for refractory partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (1): CD007302.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Perampanel - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. (Version 1.0). Stand: 13.12.2012. Köln: IQWiG, 2012 Dossierbewertung A12 - 12 https://www.iqwig.de/download/A12-12_Perampanel_Nutzenbewertung-%C2%A735a-SGB-V.pdf.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Retigabin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung). Version 1.0. Köln: IQWiG, 2012 (A11-28): https://www.iqwig.de/download/A12-12_Perampanel_Nutzenbewertung-%C2%A735a-SGB-V.pdf.
10. Jette N, Hemming K, Hutton JL, Marson AG. Topiramate add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (3): CD001417.
11. Maguire M, Marson AG, Ramaratnam S. Epilepsy (partial). *Clin Evid (Online)* 2011; 2011
12. Mbizvo GK, Dixon P, Hutton JL, Marson AG. Levetiracetam add-on for drug-resistant focal epilepsy: an updated Cochrane Review. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (9): CD001901.
13. Michael B, Marson AG. Clobazam as an add-on in the management of refractory epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2): CD004154.
14. National Institute of Health and Care Excellence (NICE). The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and

secondary care. Stand: Januar 2012. London:NICE, 2012 CG137
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13635/57779/57779.pdf>, Zugriff am 30.09.2013.

15. Pulman J, Hemming K, Marson AG. Pregabalin add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database Syst Rev 2008; (1): CD005612.

16. Pulman J, Marson AG, Hutton JL. Tiagabine add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database Syst Rev 2012; (5): CD001908.

17. Sawh SC, Newman JJ, Deshpande S, Jones PM. Lacosamide adjunctive therapy for partial-onset seizures: a meta-analysis. PeerJ 2013; 1 e114.