

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Perampanel

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. April 2018
von 11:17 Uhr bis 12:28 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Eisai GmbH**:

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

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

Frau Dr. Molzan
Frau Schulz

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE)** und der **Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)**:

Herr Prof. Dr. Hamer
Herr Prof. Dr. Holtkamp

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11:17 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen hier im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Entschuldigung, es hat jetzt bei der ersten Anhörung ein bisschen länger gedauert; aber da hatten wir auch relativ viele Teilnehmer. Herzlich willkommen zum Stellungnahmeverfahren Perampanel. Ich habe gerade gesagt: Perampanel die x-te.

Uns liegt die Dossierbewertung des IQWiG vom 26. Februar 2018 vor, auf die sich das Stellungnahmeverfahren ebenso wie auf das vom Unternehmer vorgelegte Dossier bezieht. Stellung genommen zu dieser Dossierbewertung haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Eisai GmbH und zum anderen die Deutsche Gesellschaft für Epileptologie und die Deutsche Gesellschaft für Neurologie, ferner UCB Pharma und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Für Eisai müssten Herr Eheberg, Herr Dr. Kockelmann, Herr Mehlig und Frau Dr. Schmitz anwesend sein – ja, sie sind alle da. Dann müssten für UCB Pharma Frau Dr. Molzan und Frau Schulz da sein – ja –, weiter müsste Herr Professor Dr. Hamer für die DGfE da sein – jawohl. Herr Professor Holtkamp fehlt noch. –

(Zuruf: Er wird nicht kommen!)

– Er wird nicht kommen. Okay, dann können wir ihn durchstreichen. – Des Weiteren sind Herr Rasch und Herr Werner vom Verband der forschenden Arzneimittelhersteller da. Damit sind alle Anwesenden aufgerufen und festgestellt.

Ich werde dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit einer Einführung geben. Davor folgender Hinweis: Wir führen Wortprotokoll; deshalb bitte jeweils Namen, entsendendes Unternehmen bzw. Gesellschaft nennen und Mikrofon benutzen.

Zwei, drei Dinge würde ich gerne etwas vertieft diskutieren, zum einen folgende für mich ganz wichtige Frage: An welchen Parametern lässt sich möglicherweise in der Indikation Epilepsie eine Pharmakoresistenz festmachen, und wie ist das für die Patienten in der Studie dokumentiert? Das ist ja wirklich ein entscheidender Aspekt für die Frage, ob es eine Möglichkeit gibt, einen Nutzen abzuleiten.

Zum anderen würde mich vonseiten der Kliniker Folgendes interessieren: Gemäß Zulassung ist das Anwendungsgebiet von Perampanel nicht auf pharmakoresistente Patienten eingeschränkt. In welcher Therapielinie sehen Sie aus Ihrer Sicht den Stellenwert des hier in Rede stehenden Wirkstoffs, und an welchen Endpunkten macht sich möglicherweise eben dieser Stellenwert fest? Ferner steht die Frage nach dem Nebenwirkungsprofil: Wie schätzen Sie dieses Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu anderen verfügbaren Therapien ein, insbesondere in Bezug auf psychiatrische Erkrankungen wie Suizidgedanken oder aggressives Verhalten? Darüber sollten wir auf alle Fälle auch sprechen.

Aber jetzt möchte ich zunächst einmal dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, in die Thematik einzuführen. – Wer macht das? – Frau Schmitz, bitte schön.

Frau Dr. Schmitz (Eisai): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren, wir möchten uns beim G-BA für die Einladung zu dieser Anhörung bedanken. Wir hoffen, im Rahmen der Diskussionen wichtige Aspekte der Nutzenbewertung darstellen und klären zu können, um in diesem Bewertungsverfahren zur neuen Indikationen von Perampanel zu einer sachgerechten Beurteilung zu gelangen. Diese neue Indikation ist die Anwendung als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie.

Zunächst möchte ich das hier anwesende Team vorstellen. Herr Dirk Eheberg ist unser externer Berater, Herr Hilmar Mehlig ist Market Access Manager, Herr Dr. Edgar Kockelmann ist Senior Medical Manager der Geschäftseinheit Neurologie. Mein Name ist Helga Schmitz; ich bin medizinische Direktorin bei Eisai.

Nach der Außervertriebnahme im Juli 2013, während der Eisai durch ein Importprogramm längerfristig die kostenfreie Versorgung der Patienten sichergestellt hat, wurde Perampanel im Dezember 2017 in Deutschland erneut auf dem Markt eingeführt. Zu diesem Zeitpunkt wurde auch die Vorlage eines Nutzendossiers für die bereits im Juli 2015 erfolgte Zulassungserweiterung für die Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen notwendig. Die heutige Anhörung erfolgt also aufgrund dieses genannten neuen Anwendungsgebietes.

Epilepsie ist eine häufige und schwerwiegende chronische Erkrankung, die alle Lebensbereiche der Patienten betrifft. Unkontrollierte generalisierte tonisch-klonische Anfälle sind mit einem erheblichen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko behaftet. Diese gefährlichste Anfallsform ist immer von Bewusstseinsverlust und Amnesie für das Anfallsgeschehen begleitet. Die bei diesen Anfällen auftretenden heftigen und abrupten Stürze bedingen ein erhöhtes Unfall- und Verletzungsrisiko. Daneben besteht ein erhebliches Sterblichkeitsrisiko durch die Gefahr des sogenannten SUDEP, des plötzlichen unerwarteten Todes bei Epilepsie. Darüber hinaus hat Epilepsie erhebliche soziale Konsequenzen für die Patienten. So kommt es zur Stigmatisierung durch die Erkrankung und zum Verlust der Fahreignung, und die berufliche Perspektive ist häufig schlecht, um nur einige dieser Konsequenzen zu nennen.

Erstes Ziel bei der Behandlung der Epilepsie ist daher immer eine Verbesserung der Anfallskontrolle durch Medikamente, insbesondere hinsichtlich dieser gefährlichsten Anfallsformen, der primär generalisierten tonisch-klonischen Anfälle. Epilepsie-chirurgische Maßnahmen kommen für diese Patienten nicht infrage. Perampanel ist dabei eine von nur vier Substanzen, die neben Topiramaten, Lamotrigin und Levetiracetam verfügbar ist und für die ein Wirksamkeitsnachweis als Zusatztherapie in der Behandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle auf Basis kontrollierter Studien vorliegt, die heutigen modernen Ansprüchen gerecht werden.

Wenn wir jetzt die Ergebnisse der Zulassungsstudie mit Perampanel ansehen, so zeigt sich eine erhebliche Verbesserung hinsichtlich der Erreichung von Anfallsfreiheit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Fast ein Drittel der Patienten wurde unter Zusatztherapie mit Perampanel anfallsfrei. Dieses sowohl statistisch signifikante als auch klinisch relevante Ergebnis konnte bei Patienten erzielt werden, die zu Baseline bereits über 15 Jahre erkrankt waren und bei denen es trotz einer bestehenden Behandlung im Median zu 2,5 Anfällen pro Monat kam. Das Behandlungsziel vollständiger Anfallsfreiheit ist gerade bei Patienten mit einer mehrjährigen Krankheitsgeschichte oft nur noch schwer zu erreichen. Daher stellt auch die Reduktion der Anzahl der Anfälle in dieser Patientengruppe ein sehr wichtiges klinisches Behandlungsziel dar, da jeder einzelne Anfall zu einer Erhöhung der genannten Risiken beiträgt. Es gibt umfassende Evidenz dafür, dass Mortalität, Morbidität und Lebensqualität der Patienten in erheblichem Ausmaß durch die Häufigkeit und Schwere von Anfällen beeinflusst werden.

In der Perampanel-Studie zeigte sich eine beträchtliche Reduktion der Häufigkeit der primär generalisierten tonisch-klonischen Anfälle. Bei 64 Prozent der mit Perampanel behandelten Patienten wurde die Anfallshäufigkeit um mindestens die Hälfte reduziert, was eine beeindruckende Responderrate darstellt.

Im Rahmen der oben genannten übergeordneten Behandlungsziele ist überdies wichtig, dass diese unter möglichst geringen Nebenwirkungen und Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens erreicht werden. In der Perampanel-Studie zeigte sich unter Betrachtung der schwerwiegenden uner-

wünschten Ereignisse sowie der unerwünschten Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, dass Perampanel die Nebenwirkungslast gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht maßgeblich erhöht und daher als sehr verträglich angesehen werden kann. Bei einer chronischen Erkrankung wie Epilepsie, die einer dauerhaften und somit auch dauerhaft wirksamen und verträglichen medikamentösen Therapie bedarf, sind längerfristige Therapieeffekte von besonderer Bedeutung. Die Ergebnisse der offenen Verlängerungsphase der Studie 332 liefern daher wichtige zusätzliche Informationen zu Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Perampanel, welche über einen Zeitraum von bis zu 142 Wochen beobachtet wurden.

Unter Perampanel wurde gut ein Viertel der Patienten, die aus dem vorherigen Kontrollarm wechselten, anfallsfrei. Mehr als ein Drittel der bereits in der doppelblinden Studienphase mit Perampanel behandelten Patienten blieben für mindestens zwölf Monate durchgängig anfallsfrei. Die höchstmögliche Outcome-Kategorie der Internationalen Liga gegen Epilepsie für ein Therapieansprechen im Sinne anhaltender Anfallsfreiheit wurde somit für diese Patienten erreicht. Angesichts der Schwere der Anfallsform und der Begrenztheit alternativer therapeutischer Optionen sind diese Ergebnisse von hoher Relevanz. Insgesamt belegen die Ergebnisse, dass Perampanel bei einem bedeutenden Anteil der Patienten früh nach Therapiebeginn und anhaltend zu Anfallsfreiheit bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen führen kann. Wir sind davon überzeugt, dass im Dossier für die Nutzenbewertung von Perampanel im neuen Anwendungsgebiet der Nachweis für einen Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, im Folgenden zVT, entgegen der Einschätzung des IQWiG erbracht worden ist. Die Vereinbarkeit der vorgelegten Studiendaten mit der vom G-BA bestimmten zVT wurde in unserer Stellungnahme ausgeführt sowie ausführlich und nachvollziehbar begründet. Dies wird, wie von Ihnen, Herr Professor Hecken, bereits angekündigt, sicherlich noch diskutiert werden.

Im Kern der Argumentation zur Vereinbarkeit mit der vom G-BA festgelegten zVT steht, dass für Patienten mit Pharmakoresistenz gemäß der allgemein gültigen Festlegung der Internationalen Liga gegen Epilepsie die angemessene Behandlung eine patientenindividuelle antiepileptische Therapie nach Wahl des Arztes darstellt.

In der Studie 332 sind die Anzahl der Wirkstoffe in der Basistherapie bzw. die langjährige Dauer seit der Epilepsiediagnose geeignet, um das Vorliegen der Pharmakoresistenz nachzuvollziehen. Patienten haben demnach bereits mindestens zwei Wirkstoffe erhalten, ohne eine anhaltende Anfallsfreiheit zu erlangen, waren also pharmakoresistent. Damit ist die Betrachtung des Zusatzeffektes eines neuen Wirkstoffes zu einer wirksamen, aber nicht ausreichend wirksamen Basistherapie wie in Studie 332 geeignet, den Zusatznutzen nachzuweisen.

Perampanel ist seit 2012 zugelassen und in mehr als 50 Ländern verfügbar. Weltweit liegen bereits Erfahrungen aus der Therapie von mehr als 70.000 Patientenjahren vor. In Deutschland leiden zwischen 4.000 und 12.000 Patienten an pharmakoresistenter generalisierter Epilepsie. Diese Patienten sind auf neue Behandlungsmöglichkeiten mit neuartigem Wirkmechanismus wie Perampanel zur Anfallskontrolle angewiesen. Perampanel bedeutet für diese Patienten eine wichtige Behandlungsoption, die ihre Situation verbessern kann.

Ich bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit. Wir stehen jetzt gerne für Ihre Fragen und zur Diskussion zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Schmitz. – Ich habe die erste Frage von Frau Müller; dann kommt Herr Vervölgyi.

Frau Dr. Müller: Ich würde gerne auf die Definition einer therapieresistenten Epilepsie eingehen und habe dazu eine Frage an Sie, Herr Professor Hamer, weil Sie als Vertreter der Fachgesellschaft hier sind, vielleicht auch an den pU. Ich habe Sie in der Stellungnahme so verstanden, dass Sie die Begründung – das haben Sie eben auch noch einmal ausgeführt – auf die Definition der Internationalen Liga gegen Epilepsie, also Kwan 2010, zurückführen. Ich habe Sie so verstanden, dass Sie das interpretiert haben, diese Therapieresistenz bestehe nach mindestens zwei Antiepileptika, unabhängig von der Art der Vortherapie; so hatte ich die These verstanden. Nachdem ich mir das noch einmal genauer angesehen habe, habe ich das so gelesen, dass es sich hierbei lediglich um einen Expertenkonsens handelt: Es wird eine Hypothese formuliert, und sie soll in prospektiven Studien weiter untersucht werden. Ich habe das also bisher noch nicht als den allgemein anerkannten Konsens gelesen; aber korrigieren Sie mich, falls das inzwischen nicht mehr aktuell ist. Das war das eine.

Das andere: Dort wurden auch Kriterien benannt, wie diese zwei Therapien beschaffen sein mussten, die als mögliches Kriterium formuliert wurden. Da wurde explizit darauf hingewiesen, dass zum einen die Interventionen appropriately sein müssen, also mit entsprechender Wirksamkeit belegt, vorzugsweise aus RCTs, was wir ja bei der zVT versucht haben, und zum anderen, dass auch die Gründe für das Therapieversagen dokumentiert sein müssten, und zwar vor dem Hintergrund, dass natürlich ein Therapiewechsel wegen Problemen mit den Nebenwirkungen etwas anderes ist als ein Therapieversagen. – Es wäre nett, wenn Sie mir zu diesen Punkten ein bisschen weiterhelfen könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Hamer.

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE/DGN): Gerne. – Zuerst zu der Frage der Definition: Sie haben vollkommen recht, das ist eine Expertenmeinung – aber sie ist durchaus mit einem größer werdenden Studien- oder Ergebnisschatz hinterlegt –, die letztendlich Folgendes darstellt. Es gibt in der Wirksamkeit von Antikonvulsiva keine klare Grenze, jenseits dessen es wirkt, während es auf der anderen Seite gar nicht mehr wirken kann. Das ist ein Kontinuum, das dadurch beschrieben wird, dass die Chance auf eine Wirksamkeit – lassen Sie es 50 Prozent Anfangsresponse sein, lassen Sie es Anfallsfreiheit sein – auch von der Anzahl der zuvor ausprobierten Antikonvulsiva abhängt. Je später ein Antikonvulsivum also in die Therapie eingeführt wird, desto geringer sind die Chancen, dass es wirkt.

Der pathophysiologische Hintergrund scheint zu sein, dass die meisten der Antikonvulsiva ja auf die neuronale Membran wirken, also eine Fazilitation, eine Erregung, hemmen sollen oder eine Hemmung verstärken sollen, sodass also sicherlich die Wirkungen hier etwas anders sind, aber der Wirkort im Großen und Ganzen gleich ist. Es scheinen also Epilepsien zu sein, die über diesen Wirkort beeinflussbar sind, oder andere zu sein, die auf diesen Wirkort nicht beeinflussbar sind oder nicht so gut beeinflussbar sind.

Nun ist die Frage: Ab wann kann man das eigentlich voraussehen? Damit kommen wir jetzt auf die Expertenmeinungen. Wann können wir voraussehen, dass das eher eine etwas schwieriger zu therapierende Epilepsie wird – das ist sozusagen mit dem Begriff „refraktäre Epilepsie“ belegt –, und wann kann man sagen, man hat noch eine gute bis sehr gute Chance, mit einem Antikonvulsivum Anfallsfreiheit zu erreichen? Dazu gibt es jetzt mehrere Daten, die zeigen: Das erste Antikonvulsivum, alle über einen Kamm geschoren, ergibt 50 Prozent Anfallsresponse, das zweite ungefähr 30 Prozent Anfallsresponse, während wir beim dritten dann bei 20 Prozent liegen – je nachdem, welche Studien Sie lesen – und schließlich beim sechsten, siebten Antikonvulsivum hinunter auf circa 5 Prozent plus/minus 5 Prozent kommen, und darunter geht es auch nie mehr. Es gibt immer also noch – – Der Kampf geht weiter, aber das Glas ist sozusagen zu 95 Prozent leer und zu 5 Prozent voll.

Auf der anderen Seite – und das war so ein bisschen die Idee, eigentlich der Hintergrund dieser Pharmakorefraktärität der Definition – gibt es ein zweites Standbein der Epilepsie-Therapie; das ist die Epilepsie-Chirurgie. Sie spielt bei den generalisierten Epilepsie keine Rolle, aber bei den fokalen. Ab wann kann man denn eigentlich sagen, die Epilepsie-Chirurgie sei natürlich eine gute Option, wissend, dass dies eine Operation ist und man perioperative Risiken hat, um die man nie herumkommt? An dieser Stelle hat man letztendlich diesen Expertenkonsensus genommen und gesagt: Wenn das zweite Medikament – ich nenne es einmal so; ich komme gleich darauf – versagt hat, man damit also nicht den gewünschten Erfolg hat, dann ist die Chance auf Erfolg mit einem dritten Medikament so gering, dass die Epilepsie-Chirurgie mit einer Erfolgsrate von 50, 60, 70 Prozent bei den richtig selektierten Patienten durchaus in die Erwägung aufgenommen werden könnte. Deswegen wurde dieser Schnitt nach dem zweiten Antikonvulsivum gemacht. Dann reden wir über 20 Prozent Response; das ist eine im Vergleich zu anderen Therapieoptionen deutlich geringere Response. Sicherlich muss es in prospektiven Studien evaluiert werden, vor allem auch in Richtung der Epilepsie-Chirurgie, was so ein bisschen der Hintergrund ist.

Jetzt zu der Frage, was Response heißt: Nun, da haben Sie auch wieder vollkommen recht. Es macht natürlich einen Unterschied, ob man Lamotrigin eingesetzt hat und nicht über 50 Milligramm hinausgekommen ist, weil eine Allergie aufgetreten ist, oder ob man Lamotrigin abgesetzt hat, weil bei 450 Milligramm ein nicht tolerabler Tremor oder eben keine Wirkung aufgetreten ist. Deswegen steht in dieser Kwan-Arbeit auch adequately dosed. Es muss durchaus ein appropriately used, also apply, und ein adequately dosed Medikament sein. Wir müssen also eine Dosis haben, von der wir glauben können, dass sie überhaupt eine Wirkung und einen Effekt hat. Ich verstehe das so – das ist durchaus in der Gemeinde etwas diskutiert –: Appropriately heißt natürlich, wir müssen es hinsichtlich des Epilepsie-Syndroms richtig gewählt haben. Wir sollten nicht ein Mittel, von dem wir wissen, dass es bei generalisierten Epilepsien nicht wirkt, das wir dort aber angewandt haben, weil wir die Diagnose noch nicht richtig fassen konnten, dann bereits in diese Rechnung aufnehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Frau Müller, dann Herr Rodewyk dazu, dann Herr Vervölygi und Herr Hälbig.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank für die ausführliche Erklärung. Ich habe das Paper in manchen Punkten ein bisschen anders verstanden, aber ich bin ja, wie gesagt, nicht vom Fach. Ich hatte es schon so verstanden, dass Appropriate Intervention wirklich gezielt meint, dass man ausreichende Wirksamkeitsnachweise aus RCT hat und nicht nur eine individuelle Entscheidung. Ich habe es auch so verstanden, dass es wichtig ist, dass diese Kriterien primär erarbeitet wurden, um eine Vergleichbarkeit in Studien herzustellen, weil es vorher ein Durcheinander von Kriterien gab und man dann hier einen Effekt sah, und dann hat man sozusagen versucht, einen Konsens zu finden, unter bestimmten Bedingungen, um überhaupt eine Aussage machen zu können. Das mit der Epilepsie-Chirurgie war mir nicht so im Vordergrund, gut. Aber einen Teil haben Sie ja schon erklärt. Ich denke aber trotzdem, dass man sozusagen vor dem Hintergrund, dass es sich hierbei um eine Hypothese handelt – Sie haben ein paar Zahlen genannt, die Sie aus der Erfahrung haben, die aber nicht in diesem Paper stehen –, dies nicht als die feststehenden Kriterien benennen kann. Oder würden Sie mir da widersprechen?

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE/DGN): Da würde ich Ihnen gar nicht widersprechen. Die Idee habe ich versucht deutlich zu machen, ebenso, dass es ein Kontinuum ist. Es ist ein Kontinuum, es gibt keine klare Grenze: Hier wirkt es, und dort wirkt es nicht. Irgendwo wird man dann, um, wie Sie ja selber sagen, eine Operationalisierung dieses Gedankens vorzunehmen, irgendeine Grenze ziehen müssen,

ob man jetzt an Epilepsie-Chirurgie denkt oder sagt, wir haben die initiale Monotherapie und spät in der Therapiekaskade Medikamente und müssen diese Gruppen untereinander trennen. Da bin ich ganz bei Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Herrn Rodewyk, Herrn Vervölgyi, Herrn Hälbig und Herrn Eyding. – Bitte schön, Herr Rodewyk.

Herr Dr. Rodewyk: Ich habe auch noch einmal eine Frage an Herrn Professor Hamer. Ich bin Internist, und bei Internisten gibt es Eskalationsschemata. Wenn ich einen Blutdruck oder eine Herzinsuffizienz einstelle, dann fange ich mit Präparat A an, geht das nicht, gibt es Präparat B da drauf, usw. Das gibt es jetzt bei der Epileptologie so nicht, oder? Vor 20 Jahren kam jeder, der einen Anfall hatte, mit Valproinsäure wieder, und heute kommen sie alle mit Levetiracetam wieder; das ist okay, wenn die funktionieren. – Das ist das, was ich als Hausarzt noch mitkriege, und alles Weitere läuft dann jenseits meiner Vorstellung ab. Aber mir fehlt es – oder gibt es das nicht? –, dass man sagt: So, die Basis ist Präparat A. Haut das nicht hin, tue ich B drauf; haut das nicht hin, nehme ich A weg und tue C drauf. Gibt es ein solches Eskalationsschema? Wenn dem so wäre, wäre es natürlich ganz einfach, dass man sagen kann, da sind zwei, drei Präparate, und wenn das nicht funktioniert, dann wäre jetzt Perampanel dran. Aber das scheint es nicht zu geben.

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE/DGN): Beides: Ja, ja. Es gibt es nicht, und mir fehlt es auch.

(Heiterkeit)

Um eine Hierarchisierung zu schaffen, fehlt es an zwei Dingen, zum einen daran, dass wir Medikamente in Bezug auf ihre Nebenwirkungen hierarchisieren könnten. Das gibt es sehr wohl, beispielsweise darin, dass wir in der Erstlinie nicht mehr Phenobarbital einsetzen, obwohl es zugelassen ist, weil es zahlreiche Nebenwirkungen aufweist, oder zum Beispiel Topiramate. Dort gibt es also eine gewisse Hierarchisierung, aber in der großen Gruppe, bei fokalen Epilepsien – wir reden jetzt hier aber über generalisierte –. Valproat zum Beispiel rangiert bei Frauen wegen der Teratogenität nicht mehr in der ersten Wahl. Das ist das eine.

Das Zweite: Von der Medikamentenhierarchisierung gibt es das nicht, bis auf diese Ausnahmen oder diese kleinere Gruppe, und von der Patientenhierarchisierung geht es leider auch nicht. Das fehlt mir fast noch mehr. Ich würde so gerne Patientengruppen stratifizieren können, um zu sagen: Das ist die Lamotrigin-Gruppe, das ist die Levetiracetam-Gruppe, das ist die Perampanel-Gruppe. Das geht leider nicht. Das ist ein großes Manko in der Epilepsie, wo auch viel geforscht wird; aber wir sind in der Klinik noch nicht so weit. Wir können nicht stratifizieren und wie in der Onkologie sagen, hier müssen wir diesen Weg, jenen Weg, einen weiteren Weg gehen. Das können wir leider nicht. Das gibt es nicht, und zwar trotz vieler pathophysiologischer Bemühungen, die bisher unternommen worden sind. Wir sind in einem sehr individuellen Therapieumfeld.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe auch noch eine Frage an Herrn Hamer, die auf dem aufbaut, was Frau Müller und Herr Rodewyk schon gefragt haben und meines Erachtens den entscheidenden Aspekt darstellt: Wenn ich das richtig verstanden habe, liegt der Grund dafür, die Einteilung in pharmakoresistent oder nicht pharmakoresistent vorzunehmen, tatsächlich darin, Patientengruppen voneinander zu separieren.

Sie hatten gerade einen ganz interessanten Satz gesagt, wenn ich es noch richtig im Kopf habe: Der Kampf hört nie auf. – Man würde also trotzdem versuchen, irgendwie weiterzumachen. Meine Frage

ist jetzt tatsächlich: Was passiert denn mit Patienten im Therapiealltag, die man als pharmakoresistent einstuft? Also, gäbe es eine Situation, in die Patienten kommen können, dass einfach nichts mehr geht? Sie sind unzureichend eingestellt, bekommen wie in der Studie zum Beispiel diese drei Anfälle in acht Wochen; es sind Patienten, bei denen man einfach nichts mehr machen kann. Gibt es eine solche Situation? Oder würde man trotzdem noch versuchen, weiter zu optimieren?

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE/DGN): Vielen Dank. – Das ist meines Erachtens eine der entscheidenden Fragen, auch was das Studiendesign angeht, nämlich Best Medical Treatment als Vergleichsgruppe, ja oder nein. Das ist eine ganz brisante Frage.

Vielleicht zuerst direkt zu Ihrer Frage und dann zu dem, was Sie meines Erachtens implizieren. – Ja, nein, natürlich nicht. Man würde immer irgendwelche Dinge machen wollen können; obwohl ich dann eine – – Letztendlich gibt es verzweifelte Situationen. Aber auch da würde ich irgendetwas machen, bis dahin, dass ich tatsächlich Phenobarbital einsetze, obwohl ich weiß, dass der Patient schon eine Osteoporose hat oder so, weil ich unter Umständen das SUDEP-Risiko oder das Versterbensrisiko als höher als dasjenige einschätze, dass der Patient einen Wirbelbruch erleidet. Aber wenn ich irgendwie könnte, würde ich es gerne vermeiden, dass er einen Wirbelbruch hat. – Also, nein, man würde irgendetwas machen, wenn es auch durchaus verzweifeltere und weniger verzweifelte Therapiemaßnahmen gibt.

Das, worauf Sie wohl hinauswollen, empfinde ich als eine ganz interessante Frage, die aber meines Erachtens in diesem Rahmen nicht abschließend diskutiert werden kann: Was ist ein Studiendesign Best Medical Treatment? Kann man in einer epileptologischen Zulassungsstudie oder Studie welcher Art wie auch immer Best Medical Treatment als den Vergleichsarm nehmen? Das ist meines Erachtens noch nicht wirklich abschließend zwischen den verschiedenen Methodikern, Klinikern usw. ausdiskutiert. Es sind sehr interessante Überlegungen, ob das möglich ist. Wenn das ginge, wäre es sicherlich sehr interessant. Ich bin noch nicht 100-prozentig überzeugt, dass das überhaupt möglich ist, beziehungsweise muss man da methodisch noch äußerst viel Arbeit leisten. Nach meinem Dafürhalten können wir uns das mit Stand heute in diesem Rahmen nicht bereits aus der Lamäng als Standard oder sozusagen als Verfahren überlegen.

Zwei Überlegungen dazu: Erstens. Beim Best Medical Treatment hat ja dann der Arzt in der Vergleichsgruppe die freie Wahl, in der Verum-Gruppe nicht, und die Frage ist: Führt diese freie Wahl schon ein Bias ein? Darüber müssen wir schon einen Tag lang diskutieren.

Zweitens: Können Gruppenvergleiche in diesem individuellen Therapieumfeld, wo ich es gar nicht stratifizieren kann, überhaupt etwas sagen? Ich bin ja dann auch ein Verfechter der Forderung, dass wir Postmarketing-Daten brauchen, mit deren Hilfe wir Subgruppen oder einzelne zu identifizieren versuchen, die auf das Medikament gut ansprechen, weil wir das vorweg in größeren Gruppen vielleicht gar nicht übersehen könnten.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Ich glaube tatsächlich, dass man darüber diskutieren kann und auch sollte. Also, nach meinem Dafürhalten würde ich das eher für machbar und realistisch halten, auch vielleicht bei der Epilepsie. Vielleicht lehne ich mich damit zu weit aus dem Fenster; aber das kann ich nicht als so speziell ansehen, weil es auch andere Indikationen gibt, bei denen man Patientengruppen nicht unbedingt ganz klar charakterisieren kann – diese sprechen auf die Therapie an oder jene eventuell nicht –, weil man dann ja gegebenenfalls Responderraten von null Prozent in den verschiedenen Studien hätte. Von daher glaube ich schon, dass das ginge.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt haben wir Herrn Hälbig, Herrn Eyding, Frau Müller und Herrn Mayer.

Herr Dr. Hälbig: Das ist ja eine Neuauflage dessen, was wir schon 2014 mit den Einwänden und mit den Erwiderungen diskutiert haben. Insofern bin ich nicht sicher, wie ausführlich wir uns noch einmal wiederholen sollen.

Die entscheidende Frage für uns ist mit Blick auf das Studiendesign, ob man hier sagen kann, dass aufgrund der Erfüllung der ILAE-Kriterien der Pharmakoresistenz für den individuellen Patienten in der Studie eine Therapieoptimierung nicht mehr möglich ist. Ich habe Herrn Professor Hamer so verstanden, dass trotz der Sinnhaftigkeit der ILAE-Pharmakoresistenzdefinition daraus beileibe nicht folgt, dass man im klinischen Alltag die therapeutischen Bemühungen dann einstellt. Sie haben ja Zahlen genannt, dass mit zunehmender Zahl der eingesetzten AEDs dann auch die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens sinkt. Aber das führt, wenn ich Sie richtig verstanden habe, nicht dazu, dass man dann einfach nicht mehr behandelt. Das ist doch der entscheidende Punkt, den wir hier abbilden wollen, in der Studie abgebildet sehen wollen, nämlich: Welchen Zusatznutzen hat denn tatsächlich Perampanel gegenüber den dann patientenindividuell eingesetzten AEDs?

Mit Best Medical Treatment hat das jetzt meiner Ansicht nach nichts zu tun; vielmehr geht es darum, die verbliebenen Optionen einzusetzen. Wenn es keine gäbe, dann ginge man selbstverständlich mit Placebo in die Studie hinein. Aber es gibt ja Kriterien – sie haben Sie ja auch zitiert –, ILAE-Kriterien, die erfüllt sein müssen, um mit Blick auf eine bestimmte Substanz, mit Blick auf ein bestimmtes AED sagen zu können: Es ist raus, weil es eben tatsächlich nicht zu einer Anfallsfrequenzreduktion geführt hat, weil es nicht vertragen wird oder weil Kontraindikationen bestehen. Wenn für alle zur Verfügung stehenden AEDs dieser Nachweis erbracht ist, dann gibt es überhaupt kein Problem, eine Placebo-Studie auch hier in Betracht zu ziehen. Nur sehen wir eben ganz in Übereinstimmung mit Ihren Ausführungen, Herr Hamer, nicht wirklich, warum tatsächlich auf der Basis des Erfülltseins der ILAE-Kriterien eine Placebo-Designkonstruktion für diese Studie gewählt wurde. Das entspricht unserer Ansicht nach nicht der klinischen Situation; darin fühlen wir uns durch die Ausführungen von Herrn Professor Hamer auch bestätigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Als Erstes Herr Professor Hamer, dann Herr Mehlig und Herr Eheberg.

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE/DGN): Ganz kurz nur zur Situation: Was kann ich machen, was kann ich nicht machen? Wann führe ich denn ein neues Antikonvulsivum, wenn ich es zur Verfügung hätte, in die Therapie ein? Ich führe es nicht in die Therapie ein, wenn nicht alles andere schon ausprobiert worden ist. Nehmen wir nur folgendes Beispiel: Für die fokale Epilepsie haben wir etwas weniger Medikamente als für die generalisierte, sagen wir einmal, 20 Antikonvulsiva. Wir setzen sie in der refraktären Situation in der Zweifach-, selten in der Dreifachtherapie ein. Wenn ich alle Dosierungen, alle Kombinationen durchexerzieren müsste, bis ich sagen könnte, dass mir plötzlich ein neues Antikonvulsivum zur Verfügung stünde, dann brauchten wir meines Erachtens gar keine neuen Antikonvulsiva.

Daraus ergibt sich eigentlich das Realistische, so wie wir von der therapeutischen Behandlerseite in der Regel herangehen. Es gibt viele Dinge, die einfach aus meiner Sicht gar nicht mehr infrage kommen, obwohl sie prinzipiell zugelassen und möglich wären. Ich nenne nur die Beispiele Phenytoin und Phenobarbital in der Kombination wie im Nebenwirkungsprofil oder wenn ich jemanden habe, der eben schon depressiv ist und dann noch einmal Levetiracetam bekommt. Es gibt Dinge, bei denen ich das sehr stark einschränken muss, sodass ich früher auf Mittel zurückgreifen würde oder mehr Optio-

nen hätte, weil ich einiges eben auch ausschließen will und nicht durchführen muss oder nicht gezwungen bin durchzuführen, um auf etwas Neues zurückgreifen zu können, das vielleicht diese Nachteile eben nicht hat. – Dies von der praktischen Seite.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend zur Antwort Herr Mehlig und Herr Eheberg, dann Nachfrage dazu, Herr Mayer? – Okay, dann stellen Sie zuerst die Frage, Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Kurze Frage, Herr Hamer: Sie haben von irgendwelchen Strohhalmen gesprochen, irgendwelchen abstrusen Siebt-, Acht-, Neunt-, Zehntsubstanzen. Aber wenn ich mir jetzt die fünf Substanzen angucke, die der G-BA als zVT bestimmt hat, so sind das ja evidenzbasierte Substanzen. Müsste ich nicht zumindest voraussetzen, dass diese fünf Substanzen ausprobiert worden sind und nicht gewirkt haben, um zum Patienten zu sagen, ja, ich habe eigentlich nichts mehr? Sie haben selber für diese Substanzen soeben Ansprechwahrscheinlichkeiten zitiert, 30 Prozent nach der zweiten, 20 Prozent nach der dritten und eben ab der fünften, sechsten weniger als 5 Prozent. Es gibt natürlich auch noch das vierte und fünfte, wobei ich dann sage, na ja, wahrscheinlich irgendwo um 25 Prozent Ansprechraten. Das ist ja nicht nichts; das heißt, das würde ich draußen doch auch machen. Deswegen frage ich noch einmal: Müssten diese fünf evidenzbasiert eigentlich infrage kommenden Arzneimittel oder Substanzen nicht letztendlich auch in der Realität ausprobiert worden sein, um zu sagen, ich mache nichts mehr?

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE/DGN): Jein. Ja, Sie haben recht, sie müssen zumindest erwogen worden sein. Aber jetzt gehen Sie doch die fünf einmal durch. Sie haben eine 25-jährige Frau, die refraktäre Epilepsie hat. Das heißt, Sie haben Lamotrigin und Levetiracetam schon probiert. Das ist eben die Regel; das wird probiert worden sein. Valproat fällt heraus, weil Sie sagen, sie wird irgendwann Kinder kriegen wollen, oder Sie wollen es nur wirklich in der letzten Möglichkeit einsetzen, Clobazam, also ein Benzodiazepin in der Dauertherapie, ist zwar zugelassen, hat aber ein Problem. Topiramate ist eines der nebenwirkungsreichsten Medikamente, die wir besonders bei kognitiv intakten Menschen feststellen. In der prächirurgischen Diagnostik sagen wir immer den Neuropsychologen: Sie können bei jedem Patienten, der auf Topiramate und jenseits der 100 Milligramm ist, kognitive Defizite sehen. Ob sie klinisch relevant sind usw. – – In diesem Zusammenhang habe ich noch Topiramate, oder ich würde sagen, ich bin schon mit dem Rücken an der Wand. Also, ich kann sehr schnell an die Wand kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend dazu noch einmal Herr Hälbig.

Herr Dr. Hälbig: Das können wir sehr gut nachvollziehen. Was Sie sagen, steht ja völlig in Übereinstimmung und ist in Einklang mit den Formulierungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bringen. Da wird ja nicht gefordert, dass sie alle eingesetzt werden, wenn es Kontraindikationen gibt. Es wird auch nicht gefordert, dass sie ad libitum eingesetzt werden, trotz Auftretens von Nebenwirkungen. Alle Kriterien, die Sie genannt haben, sind ja durchaus nachvollziehbar für uns. Wenn sie gegeben sind und dokumentiert sind, dann wird man selbstverständlich nicht fordern, dass das achte auch noch eingesetzt wird. Insofern sehen wir eigentlich Ihre Ausführungen vollständig in Übereinstimmung mit der Formulierung der zVT hier.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay? – Jetzt Herr Mehlig, dann Herr Eheberg; anschließend machen wir weiter mit Herrn Eyding, Frau Müller und dann noch einmal Herr Mayer.

Herr Mehlig (Eisai): Vielen Dank. – Ich würde gerne eine ganze Reihe von Punkten hoffentlich kurz aufgreifen und würde auch Herrn Dr. Kockelmann und Herrn Eheberg bitten, mich zu ergänzen.

Sie haben gesagt, Herr Hälbig, dass wir diese Diskussion 2014 schon geführt haben: Ich denke, es ist wichtig, uns vor Augen zu halten, dass wir hier über ein anderes Anwendungsgebiet sprechen als das, was wir seinerzeit – ja, schon zweimal für Perampanel, ja, auch schon für Retigabin, und ja, auch schon für Brivaracetam – besprochen haben. Wir sprechen hier über primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle, die schwerste Anfallsform, die ein Patient erleiden kann und die mit einem nachvollziehbaren und offensichtlichen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko verbunden ist.

Es gibt einen weiteren wichtigen Unterschied, den Herr Professor Hamer eben angesprochen hat. Wir haben eine sehr viel begrenztere Anzahl von evidenzbasierten Optionen. Sie erlauben mir die kurze Bemerkung, dass wir in unserer Stellungnahme ausgeführt haben, dass es eben keine Evidenz zu Clobazam gibt und sie für uns auch für Valproat in der Zusatztherapie vom primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen nicht zu finden ist. Es wird niemand diskutieren, dass Valproat seit Jahrzehnten ein Standardmedikament zur Behandlung von primär generalisierten Epilepsien ist. Dass es mit einer ganzen Reihe von Einschränkungen, Anwendungs- und Warnhinweisen belegt wurde – zuletzt am 23. März diesen Jahres, glaube ich –, ist auch schon angesprochen worden. Das ist dem G-BA bei der Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auch in der Fußnote nicht nur aufgefallen, sondern er hat es auch dargestellt: Für Clobazam gibt es keine Evidenz. Herr Professor Hamer hat eben schon angesprochen, dass ein Präparat, das in der Akuttherapie sicherlich seinen Platz hat, sowohl die Toleranzentwicklung als auch die Abhängigkeitsentwicklung in der Dauertherapie für Patienten nicht regelhaft haben sollte. Wir sind also auf drei moderne Antiepileptika beschränkt. Modern heißt, Substanzen – das letzte war Levetiracetam, das, glaube ich, 2007 für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle zugelassen wurde –, die für Patienten als Option zur Verfügung stehen, die evidenzbasiert sind und die ja auch Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind.

Ich würde gerne noch auf Folgendes hinweisen, weil Frau Dr. Müller ein bisschen angesprochen hat, wie verbindlich denn die ILAE-Kriterien zur Pharmakoresistenz sind: Meines Erachtens ist es ein sehr valider, weltweit eingeführter und akzeptierter Konsens, der ja auch schon in den Tragenden Gründen des Gemeinsamen Bundesausschusses 2014 übernommen wurde und den das IQWiG in seinem Bericht zu Recht auch als wesentliches Kriterium für die Pharmakoresistenz angeführt hat. Ich denke, wir sollten uns diesem Konsens einmal anschließen. Der Konsens hat auch Relevanz für die Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, in der ja die Populationen in solche mit Pharmakoresistenz und solche ohne Pharmakoresistenz geteilt werden. Über solche Patienten, die eine Pharmakoresistenz gemäß dieser Definition haben, sprechen wir, wenn wir die Patienten der Studie 332 der Zulassungsstudie ansprechen. Für diese Patienten ist es nachvollziehbar, da sie nach über 15 Jahren seit ihrer Diagnose nach wie vor Anfälle haben und zwei Drittel der Patienten dieser Studie ja zwei oder drei Antiepileptika bereits in der Basistherapie haben, also ganz offensichtlich pharmakoresistente Patienten sind.

Hinsichtlich des einen Drittels der Patienten, das in Monotherapie in die Studie gekommen ist, können wir davon ausgehen, dass aufgrund der Länge der Zeit seit Erstdiagnose dies eine Monotherapie ist, die sicherlich nicht die erste Monotherapie für diese Patienten darstellt, sondern eine Folgetherapie oder eine Rückführung aus einer Kombination, wenn sie nämlich tatsächlich an die Grenzen dessen gestoßen sind, was sie mit ihrer medikamentösen Therapie noch erreichen können. Das ist ja dann auch die Situation, in der placebokontrollierte Studien als Zulassungsstudien stattfinden, um den Nachweis der Wirksamkeit zu erbringen und um die definitive Dosis festzulegen. Das ist auch der Hauptsinn der Zulassungsstudie 332 gewesen. Wir glauben aber dennoch – das haben wir in der Stellungnahme auch versucht darzulegen –, dass es durchaus eine Vereinbarkeit mit der vom G-BA bestimmten zVT gibt; denn er trennt ja durch seine Definition der zVT zwischen pharmakoresistenten Patienten und solchen, die keine Pharmakoresistenz haben, wenn geschrieben steht, eine patienten-

individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert, und falls noch keine Pharmakoresistenz festgestellt wurde, und wenn dann die einzelnen Wirkstoffe benannt werden.

Unseres Erachtens ist es legitim und nachvollziehbar, dass für pharmakoresistente Patienten eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie nach Wahl des Arztes im Kern der zVT-Bestimmung steht. Das ist genau das, was wir in der Studie 332 sehen. Der Zusatznutzen ergibt sich aus dem zusätzlichen Effekt, den Perampanel gegenüber der bereits in der Basistherapie eingeführten medikamentösen Therapie bei diesen pharmakoresistenten Patienten erbringt. Was Frau Dr. Schmitz eingangs ausgeführt hat, ist: Für die Patienten bedeutet das, dass über ein Viertel anfallsfrei werden kann, und zwar dauerhaft anfallsfrei, und dies nach einer Krankheitsgeschichte von über 15 Jahren.

Dies ist unseres Erachtens nachvollziehbar ein Zusatznutzen. Wir glauben auch, dass die Bestimmung der zVT, der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sowohl mit den Daten der Studie 332 als auch mit der Bestimmung vereinbar ist, wie sie der G-BA intendiert hat, nämlich um einen Zusatznutzen für diese schwerstkranken Patienten aufzeigen zu können. Ich höre jetzt einmal auf, aber ich würde gerne, wenn sich die Zeit ergibt, mit Herrn Dr. Vervölgyi auch noch über die Vergleichsstudie diskutieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Sie hatten jetzt noch Ergänzungen durch Herrn Kockelmann und Herrn Eheberg angekündigt. Dann habe ich eine Meldung von Herrn Hälbig zu einer Nachfrage gesehen, dann habe ich noch drei weitere, und dann kommt Herr Vervölgyi noch einmal, um die Diskussion aufzunehmen. – Haben Sie noch etwas zu ergänzen, Herr Kockelmann?

Herr Dr. Kockelmann (Eisai): Ja, ganz kurz habe ich noch Folgendes zu ergänzen: Man muss sich die Patientenpopulation in der Studie 332 eigentlich relativ genau anschauen, um Schlüsse ziehen zu können, wie refraktär oder wie möglich eine reine Therapieoption gewesen wäre.

Herr Mehlig hat ausgeführt, die Patienten waren seit 15 Jahren an Epilepsie erkrankt, zwei Drittel der Patienten wurden zum Zeitpunkt der Baseline allein in einer Kombinationstherapie behandelt. Das heißt, für diese Patienten war quasi zum Zeitpunkt der Baseline bereits das Kriterium der Pharmakoresistenz erfüllt, wenn man es als Anwendung von zwei Medikamenten definiert.

Darüber hinaus hatten die Patienten hohe Anfallsfrequenzen: Sie hatten zu Baseline drei Anfälle innerhalb von acht Wochen, im Endeffekt 2,5 pro Monat. Darüber hinaus, wenn man sich die Therapien anschaut, die zu Baseline verwendet worden sind, waren 68 unterschiedliche Kombinationen eingesetzt. Viele Medikamente in dieser Basismedikation waren nicht zugelassen oder nicht durch eine entsprechende Evidenz in der Indikation abgedeckt. Wenn man sich anschaut, inwieweit die zVT als Teil der Basismedikation umgesetzt ist, so erkennt man: 80 Prozent der Patienten in der Studie wurden mit mindestens einem Medikament der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt. Bei ungefähr 40 Prozent der Patienten war es sogar so, dass mindestens zwei Medikamente der zVT umgesetzt waren. Von daher denke ich – da pflichte ich Herrn Mehlig bei –, dass die zVT in unserer Studie umgesetzt ist und auch das Kriterium der Pharmakoresistenz plausibel bei der großen Mehrzahl der Patienten erfüllt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eheberg als Ergänzung.

Herr Eheberg (Eisai): Ich möchte auch noch einmal ganz kurz etwas sagen. Pharmakoresistenz nach ILAE wird nicht gegenüber einzelnen Wirkstoffen nachgewiesen, sondern wird für den Patienten bestimmt, und zwar, ob er bereits adäquate Therapieoptionen hatte, die quasi nicht zur Anfallsfreiheit

fürten. Zwei sind dafür notwendig und die Pharmakoresistenz, die auch Teil der zVT-Bestimmung ist.

Ich möchte an dieser Stelle auch noch der Einschätzung widersprechen, ob die Studie möglich ist. Grundsätzlich ist es natürlich möglich, noch an der Therapieoption oder bei der Basistherapie zu drehen. Aber die zVT bestimmt ja nicht, ob grundsätzlich noch irgendetwas möglich ist oder etwas gemacht wird oder im klinischen Alltag noch etwas durchgeführt wird, sondern ob es dafür Evidenz gibt und ob man daraus eine zVT ableiten kann. Das wurde nicht gemacht, und genauso interpretieren wir auch die zVT; denn für diejenigen Patienten, für die bereits eine Pharmakoresistenz vorliegt, wird nur die Therapie nach Wahl des Arztes bestimmt, keine weiteren Wirkstoffe mehr. Da sehen wir natürlich die Basistherapie und den Add-on zur Basistherapie als geeignet, einen Zusatznutzen nachzuweisen, zumal wir diesbezüglich auch sehr beeindruckende Ergebnisse vorweisen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage dazu noch einmal, Herr Hälbig, oder war das eher allgemein? Ich hatte Sie gerade noch einmal gesehen. Ansonsten würde ich in der Rednerliste weitergehen; dann wäre Herr Eyding dran. – Herr Eyding; dann kommt Herr Hälbig und Schluss. – Herr Eyding, bitte.

Herr Eyding: Ja, meine Fragen bezogen sich auch genau auf diesen Themenkomplex. Ich möchte eine ergänzende Frage stellen: Wie sollen wir es glauben, dass die Patienten mit dem Rücken an der Wand standen und eine aktive Studie nicht möglich gewesen wäre? Das kann man jetzt glauben oder nicht. Sie, Herr Hamer, haben ja ausgeführt, dass in der Epilepsie, wenn man den dritten Versuch startet, irgendwie die Erfolgswahrscheinlichkeit so um die 5 Prozent liegt. Wie bringen Sie das mit der Tatsache überein, dass in dieser Studie im Placebo-Arm immer noch eine Responderrate, nein, eine Anfallsfreiheitsrate von 12 Prozent erreicht worden ist und in dem aktiven Arm auch eine von über 30 Prozent? Also, für mich klingt das eher so, als ob diese Patienten noch nicht mit dem Rücken an der Wand stehen, sondern sie sogar mit der Fortsetzung der unveränderten Basistherapie noch eine Anfallsfreiheit erreichen können. Das ist für mich eher ein Zeichen dafür, dass man auch im Kontrollarm da noch etwas hätte machen können, auch wenn die Patienten schon länger krank sind. Das erschließt sich mir so ohne Weiteres nicht, da Sie vorher gesagt haben, dass das bei einer aktiven Behandlung irgendwie 5 Prozent sind, wenn die Patienten dann einfach nicht mehr weiter können oder man in dieser quasi ausweglosen Situation ist, in der man schon alles probiert hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hamer.

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE/DGN): Da habe ich mich vielleicht missverständlich ausgedrückt. Es geht um die Arbeit, die Zahlen, die Sie zitiert haben, ab dem dritten Antikonvulsivum. Die Erfolgsraten in der Gesamtgruppe der Patienten liegen, je nachdem, welche Studie Sie heranziehen, um die 20 Prozent, und es fällt weiter ab bis zum sechsten, siebten Antikonvulsivum, bei dem wir dann um die 5 Prozent als Basiswert liegen. Das sind Daten, die wir im Rahmen der Definitionskriterien der refraktären Epilepsie diskutiert haben; da sind alle Patientenreihen einbezogen worden.

Hier in dieser Gruppe bezieht sich das ja auf generalisierte tonisch-klonische Anfälle im Rahmen einer generalisierten Epilepsie. Die generalisierten Epilepsien unterscheiden sich von den fokalen Epilepsien, sie sind etwas seltener und sind insgesamt via Therapieresponse besser als die fokalen Epilepsien. Man geht hier sogar davon aus, dass man weit über 50 Prozent eigentlich dauerhaft mit den Antikonvulsiva, die man zur Verfügung hat, anfallsfrei gestalten kann. Aber es gibt nichtsdestotrotz auch dort eine kleine refraktäre Gruppe, bei der die derzeitigen Standardtherapien nicht so greifen und nicht so nebenwirkungsarm greifen oder eben auch die Anfallsfreiheit nicht herstellen.

Der andere Punkt ist folgender: Worin sich diese Studien im Vergleich zur realen Praxis unterscheiden, ist die Dauer. Wenn wir uns die Anfallssituationen anschauen, so gibt es bei fokalen Epilepsien viele Patienten, die jede Nacht Anfälle haben. Deren Therapieresponse kann ich somit in einem relativ kürzeren Zeitraum recht gut und für den Patienten sehr valide beurteilen. Das ist bei der generalisierten Epilepsie etwas anders, wo die Anfallsfrequenz unter Umständen deutlich geringer ist. Es gibt Menschen, die jedes Jahr nur wenige Anfälle haben, die aber trotzdem zum Beispiel ihren Beruf, trotzdem ihren Führerschein verloren haben. Da brauche ich, ehrlich gesagt, auch ganz andere Zeiträume, um für den Patienten individuell nachzuweisen, dass dieser Patient eigentlich in der realen Praxis dauerhaft anfallsfrei bleiben wird. Deswegen ist es ein klassisches Studienartefakt, wenn wir jetzt nur ein halbes Jahr, ein Vierteljahr oder ein Jahr sehen, gerade dann, wenn das Ereignis unter Umständen eher seltener auftritt, als wir hier sagen können. Darin liegen vielleicht diese Diskrepanzen begründet, dass wir eine höhere Anfallsfreiheitsrate im Studienintervall sehen, in der Praxis, wenn wir Real World Data anschauen, aber etwas niedriger liegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend dazu Herr Kockelmann.

Herr Dr. Kockelmann (Eisai): Sie haben recht, die Placebo-Response ist hoch; sie ist höher als bei den fokalen Anfällen. Wir haben einmal ein wenig ausgeführt, dass dies möglicherweise ein statistischer Effekt und tatsächlich indikationsspezifisch ist, weil auch bei anderen Medikamenten in dieser Indikation ähnlich hohe Placebo-Responses gefunden worden sind.

Herr Hamer hat auch recht: Man betrachtet einen relativ kurzen Zeitraum von 13 Wochen Erhaltungsphase. Wir haben uns natürlich in der offenen Verlängerungsstudie noch einmal diese Anfallsfreiheit auch über einen längeren Zeitraum angeschaut – ich denke, das ist sehr patientenrelevant – und dabei gesehen, dass ein Drittel bis ein Viertel dieser Patienten, die vorher, wie gesagt, 2,5 Anfälle pro Monat hatten, über einen Zeitraum von zwölf Monaten tatsächlich unter Perampanel anhaltend anfallsfrei wurden. Das ist dann noch einmal eine ganz andere Dimension und würde auch den ILAE-Kriterien der anhaltenden Anfallsfreiheit genügen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend noch einmal Herr Eheberg; danach folgt Herr Eyding.

Herr Eheberg (Eisai): Man muss sicherlich auch bedenken, dass die Compliance in einem Studien-setting sehr viel höher ist. Das spricht eher für die Wirksamkeit der Basistherapie und dafür, dass sie eben nicht rein keinerlei Wirksamkeit hätte, sondern bestätigt genau das, was wir sagen: Es ist eine in den meisten Fällen unter realen Bedingungen nicht ausreichend wirksame Therapie. Wir haben uns einmal die Compliance-Daten angeschaut; sie liegt bei fast 95 Prozent. Das entspricht bei Weitem nicht dem Standard, was man bei Epilepsie sonst an Compliance-Daten findet. Das würde sehr gut erklären, warum wir hier ein Ansprechen in der Gruppe sehen, bei der es – Sie haben recht – erst einmal befremdlich ist, nämlich bei der späten – – Wir reden hier von Patienten, deren Erkrankung im Mittelwert bereits seit 15 Jahren diagnostiziert ist und bei denen bereits alles versucht worden ist. Insofern erklärt sich das für uns ganz gut. Auch dort – das gilt ja für beide Arme – sehen wir immer noch einen deutlichen Anstieg bei den Patienten, die Perampanel zusätzlich bekommen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Herr Eyding dazu, dann gehen wir weiter mit Frau Müller, Herrn Mayer, Herrn Vervölygi und Herrn Hälbig.

Herr Eyding: Kann ich Sie dann so paraphrasieren, dass Sie sagen, ja, wir stehen tatsächlich bei dieser Patientengruppe, die wir in dieser Studie haben, mit dem Rücken an der Wand, hatten keine andere Möglichkeit, aber leider war die Studie zu kurz, um zeigen zu können, dass wir einen echten

Vorteil haben, und deswegen können wir die Studie nicht heranziehen, weil wir eine so hohe Placebo-rate haben? Kann man das so paraphrasieren? Weil die Ereignisse so selten auftreten, haben wir einfach zufällig Anfallsfreie auch im Placebo-Arm?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mehlig.

Herr Mehlig (Eisai): Es ist interessant, wie Sie mit pointierten Beiträgen bei der Epilepsieanhörung immer wieder diese Punkte ansprechen. Aber das Einzige, was wir meines Erachtens feststellen können, ist die Tatsache, dass die Placebo-Kontrolle in diesen Studien sehr wohl berechtigt und unbedingt notwendig ist, um einen nachweisbaren, wirklich statistisch signifikanten, klinisch relevanten Unterschied zwischen den Gruppen darzustellen. Ich glaube, dann dürfen Sie uns genauso paraphrasieren, dass es einen ganz wichtigen Platz für die placebokontrollierten Studien gibt, die auch zunächst durchgeführt sein müssen, um sicher zu zeigen, dass ein wirksames Medikament untersucht wird; dann kann man über das vom IQWiG vorgeschlagene Studiendesign und die Vor- und die Nachteile auch noch einmal diskutieren, wenn wir dazu kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich mache es jetzt einmal ganz kurz; ich wollte es noch einmal auf den Punkt bringen: Niemand hat angezweifelt, dass das Medikament wirksam ist, denke ich; vielmehr geht es um den Zusatznutzen. Wir haben die lange Diskussion über Therapierefraktärität geführt: Ist die zVT angemessen?

Ich habe jetzt einfach noch einmal, auf den Punkt gebracht, folgende Frage an Herrn Professor Hamer; Sie haben sich dazu auch schon geäußert: Würden Sie ganz konkret bei diesem Patientenkollektiv, das ja bis zu – aber eben nur bis zu – drei verschiedene Antiepileptika erhalten hat und nicht anfallsfrei ist, das Vorgehen im Vergleichsarm, weder die Dosis zu erhöhen noch ein anderes Antiepileptikum dazu zu geben noch vielleicht auch nur über einen Wechsel nachzudenken, als ein adäquates Vorgehen im Sinne eines Therapiestandards bezeichnen, gegen den wir hier vergleichen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hamer.

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE/DGN): Ihre Frage hat mehrere Dimensionen. Erstens: Ist es adäquat? Daran hänge ich mich gerade auf, darüber denke ich gerade nach. Definiere ich „adäquat“ im Sinne eines bestmöglichen Szenarios, das ich mir vorstellen kann, dann weiß ich es nicht. Das sage ich gar nicht, um mich jetzt hier aus der Affäre zu ziehen. Das knüpft an unsere Diskussion an, an dem IQWiG an: Gibt es prinzipiell ein Studiendesign, das besser ist als das, was wir jetzt haben? Das weiß ich wirklich nicht; ich hoffe, dass wir irgendwann einmal nach langen Mühen vielleicht etwas Besseres finden. Adäquat im Sinne dessen, was wir jetzt als ein Studiendesign weltweit sehen, ist es sicherlich, weil das etwas ist, was wir andauernd sehen und was in vielen Aspekten ja auch positive Ergebnisse nicht mehr im Sinne von Signifikanz, sondern positive Ergebnisse im Sinne einer klinischen Relevanz gezeigt hat. Ist es adäquat in dem Sinne, dass es das bestmögliche Szenario ist? Ich hoffe nicht; ich hoffe, dass wir irgendwann bessere Studien sehen. Aber das darf ich eigentlich nur dann sagen, wenn ich gleichzeitig erkläre: Das ist meine Alternative, das ist das bessere Design. – An diesem Punkt sind wir noch nicht, glaube ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich glaube, ich habe mich da nicht klar genug ausgedrückt. Meine Frage war jetzt nicht: Ist es das hier adäquate Studiendesign? Das war nicht die Frage, sondern Folgendes: Würden Sie diese Patienten, die hier in der Studie sind, die ich noch einmal kurz skizziert habe, die unter bis zu drei verschiedenen Antiepileptika nicht anfallsfrei sind, in der Praxis so behandeln bzw. nicht behandeln, wie das im Kontrollarm der Studie passiert ist?

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE/DGN): Das wird auf die eigentliche – –

Frau Dr. Müller: Ja, ja, das ist schon klar.

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE/DGN): Nein, es gibt immer irgendwelche Möglichkeiten, die ich anwenden würde, wie schon gesagt. Aber es gibt durchaus verzweifelte und weniger verzweifelte Dinge, die ich manchmal machen muss, um auch in dieser Behandlungssituation, in der ein gewisser Druck da ist – –Irgendetwas würde ich machen. Aber ob das eine schöne Situation wäre?

Zum Schluss: Ich behandle deswegen noch immer mit manchen der Medikamente – da haben wir die unschöne Situation –, behandle Menschen im Erwachsenenalter mit Primidon, also einem Phenobarbital-Abkömmling, was ich eigentlich wirklich nicht will, weil ich weiß, dass es ihnen auf Dauer schaden wird. Es gibt andere Situationen, in denen ich sagen würde, nein, da habe ich noch bessere Optionen. Ich würde etwas machen; aber die Frage ist, ob ich das gerne mache oder ob ich nicht doch in dieser Situation eine Alternative haben will.

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

Herr Mehlig (Eisai): Um Ihre Frage aufzugreifen, Frau Dr. Müller, und auch, um den Ausdruck aufzugreifen, die Patienten stünden mit dem Rücken zur Wand: Wir sollten bei der Studie 332 Folgendes im Kopf behalten – glauben Sie uns, wir hätten auch lieber noch andere Studiendesigns als die, die es seit vielen Jahren gibt und die sich in diesem Standard immer wieder durchziehen, nicht nur durch die Epilepsie-Therapie –: Wir haben, um statistisch signifikante Nachweise führen zu können, die Möglichkeit eingeräumt, die Patienten nach Abschluss der Doppelblindphase eben auf eine Anschlussstudie überführen zu können. Es war den Patienten dann freigestellt, eine weitere, neue Option, nämlich das Perampanel, zu erhalten. Das ist der „Kompromiss“, der sich für diese Patienten ergibt, für die es aber eben auch ganz offensichtlich kaum noch etwas bis auf verzweifelte Ansätze gegeben hätte, um ihre Therapie zu verbessern. Das neue Präparat ist dann die nächste realistische, hoffentlich vielversprechende Option, die den Patienten geboten wurde. Die Tatsache, dass 97 Prozent der Patienten aus dem Placebo-Arm in den Verum-Arm herübergegangen sind, gibt auch einen Hinweis darauf, dass die Patienten für sich ebenso wie die behandelnden Ärzte wenig andere Optionen gesehen haben, außerhalb der Studie und außer der Möglichkeit, auf Perampanel umgestellt zu werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Mayer, Herrn Vervölgyi und Herrn Hälbig. – Herr Mayer, Sie waren dran. Hat es sich erledigt?

Herr Dr. Mayer: Mir fällt gerade etwas ein – ganz kurz, Entschuldigung –, weil Herr Eheberg vorhin ob der zVT noch einmal gesagt hat, wir hätten hier Pharmakoresistenz auch mit aufgenommen. Ich bin mir nicht sicher, ob tatsächlich in dieser Aufzählung, in der wir praktisch Pharmakoresistenz, Unverträglichkeit und Kontraindikation nennen und der G-BA dann fünf Substanzen aufzählt, wirklich die gleiche Art der Pharmakoresistenz gemeint ist, wie nach den ILAE-Kriterien.

(Widerspruch)

– Nein, es geht ja darum: Ich zähle auf und nenne fünf Substanzen. Macht es Sinn, diese Kriterien, also den Pharmakoresistenzbegriff, so in diesem Kontext zu verwenden und dann fünf Substanzen aufzuzählen? Ich frage dies, weil der G-BA dann wissentlich sagte: Na ja, irgendwie ist es doch so, dass eigentlich nur zwei reichen; denn dann brauche ich nicht fünf Substanzen einzusetzen. Die Unverträglichkeiten sind ja auch nicht generalisiert auf alle Substanzen gemünzt, sondern auf die unten aufgeführten Substanzen. So spricht man da meines Erachtens von Pharmakoresistenzen, obwohl eben Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegen. Dann würde ich sozusagen diese drei Begriffe anders gebrauchen, jeweils so, wie es passt, einerseits Pharmakoresistenz als patientenübergreifend und andererseits Kontraindikation und Unverträglichkeiten für die dann später genannten Substanzen. Ganz sicher bin ich mir nicht, ob dieser Begriff hier so zieht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer antwortet? – Zunächst Herr Mehlig, dann Herr Kockelmann.

Herr Mehlig (Eisai): Herr Dr. Mayer, Sie erlauben uns, dass wir die Interpretation gemäß der gängigen Definition der Pharmakoresistenz verstanden haben, als wir die zVT-Definition für uns in Übereinstimmung mit der zVT-Bestimmung des G-BA zu bringen versucht haben. Ich denke, wie ich vorhin gesagt habe, es ist günstig, wenn man über eine Pharmakoresistenz diskutiert, und zwar möglichst über diejenige, über die Konsens herrscht, und nicht unterschiedliches Verständnis für denselben Begriff einführt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt hatte sich noch erregt Herr Eheberg gemeldet. – Sie müssen als pU Ihre Reihenfolge auch selbst bestimmen. Ich bin nicht das Kindermädchen. Wenn Sie meinen, untereinander in einer anderen Reihenfolge hier sachgerecht vortragen zu können, dann ist das Ihr Job. Vor diesem Hintergrund also Herr Eheberg, weil Sie so böse geguckt haben, damit Sie nicht nach vorne kommen und eine Schlägerei anfangen, dann Herr Kockelmann. – Ja, jetzt keine Höflichkeit. Wir sind jetzt nicht in der Tanzschule. – Dann Kockelmann, dann der Eheberg.

Herr Dr. Kockelmann (Eisai): Ja, ich habe dem, was Herr Mehlig gesagt hat, nichts hinzuzufügen.

(Heiterkeit)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eheberg.

Herr Eheberg (Eisai): Ich beneide Sie um Ihre Sehkraft. Das tut mir leid.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ja, der Jubilar nimmt rege am Zeitgeschehen teil. Sie sollten sich nicht täuschen.

Herr Eheberg (Eisai): Wunderbar. – Jetzt wird es ein bisschen formaler. Aber die Frage der Pharmakoresistenz ist hier nicht gleichberechtigt mit Unverträglichkeiten und Kontraindikationen zu sehen; so ist das auch nicht aufgeführt. Es wurde mit einem Schrägstrich getrennt, und man kann beides als Kriterien angucken, man kann über beide Dinge diskutieren. Ich gebe Ihnen recht: Wenn wir über Unverträglichkeiten und über Kontraindikationen gingen, dann hätten wir alle fünf Optionen – ob wir jetzt alle fünf als gleich relevant erachten, ist eine andere Frage – an dieser Stelle einmal durchexerzieren müssen, ob diese quasi nicht geeignet sind. Die Pharmakoresistenz wird von den ILAE-Kriterien definiert, auf die sich sowohl der G-BA als auch das IQWiG schon mehrfach berufen haben. Insofern sehen wir keinen Grund, dort andere Kriterien für die zVT-Bestimmung oder für die Interpretation der zVT-Bestimmung heranzuziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi, dann Herr Hälbig.

Herr Dr. Vervölgyi: Das meiste ist schon gesagt worden; vielleicht noch zwei Punkte: Der wichtigste Punkt, den wir gehört haben, besteht darin, dass das, was im Placebo-Arm der Studie passiert ist, nämlich die Patienten quasi ihrem Schicksal zu überlassen und nichts mehr weiter anzupassen, einfach nicht realistisch ist.

Der andere Punkt bezieht sich auf das Studiendesign und die Aussage, man hätte nichts Besseres. Das liegt einfach daran, dass die Zulassungsbehörden seit Jahren genau diese Studienart fordern und es deswegen auch keine anderen gibt. Wir haben in unserer Dossierbewertung einen Vorschlag gemacht, auch schon vor vier Jahren. Ich glaube, dass man sicherlich darüber nachdenken könnte, eine solche Studie durchzuführen. Das Argument, dass man eine Anschlussstudie gemacht hat, ist meines Erachtens unabhängig vom Studiendesign. Man kann natürlich auch mit einer aktiv kontrollierten Studie so vorgehen, die Patienten anschließend in offene Anschlussstudien mit Perampanel zu überführen.

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

Herr Mehlig (Eisai): Direkt dazu, wenn ich darf. – Herr Dr. Vervölgyi, das ist aber das, was ich versucht habe auszudrücken: Die Patienten hatten eine weitere Option, nämlich nach der begrenzten Zeitdauer der Doppelblindstudie Perampanel offen zu erhalten. Offensichtlich war das für die ganz große Mehrzahl der Patienten die Option, für die sie sich auch entschieden haben, gemeinsam mit ihrem Arzt. Es gibt also eine weitere Option.

Ohne jetzt angesichts der fortgeschrittenen Zeit die Diskussion vom Zaun brechen zu wollen, merke ich an, da Sie das Studiendesign ansprechen: Wir haben intern lange darüber diskutiert und auch extern darüber diskutiert. Die wichtigste Frage für uns blieb, welchen Vorteil denn der Patient davon hätte, sich in eine solche Studie einschließen zu lassen, wenn alle Optionen frei zugänglich wären; da waren wir vorhin ja schon. Welchen Grund gäbe es, für Perampanel die Zulassung vorauszusetzen, um eine solche Studie der Phase IV zu machen, wenn ich alle Präparate als zugelassene Option hätte? Warum sollte sich denn ein Patient in die methodischen Zwänge einer Studie begeben, wenn er patientenindividuell bei seinem Arzt jedes der Präparate, individuell für ihn eingestellt, bekommen könnte, wenn er gleichzeitig ohne das Risiko laufen will, mit einem möglicherweise für ihn nicht optimalen Präparat behandelt zu werden? Das haben wir nicht verstanden, was denn das ist, was den Patienten auszeichnen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielleicht ganz kurz dazu. Der Vorteil des Patienten wäre, dass er genau die Therapie erhielte, die er bekommen würde, wenn es Perampanel nicht gäbe. Das ist genau das, was man auch in der Praxis tun würde. Meines Erachtens ist das besser, als ihn in eine Studie zu überführen, ihn darin aufzunehmen, innerhalb derer er mit der für ihn tatsächlich nicht zureichenden Therapie weiterbehandelt wird, ohne anpassende Dosierung, ohne Anpassung irgendwelcher anderer Kriterien. Ich denke schon, dass es für den Patienten erst einmal einen Vorteil darstellt, in eine solche Studie aufgenommen zu werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mehlig, Herr Eheberg.

Herr Mehlig (Eisai): Vielleicht reden wir aneinander vorbei, Herr Dr. Vervölgyi. Aus meiner Sicht sprechen wir über eine Phase-IV-Studie. Aber warum soll ein Patient sich in eine Studie hineinbegeben, wenn er jedes der Präparate, das in der Studie angeboten wird, doch auch so von seinem Arzt bekommen kann, und zwar zu jeder Zeit, zu der er bei ihm vorspricht? Warum soll er sich in diese

Studie hineinbegeben? Was ist für ihn der Nutzen, wenn er jede der Therapien doch ohnehin von seinem Arzt individualisiert erhalten kann? Das haben wir noch nicht verstanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Aus den gleichen Gründen, aus denen er auch in die placebokontrollierte Studie geht, mit der Aussicht, eine neue Therapie zu erhalten. Das ist doch der ganz normale Grund, warum Patienten in Studien aufgenommen werden, genau deswegen, also unabhängig davon, wie der Vergleichsarm aufgebaut ist. Vielmehr geht es doch um Folgendes: Es gibt ein neues Medikament, das ich dem Patienten zur Verfügung stellen möchte – das geht in der Studie und ist auch das Beste –; dem Patienten im Vergleichsarm möchte ich aber genau das zur Verfügung zu stellen, was er sowieso bekommen würde, nämlich die bestmögliche Therapie, also einfach eine Fortführung dessen, was offensichtlich nicht funktioniert hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kockelmann.

Herr Dr. Kockelmann (Eisai): Sie meinen, anstelle einer Phase-III-Studie versus Placebo würden Sie dieses Studiendesign anwenden? – Dann hätten Sie keinen Wirksamkeitsnachweis.

Herr Dr. Vervölgyi: Oder zusätzlich? Das ginge ja auch. Also, man muss es nicht unabhängig – – Die placebokontrollierte Studie, die Sie durchgeführt haben, brauchen Sie für die Zulassung. Das ist so, weil die Zulassungskriterien so sind. Aber die Kriterien für die Nutzenbewertung, in der wir uns hier bewegen, sind andere, und da braucht man andere Studien. Also muss man natürlich, wenn man die Zulassung damit nicht bedienen kann, eine zusätzliche Studie machen. Wenn man dann gleichzeitig die Zulassung bedienen kann, umso besser, dann reicht eine.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Hälbig, und dann sollten wir das auch einmal finalisieren.

Herr Dr. Hälbig: Wir haben jetzt keine weiteren Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es sonst noch Fragen? – Keine. – Dann würde ich Ihnen die Gelegenheit geben, noch einmal zusammenzufassen. Wer macht das? – Frau Schmitz, bitte schön.

Frau Dr. Schmitz (Eisai): Ja, vielen Dank für die interessanten und sachlichen Diskussionen der wichtigen Aspekte der Nutzenbewertung zu Perampanel im neuen Anwendungsgebiet. Wir hoffen, wir konnten einige, wenn auch nicht alle Ihrer Fragen beantworten, und hoffen, dass wir die Vereinbarkeit der vorgelegten Studiendaten mit der vom G-BA bestimmten zVT nachvollziehbar begründen konnten. Diese Studiendaten belegen, dass Perampanel bei einem relevanten Anteil von Patienten früh nach Therapiebeginn und anhaltend zu Anfallsfreiheit führen kann.

Mit der Vermeidung von großen Anfällen durch Perampanel – das möchte ich noch einmal herausstellen – kann die Gefahr schwerer Verletzungen und das Mortalitätsrisiko für diese Patienten gesenkt werden. Dies ist für die 4.000 bis 12.000 Patienten in Deutschland, die an pharmakoresistenter generalisierter Epilepsie leiden, wichtig; sie sind auch weiterhin auf neue Antikonvulsiva mit neuartigem Wirkmechanismus wie Perampanel zur Anfallskontrolle angewiesen. Wir bitten den G-BA um eine Entscheidung über den Zusatznutzen von Perampanel mit Augenmaß zum Nutzen dieser Patientinnen und Patienten. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ganz herzlichen Dank auch dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir entscheiden immer a) nach geltendem Recht, b) auf der Basis vorhandener Evidenz und c) selbstverständlich auch mit Augenmaß. Das zeichnet den G-BA aus. Insofern wird letztere Bitte mit Sicherheit erfüllt werden; die ersten beiden Kriterien, die Sie nicht genannt haben, werden aber auch berücksichtigt werden. – Danke, dass Sie da waren. Wir werden das jetzt eben zu diskutieren haben. – Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 12:28 Uhr