

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Perampanel**

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

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Eisai GmbH**:

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

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

Herr Dr. Bergmann  
Herr Dr. Hammerschmidt

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

Herr Dr. Häck  
Herr Dr. Noack-Rink

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

Frau Dabisch  
Herr Dr. Dintsios

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

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

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

Frau Prasad  
Frau Sick

Beginn der Anhörung: 11.23 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

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

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

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

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

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

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

**Frau Dr. Schmitz (Eisai):** Vielen Dank, Herr Vöcking. – Ich möchte zunächst einmal die Gelegenheit nutzen, mich zu bedanken, dass wir heute gemeinsam über Perampanel, über das von uns eingereichte Dossier und über unsere Stellungnahme diskutieren können. Zunächst möchte ich unser

Team kurz vorstellen: Mein Name ist Dr. Helga Schmitz. Ich bin medizinische Direktorin von Eisai in Deutschland. Neben mir sitzt Frau Dr. Krämer; sie ist Gesundheitsökonomin. Ganz außen sitzt Herr Mehlig. Er ist unser Market Access Manager. Bei ihm laufen auch alle Fäden, was die Nutzenbewertung von Fycompa® angeht, zusammen. Begleitet werden wir ansonsten von Herrn Dr. Kockelmann. Er ist unser Senior Medical Manager Epilepsie. Herr Kockelmann wird Ihnen jetzt zunächst eine kleine Einführung über das Krankheitsbild, die Behandlungsmöglichkeiten und Perampanel geben.

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

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

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

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

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

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

Sowohl die genannten einfach als auch komplex fokalen Anfälle können sekundär generalisieren. Dabei erfasst die zunächst lokal begrenzte Anfallsaktivität das gesamte Gehirn. Man spricht dann von großen oder Grand-mal-Anfällen. Diese beginnen mit einer relativ kurzen Phase der tonischen Verkrampfung der gesamten Muskulatur. Häufig stürzt der Patient dabei und die Atmung kann aussetzen. Nach dieser Phase kommt es zu einer länger dauernden klonischen Phase mit rhythmischen Zuckungen der Extremitäten, zum Teil einhergehend mit einem Zungenbiss. Nach den Anfällen sind die Patienten erschöpft, haben Kopfschmerzen und Muskelkater. Insbesondere diese Anfallsform ist mit einem hohen Risiko für bedeutsame Folgeprobleme verbunden, zum einen infolge der Stürze, die auftreten können. Im Anfall selbst können Zähne abbrechen und sogar Wirbelfrakturen auftreten, was

die Gewalt der Kräfte verdeutlicht, die im Rahmen solcher Anfälle auftreten. Weiterhin ist das häufige Auftreten generalisierter tonisch-klonischer Anfälle ein Prädiktor für SUDEP, dem plötzlichen unerwarteten Tod bei Epilepsie, weshalb die Kontrolle insbesondere auch dieser Anfallsform bei therapierefraktären Patienten hohe Relevanz besitzt.

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

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

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

Wenn nun die Monotherapie nicht erfolgreich ist, versucht man in der Regel, auf eine zweite Monotherapie umzustellen, und dieser Versuch kann dann gegebenenfalls auch mehrfach wiederholt werden. Danach, also wenn unter Umständen mehrere sequenzielle Monotherapien und auch frühe Kombinationen, die sich aus dem überlappenden Einsatz von zwei zur Monotherapie eingesetzten Medikamenten ergeben, nicht zum Ziel Anfallsfreiheit geführt haben, dann wird es für den Behandelnden und den Patienten schwierig, und auch die Zahl der in dieser Situation dann noch sinnvoll einsetzbaren Therapien ist begrenzt. Dann kommen Zweierkombinationen und auch Polytherapien unter Berücksichtigung zur Zusatztherapie zugelassener Medikamente zum Einsatz.

Herr Hamer, der hier im Raum sitzt, hat letztes Jahr eine Studie publiziert, deren Ziel es unter anderem war, die Versorgungsanteile von Antiepileptika in Deutschland bei gesetzlich krankenversicherten Patienten abzubilden. Die Ergebnisse zeigen auch den relativen Stellenwert ausschließlich zur Zusatztherapie zugelassener Medikamente. Bezogen auf das Jahr 2009 befand sich das erste ausschließlich zur Zusatztherapie zugelassene Medikament an Stelle 13 in der Häufigkeit des Einsatzes, nämlich bei 2,8 Prozent der behandelten Patienten. Wenn man zwei häufig eingesetzte Benzodiazepine aus der Betrachtung herausnimmt, zeigt sich, dass die zehn am häufigsten verordneten Antiepileptika allesamt eine Zulassung zur Monotherapie fokaler Anfälle besitzen. Mittlerweile liegen alle diese Substanzen auch als Generika vor. Wir sprechen also bei den Add-on-Medikamenten, zumin-

dest bezogen auf das Gesamtkollektiv, von Therapieoptionen, die sich weit hinten in der Therapiekaskade finden und zuerst – zunächst auch bis auf Weiteres – von Experten bei Patienten eingesetzt werden, bei denen die Anfälle anderweitig nicht kontrolliert werden können. Das ist bei ungefähr 20 bis 30 Prozent der Patienten der Fall.

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

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

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

Wir haben versucht, den Zusatznutzen über einen von uns favorisierten und methodisch hochwertigen Ansatz darzustellen. Dabei haben wir versucht, die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Perampanel in zusätzlicher Gabe zu einer Basistherapie, die bereits Lamotrigin beinhaltet, darzustellen. Dabei haben wir die Zulassungsstudien zu Perampanel als Basis benutzt. Die Patienten in diesen Zulassungsstudien waren pharmakoresistent und hatten zum Zeitpunkt der Baseline bis zu drei gleichzeitig verabreichte Antiepileptika. Das Ziel der Analyse war, den Zusatznutzen, also den therapeutischen Zusatzeffekt, über die Verbesserung der Anfallssituation durch Perampanel genau bei den Patienten zu zeigen, bei denen die zweckmäßige Vergleichstherapie Lamotrigin bereits Bestandteil einer nicht ausreichend wirksamen Basistherapie war, das Ganze abgebildet über eine hohe Anfallsfrequenz bei Studieneinschluss. Dieser Effekt wurde kontrolliert über den Vergleich mit Patienten ebenfalls aus diesen Studien, die Lamotrigin als Basistherapie hatten, die aber in den Studien nur Placebo dazubekamen. Dieser Einsatz stellt eine von mehreren Möglichkeiten dar, den Nachweis des Zusatznutzens zu erbringen, und wurde auch in anderen Nutzenbewertungen des G-BA bereits akzeptiert. Zusätzlich haben wir supportiv einen indirekten Vergleich angestellt.

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

Ich komme zum Schluss. In der Therapie fokaler Anfälle besteht ein bedeutsamer ungedeckter medizinischer Bedarf. Viele Patienten erleiden trotz adäquater Behandlungsversuche mit verfügbaren Me-

dikamenten weiterhin stark beeinträchtigende Anfälle. Ich habe sie dargestellt. Sinnvolle Alternativen in diesen für alle Beteiligten frustrierenden Behandlungssituationen sind begrenzt. Bei diesen therapieresistenten Patienten kann Perampanel individuell eine deutliche Verbesserung der Anfallsituation bis hin zur Anfallsfreiheit bewirken. Es gibt drei hochwertige Studien, in denen Perampanel seine Wirksamkeit gezeigt hat. Das Medikament besitzt laut EMA- und FDA-Urteil in der Behandlung fokaler Anfälle ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis. Bei knapp einem Drittel der Patienten in den Zulassungsstudien war es so, dass Lamotrigin Bestandteil einer offenbar nicht ausreichend wirksamen Basistherapie war. Deswegen halten wir es für sinnvoll und nachvollziehbar, den Zusatznutzen als therapeutischen Zusatzeffekt von Perampanel eben in dieser Subgruppe darzustellen.

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

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

Meine Frage an die anderen pharmazeutischen Unternehmer: Gibt es dazu aus Ihrer Sicht noch wesentliche unmittelbare Hinweise? Ich stelle jedenfalls anheim, sich dazu zu melden, nicht um das zu wiederholen, was in den Stellungnahmen steht, sondern um sich dazu vielleicht noch einmal schwerpunktartig zu äußern.

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

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

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

Daraus ergibt sich für uns, dass der Zusatznutzen weniger an einer einzigen Vergleichstherapie aufgehängt werden kann. Wir befinden uns eher in einer Situation, in der wir – das ist relativ klar, wie Herr Kockelmann schon gesagt hat – vorne in der Patientenkarriere schöne Erfolge mit Antikonvulsiva verzeichnen können, also 50, 60, 70 Prozent Anfallsfreiheit erreichen können, während wir später in der Therapiekaskade einen großen Bedarf an neuen innovativen Behandlungsmethoden haben, die dort, wo wir von refraktärer Epilepsie sprechen, noch einen Erfolg zeitigen können. Es gibt ja eine international anerkannte Definition für refraktäre Epilepsie. Diese besagt, dass man, wenn zwei

adequate chosen Trials of Anticonvulsants, also zwei richtig ausgewählte Antikonvulsiva, versagt haben, von refraktärer Epilepsie reden kann. Das bedeutet, die Patienten haben eine Chance auf Anfallsfreiheit von weit unter 20 Prozent. Sie ist nicht gleich Null, aber sie ist eben nicht mehr sehr gut. Das trifft auf einen signifikanten und klinisch relevanten Anteil der Patienten zu. Dort benötigen wir einen Zusatznutzen, dort brauchen wir ein Medikament, welches da überhaupt noch wirken kann. Es gibt Studien, die zeigen: Dort kann man noch etwas mit Medikamenten erreichen, aber längst nicht so gut wie am Anfang der Epilepsie. Dort spielt aber auch eben gerade das Nebenwirkungsprofil eine besondere Rolle, weil wir dann auch unter Umständen über eine Kombinationstherapie sprechen, über eine 20, 30 Jahre lang dauernde antikonvulsive Therapie. Da kann neben dem Wirkungsprofil eben auch das Nebenwirkungsprofil ein entscheidendes Auswahlkriterium für das richtige Antikonvulsivum für diesen Patienten sein. Wo befinden sich diese Patienten? Weil wir sagen, wir suchen eine Therapiesituation dort, wo wir am meisten neue Antikonvulsiva brauchen, schauen wir natürlich vornehmlich bei epileptologisch spezialisierten Ärzten, die vor allem in Epilepsiezentren, in Ambulanzen, in Schwerpunktpraxen arbeiten. Dort sammeln sich diese Patienten, und dort werden in der Regel neuere Medikamente verschrieben. Damit werden dort aber therapieschwierige Patienten besonders angetroffen. – Danke schön.

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

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

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

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

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

Sie haben eben gesagt, dass Sie sich mit der Kritik des IQWiG in der Dossierbewertung auseinandergesetzt hätten und in den Stellungnahmen etwas gemacht hätten, was das weitgehend berücksichtigt hätte. Dazu nur die Anmerkung, dass das, was Sie als IQWiG-Ansatz beschreiben, nicht der

IQWiG-Ansatz ist. Das ist, denke ich, auch irreführend in der Stellungnahme dargestellt. Das haben wir nicht vorgeschlagen, was Sie gemacht haben, sondern wir haben andere Dinge vorgeschlagen.

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

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

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

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

Zur zusätzlichen Analyse in der Stellungnahme, zu der Sie zu Recht sagen: Das ist nicht das, was Sie gesagt haben. Nochmals: Die Daten sind die Daten, die wir haben. Wir haben versucht, den grundsätzlichen Gedanken der Population aufzugreifen, und haben dann aus den vorhandenen drei pivotalen Studien wiederum zwei Populationen selektiert. In dem Moment haben wir aber die Randomisierung aufgebrochen und damit das Evidenzniveau einer Kohortenstudie erreicht, also auf deutlich

niedrigerem Niveau. Es ist nicht das – da haben Sie völlig Recht –, was Sie in Ihrem Bericht als idealen Vergleich vorgeschlagen haben. Es ist der Versuch, mit den vorhandenen Daten das nachzuvollziehen, soweit es eben geht. Wir sehen immerhin, wenn wir die unterschiedlichen Subgruppenanalysen betrachten, die, die wir ins Dossier hineingebracht haben, und die, die wir jetzt für die Stellungnahme aufbereitet haben, auf einem deutlich niedrigerem Evidenzniveau ähnliche Ergebnisse. Außerdem sehen wir, dass eine signifikante und klinisch relevante Anfangsreduktion auch bei den schwereren Anfangsformen resultiert. Das ist das, was wir mit unseren Daten versucht haben vorzustellen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Herr Mehlig (Eisai):** Wir haben diese Subgruppenanalyse unter Nutzung von drei hochwertigen RCTs auf Evidenzniveau 1b geführt. Wir haben die Daten gepoolt. Wenn Sie das Dossier durchgehen, stellen Sie fest, dass wir versucht haben, das wirklich schrittweise durchzudeklinieren – sowohl den Nutzen zunächst einmal zu belegen und dann den Zusatznutzen –, indem wir uns die einzelnen Studien und die einzelnen Dosierungen der Studien angeguckt haben, danach die gepoolten Dosierungen über die Studien hinweg und dann als primären Bezugspunkt für die Aussagen zum Zusatznutzen die gepoolten wirksamen Dosierungen, die auch laut Fachinformation nachweislich von 4 mg

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

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

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

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

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

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

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

Lamotrigin- und auch die Topiramamat-Literatur sehr intensiv recherchiert. Vielleicht darf ich zwei allgemeine Sätze, zum einen zu den Studien und zum anderen zum indirekten Vergleich, machen.

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

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

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

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

zu wollen, auch für jedes andere neuere Antiepileptikum – einfach aufgrund der Basis der vor 20 Jahren publizierten Daten.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ein zweiter Punkt zu der methodischen Diskussion, die hier geführt worden ist. Für uns von der DGfE ist es wichtig, noch weiter vorne anzufangen, wenn wir uns über die Methodik zu einer Zusatztherapie gegenüber Lamotrigin unterhalten, nämlich: Welche Patienten kamen denn vor 20 Jahren in diese Lamotrigin-Studien, und welche Patienten kommen jetzt, die sozusagen Interesse haben, an einer Medikamentenstudie für ein neues Antiepileptikum teilzunehmen? Das ist aus meiner Erfahrung – und diese Erfahrung teile ich mit vielen meiner Kollegen – ein ganz anderes Patienten Klientel. Das waren vorher Patienten, die in ihrer Historie ein, zwei, drei Medikamente bekommen hatten, auf die nicht gut angesprochen haben, entweder aus Wirksamkeitsgründen oder aus Verträglichkeitsgründen, während es jetzt Patienten sind, die acht, neun, zehn Medikamente vorher ausprobiert haben und nicht gut darauf respondiert haben.

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

Das führt auch direkt über zum zweiten Teil der Frage, ob man nicht einfach einen aktiven Komparator nehmen kann, sozusagen Lamotrigin vs. neues Antikonvulsivum. Wenn ein Mensch über Jahre oder auch über Monate ein Antikonvulsivum eingenommen hat und darunter eher eine Anfallszunahme oder gar keine Hilfe erfahren hat, dann ist es für diesen Menschen sehr schwer, sich diesem Medikament noch mal zu nähern, weil es eben für ihn gar keine Hoffnung gegeben hat. Und es gibt kei-

ne Daten, jedenfalls keine systematisch erhobenen Daten, dass eine Re-Einführung eines Antikonvulsivums einen Zusatznutzen oder dann plötzlich einen Nutzen haben könnte. Es gibt sehr wohl Daten im Tiermodell und ganz kleine und nicht besonders hochwertige Daten beim Menschen, dass es eine supraadditive Wirkung geben könnte in der Kombination von zwei bestimmten Kombinationen. Eine, die dann immer genannt wird, ist Valproat und Lamotrigin; aber das ist nur eine ganz bestimmte Kombination. Deswegen ist sie keinesfalls verallgemeinerbar, dass man sagen könnte: Okay, wenn man Lamotrigin zu Valproat gibt oder überhaupt Lamotrigin dazu gibt, gibt es eine supraadditive oder überhaupt eine additive Wirkung. Es sind nur ganz spezielle Kombinationen, die in dem Ruf stehen, eine supraadditive Wirkung zu entfalten. Darauf eine Studie zu gründen, dafür ist die Patientenpopulation zu klein.

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

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

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

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

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

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

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

**Herr Müller:** Die Frage von mir war ja, ob man nicht diesem Patienten dann noch einmal als aktive Kontrolle Lamotrigin anbieten kann, auch wenn er in der Frühtherapie die Erfahrung gemacht hat, dass das für ihn möglicherweise in der Monotherapie nicht ausgereicht hat. Und da hatten Sie jetzt

beide, also auch der Vertreter der Fachgesellschaft, gesagt, das ist für den Patienten keine Hoffnung mehr. Aber Sie bieten ihm in der Studie ja offenbar Placebo an.

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

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

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

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

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank. – Frau Eckhardt, wollen Sie unbedingt genau dazu? Es geht ansonsten nach der Reihenfolge. – Nicht. Gut, dann haben wir jetzt noch Frau Zentner, Herrn Kaiser, Frau Malack und Frau Eckardt. Dann können wir, glaube ich, allmählich zu einem gewissen Schluss kommen. – Frau Zentner.

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

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

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

Jetzt muss ich dazu sagen: Das hatten wir auch in unserer Kommentierung zum Entwurf der Niederschrift des ersten Beratungsgesprächs versucht anzumerken. Die Spaltung in meinem Kopf war der Begriff „Monotherapie“, weil eine Monotherapie etwas anderes ist als eine Kombinationstherapie. Und wir haben dann nachgefragt: Ist gemeint eine Lamotrigin-Monotherapie als Basistherapie, bevor es

dann zur Kombinationstherapie kommt? Das wurde dann aber nicht weiter zu Ende diskutiert, und wir sind mit dem Verständnis aus dem zweiten Beratungsgespräch herausgegangen, dass wir, da ein Vergleich mit einer Lamotrigin-Monotherapie nicht zielführend ist und nur in den Fällen, in denen Lamotrigin Monotherapie ist, der Vergleich zu Topiramat notwendig ist, diesen Vergleich mit Topiramat auch als nicht zielführend betrachten können, und haben ihn weglassen.

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

Wir haben in unserer Stellungnahme versucht, auf verschiedene Dinge bezüglich des Vergleichs zu Topiramat hinzuweisen. Das Erste ist: Es sind tatsächlich für einen indirekten Vergleich keine Daten aus publizierten Topiramat-Studien zu extrahieren, die genau die Ergebnisse für die Gruppe darstellen, die in der Vorbehandlung Lamotrigin-Monotherapie hatten und dann Topiramat hinzubekommen haben. Die Daten werden in diesem Granulierungsgrad in keiner Publikation, die uns bekannt ist, dargestellt. Das ist sicherlich auch schwer möglich angesichts der Wort- und Seitenbeschränkung, die man für internationale Publikationen hat. Wir hätten diese Daten speziell für diese Population also nicht finden können. Das ist kein böser Wille. Es geht nicht, was wir nicht machen konnten. Ein indirekter Vergleich war nicht durchzuführen.

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

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

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Mehlig, danke für die Erläuterungen. Ich kann Sie beruhigen, es unterstellt Ihnen garantiert niemand irgendwelche Böswilligkeit. Ich bin ganz dankbar für die Offenheit, mit der Sie darauf hinweisen. Ich glaube, man kann davon ausgehen, dass das Thema

Methodik sicherlich ein recht umfangreicher und schwieriger Beratungspunkt im weiteren Verfahren sein wird.

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

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

Ganz kurz noch einmal zu der Dosierung. Ich kann das Argument erst einmal so nachvollziehen. Nur sind Sie da nicht konsequent, wenn Sie die 12 mg-Dosierung von Perampanel in Ihren Pool mit einbeziehen; denn das ist keine andere Situation. Eine solch hohe Dosierung ist nicht der Regelfall gemäß Fachinformation, sondern der Ausnahmefall. Dann hätten Sie konsequenterweise einen Pool von 4 bis 8 mg Perampanel im Vergleich nehmen sollen; das hätte ich nachvollzogen. Aber für Lamotrigin nur 300 mg zu nehmen mit der Begründung, die höhere Dosierung von 500 mg sei ja der Ausnahmefall, ist schlicht und einfach inkonsistent.

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

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

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

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

**Herr Dr. Kockelmann (Eisai GmbH):** Dass nur ungefähr ein Drittel der Patienten in den Studien Lamotrigin als Bestandteil der Basistherapie hatte, ist richtig. Es waren globale Studien, wo Lamotrigin durchaus unterschiedlich eingesetzt wird in den einzelnen Ländern. Wir beziehen uns hier auf eine Übersicht der letzten zwei Jahre bezüglich der Erfassung von Medikamenten. Die Patienten sind aber 20, 21 Jahre im Schnitt an ihrer Epilepsie erkrankt. Das heißt, Sie können davon ausgehen, dass bei

diesen Patienten ein Großteil bereits mit Lamotrigin als Bestandteil der Vortherapie behandelt worden ist, wir das aber nicht in diesen Studien erfasst haben. In Deutschland ist das Medikament das bevorzugte Mittel der ersten Wahl, und hier werden Sie es sehr schwer haben zu diesem Zeitpunkt, wo Perampanel in der Zusatztherapie zum Einsatz kommt, therapienaive Patienten zu finden. Das ist so.

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

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

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

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

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

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

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

**Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE & DGN):** Ja, das ist so. Kombinationstherapie, Zusatztherapie bedeutet: Die Basistherapie wird weitergeführt, dazu kommt eine Zusatztherapie. Aber ich habe Sie jetzt so

verstanden: Ein Patient nimmt Lamotrigin, das hat nichts genützt, wir wechseln auf eine zweite Monotherapie, die hat auch keinen signifikanten Nutzen gehabt, und jetzt gebe ich wieder Lamotrigin dazu.

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

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

**Frau Malack:** Und wenn Lamotrigin das zweite Therapeutikum ist?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Herr Mehlig (Eisai GmbH):** Vielen Dank für die Fragen. Auch ich bin an dieser Stelle im EPAR hängengeblieben. Ich habe damals gesagt: Dazu wird es eine Nachfrage geben. Da steht in der Tat drin: „a modest efficacy“. Zwei Dinge dazu. Erstens. Wir konnten nicht erwarten, wie andere auch nicht, dass sich der EPAR lobend über ein neu zugelassenes Präparat äußert. Wenn kürzlich zugelassene Präparate gemeint sind, dann handelt es sich zum einen sicherlich um Retigabin und möglicherweise auch noch um Lacosamid, das schon vor etwa vier Jahren, glaube ich, zugelassen wurde.

Wir haben im EPAR in dem Sinne keinen Ankerpunkt für diesen Vergleich und für diese Einschätzung. Es ist heute über den Review von Costa berichtet worden. Nur um eine kleine ungefähre Einordnung vorzunehmen: In der Übersicht von Costa waren Numbers Needed to Treat für die Respon-

derrate, also die mindestens 50-prozentige Anfallsreduktion, vorgestellt. Dort ist, wenn ich die Zahlen richtig im Kopf habe, für das Lamotrigin aufgrund der dort berichteten Studien eine Numbers Needed to Treat zwischen 10 und 18 mit einem mittleren Wert von 12 dargestellt. Wenn man Numbers Needed to Treat für Perampanel für die unterschiedlichen Dosierungen rechnet, dann hat man bei 4 mg eine NNT von 11 und bei 8 und 12 mg von jeweils 7. Ich glaube, dass wir letztendlich nicht gut und zuverlässig sagen können, wie sich die Wirksamkeit in einem direkten Vergleich darstellt, ohne das untersucht zu haben. Einen Versuch haben wir in unserem Dossier vorgenommen in dieser Subgruppenanalyse. Aber ich möchte es so sagen: Es ist alles bescheiden, was nicht bei einer Vielzahl von Patienten zur Anfallsfreiheit führen kann. Und so ist das möglicherweise auch zu erklären.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(Frau Malack: Dann formuliere ich einfach um!)

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

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

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

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

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

**Frau Malack:** Vielen Dank.

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

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

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

mögen methodische Dinge sein, kulturelle Einflüsse, das ist unklar. Aber die Placeboraten gehen hoch.

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

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

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

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

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

Schluss der Anhörung: 13.02 Uhr