

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Perampanel

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 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 Topiramamat 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 konsentrierte 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 Vertrieb 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 mindes-

tens 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 österreichi-

schen 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 Therapierefraktärität 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 alternativen 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 entscheiden, 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 Inno-

vatives, 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 therapieresistenten 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 Strohhalm 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 weitesten 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 definieren 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 austerapiert ist. Gerade für diese Patienten sehen wir durchaus, dass realistischweise die Kombinationsmöglichkeiten erschöpft sind und für diese Teilpopulation die bestehende individuell umgesetzte Basistherapie, die auch Mehrfachkombinationen bereits 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 substanziell reiche 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 eingeeengt: 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 Diskussion 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