

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Brivaracetam

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 20. Juni 2016
von 13.00 Uhr bis 14.12 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Häck

Herr Hummel

Herr Dr. Rippin

Herr Dr. Leffers

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Eisai GmbH:**

Herr Dr. Kockelmann (nicht anwesend)

Herr Dr. Mehlig

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e. V. (DGfE)** und die **Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN):**

Herr Prof. Dr. Hamer

Herr Prof. Dr. Holtkamp

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

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 13.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Herren, herzlich willkommen zur Anhörung hier beim Unterausschuss Arzneimittel, Nutzenbewertung Briviact®. Basis des heutigen Anhörungstermins ist die IQWiG-Bewertung vom 12. Mai 2016, zu der zum einen UCB Pharma als pharmazeutischer Unternehmer, dann die Deutsche Gesellschaft für Epileptologie und die Deutsche Gesellschaft für Neurologie, dann Eisai GmbH sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller Stellung genommen haben.

Ich muss zunächst für das Protokoll die Teilnehmer feststellen. Für UCB Pharma sind Herr Hummel, Herr Dr. Rippin und Herr Dr. Leffers da, Herr Dr. Häck sehe ich auch; da gab es Unklarheiten. Für Eisai ist Herr Dr. Mehlig da, Herr Dr. Kockelmann fehlt; er kommt nicht. Für die Deutsche Gesellschaft für Epileptologie und für die Deutsche Gesellschaft für Neurologie sind Herr Professor Dr. Hamer und Herr Professor Dr. Holtkamp da. Weiter sind Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner anwesend. – Seien Sie herzlich willkommen.

Wir werden, wie wir das immer tun, dem pharmazeutischen Unternehmer gleich Gelegenheit geben, zu den aus seiner Sicht wesentlichen Punkten Stellung zu nehmen. Vorher der Hinweis – das kennen Sie ja schon –: Wir führen Wortprotokoll, deshalb Mikrofon benutzen, Name und entsendende Institution oder Unternehmen nennen.

Mich würde heute in der Anhörung vor allen Dingen interessieren, wieso hier nur ein Placebovergleich erfolgt ist, wieso Studien mit einem aktiven Komparator fehlen.

Dann ist die Frage, ob die Studiendauern adäquat oder zu kurz sind, um daraus Bewertungen ableiten zu können.

Dann geht es um die Punkte, die auch schon im schriftlichen Stellungnahmeverfahren eine Rolle gespielt haben: sehr weite Zulassungspopulationen, Zusatztherapie ohne Berücksichtigung der Vortherapien. Diese sehen wir als problematisch an, da hier bereits eine ganze Reihe von Alternativen zur Behandlung zur Verfügung stehen. Deshalb würde uns mit Blick auf die Kliniker interessieren – diese Frage stellen wir hier immer, weil wir hier regelhaft an die Grenzen der generierbaren und verfügbaren Evidenz stoßen –: Gäbe es hier nicht eine Möglichkeit jenseits der Zulassung, die Population, für die dieser Wirkstoff infrage kommt, auf eine irgendwie definierbare Gruppe einzugrenzen, für die man einen Bedarf definieren könnte?

Dann müssen wir uns noch über die vom pU nachgereichten Ergebnisse, die hier auch noch eine Rolle spielen werden, unterhalten. Hier geht es zum einen um den indirekten Vergleich mit Einschluss nur der vom IQWiG hierfür als geeignet beurteilten Studien, zum anderen um die ergänzenden Auswertungen für zugelassene Dosierungen eines Antiepileptikums der zVT und für weitere im Dossier nicht berücksichtigte bzw. anders operationalisierte Endpunkte. Das sind zwar technische Fragestellungen, die aber sicherlich auch eine Rolle spielen werden.

Unbeschadet dieser Punkte zunächst die Option für den pharmazeutischen Unternehmer, kurz auf die wesentlichen Punkte einzugehen, die Sie auch schriftlich bezugnehmend auf die Dossierbewertungen vorgetragen haben. Wer möchte beginnen? – Bitte schön, Herr Leffers.

Herr Dr. Leffers (UCB Pharma): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst einmal vielen Dank für die Einladung und die damit verbundene Gelegenheit, mit Ihnen über die Nutzenbewertung Brivaracetam in der Indikation Epilepsie sprechen zu können.

Ich möchte zu Beginn ganz kurz meine Kollegen vorstellen: Zu meiner Linken Herr Dr. Hermann-Josef Häck; er ist Arzt, leitet bei uns die Abteilung für Medizinische Nutzenbewertung und ist dementsprechend auch federführend für die Erstellung des Dossiers zuständig. Weiter zu meiner Linken Herr Dr. Gerd Ripplin; er ist Biostatistiker, auch in dieser Funktion bei UCB tätig und wird entsprechend Fragen zu statistischen Details rund um das Dossier beantworten können. Zu meiner Rechten Herr Florian Hummel; er ist Biologe, in der medizinischen Abteilung von UCB tätig und wird somit Fragen rund um medizinische Details, die Herr Professor Hecken gerade auch schon zum Teil adressiert hat, beantworten können. Mein Name ist Dr. Karl-Werner Leffers, ich leite die Neurologie bei UCB für Deutschland, Österreich und die Schweiz.

UCB ist ein klassischer Mittelständler in der pharmazeutischen Industrie. Wir sind in der Immunologie und in der Neurologie tätig und in der Neurologie wiederum seit circa 30 Jahren mit dem Schwerpunkt Epilepsie. Im Rahmen unserer Forschung rund um die Epilepsie haben wir bisher drei Therapieoptionen zur Verfügung gestellt. Das eine ist das Keppra[®], dann das Vimpat[®] mit dem Wirkstoff Lacosamid und eben jetzt Anfang des Jahres das Briviact[®] mit dem Wirkstoff Brivaracetam. Darüber hinaus hat UCB aber auch in jüngster Vergangenheit weitere Anstrengungen unternommen, die Expertise im Bereich der Epilepsie weiter auszubauen. So haben wir vor kurzem, soweit uns bekannt, die erste Versorgungsforschungsstudie in der Epilepsie angestoßen. Dabei geht es um Therapiekaskaden von Antiepileptika in der Epilepsitherapie. Ein besonderer Fokus liegt natürlich auch auf den neuen Antiepileptika. Das erfolgt gerade anhand von anonymisierten Krankenkassendaten in Deutschland aus den letzten sieben Jahren. Die Ergebnisse liegen heute leider noch nicht vor. Es ist für uns aber natürlich ganz interessant, das in Zukunft mit Ihnen diskutieren zu können.

Man sieht also, die Begriffe UCB und Epilepsie sind ganz eng miteinander verwoben. Wir möchten daher Patienten, die bisher noch nicht zufriedenstellend behandelbar sind, mit Brivaracetam von der Expertise von UCB profitieren lassen.

Wir sind damit auch beim ersten Thema, dem therapeutischen Bedarf. Hier ist es ja so, dass wir nach der Monotherapie in die Kombinationstherapie übergehen, und im Bereich dieser Kombinationstherapie haben wir eben die Problematik, dass heute nicht alle Patienten zufriedenstellend behandelbar sind, und zwar aus zwei Hauptgründen:

Zum einen gibt es immer noch eine Reihe von Patienten, die eine mangelhafte Anfallskontrolle haben mit den daraus resultierenden Konsequenzen, dass die Patienten weiterhin Anfälle erleiden und sich dann oft ins häusliche Umfeld sozial zurückziehen. Wenn sie dort einen Anfall haben, kann es zu Dingen wie Unfällen und Stürzen kommen mit den entsprechenden Konsequenzen von Krankenhauseinweisungen usw.

Zum zweiten wichtigen Grund: Ein ganz wichtiges Ziel bei der Epilepsitherapie sind die Nebenwirkungen. Nebenwirkungen sind natürlich dann besonders ärgerlich, wenn ein Patient gerade eine therapeutische Option gefunden hat, die ihn anfallsfrei macht, und dann unter schweren Nebenwirkungen leidet; das kann anfangen mit Dingen wie Schwindel oder auch Doppelsehen, die immer wieder dazu führen, dass er zum Beispiel stürzt mit den entsprechenden Konsequenzen und eine Krankenhauseinweisung bekommt.

Deswegen stellen die Kollegen von den Fachgesellschaften in ihren Leitlinien zwei ganz wichtige Aspekte in der Epilepsitherapie in den Vordergrund, nämlich einmal die effektive Anfallskontrolle und zum anderen die Nebenwirkungsarmut. Diese Nebenwirkungsarmut bzw. die Verträglichkeit sind auch genau der Punkt, den wir ins Zentrum des Dossiers zu Brivaracetam gestellt haben.

UCB hat in diesem Dossier einen adjustierten indirekten Vergleich durchgeführt, und zwar entsprechend der G-BA-Vorgabe zu zweckmäßigen Vergleichstherapien und dem IQWiG-Methodenpapier folgend. Es hat sich im Rahmen dieser adjustierten indirekten Vergleiche eine deutlich bessere Verträglichkeit von Brivaracetam gezeigt, die in einem Zusatznutzen gegenüber den gewählten Vergleichstherapien Eslicarbazepin und Lacosamid resultiert. Das ist insbesondere deswegen bemerkenswert, weil diese beiden Antiepileptika neue Antiepileptika sind und bereits per se als gut verträglich gelten. Wir haben somit also die aus unserer Sicht bestverfügbare Evidenz für diesen Sachverhalt zur Verfügung gestellt.

Das IQWiG ist bekanntermaßen zu einem anderen Schluss gekommen, nämlich dass der Zusatznutzen als nicht belegt gilt. Deswegen würden wir gerne zur Einleitung der Diskussion die aus unserer Sicht drei wichtigsten Punkte, die sich zum Teil auch schon mit denen, die Herr Professor Hecken genannt hat, decken, zusammenfassend darstellen.

Der erste Punkt ist die zweckmäßige Vergleichstherapie. Hier heißt es: Die

individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz / Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe: ...

Und dann folgen die zehn Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapien mit „oder“ verknüpft. Da der G-BA ja auch unterstützt hat, dass die Auffassung zu vertreten ist, dass man einen Wirkstoff aus diesen mit „oder“ verknüpften Wirkstoffen auswählen kann, hat UCB das getan, hat mit Eslicarbazepin und Lacosamid sogar zwei Wirkstoffe statt einem ausgewählt und entsprechende indirekte Vergleiche durchgeführt, sodass die Vorgaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erfüllt sind.

Der zweite ganz wichtige Inhalt – das adressiert einen der ersten Punkte – ist die individuelle Auswahl der Zusatztherapie. Die individuelle Auswahl haben wir geprüft und haben nach dem Beratungsgespräch, das wir auch durchgeführt haben – da hatten wir diese Frage gestellt –, geschaut: Was sind die Bedingungen, die diese individuelle Auswahl möglichst genau definieren? Hier geht es vorrangig darum, dass der Arzt die Möglichkeit einer individuellen Wahl bekommen hat und dass dann entsprechend eine Dokumentation der Vortherapie erfolgt wie auch der Gründe für Therapieabbruch oder Therapiewechsel. Diese Punkte sind im Vorfeld der Studien, die UCB durchgeführt hat, gegeben und finden sich auch so im Dossier wieder, sodass auch in diesem Punkt und damit vollumfänglich die Vorgaben für die zweckmäßige Vergleichstherapie seitens UCB umgesetzt worden sind.

Der zweite Punkt ist die Frage, ob die Studien zulassungskonform durchgeführt worden sind. Dabei dreht es sich im Wesentlichen um die Frage, ob es bei Brivaracetam eine Titration geben muss oder nicht. Dafür ist der Blick in die Zulassung ganz wichtig, in der es heißt, dass eine Tagesdosis von 50 oder 100 mg die empfohlene Anfangsdosis ist. Und da diese beiden Dosierungen bereits therapeutisch wirksam sind, sind diese einstellbar, ohne dass eine Titration erforderlich ist. Auch eine Dosierung von 200 mg pro Tag als Anfangsdosis ist in der Zulassung nicht ausgeschlossen, sodass auch mit einer solchen Dosis ab Tag 1 gestartet werden kann.

Darüber hinaus ist beim Thema Titration wichtig, die weitere Dosisanpassung im Verlauf zu beachten. Hier ist auch zu schauen, wie dieser Punkt in der Zulassung behandelt ist. Er wird dort entsprechend als Kann-Regelung behandelt. Das heißt, es ist natürlich nötig, im Individualfall individuell dosieren zu können. Es ist aber eine Kann- und keine Muss-Regelung, sodass die UCB-Studien mit dem fixen Dosisschema, wie sie durchgeführt wurden, der Zulassung nicht widersprechen, sondern dieser folgen und somit in dieser Form auch als medizinisch sinnvoll zu betrachten sind, durchführbar sind und somit auch für das Nutzendossier zu berücksichtigen sind.

Der dritte Punkt ist nun – das ist auch eingangs erwähnt worden – die Ähnlichkeit der Studienpopulationen. Hier stehen das IQWiG-Methodenpapier zentral im Mittelpunkt und die Anforderungen für einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher, wie er durchgeführt wurde. Hier ist besonders hervorzuheben, dass es bei einem solchen adjustierten indirekten Vergleich unabhängig von den Ausgangswerten zum Start der Studie, zum Beispiel der Anfallsfrequenz, wichtig ist, dass die therapeutischen Effekte am Ende vergleichbar und somit homogen sind. Das ist eine wichtige Voraussetzung für einen korrekten adjustierten indirekten Vergleich. Diese Voraussetzung haben wir seitens UCB geprüft, sie ist in den Studien auch gegeben. Die therapeutischen Effekte sind bei den berücksichtigten Studien homogen, was wiederum dazu führt, dass die Studien für das Nutzendossier verwendbar sind.

In Summe ergibt sich also aus diesen drei Punkten – zum einen ist der zweckmäßigen Vergleichstherapie gefolgt worden, dann gilt Zulassungskonformität der Studien und schließlich ist auch die Ähnlichkeit der Studienpopulation gegeben –, dass diese Studien für die Nutzenbewertung genutzt werden können.

Folgt man nun den Anregungen des IQWiG in seiner Bewertung, wo es unter anderem um das Thema Studiendauer geht – 6 Wochen vs. 12 Wochen –, dann um die Titration und letztendlich auch um die Fokussierung auf eine als potenziell geeignet bezeichnete Studie, die Studie 1254, so ist festzuhalten: Wir haben Zusatzanalysen eingereicht, die dieses berücksichtigen oder die zum Teil auch im Dossier schon vorhanden waren, wie zum Beispiel die Analyse der 6- vs. der 12-Wochen-Ergebnisse, und bei all diesen Zusatzanalysen bestätigt sich wiederum der Zusatznutzen von Brivaracetam gegenüber den Vergleichstherapien. Und dieser wird nicht nur bei den unerwünschten Ereignissen bestätigt, sondern auch bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, was eben besonders relevant ist, wie ich eingangs erwähnte, mit Folgen wie Krankenhauseinweisung bis hin zu lebensbedrohlichen Vorkommnissen.

Einmal übersetzt, was das konkret heißt: Das Risiko, ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis zu erleiden, ist unter Eslicarbazepin im Vergleich zu Brivaracetam dreifach erhöht. Im Vergleich zwischen Lacosamid und Brivaracetam ist dieses Risiko, ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis zu erleiden, sogar fast um das Vielfache erhöht. Wenn man berücksichtigt, dass diese neuen Antiepileptika, mit denen wir uns da verglichen haben, auch per se als gut verträglich gelten, sieht man also, dass der beträchtliche Zusatznutzen bestätigt worden ist – auch in den Zusatzanalysen –, dass er statistisch signifikant ist und dass diese Faktoren relevant sind.

Damit möchte ich gerne schließen und bedanke mich für die Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Leffers, für diese Einführung. – Ich schaue in die Runde: Fragen? – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ebenfalls danke für die Ausführungen. – Ich komme zu den drei Punkten, die Sie genannt haben, zunächst zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sie haben jetzt in Ihren Ausführungen die Darlegungen des G-BA nur unvollständig dargestellt; das gilt insbesondere dann, wenn Sie sich einmal das Protokoll des Beratungsgespräches anschauen, aber auch hinsichtlich dem, was in der zweckmäßigen Vergleichstherapie selber beschrieben war. Dort wird eben beschrieben, dass eine individuelle Auswahl zu erfolgen hat. Eine alleinige Dokumentation, welche Basistherapie vorgegeben ist, ist ja keine individuelle Auswahl, die in der Studie getroffen worden ist.

Was in den Studien konkret gemacht worden ist, ist, dass Patienten, die mit der bisherigen Therapie unzureichend behandelt waren, zwei neuen experimentellen Armen – im einem Fall Lacosamid, im anderen Fall Brivaracetam –, von denen man jeweils noch nicht wusste, ob das jeweilige Arzneimittel

überhaupt eine ausreichende Wirksamkeit hat, weil das zum Zeitpunkt vor Zulassung war, gegenüber einer Placebo-Therapie zugeordnet wurden. Wenn Sie also argumentieren, für die Ärzte war klar, dass sie eigentlich diese Therapie benötigen, dann hätten Sie an der Stelle eigentlich keine placebo-kontrollierte Studie machen dürfen, sondern dann hätten Sie den Patienten entsprechend genauso behandeln müssen und nicht anders, insbesondere dann, wenn Sie davon ausgehen, dass man über das Arzneimittel schon Bescheid wusste. Aber das Gegenteil war ja der Fall: Man wusste weder zu Lacosamid noch zu Brivaracetam Bescheid, weil die Arzneimittel einfach noch nicht zugelassen waren. Das waren ja Teststudien.

Es ist auch in sich widersprüchlich, wenn immer wieder gesagt wird, die Therapie in der Epilepsie müsse individuell gewählt werden, aber man an der Stelle dann sagt, es sei ja ausreichend, wenn wir hier einfach gegen eine Substanz testen. Das mag in einer bestimmten Konstellation ausreichend und sinnvoll sein; wir haben ja nicht geschrieben, dass das vom Grundsatz her ungeeignet ist. Der G-BA hat auch in seinem Beratungsgespräch ganz explizit darauf hingewiesen, dass das eine Option ist. Im Gegensatz zu dem, was Sie aber eben beschrieben haben, hat der G-BA nicht die Oder-Formulierung oder die Auswahl einer Therapie unterstützt, sondern er hat gesagt: Wenn Sie eine Therapie auswählen, dann müssen Sie darlegen, dass für genau diese Patientenklientel die dort ausgewählte Therapie diejenige ist, die man in diesem konkreten Fall auswählen würde. – Das hätte man zum Beispiel durch eine entsprechende Selektion in der Studie oder eine Zuordnung vor Randomisierung solcher Therapien machen können. Das ist aber nicht gemacht worden. Das vielleicht zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zu der Dosis: Ja, Sie haben eine Kann-Formulierung in der Brivaracetam-Fachinformation. Aber Sie machen natürlich eine künstliche Beschränkung, indem Sie in Ihren Studien nicht die Möglichkeit geben, über 100 mg, im Zweifelsfall sogar über 50 mg zu dosieren, je nachdem, welche Studie Sie durchgeführt haben. Man sieht an der einzigen Titrationsstudie 1254, dass das offensichtlich für einen Großteil der Patienten sehr wohl notwendig war. Unabhängig von der Frage der Zulassung heißt das: Die Studien, die bei dieser Dosis stehenbleiben, können für die tatsächliche Behandlung keine abschließende Antwort geben, weil sie gar nicht die Therapie in den Fällen ausreizen, wo sie notwendig ist. Und für die konkrete Frage: „Haben sie einen Vorteil für Nebenwirkungen?“, ist das natürlich ganz relevant; denn da müssen Sie genau gucken, ob Sie durch eine mögliche Dosissteigerung auch mehr Nebenwirkungen bekommen.

Ihre Analysen zum Dosisvergleich sind vom methodischen Grundsatz her geeignet, von der Datenmenge her aber viel zu gering, weil Sie einerseits für manche Dosen kaum Daten haben und zum anderen das natürlich auch teilweise mit Studien gemacht haben, die sehr kurz gelaufen sind bzw. irrelevant sind, und es auch nicht für alle Endpunkte gemacht haben – übrigens auch in den Stellungnahmen nicht nachgereicht.

Ich komme zum indirekten Vergleich. Sie haben eben gesagt, es reiche, wenn man beim adjustierten indirekten Vergleich eine homogene Datenlage hat. Das kann man ja durch Homogenitäts- oder Heterogenitätstests innerhalb des Stratum einer jeweiligen Therapie machen, also auf der einen Seite Brivaracetam-Studien, auf der anderen Seite die Lacosamid-Studien. Das beurteilt aber nicht die inhaltliche Ähnlichkeit der Brivaracetam-Studien vs. der Lacosamid-Studien. Genau damit kommen Sie dort nicht raus.

Was wir gemacht haben: Wir haben beschrieben, wie sich die Studien bezüglich der Anzahl der vorherigen antiepileptischen Medikamente und bezüglich der Anfallsfrequenz zu Studienbeginn unterscheiden. Interessanterweise haben Sie eine Publikation zu einem anderen Sachverhalt eingereicht, nämlich zu der Frage, wie stark eigentlich die Effekte sein können, abhängig davon, wie viele antiepi-

leptische Medikamente man in einem Zeitraum von fünf Jahren zuvor bekommen hat. Sie zeigen da in einer Kurve auf, dass, wenn man bisher noch kein Arzneimittel bekommen hat, der mögliche Effekt relativ hoch ist und bei den hier aufgeführten bis zu sieben Medikamenten bis auf nahezu 0 Prozent runtergeht. Diese Analyse zeigt, dass von allen dort untersuchten Basisparametern – und das waren mehrere – genau die beiden von uns dargestellten – Anzahl vorheriger antiepileptischer Medikamente und Anfallsfrequenz zu Studienbeginn – diejenigen sind, die eine Aussage darüber treffen können – zumindest in dieser Kohorte –, wie groß die antiepileptische Wirkung ist, sprich: Eigentlich bestätigt diese Publikation genau unser Vorgehen, eine solche Vergleichbarkeit anhand dieser Parameter zu untersuchen, weil nichts anderes vorliegt.

Zu Ihrem indirekten Vergleich selbst gibt es eine konkrete methodische Frage. Sie haben ja in Ihrem Dossier – erst einmal unklar, warum, aber es ist jetzt so, obwohl es ein definierter und auch ein gebräuchlicher Endpunkt in der Indikation war – die Anfallsfrequenz nicht ausgewertet. Sie haben einen vollständigen Responder, also Anfallsfreiheit, und eine Reduktion um 50 Prozent der Anfallsfrequenz ausgewertet. Aber einen Mittelwert der Anfallsfrequenz haben Sie nicht ausgewertet. Das haben Sie jetzt in den Stellungnahmen nachgereicht.

Allerdings besteht folgendes Problem: Sie haben in den Brivaracetam-Studien – darauf haben wir auch in unserer Bewertung hingewiesen – eine Operationalisierung dahin gehend, dass Sie die Anfallsfrequenz über die letzte Woche untersucht und erhoben haben, und Sie haben in den Lacosamid-Studien eine Erhebung dahin gehend, dass Sie das über vier Wochen erhoben haben. Sie müssen ja versuchen, das zwischen den Studien irgendwie anzugleichen. Was Sie jetzt gemacht haben: Sie haben die Brivaracetam-Studie quasi vervierfacht. Da steckt zunächst erst einmal die Annahme dahinter, dass das, was in der einen beobachteten Woche passiert ist, genauso auch in den anderen drei anderen nicht beobachteten Wochen passiert sein soll. Das ist erst einmal eine Annahme, von der man nicht genau weiß, ob sie tatsächlich so zu halten ist.

Zusätzlich kommt das Problem, dass Sie zwar eine bestimmte statistische Methode angewandt haben, nämlich log-Transformation, was auch aufgrund der Verteilung nachvollziehbar und sinnvoll ist, Sie aber diese Vervielfachung durchgeführt haben, also von einer auf vier Wochen, nachdem Sie die log-Transformation vorgenommen haben, aber nicht, bevor Sie die log-Transformation vorgenommen haben, was schlicht und einfach dazu führt, dass Sie die Präzision völlig verringern, die Streuung aufblähen und damit – das sieht man auch an den Daten – zu einer sehr unpräzisen Schätzung für Ihre Brivaracetam-Studie kommen und, obwohl diese für sich genommen einen deutlichen geringeren Effekt zeigt, im indirekten Vergleich kein Nachteil da ist. Wenn man das anders macht, haben Sie plötzlich einen Nachteil in der Wirksamkeit für Brivaracetam. Dann wundert einen natürlich auch nicht mehr, dass Sie weniger Nebenwirkungen haben.

Die Frage ist also: Wie sind die konkreten Daten, wenn Sie die log-Transformation andersherum machen würden, und wie ist der indirekte Vergleich, wenn Sie nicht die Brivaracetam-Studie von einer auf vier Wochen aufblähen würden, sondern – Sie haben ja die Daten – die Lacosamid-Studien, was viel sinnvoller wäre, von vier Wochen auf eine Woche runterbrechen würden, weil Sie die eine beobachtete Woche haben? Dann haben Sie darin auch keinen Fehler.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war jetzt eine ganz einfache Fragestellung von Herrn Kaiser. Ich muss gestehen, am Schluss habe ich es intellektuell nicht mehr ganz nachvollziehen können. Deshalb hoffe ich jetzt, dass Herr Rippin es beantworten kann. – Bitte schön.

Herr Dr. Rippin (UCB Pharma): Vielen Dank für die Fragen. – Zur ersten Frage nach der zVT: Ich denke, es ist hilfreich, zwischen der Forderung nach einer optimalen Therapie und der Forderung

nach einer patientenindividuellen Therapie zu unterscheiden. Wir haben uns mit Ärzten unterhalten – die DGfE sitzt ja hier; insofern kann sie dazu auch Stellung nehmen –: Eine vorhersehbar optimale Therapie in der Epilepsie gibt es nicht. Das heißt, es gibt keinen Arzt, der im Vorhinein sagen kann: Für einen Patienten ist diese Therapie oder jene Therapie die beste. Man weiß nämlich nicht, welche Wirkung sich entfalten wird, und man weiß auch nicht, welche Nebenwirkungen bei einem Patienten auftreten werden. Allerdings ist es möglich, einen Patienten patientenindividuell zu behandeln. Das ist auch genau die Vorgabe des G-BA, und diese haben wir auch genau befolgt. Der G-BA schreibt, dass die Therapie „nach Wahl des Arztes“ auszuwählen ist. Das ist in allen Phase-II- und Phase-III-Studien passiert. Insofern sind demgemäß die Vorgaben des G-BA auch zu 100 Prozent erfüllt.

Dass die Therapie patientenindividuell ist, ist natürlich auch sehr nachvollziehbar; denn der Arzt wird einen Patienten immer individuell betrachten, und er wird immer auch mit einer individuellen Therapieempfehlung zum Patienten kommen. Auch der Patient selbst wird immer individuell entscheiden, ob er an dieser klinischen Studie teilnehmen will oder nicht. Das ist nicht automatisch oder gar zwangsweise, sondern das ist auf beiden Seiten immer sehr individuell. Insofern haben wir die Vorgaben zur zVT zu 100 Prozent befolgt.

Zum Kommentar, dass die Studien womöglich nicht zulassungskonform durchgeführt sind: Wir haben noch eine Analyse in unserem Dossier, die nicht sehr stark in Betracht gezogen wurde, und zwar haben wir gezeigt, dass wir im Bereich ab 50 mg Brivaracetam einen Plateau-Effekt haben. Dass wir im zugelassenen Bereich zwischen 50 mg und 200 mg diesen Plateau-Effekt hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit haben, bedeutet, dass wir da eigentlich keine signifikanten Unterschiede sehen. Wir haben natürlich eine Dosiswirkungskurve bis dahin – bis 50 mg im nicht zugelassenen Bereich –, aber da gibt es halt diese Plateau-Phase. Insofern sind auch hier alle sechs Studien zu betrachten und nicht nur die Studie 1254.

Die Datenmenge, Herr Kaiser, ist nicht zu gering, um zu sagen, dass wir eine Dosisäquivalenz haben. Ich habe denselben Test für Lacosamid gerechnet – das sind etwas weniger Patienten –: Da sieht man die signifikante Dosis-Kurve.

Zu den indirekten Vergleichen: Die indirekten Vergleiche sind gültig. Ich möchte auch darauf hinweisen, dass in der Dossievorgabe standardmäßig ein Kapitel „Indirekte Vergleiche“ zementiert ist. Das heißt, es ist ein voll gültiges Verfahren. Es sind ja auch adjustierte indirekte Vergleiche, und das bedeutet, dass wir eine Standardisierung über die jeweilige Placebogruppe haben. Ich glaube, ich muss da etwas aufklären: Wenn es hier verschiedene Schweregrade gibt, wäre es ein Problem, wenn wir diese Schweregrade direkt vergleichen würden. Das tun wir aber nicht. Wir haben hier einen adjustierten indirekten Vergleich.

Sie haben recht, Herr Kaiser, dass es da eine Abhängigkeit zu der Anzahl der Vortherapien gibt, aber das betrifft die Placebogruppe genauso. Das heißt, indem wir mit der Placebogruppe vergleichen, haben wir diese interne Standardisierung durchgeführt. Wir vergleichen letztendlich nicht die Placebogruppe, sondern erst einmal standardisieren wir über die Placebogruppe die Brivaracetam-Studie. Dann standardisieren wir die Lacosamid-Studien auch über die Placebogruppe, dasselbe für Eslicarbazepin. Und dann kommt dieser adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher, der auch im IQWiG-Methodenpapier als adäquat bezeichnet wird und eine anerkannte Methode darstellt.

Sie haben auch recht, dass wir den kontinuierlichen Parameter der Anfallsfrequenz zuerst nicht dargestellt hatten. Wir hatten das Methodenpapier so verstanden, dass eine Kategorisierung erwünscht und auch hilfreich ist, weil auf der patientenindividuellen Ebene dann von einer Response ausgegangen werden kann. Diese 50 Prozent Response bedeuten, dass ein Patient mindestens 50 Prozent weniger Anfälle hat. Das heißt, nicht genau 50 Prozent, sondern mindestens. Das können auch 70,

75, 100 Prozent sein. Im Durchschnitt werden das auch 70 oder 75 Prozent sein. Das heißt, das ist wirklich eine relevante Verbesserung für den Patienten.

Wir haben dann die stetige Version desselben Endpunktes nachgereicht. In unserer Stellungnahme haben wir geschrieben, dass es derselbe Endpunkt ist. Nur der, den wir eingereicht haben, war kategorisiert, wobei wir davon ausgehen, dass es eigentlich gern gesehen ist – auch vom IQWiG-Methodenpapier her –, dass wir die Kategorisierung durchgeführt haben. Wir dürfen auch nicht vergessen, dass die EMA genau eine Hauptzielgröße in der Epilepsie kennt, und das ist die 50-Prozent-Responder-Rate.

Bei der wöchentlichen und monatlichen Umrechnung kann, glaube ich, ein Missverständnis vorliegen, jedenfalls so, wie ich es initial verstanden habe, aber vielleicht kann man das noch einmal klären. Dadurch, dass in einem Entwicklungsprogramm bei Brivaracetam pro Woche gemessen wurde und in dem anderen Entwicklungsprogramm pro Monat, ist es eigentlich nur eine mathematische Umrechnung. Es ist jetzt also nicht vom Studiendesign irgendwie anders, sondern es ist nur eine mathematische Umrechnung. Es gibt tatsächlich methodische Probleme, diesen stetigen Parameter in das Dossier mitaufzunehmen. Deswegen haben wir es auch nicht gemacht. Wir haben ja auch in der Zusatzanalyse geschrieben, dass in der Indikation Angaben fehlen: Zum Beispiel sind bei Eslicarbazepin 800 und 1200, die man zusammennehmen muss, diese Daten in der Originalpublikation nicht verfügbar; das muss man dann näherungsweise herleiten. Insofern ist es auch theoretisch nicht sehr attraktiv, genau diesen Parameter zu nehmen.

Dann hatten Sie kommentiert, dass man den Faktor 4 vor der log-Transformation nehmen sollte und nicht nachher. Da muss ich gestehen, das muss ich mir erst überlegen. Dazu kann ich Ihnen jetzt nicht antworten.

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

Herr Dr. Kaiser: Ich fange einmal mit dem Letzten an. Sie haben natürlich bei indirekten Vergleichen auf Basis publizierter Daten anderer Hersteller das Problem, dass Sie möglicherweise eine mangelhafte Datenverfügbarkeit haben. Gut, da muss ich sagen, da sind die Hersteller selber gefragt, alles das zu veröffentlichen, was sie haben, einschließlich Studienberichten, sonst fallen sie eben selber in dem einen oder anderen Fall rein. Das ist hier aber gar nicht so das Problem, weil Sie ja zu Lacosamid selber die Studien haben. Das heißt, es wäre für Sie überhaupt kein Problem, das für Lacosamid auf eine Woche zu rechnen. Denn der Unterschied ist: Wenn Sie in den Lacosamid-Studien vier Wochen beobachtet haben und dann einfach die letzte Woche nehmen, wie Sie das auch bei Brivaracetam gemacht haben, haben Sie keinen Extrapolationsfehler, während Sie den haben, wenn Sie von Brivaracetam die eine Woche auf vier Wochen hochbringen. Es geht hier einfach um eine Reduktion eines Extrapolationsfehlers.

Der zweite Punkt. Die log-Transformation – das kann man hier nicht mathematisch aufzeichnen; sie ist ja einfach nur eine Formel – führt dazu, dass Sie die Streuung deutlich aufblähen, und mit einer deutlich aufgeblähten Streuung haben Sie weniger Präzision im indirekten Vergleich und damit nur eine vermeintlich fehlende statistische Signifikanz. Wenn man das nämlich anders macht – das können wir nur näherungsweise rechnen, weil wir die individuellen Daten nicht haben –, dann resultiert daraus gegebenenfalls eine Unterlegenheit von Brivaracetam bezüglich der Wirksamkeit. Das ist ein wichtiger Punkt, weil Ihre Aussage zum Zusatznutzen nicht auf einer überlegenen Wirksamkeit beruht, sondern auf einer geringeren Rate unerwünschter Ereignisse, was ein relevanter Punkt ist, aber natürlich ganz anders zu werten ist, wenn Sie eine geringere Wirksamkeit haben. Je stärker die Wirkung, umso stärker die Nebenwirkung. Das ist ein alter pharmakologischer Grundsatz.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Rippin, bitte.

Herr Dr. Rippin (UCB Pharma): Darauf möchte ich gerne antworten. Noch einmal: Die EMA-Hauptzielgröße ist 50-Prozent-Responder-Rate. Sie haben die Publikation zu der Studie gesehen, und da sind wir hochsignifikant. Und das ist auch der relevante Endpunkt für die Epilepsie. Wir haben, was die 50-Prozent-Responder-Rate angeht, einen p-Wert von 0,006 über die gesamte Studiendauer, über die 16-Wochen-Dauer. Insofern gibt es hier ein ganz klares Wirksamkeitssignal. Es wäre ja auch verwunderlich: Die EMA hat ganz klar bestätigt, dass Briviact[®] wirksam ist, und in dieser Studie sehen Sie das auch ganz klar.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich habe den Eindruck, Sie reden immer noch ein bisschen aneinander vorbei. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Sagen wir einmal so: Ich glaube, es gibt unterschiedliche Argumente. Es geht mir nicht darum, zu sagen, die EMA hätte Brivaracetam nicht zulassen dürfen. Das ist nicht der Punkt, sondern es geht hier um die Frage – deswegen macht auch der Verweis darauf, was die EMA sagt, wenig Sinn – eines Vergleiches mit einer zweckmäßigen Vergleichstherapie, nicht um die absolute Wirksamkeit von Brivaracetam. Ich rede davon, dass Sie – je nachdem, wie Sie das auswerten – möglicherweise eine unterlegene Wirksamkeit von Brivaracetam haben – ich kann es Ihnen nur beschreiben; Ihre Auswertungen sind so statistisch nicht sachgerecht – gemessen an der Anfallsfrequenz, was hier einerseits durch die Extrapolation auf vier Wochen und andererseits durch das falsche statistische Verfahren maskiert worden ist. Das hat mit einer Infragestellung der EMA-Entscheidung überhaupt nichts zu tun. Selbstverständlich kann Brivaracetam wirksam sein, wird es auch sein, sonst wäre es nicht zugelassen worden. Aber es kann natürlich geringer wirksam sein. Das ist eine ganz übliche Sache, die entstehen kann, die ja auch schon in frühen Nutzenbewertungen in anderen Fällen entstanden ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser, ich habe Sie jetzt so verstanden, dass der statistisch erzeugte Nachteil auf der anderen Seite zu einem Vorteil führt. So habe ich das jedenfalls verstanden.

Herr Dr. Kaiser: Na, vielleicht so: Wenn man davon redet, dass es einen Zusatznutzen – und das ist jetzt erst einmal ganz unabhängig von der Diskussion über Vergleichstherapie etc. – aufgrund geringerer Nebenwirkungen gibt, dann sollte man sich sicher sein, dass man wenigstens die gleiche Wirkung erreicht. Das ist auf Basis der nachgereichten Daten infrage zu stellen.

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

Herr Dr. Rippin (UCB Pharma): UCB sieht das anders. Wir haben in unserem Dossier über 5.000 Patienten, bei denen wir immer die 50-Prozent-Responder-Rate haben, wie auch dargestellt. Im Gegenteil: Es ist sehr erstaunlich, dass Briviact[®] eine fast identische Wirksamkeit zu sowohl Lacosamid als auch zu Eslicarbazepin hat. Das relative Risiko insgesamt ist fast genau 1, für Lacosamid sogar etwas besser, für Eslicarbazepin etwas schlechter.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich glaube, das müssen wir jetzt einfach so stehen lassen. Das muss jeder für sich selbst bewerten.

Ich erlaube mir jetzt einmal, eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zu stellen. Ich schicke voraus: Ich bin kein Pharmakologe, kein Mediziner, ich bin Jurist. Mich würde interessieren, um

das Ganze bei dem Wirkstoff – das ist ja eine Zusatzbehandlung – überhaupt zu verstehen: Wie ist eigentlich der pharmakinetische Wirkmechanismus des Präparates? Ich weiß nicht, wer dazu Auskunft geben kann. – Herr Hummel.

Herr Hummel (UCB Pharma): Der pharmakologische Wirkmechanismus ist für Brivaracetam die Interaktion mit SV2A. Das ist ein Protein, das in die Ausschüttung von Neurotransmittern eingebunden ist. Das ist für Brivaracetam der einzige bekannte Wirkmechanismus. Viele andere Substanzen entfalten ihre Wirkung über verschiedene Wirkmechanismen. Für Brivaracetam liegt nur diese eine vor. Es ist bekannt, dass über diese Interaktion die Ausschüttung von Neurotransmittern moduliert wird und somit Anfälle unterdrückt werden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Herr Müller, bitte.

Herr Müller: Das war ganz gut, ich hake da einmal ein, und zwar würde mich der Stellenwert von Brivaracetam zu Levetiracetam interessieren. Ganz konkret ist es ja so, dass Sie in der Studie 1358 – das ist die pivotale Zulassungsstudie – Patienten ausgeschlossen haben, die Levetiracetam bekommen haben oder bekommen. Warum das nicht der Fall bei den Studien war, die Sie im indirekten Vergleich zu Lacosamid herangezogen haben, wäre eine Frage. Jetzt ist es ja so, dass Levetiracetam wahrscheinlich in Deutschland das am häufigsten verordnete Antiepileptikum ist, zumindest in der Indikation Epilepsie, sodass ich schon infrage stellen würde, ob Sie hier tatsächlich eine patientenindividuelle Therapie für die Patienten in der Studie 1358 zulassen.

Die zweite Frage bezieht sich auf die Ausführungen der EMA in der Fachinformation. Die EMA sagt im EPAR, aber auch in der deutschen Fachinformation, dass Brivaracetam keinen Nutzen gegenüber Placebo für Patienten hat, die Levetiracetam einnehmen. Nun ist ja Levetiracetam auch ein Bestandteil der zVT. Also einmal zugespitzt: Wo ist denn die Evidenz, dass Brivaracetam nicht ein Me-too zu Levetiracetam ist? Was können Sie denn auf den Tisch legen, dass wir hier für die Versorgung der Patienten ein Plus gegenüber der Substanz Levetiracetam haben?

Herr Hummel (UCB Pharma): Zur ersten Frage. In den Zulassungsstudien – das war ja nicht nur die 1358, sondern auch die Studien 1252 und die 1253; das waren die im Entwicklungsprogramm früheren Studien – war Levetiracetam ja zugelassen. Man hat dann nach Abschluss dieser Studien gesehen, dass, wenn Brivaracetam zu Levetiracetam dazugegeben wurde, da kein Effekt war bzw. man keinen beobachten konnte, einerseits hinsichtlich Wirksamkeit, auf der anderen Seite hat es auch keine erhöhten Raten an Nebenwirkungen gegeben. Daraufhin hat man gesagt: Nun gut, wenn jetzt bei den beiden Substanzen in Kombination gar kein Effekt zu beobachten ist, dann macht es auch wenig Sinn, bei der dritten Studie, die wir aufsetzen, Levetiracetam zuzulassen. Das wäre auch aus ethischen Gründen nicht vertretbar gewesen, einem Patienten eine Therapie zu geben, von der man annehmen muss, dass der Effekt, sofern denn überhaupt vorhanden, äußerst gering ist. Deswegen sind diese Patienten ausgeschlossen gewesen.

Dazu, dass Sie gefragt haben: Individuell, ist das dann überhaupt gegeben? – Natürlich. Sie haben ja gesagt, dass in der Fachinformation steht, dass da kein Effekt zu erwarten ist. Einem Patienten, der aktuell Levetiracetam bekommt, würde man dann also individualisiert natürlich kein Brivaracetam geben. Für alle anderen Patienten, die als Begleittherapie Levetiracetam nicht haben, ist die Substanz natürlich außerordentlich gut geeignet, auch wegen des Zusatznutzens der verbesserten Verträglichkeit.

Um jetzt auf Ihre Frage hinsichtlich Me-too einzugehen: Brivaracetam ist ganz klar kein Me-too von Levetiracetam. Wenn man mit der Pharmakologie startet und sich das Thema Wirkmechanismus an-

schaut, sieht man, dass beide Substanzen an SV2A binden, allerdings auf sehr unterschiedliche Art und Weise. Prinzipiell ist die theoretische Annahme, dass unterschiedliche Bindungen zu unterschiedlichen räumlichen Änderungen der Protein- und Molekülstrukturen führen und dadurch zu einer anderen Wirkung. Das ist jetzt schöne Theorie; das hilft für die Klinik natürlich nicht. Deswegen: Wie sieht es mit der Klinik aus? Diese Theorie der unterschiedlichen Bindungen und unterschiedlichen Wirkungen wird durch klinische Daten gestützt. In Post-hoc-Analysen haben wir gesehen, dass Patienten, die unter Levetiracetam nicht angesprochen haben, also Therapieversager waren, von der Kombination mit Brivaracetam eindeutig profitieren konnten, und zwar unabhängig davon, ob die Therapie wegen mangelnder Wirksamkeit oder mangelnder Verträglichkeit versagt hatte.

Ein weiterer Punkt ist, dass Levetiracetam zusätzlich zu SV2A über Kalziumkanäle und über AMPA-Rezeptoren wirkt. AMPA-Rezeptoren sind auf der Verträglichkeitsseite mit dem Thema Verhaltensauffälligkeiten in Verbindung gebracht worden. Es gibt eine Studie, die Patienten untersucht hat, die unter Levetiracetam Verhaltensauffälligkeiten zeigten, die ein Absetzen von Levetiracetam erforderten. Nachdem diese Patienten auf Brivaracetam umgestellt wurden, hatten zwei Drittel von ihnen keine Verhaltensauffälligkeiten mehr. Das ist eine offene Studie. Die Aussagekraft ist jetzt nicht mit einer randomisierten doppelblinden Studie vergleichbar. Allerdings ist die Stärke des Effekts in dieser Studie doch ein deutliches Signal. Das spiegelt sich jetzt auch in den Erfahrungen, die wir aus der Versorgung der Patienten von den Neurologen zurückgespiegelt bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Müller, dann Herr Kaiser.

Herr Müller: Ich möchte noch einmal rückfragen. Sie hatten ja gesagt, dass Levetiracetam in der großen Studie 1358 ausgeschlossen war und dass es dennoch patientenindividuell war. Aber was spricht denn dagegen, für die Patienten Levetiracetam freizugeben, um dann zu sehen, ob es tatsächlich zwischen Brivaracetam und Levetiracetam überhaupt einen Unterschied gibt? Das, was Sie jetzt beschreiben, sind ja zum Teil theoretische Annahmen und zum Teil dann so sequenzielle Bewertungen. Da würde mich auch die Erfahrung bzw. die Position der Kliniker interessieren, wo denn jetzt die Evidenz dafür liegt, warum die Patienten, wenn man die beiden Substanzen gegeneinanderhält und schaut, wo sie profitieren, nicht auch Levetiracetam nehmen können, was in der Versorgung ja schon präsent ist.

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE/DGN): Die Evidenz, dass Levetiracetam kein Me-too ist, sondern ein eigenständiges Profil, eine eigenständige Wertigkeit hat und einen eigenständigen Platz in der antikonvulsiven Therapie haben soll und wird, haben wir noch nicht. Die Stellungnahme und die vielen Rückmeldungen von unseren Mitgliedern, den behandelnden Ärzten, die wir bekommen, zeigen, dass es in der präklinischen bzw. in der Prä-Zulassungsphase überhaupt nicht möglich ist, eine fundierte klinische Evidenz zu schaffen, um dieses Profil herauszuarbeiten. Da gab es zum Beispiel bei Carbamazepin und Oxcarbazepin eine lange Diskussion, und es hat sich jetzt in der klinischen Praxis erwiesen, dass Oxcarbazepin, obwohl es primär ein Me-too hätte sein können, doch einen Platz hat, der jenseits von Carbamazepin zu sehen ist, und aus ihm durchaus eine relevante Medikation geworden ist, die vielen Patienten geholfen hat. Und das ist genau das, was wir uns vonseiten der Behandler wünschen, dass wir beim Briviact[®] wieder über Zulassungsstudien vor dem Inbetriebnehmen streiten.

Wenn man sich die Historie der anderen beiden Antikonvulsiva anschaut, dem Retigabin und dem Perampanel, stellt man fest: Es wurden ähnliche Diskussionen geführt, methodisch sicher ähnlich fundiert, aber klinisch wenig zielführend. Zwei Antikonvulsiva, zwei verschiedene Wirkstoffe, ein Urteil zuzusagen bzw. eine Bewertung, nämlich kein Beleg für einen Zusatznutzen; aber dann gibt es in der

klinischen Praxis – jenseits von Deutschland, Deutschland nimmt sich da raus, wir müssen uns jetzt auf Erfahrungen im europäischen Ausland von Rumänien bis Frankreich verlassen – ganz verschiedene Bewertungen dieser beiden Arzneimittel. Einmal Retigabin mit der Nebenwirkung, die erst Monate bis Jahre später aufgetaucht ist, hat maximal ein Nischendasein, während Perampanel eine gute Akzeptanz gefunden hat, viele Patienten, viele Behandler dieses Medikament nicht mehr missen wollen – außerhalb Deutschlands, in Deutschland nicht mehr in den Vertrieb genommen. Also konnte in diesem AMNOG-Prozess, in dieser Phase, bevor es in den Vertrieb gekommen ist, die Bewertung letztendlich nicht abschließend getroffen werden. Es gibt durchaus methodische Grundsätze in jedem Verfahren dieser drei Antikonvulsiva, die dann nicht aufgelöst wurden. Es gab keinen Beleg für den Zusatznutzen.

Unser Appell wäre: Lassen Sie uns auch die Post-Marketing-Phase anschauen. Dort gibt es die Evidenz, die genau diese Frage beantworten kann: Ist es ein Me-too-Präparat? Wenn ja, wie sieht auf der einen Seite die Evidenz aus oder hat es doch einen eigenständigen Zusatznutzen? Denn wir haben ja das Levetiracetam. Die Post-Marketing-Phase ist, glaube ich, viel, viel wichtiger; da können wir in Deutschland diese Evidenz für den Patienten finden; denn dass der Bedarf groß ist, das ist in allen drei Verfahren deutlich geworden, und bisher konnten wir es nicht sinnvoll umsetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Zunächst Herr Kaiser, dann Herr Hummel.

Herr Dr. Kaiser: Ich würde aus gegebenem Anlass gerne mit der Mär der nicht durchführbaren Studien aufräumen, insbesondere auch hinsichtlich des Zeitverlaufs. Die Studien zu Brivaracetam, die der Hersteller eingereicht hat, sind über zehn Jahre gelaufen. Ob das jetzt an dem Entwicklungsprogramm gelegen hat oder nicht, das mag dahingestellt sein. 2005 bis 2014 war die Studiendurchführung. Ihre eigene Firma hat gerade eine aktiv kontrollierte Studie zu Levetiracetam, nämlich gegenüber Topiramaten, abgeschlossen, sprich: Es geht, im Bereich der Epilepsie eine aktiv kontrollierte Studie durchzuführen. Wenn Sie diese Levetiracetam-Studie nicht gegen Topiramaten, sondern gegen Brivaracetam durchgeführt hätten, dann hätten wir jetzt eine direkt vergleichende Studie. Dann käme noch die Frage der individuellen Therapie, aber das wäre genau das, was Herr Müller eben angesprochen hat.

Es ist also erstens eine Mär, dass diese Studien nicht durchführbar sind, sondern sie werden schlicht und einfach nicht durchgeführt, weil sie von der Zulassungsbehörde nicht angefordert werden. Aber da muss man sich eben überlegen, dass man für die Nutzenbewertung etwas anderes braucht, weil es eine andere Fragestellung ist.

Zweitens. In diesem konkreten Fall – mindestens in diesem konkreten Fall – wäre es aufgrund des Zeitverlaufes mehr als machbar gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hummel, bitte.

Herr Hummel (UCB Pharma): Ich möchte zur Frage von Herrn Müller noch einmal kurz einen Kommentar abgeben. Sie hatten ja gefragt, ob man hätte ausschließen können, dass es nicht auch mit Levetiracetam möglich gewesen wäre. Prinzipiell kann man das nicht ausschließen, weil in der Epilepsie die Therapie sehr individuell ist und Sie vorher nie sagen können, ob eine Substanz wirkt oder nicht wirkt, und auch, ob sie Nebenwirkungen hervorruft oder nicht. Die Frage, ob das möglich gewesen wäre, kann man insofern mit Ja oder Nein beantworten. Man weiß es nicht. Es kommt auf den individuellen Patienten an. Die Frage, die wir hier haben, ist ja: Hat Brivaracetam im Vergleich zu anderen Substanzen einen zusätzlichen Nutzen für die Patienten? Den haben wir ja in unserem Dossier

hinsichtlich der Verträglichkeit nachgewiesen. Da die Therapie eben eine individuelle ist, kann von dem individuellen Patienten dieser Vorteil der besseren Verträglichkeit genutzt werden.

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

Herr Dr. Eyding: Ich habe auch noch eine Frage zur Individualität der Therapie. In den Studien wurden relativ kranke Patienten eingeschlossen. Diese hatten ungefähr einen Anfall pro Woche, das über vier Wochen vorher oder teilweise acht Wochen vorher stabil. Viele von denen hatten eine Basistherapie. Sie sind in die Studien eingeschlossen worden, aus welchen Gründen auch immer. Bei einer Placebo-Studie ist das schon schwierig, dass sie da einfach so eingeschlossen worden sind, wie sie behandelt worden sind.

Was ich nicht ganz verstehe, ist, dass auch im Laufe der Studie an den Basistherapeutika weder im Placebo- noch im Experimentalarm irgendetwas geändert worden ist. Das widerspricht meinem Verständnis von individueller Therapie. Man hatte doch bei diesen Patienten, wenn sie Bedarf gehabt hätten, eigentlich die Therapie verändern können/müssen bis hin auch zu einem Wechsel der Therapeutika; aber das ist, soweit ich es verstanden habe, in keiner der Studien erfolgt. Da ist für mich so der große Knackpunkt hinsichtlich individueller Therapie, zumal das über 12 oder 16 Wochen – wie lange die Studien auch insgesamt inklusive Titrationsphasen immer gelaufen sein mögen – ja doch eine relativ lange Zeit ist. Wenn sich da in der Anfallsfrequenz nichts ändert, würde man da in der Praxis die Patienten so lange auf derselben unveränderten Therapie lassen? Das scheint mir sehr lang zu sein. Die Frage geht auch gerne an die Fachgesellschaft.

Herr Prof. Dr. Holtkamp (DGfE/DGN): Jetzt bin ich kein Statistiker. Da sitzen sozusagen zwei Experten. Aber rein statistisch, rein technisch gesehen, kann man ja nicht an zwei Schrauben auf einmal drehen. Wenn man beweisen möchte, dass eine Substanz einen Vorteil hat – sei es auf der Wirksamkeitsseite oder der Verträglichkeitsseite versus Placebo –, dann kann man ja nicht noch an einer zweiten Schraube parallel drehen. Da ist ja gar nichts mehr vergleichbar. Vielleicht ist das eine total banale Antwort, aber ich kann mir gar nicht so ein Design vorstellen, was Sie gerade vorschlagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Klar, wenn man den isolierten Effekt der Substanz herausarbeiten möchte, dann geht das so. Die Frage war ja: Ist das in der Praxis so üblich, Patienten in dem Arm so lange auf der gleichen Therapie zu belassen? Ich glaube, es ist in der Medizin nicht unüblich, dass man im Grunde genommen in einer randomisierten Studie zwei Strategien vergleicht, statt sozusagen den isolierten Effekt einer einzigen Substanz unter fragwürdigen Bedingungen der Konstanzhaltung sämtlicher Restbedingungen herauszuarbeiten. Das ist nicht die Fragestellung, die wir hier bearbeiten. Meine Frage noch einmal: Ist es Standard, Patienten in dieser Situation so lange unter der gleichen Therapie zu belassen, wenn sie so hohe Anfallsfrequenzen haben?

Herr Prof. Dr. Holtkamp (DGfE/DGN): Der Zeitraum von zwölf Wochen, in dem Placebo gegen das neue Verum, das hier untersucht worden ist, verglichen wurde – darüber reden wir gerade –, ist überschaubar, und es ist auch im klinischen Alltag, wie ich finde, überhaupt nicht abwegig, Patienten ein neues Medikament zu geben, sei es aufdosiert oder nicht. Die Patienten kommen üblicherweise einmal im Quartal zum Arzt. Ein Abstand von drei Monaten macht auch Sinn. Dass man den Patienten erst einmal auf einem Medikament oder auf zwei oder drei Basismedikamenten belässt, eines dazu gibt und nach drei Monaten mit ihm bespricht, wie es aussieht, ist absolut klinische Routine. Der künstliche Ansatz dieser Studie – diese Studien werden ja nicht für die EMA und die FDA gemacht – re-

flektiert sogar relativ gut die klinische Praxis. Ein solches Vorgehen ist aus meiner Sicht nicht absurd – für drei Monate, nicht für ein ganzes Jahr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Hamer, dann Herr Hummel.

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE/DGN): Ich möchte dazu noch ergänzen. Prinzipiell stimme ich Herrn Holtkamp bei; das ist gar keine Frage. Für einen begrenzten Zeitraum diese Substanz auszuprobieren oder den Patienten damit arbeiten zu lassen, das ist durchaus klinische Praxis.

Einschränkend muss man vielleicht sagen: Es hängt natürlich davon ab, welche Art von Anfällen vorliegt. Wenn jemand pro Woche oder jeden Tag eine Aura hat, dann kann man durchaus einen längeren Zeitraum in Kauf nehmen, als wenn es ein tonisch-klonischer Anfall pro Tag gewesen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage dazu, Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Es ist ja so, dass die Patienten relativ hohe Anfallsfrequenzen haben. Es waren natürlich fokale Anfälle. Würden Sie da sagen, dass eine Konstanthaltung von drei Monaten bei Patienten, die jede Woche einen Anfall haben, das normale Vorgehen ist, das man machen würde, auch in der Placebogruppe? Ich meine, bei den Patienten in der Placebogruppe ist eigentlich nichts geändert worden, außer dass sie Placebo dazubekommen haben.

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE/DGN): Noch einmal: Nein, ich glaube nicht, dass es grundsätzlich eine Standardtherapie ist, nichts zu tun; das ist gar keine Frage. Aber darüber reden wir ja gerade: Die Entscheidung über die individuelle Therapie bei einem Patienten passiert, wenn ich mir die Behandlungssituation vorstelle, bei Einschluss des Patienten in die Studie. Genau zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses passiert die hochindividuelle Entscheidung. Ich kann da nichts tun. Es gibt wirklich Situationen, in denen ich sage: Es liegen bei dem Patienten viele Anfälle vor, aber die Verträglichkeit ist gut. Es steht irgendetwas an. Wir probieren, die Stabilität erst einmal vorzuschreiben.

Es kann aber auch passieren, dass wir verzweifelt sind und fragen. Was können wir überhaupt machen? Da haben wir dann folgende Möglichkeiten: Wir können auf eine vielleicht besser verträgliche, aber nicht wirksame Therapie zurückgehen; wir können ein Medikament, das wir für sehr nebenwirkungsreich halten, einsetzen. Oder wir können sagen: Wir haben eine Option, eine neue Chance. Diese ist leider nur in dieser Situation, in diesem Package zu bekommen. In dieser Situation haben wir die individuelle Entscheidung. Ich könnte mir sehr viel bessere Situationen vorstellen, in denen ich sage: Ich will 15 Studien, ich will noch viel bessere Medikamente in der präklinischen Phase haben usw. – gar keine Frage. Aber in dieser Behandlungssituation, in der wir refraktäre Patienten haben, müssen wir das nehmen, was wir haben, und entscheiden dann individuell für den einzelnen Patienten. Natürlich ist eine placebokontrollierte Studie nicht das Optimale für mich. Aber offensichtlich habe ich nichts Optimales in dieser Situation, denn sonst wäre der Patient schon lange anfallsfrei.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Eyding, dann Herr Kaiser, dann Herr Hummel.

Herr Dr. Eyding: Sie würden also wirklich sagen, dass das für die Mehrheit der Patienten auch im Placebo-Arm der bestmögliche individuelle Ansatz wäre und dass man das in der Praxis auch so machen würde? Für mich ist die Frage – die Nutzenbewertung soll ja abbilden, was tatsächlich in der Behandlungssituation passiert –: Machen wir das so, dass ein Patient mit einem Anfall pro Woche vier oder acht Wochen vor der Studie und dann auch noch zwölf Wochen in der Studie mit der konstanten Medikation behandelt wurde? Ist das auch für die Mehrheit der Placebo-Patienten in diesen

Studien das optimale Verfahren? Das ist die Rückfrage, damit Sie das bestätigen können; denn das war ungefähr die Aussage, die Sie gemacht haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zur Antwort, Herr Hummel. Dann Herr Kaiser.

Herr Hummel (UCB Pharma): Wenn es um die Durchführung von Studien geht, ist das, auch aus Sicht der EMA, wirklich das optimale Design. Ich erläutere den Grund dafür. Sie sagen, man könnte, wie in vielen anderen Indikationen auch, hingehen und die neue Substanz gegen einen existierenden Standard vergleichen. Diese Patienten bekommen damit auch eine Behandlung. In der Epilepsie gibt es aber nun einmal keinen Standard. Wenn Sie Patienten in dieser Situation einfach auf einen bestimmten Standard oder auf die Testsubstanz randomisieren würden, wäre das Risiko – das hat die EMA jetzt bewertet – für diese Patienten, die, wie Sie gesagt haben, viele Anfälle haben, durch eine andere aktive Substanz, die nicht individuell für diese Patienten ausgesucht wurde, größer als der Vergleich gegen Placebo. Das ist der Grund, warum man in der Epilepsie im Vergleich zu vielen anderen Substanzen gegen Placebo vergleicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Jetzt wird es irgendwie eine ganz andere Diskussion. Hier ist ja ein indirekter Vergleich vorgelegt worden. Eine Diskussion darüber, ob im Placebo-Arm eine Individualisierung stattgefunden hat oder nicht, halte ich hier für nachrangig. Die eigentliche Kernfrage ist, ob die aktive Therapie in den Studien zu Lacosamid eine individuelle Therapie war. Dass Sie die Studien für die Zulassung so durchführen, ist, wie es ist, das haben wir auch bei Verapamil ausführlich diskutiert. Man kann sagen: „Wir haben leider nichts Besseres“, oder man kann sagen: „Wir müssen uns darum bemühen, es besser zu machen.“ Das ist auch schon einmal versucht worden, leider ohne Erfolg. Dazu gab es keine Rückmeldung. Insofern kann man nur sagen: Aktiv kontrollierte Studien sind möglich. Sie haben das selber nachgewiesen; viermal UCB. Zukünftig sollte man es so machen. Hier muss man jetzt überlegen, wie man mit dem indirekten Vergleich umgeht, aber sollte nicht noch einmal mit der Diskussion über placebokontrollierte Studien anfangen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Rippin, dann Herr Rasch.

Herr Dr. Rippin (UCB Pharma): Auch die Therapie mit Lacosamid war patientenindividuell durchgeführt. Auch hier sind alle Kriterien des G-BA erfüllt. Die Lacosamid-Therapie erfolgte nach Wahl des Arztes genau so, wie es im Text des G-BA stand, und zwar individuell. Der Arzt ist also individuell zu einem Patienten gegangen, hat den Therapievorschlagn getätigt, und wiederum individuell ist der Patient auf dieses Angebot eingegangen.

Herr Dr. Kaiser: Man kann dazu nur sagen: Nicht alle Patienten haben Lacosamid bekommen, sondern diejenigen, die zu Lacosamid zugeordnet worden sind. Wenn alle Patienten zwingend hätten Lacosamid bekommen müssen und das die optimale individuelle Therapie gewesen wäre, hätten Sie keine Studie mit ihnen durchführen können, keine placebokontrollierte zumindest.

Herr Dr. Rippin (UCB Pharma): Ich hatte vorhin ausgeführt: Die optimale Therapie bei Epilepsie ist nicht existent. – Das gilt auch hier. In der Studie wiederum haben die Patienten entweder Lacosamid bekommen oder Placebo. Das ist auch 100-prozentig nach der Vorgabe des G-BA; denn da steht, dass die Therapiewahl vor der Randomisierung erfolgen sollte.

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

Herr Dr. Rasch (vfa): In einem Punkt folge ich Herrn Kaiser. Wir sollten hier wirklich nicht wieder die Grundsatzdebatte eröffnen, ob Studien machbar sind oder nicht.

Ebenso wenig kann ich nachvollziehen, warum die Diskussion zum Zusatznutzen dieses Präparates hier anhand der pharmakokinetischen Eigenschaften oder des Wirkprinzips geführt wird. Nach unserer Auffassung sollte man sich hier über den vorliegenden adjustierten indirekten Vergleiche unterhalten auf Basis der evidenzbasierten Medizin anhand der vorliegenden Endpunkte.

Der erste Punkt ist: Der Hersteller hat ja eine Stellungnahme vorgelegt, in der auch den IQWiG-Kritikpunkten gefolgt wurde. Soweit ich das verstanden habe, wird die Robustheit der Ergebnisse gezielt zu zwei der Optionen der vom G-BA vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der andere Punkt ist: Es dreht sich auch sehr viel um die Anfallsfrequenz. Das hat mich ebenso verwundert. Wir haben hier einen Endpunkt, der eindeutig patientenrelevant ist, das ist die 50-Prozent-Responderrate. Das ist der primäre Endpunkt, das ist der maßgebliche Endpunkt der Zulassung, und es ist eine Operationalisierung, die gemäß dem IQWiG-Methodenpapier prioritär zu wählen wäre im Vergleich zu einer kontinuierlichen Operationalisierung. Dazu sollten wir die Diskussion weiterführen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rasch. – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich wende mich jetzt auch noch einmal dem indirekten Vergleich zu, einfach nur, weil das mit der Kategorisierung offensichtlich ein ganz großes Missverständnis ist. Sie sprechen einen Abschnitt im Methodenpapier an, wo auf Basis einer Skala bestimmte Werte erhoben werden und für die Definition von Responderanalysen definiert werden sollte, welcher minimale Unterschied relevant ist – das ist nichts anderes als ein Response-Kriterium –, um überhaupt festzustellen, dass eine bestimmte Bewegung auf der Skala relevant ist. Hier haben Sie etwas anderes: Hier haben Sie einen unmittelbar relevanten Parameter, nämlich die Anfallsfrequenz. Jeder Anfall ist relevant. Sie beschreiben ja auch nicht, ob 50 Prozent der unerwünschten Ereignisse reduziert worden sind, sondern Sie zählen jedes unerwünschte Ereignis, also jedes Ereignis ist relevant. Das heißt, es ist eine andere Situation als das, was jetzt mit Bezug auf das Methodenpapier beschrieben wird, also eine Übersetzung einer bestimmten Skala in Relevanz aufgrund von Responderkriterien. Zwar haben Sie hier einmal eine Definition – 50 Prozent Veränderung –, aber hier ist jede Veränderung relevant.

Konkrete Nachfragen noch zum indirekten Vergleich.

Erstens. Sie haben – das haben wir auch in der Dossierbewertung geschrieben – ja die Anzahl vorhergehender Antiepileptika, und Sie haben die Publikation benannt, die diese Abhängigkeit zeigt. Jetzt haben Sie in Ihren Studien eine unterschiedliche Erhebung und Beschreibung vorheriger Antiepileptika. Ganz konkret haben Sie in der neuesten Studie zu Lacosamid und der zu Brivaracetam die Antiepileptika nur für den Zeitraum von fünf Jahren vor Studienbeginn erhoben, für die anderen drei Studien für Lacosamid für den lebenslangen Verlauf. Deswegen lassen diese sich nur sehr schwer vergleichen. Wie sind die Daten für den 5-Jahres-Zeitraum vor Studienbeginn für die drei Lacosamid-Studien, wo sie bislang nur für einen lebenslangen Zeitraum berichtet worden sind?

Zweite Frage. Für Brivaracetam haben Sie eine Kategorisierung „1 bis 4 Antiepileptika“ genommen, während Sie für alle anderen Studien „1 bis 3“ genommen haben. Wie viel Prozent der Patienten hatten in der Brivaracetam-Studie 1 bis 3 Antiepileptika und nicht 1 bis 4? Das ist nicht ganz irrelevant, weil genau da so ein Cut für die mögliche Wirksamkeit ist.

Herr Dr. Rippin (UCB Pharma): Sie können sich vorstellen, dass ich diese Daten nicht im Kopf habe. Ich möchte aber darauf hinweisen, dass der Einschluss der Anzahl der vorhergehenden Antiepileptika sehr gründlich untersucht wurde. Wir haben extra noch eine Subgruppenanalyse gemacht, wo wir die Anzahl der vorhergehenden Antikonvulsiva aufgeteilt haben in ≥ 3 und darunter. Auch hier zeigte sich die Robustheit der Ergebnisse; das heißt, jeder Zusatznutzen, den wir für Brivaracetam gefunden haben, wurde nicht durch diese zusätzliche Subgruppenanalyse aufgehoben.

Herr Dr. Kaiser: Das ist nicht meine Frage. Es geht hier um die Ähnlichkeitsbetrachtung der Studien zu Brivaracetam auf der einen und zu Lacosamid auf der anderen Seite. Da helfen Ihnen diese Analysen, die Sie beschrieben haben, nicht. Deswegen geht es um eine absolute Betrachtung. – Sie können den Kopf schütteln. Es ist, wie es ist. Ich würde das auch gerne respektiert sehen, dass das notwendig ist.

Herr Dr. Rippin (UCB Pharma): Zwei Punkte, die für die Nicht-Methodiker wichtig sind – wir führen hier ja eine methodische Diskussion, die aber für alle relevant ist –:

Erstens zur Methode der adjustierten indirekten Vergleiche, adjustiert nach verschiedenen Schweregraden. Es ist kein naiver indirekter Vergleich, der ja vom IQWiG abgelehnt wird, sondern es ist der adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher, wo derselbe Schweregrade zuerst mit der Placebogruppe derselben Studie verglichen wird und dann über diesen adjustierten indirekten Vergleich mit dem Komparator. Insofern ist es ein gültiges Verfahren, und die Diskussion der Schweregrade ist da nicht vorrangig entscheidend.

Darüber hinaus: Wenn man nachsehen möchte, ob die Ergebnisse robust sind, kann man noch zusätzlich eine Subgruppenanalyse machen, wo man Patienten mit identischen Schweregraden hat. Das haben wir durchgeführt. Wir haben Patienten mit identischen Schweregraden genommen – ≤ 2 vorhergehende Antiepileptika und ≥ 3 Antiepileptika – und wieder wurde kein Zusatznutzen, der für Brivaracetam gesehen wurde, dadurch hinweggenommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend dazu, Herr Hummel.

Herr Hummel (UCB Pharma): Ich möchte zum Thema 50-Prozent-Responderrate und Anfallsfrequenz noch kurz ergänzen. Es ist richtig, dass bei der Anfallsfrequenz jeder Anfall gemessen wird und zählt, aber für die Gesamtstudienpopulation. Deswegen ist aus unserer Sicht die 50-Prozent-Responderrate viel aussagekräftiger, weil diese besagt, wie viele der Patienten in den Studien wirklich einen klinisch relevanten Nutzen haben, also eine Reduktion der Anfälle um mindestens die Hälfte. Bei uns waren das etwa 40 Prozent. Wenn man die Anfallsfrequenz nimmt, was nicht kategorisiert ist, sondern die gesamte Population umfasst, kann es sein, dass 10 Prozent der Population sehr gut profitiert und 90 Prozent der Population in einem Ausmaß, das einfach keine klinische Relevanz hat. Die 50-Prozent-Responderrate ist eben nichts anderes als die Anfallsfrequenz, aber dann heruntergebrochen auf den einzelnen Patienten.

Herr Dr. Rippin (UCB Pharma): Wenn ich ergänzen darf, Herr Vorsitzender. – Es ist durchaus so, dass die 50-Prozent-Responderrate vom IQWiG als patientenrelevant bezeichnet worden ist, man muss aber sagen, dass kleinere Veränderungen in der Anfallsfrequenz von Patienten auch nicht immer mit dieser durchschlagenden Wirkung in Verbindung gebracht werden. Das heißt, die Patientenrelevanz der 50-Prozent-Responderrate ist sowohl vom IQWiG bestätigt als auch Hauptzielgröße der EMA.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich schaue einmal in die Runde. Fragen? Anmerkungen? – Dann würde ich Ihnen noch einmal die Gelegenheit geben. Herr Rippin zunächst und dann abschließend Herr Leffers.

Herr Dr. Rippin (UCB Pharma): Ein abschließender Punkt, bevor wir zum Abschlussstatement kommen. Wir haben noch nicht die Mindeststudiendauer diskutiert. Das ist vielleicht von allgemeinem Interesse. Die EMA hat eine Mindeststudiendauer von 12 Wochen vorgeschlagen mit der Begründung, dass nur kurzfristige Effekte ausgeschlossen werden sollten. In der Zwischenzeit haben wir aber die EMA-Zulassung bekommen, und die EMA hat uns bestätigt, dass wir nicht nur eine kurzfristige Wirkung haben. Das heißt, die Begründung für diese 12-Wochen-Frist fällt weg. Ich bitte darum, die Argumentation im Dossier zu beachten, wo wir die Mindeststudiendauer von 6 Wochen sehr gründlich hergeleitet haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gelegenheit zur Zusammenfassung. Herr Leffers, bitte.

Herr Dr. Leffers (UCB Pharma): Zum Abschluss. Ich denke, es war eine sehr lebhaft Diskussions. Die Anhörung hat wieder gezeigt, dass die Epilepsie kein einfaches Indikationsgebiet ist. Wir haben seitens UCB in unserem Dossier die Punkte aufgegriffen, haben die G-BA-Vorgabe befolgt und das IQWiG-Methodenpapier umgesetzt und haben dann – ich denke, das ist auch im Anschluss an die Bewertung des IQWiG besonders wichtig – noch einmal die angeregten Zusatzanalysen durchgeführt, sowohl was zum Beispiel die Systemorganklassen angeht bei der Verträglichkeit, aber eben auch die besprochenen Einschränkungen, Thema Studiendauer, Thema Titration, und uns in den Zusatzanalysen auf die als potenziell geeignet bezeichneten Studien fokussiert.

Sowohl im Dossier als auch in den nachgereichten Zusatzanalysen hat man den beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien gesehen, was dann unter dem Strich bedeutet – und das war auch der wichtige Punkt aus dem Eingangsstatement –, dass die Patienten von weniger Nebenwirkungen und ganz besonders von weniger schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen profitieren und somit eine bessere Verträglichkeit unter Brivaracetam eindeutig zu sehen ist. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für die Diskussion in den letzten 75 Minuten. Wir werden uns das ganz sorgfältig anzuschauen haben, auch das, was Sie jetzt noch nachgereicht haben. Dann werden wir auch auf Basis der Stellungnahmen und der heutigen Anhörung eine Entscheidung zu treffen haben.

Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 14.12 Uhr