

# Mündliche Anhörung



gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

**hier: Wirkstoff Perampanel (D-604, D-634)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 26. April 2021  
von 13:30 Uhr bis 14:24 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Eisai GmbH**:

Herr Mehlig

Herr Dr. Kockelmann

Herr Eheberg

Herr Dr. Schwenke

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

Frau Dr. Balkaya

Frau Schneider

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

Herr Prof. Dr. Hamer

Herr PD Dr. Bast

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13:30 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel, meine sehr verehrten Damen und Herren. Ich begrüße Sie zur Fortsetzung der Anhörungen gemäß § 35 a, jetzt Perampanel, zwei Dossiers, D-604 und D-634, fokale Epilepsie und generalisierte Epilepsie. Wir haben die beiden Verfahren zusammengelegt. Basis der Anhörung sind die Dossierbewertungen des IQWiG. Beide datieren vom 11. März 2021. Stellung genommen hatten zum einen Eisai als pharmazeutischer Unternehmer, zum anderen als Fachgesellschaften die GNP und die DGfE sowie UCB Pharma und der vfa.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir auch in diesem digitalen Format wieder Wortprotokoll führen. Für Eisai sind anwesend Herr Mehlig, Herr Dr. Kockelmann, Herr Eheberg und Herr Dr. Schwenke. Dann haben wir für die DGfE Herrn Professor Dr. Hamer und Herrn Dr. Bast, für den vfa Herrn Dr. Rasch und für UCB Frau Dr. Balkaya und Frau Schneider. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte der beiden Dossierbewertungen einzugehen, und dann würden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde, die Sie ja alle schon kennen, eintreten. Wer macht das für Eisai? – Herr Mehlig, Sie haben das Wort. Bitte schön.

**Herr Mehlig (Eisai):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken, für Ihre Einführung und für die Gelegenheit, eine Einleitung geben zu dürfen. – Zuvor möchte ich kurz meine Kollegen vorstellen. Herr Dr. Edgar Kockelmann ist Senior Medical Manager der Geschäftseinheit Neurologie bei Eisai und vonseiten Medical Affairs zuständig für Perampanel. – Ihre Zustimmung vorausgesetzt, Herr Professor Hecken, wird er gleich die Einleitung für Eisai vornehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Kein Problem, bitte.

**Herr Mehlig (Eisai):** Danke schön. - Herr Dr. Carsten Schwenke ist allen wohlbekannt, denke ich. Er berät uns zu methodischen und biometrischen Fragestellungen bei all unseren Nutzenbewertungsverfahren. Herr Dirk Eheberg ist Director im HTA-Bereich bei IQVIA und war sehr intensiv bei der Erstellung des Dossiers sowie der Stellungnahme beteiligt. Mein Name ist Hilmar Mehlig; ich bin Market Access Manager bei Eisai und würde jetzt gerne an Herrn Dr. Kockelmann übergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke, Herr Mehlig. – Bitte schön, Herr Kockelmann, Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Kockelmann (Eisai):** Danke schön, Herr Mehlig. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Gelegenheit, unsere Position zu Fycompa, Wirkstoff Perampanel, im Rahmen dieser Anhörung vertreten zu können. Aus unserer Sicht wurde mit den in Dossier und Stellungnahme dargestellten umfassenden Analysen, basierend auf den Zulassungsstudien 232 und 311, bewertbare Evidenz vorgelegt, aus der sich für die pädiatrische Indikationserweiterung von Perampanel ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableiten lässt.

Wir möchten im Rahmen dieser Anhörung dafür werben, diese Evidenzbasis noch einmal genauer zu betrachten. Entsprechend habe ich meine Einführung in folgende drei kurze Teile strukturiert: Zunächst möchte ich ein paar Worte zur Erkrankung selbst sagen, dann versuchen, die Wirksamkeitser-

gebnisse einzuordnen, und mit dem Verträglichkeitsprofil unter besonderer Berücksichtigung von Entwicklungsparametern schließen. Ich fange mit dem allgemeinen Teil an.

Eine im Kindesalter einsetzende Epilepsie stellt für die betroffenen Kinder, deren Eltern und die behandelnden Ärzte eine äußerst beanspruchende Situation dar. Die Erreichung von Anfallsfreiheit oder der bestmöglichen Anfallssituation ist dabei von großer Bedeutung, auch vor dem Hintergrund der Gefahr kognitiver Beeinträchtigungen, Entwicklungsstörungen, emotionaler Probleme und der Stigmatisierung, die mit einer aktiven Epilepsie in diesen sensiblen Entwicklungsphasen einhergehen kann.

Seit der Zulassungserweiterung im November 2020 steht mit Fycompa ein zusätzliches Medikament für die Zusatztherapie von Kindern mit epileptischen Anfällen zur Verfügung, das helfen kann, eben dieses Ziel zu erreichen. Fycompa wird als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten ab vier Jahren sowie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, im Folgenden abgekürzt pGTKA, bei Patienten ab sieben Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie angewendet. Die Zulassung schließt somit explizit die Behandlung der früher als Grand Mal bezeichneten großen konvulsiven Anfälle ein, die nach wie vor das in der Öffentlichkeit existierende Bild der Epilepsie prägen. Diese generalisierten tonisch-klonischen Anfälle sind gleichzeitig auch diejenigen, die mit der höchsten Morbidität und Mortalität assoziiert sind.

In der zulassungsrelevanten pädiatrischen Studie 311 erreichten unter Perampanel fast zwei Drittel der Kinder eine mindestens 50-prozentige Reduktion der Frequenz sekundär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle, und Anfallsfreiheit wurde beinahe bei jedem fünften Kind erreicht. Für pGTKA waren sogar mehr als die Hälfte der Kinder im Beobachtungszeitraum anfallsfrei. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit den guten Daten zur Wirksamkeit gegenüber generalisierten Anfällen aus den vier an anderer Stelle bereits ausführlich dargestellten randomisierten kontrollierten Zulassungsstudien bei Patienten ab zwölf Jahren.

Um den Wert einer Therapieoption einschätzen zu können, muss man immer auch einen genauen Blick auf die untersuchte Population und die therapeutischen Alternativen werfen. Wir haben versucht, diese Aspekte im Dossier und dann in Zusammenhang mit einer Frage zur Pharmakoresistenz auch noch einmal in der Stellungnahme einzuordnen; deshalb hier nur das Allerwichtigste: Von Pharmakoresistenz spricht man gemäß Definition der International League Against Epilepsy dann, wenn mit zwei angemessenen Medikamenten allein oder in Kombination keine anhaltende Anfallsfreiheit erreicht werden kann. Ist eine Pharmakoresistenz festgestellt, dann liegt die Wahrscheinlichkeit, mit weiteren medikamentösen Therapieversuchen noch Anfallsfreiheit zu erreichen, im niedrigen einstelligen Bereich. Dabei ist es unerheblich – auch das noch mal zur Klärung –, welche Medikamente hierbei zum Einsatz kommen.

Schauen wir uns die Medikamente der Zulassungsstudien an. Das Kriterium Pharmakoresistenz mit dieser negativen Implikation für die Wirksamkeit war in den Studien 232 und 311 bei alleiniger Betrachtung der Medikamente zum Zeitpunkt der Baseline bereits bei der Mehrheit der Kinder erfüllt. In der Gruppe mit fokalen Anfällen erhielten etwa ein Drittel der Kinder aktuell den SV-2 Allegiant Levetiracetam und zusätzlich fast zwei Drittel Substanzen wie Lamotrigin. Mit diesen zwei genannten Medikamenten, die gleichzeitig auch die gemäß Leitlinien bevorzugten Mittel der Wahl bei fokalen Anfällen sind, sind dann auch bereits zwei der wesentlichen Wirkmechanismen in der Epilepsitherapie abgedeckt.

In der Gruppe mit pGTKA wurden 35 Prozent der Kinder gleichzeitig mit Valproinsäure behandelt, 42 Prozent mit Levetiracetam, und noch mal knapp ein Drittel erhielten gleichzeitig Lamotrigin, was ebenfalls einer weitreichenden Berücksichtigung gängiger Medikamente in dieser Indikation entspricht. Bei pGTKA ist es dann noch so, dass durch eine entsprechende Zulassung im pädiatrischen

Bereich abgedeckte Therapieoptionen noch mal wesentlich eingeschränkter verfügbar sind als bei fokalen Anfällen.

In diesen Situationen kam mit Perampanel im Rahmen der Studie ein Wirkstoff zum Einsatz, der als einziger bislang zugelassener selektiver AMPA-Rezeptor-Antagonist in Bezug auf seinen Wirkmechanismus ein in den vorherigen patientenindividuellen Therapieentscheidungen noch nicht berücksichtigtes Prinzip darstellt. Somit erscheinen die Studien aus unserer Sicht gut geeignet, den Effekt von Perampanel in einer Gruppe von Patienten abzubilden, bei denen wesentliche Medikamente bereits in hohem Maße ausgeschöpft waren. Auch sind die geschilderten Wirksamkeitsergebnisse im Hinblick auf eine realistische Erwartung dessen, was in solch einer Gruppe von Patienten an Wirksamkeit noch möglich ist, mit dieser Information vielleicht ein Stück besser einzuordnen.

Ich komme zum letzten Punkt, zur Verträglichkeit. Gleichzeitig ist es so, dass das Verständnis der Gruppencharakteristika wichtig ist, insbesondere angesichts des Fehlens einer Kontrollgruppe, um die Prozentzahlen richtig einordnen zu können. In den Studien 232 und 311 erhielten mehr als die Hälfte der Kinder Perampanel als drittes, ein Viertel sogar als viertes gleichzeitig verabreichtes Antiepileptikum, was einer hohen Drug Load entspricht.

Wie in der Stellungnahme in diesem Zusammenhang erläutert, weisen klinische Daten darauf hin, dass ein Mehr an Medikamenten nicht unbedingt auch ein Mehr an Wirksamkeit bedeuten muss. Es ist eher so, dass es in komplexen Polytherapien mit mehr als zwei Medikamenten häufiger zu Nebenwirkungen kommen kann, ohne dass auf der anderen Seite ein Wirksamkeitsvorteil generiert würde. In diesem Sinne waren also die Ausgangsbedingungen für Perampanel recht schwierig. Nichtsdestoweniger – und dies ist eine im European Public Assessment Report der EMA getroffene Einordnung – stehen die Ergebnisse der Studien 232 und 311 im Einklang mit dem bekannten Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Perampanel.

In der Fachinformation wird diese Einschätzung in dem Sinne ergänzt, dass das Gesamtsicherheitsprofil von Kindern mit denjenigen von Jugendlichen und Erwachsenen vergleichbar ist, jedoch Somnolenz, Reizbarkeit, Aggression und Agitiertheit in der 311-Studie häufiger beobachtet wurden als in den Studien mit Jugendlichen und Erwachsenen. Diese Nebenwirkungen sind in ihrer individuellen Ausprägung in der Klinik zu beachten und auch im Rahmen der Fachinformation unter Abschnitt 4.4 mit entsprechenden wichtigen Hinweisen versehen. Hinweise auf neue Nebenwirkungsqualitäten ergaben sich für die pädiatrische Population jedoch nicht.

Wie bereits gesagt, stellt der Erhalt der kognitiven Leistungsfähigkeit im schulischen und im sozialen Kontext im Kindesalter ein hohes Gut dar, und die Beschreibung möglicher Effekte von Medikamenten auf Kognition und Verhalten hat in den vergangenen Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Diese Aspekte wurden für Perampanel in mehreren Studien mit objektiven und subjektiven Verfahren untersucht. Das hat die Substanz zumindest im Sinne von im Zulassungskontext bewerteter Evidenz, deren Ergebnisse dann auch Eingang in die Fachinformation gefunden haben, vielen anderen Präparaten voraus.

Im Rahmen der Zulassungsstudie 311 wurden mögliche Veränderungen kognitiver Teilleistungen unter Perampanel anhand des in vielen Epilepsiestudien erprobten ABNAS-Scores erhoben. Das ist ein Fragebogen, der für Veränderungen in den Bereichen Müdigkeit, Verlangsamung, Gedächtnis, Konzentration, motorische Koordination und Sprache sensitiv ist. Dabei ergaben sich im Verlauf der Kernstudie für Perampanel keine Hinweise auf klinisch relevante Veränderungen im Vergleich zu Baseline. Ähnliches gilt für den Lafayette Grooved Pegboard Test, einen Steckbretttest zur visumotorischen Koordination. Auch hier zeigten sich im Verlauf keine Hinweise auf klinisch relevante Veränderungen.

Weiterhin wurden mögliche Verhaltenseffekte mit dem Child Behavior Check List, abgekürzt CBCL, geprüft. Das ist ein Elternfragebogen, der die Bewertung alltagsrelevanter Kompetenzen wie soziale Kompetenz und Schulleistung, aber auch Problemscores internalisierenden und externalisierenden Verhaltens abbildet. Auch hier ergaben sich in Bezug auf die Gesamtgruppe wiederholt getesteter Kinder keine Hinweise auf klinisch relevante Veränderungen. Die Fachinformation bildet diesen gesamten Komplex inklusive weiterer Wachstums- und Entwicklungsparameter entsprechend positiv ab, wobei die Aussage – das sei dazu gesagt – auf verfügbare Daten bis zu einem Jahr Beobachtungsdauer beschränkt bleibt.

Neben den genannten Aspekten, die sich in ausführlicher Darstellung in Dossier und Stellungnahme wiederfinden, gibt es noch mindestens ein weiteres wichtiges Argument pro Perampanel, das schwer zu quantifizieren ist; aber weil es in der klinischen Praxis doch eine Rolle spielen kann, sei es hier zumindest kurz erwähnt. Aufgrund der langen Halbwertszeit ist Perampanel eine echte Einmalgabe in Form einer kleinen Tablette am Abend oder als orale Suspension, die also im Hinblick auf die Verringerung der Pillenlast, wie man so sagt, und gegebenenfalls auch auf die Adhärenz von Kindern und Jugendlichen vorteilhaft sein kann.

Ich fasse zusammen: In der Therapie kindlicher epileptischer Anfälle besteht ein bedeutsamer ungedeckter medizinischer Bedarf. Dies gilt im Besonderen auch für die Indikation pGTCA, da hier durch eine Zulassung abgedeckte therapeutische Alternativen relativ rar sind. Aufgrund der guten Wirksamkeit kann Perampanel mit seinem alternativen Wirkmechanismus bei Versagen vorgeschalteter Optionen eine sinnvolle Ergänzung des therapeutischen Spektrums im pädiatrischen Bereich darstellen. Unter Einbeziehung der dargestellten Daten zu ABNAS, LGPT und CBCL kommen wir daher für Perampanel als Zusatztherapie im genannten erweiterten Anwendungsbereich zu dem Schluss, dass hieraus ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet werden kann. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Kockelmann, für diese Einleitung. – Ich würde mal mit der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie beginnen. – Herr Professor Hamer, Herr PD Dr. Bast, Sie haben ja in Ihrer Stellungnahme im Wesentlichen vier Punkte adressiert. Das könnten Sie vielleicht gleich noch einmal vortragen, damit wir auf der Basis dann eben in die Diskussion einsteigen können.

Zum einen tragen Sie als ein Argument, das regelhaft kommt, vor, dass, je mehr Substanzen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Verfügung stünden, umso höher auch die Chance für den einzelnen Patienten sei, nach Therapieversagen noch eine Therapie zu finden. Zum anderen tragen Sie vor – da würde mich vielleicht noch ein bisschen mehr Feedback interessieren –, dass es keine optimale Therapiesituation für Kinder mit Epilepsie gebe, weil das, was wir heute haben, doch mit relativ hohen Raten unerwünschter Ereignisse belastet sei. Sie sagen, Perampanel sei hier überlegen, bezogen auf das Sicherheitsprofil. Dann – dies eine eher verfahrensmäßige Einwendung – sagen Sie, die EMA-Erleichterungen für Kinderzulassungen würden durch die Dossierbewertung des IQWiG insoweit konterkariert, als hier eine Kontrollgruppe gefordert werde. Wir haben ja immer nur eine ein-armige Studie; das ist klar. Nach Ihrer Auffassung muss also Verträglichkeit und nicht Wirksamkeit im Fokus stehen. Letzter Einwand. Bei der Epilepsie im Kindesalter ergebe sich ein Zusatznutzen nicht aus einem Head-to-Head-Vergleich mit First- oder Secondline-Therapien, sondern aus der Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Kindern ohne ausreichende Anfallskontrolle trotz Therapie. – Das sind so die wesentlichen Punkte. UCB Pharma hatte zudem noch angemerkt, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie, also Valproinsäure, nicht angemessen sei.

Aber vielleicht könnten Sie uns diese Punkte jetzt noch einmal kurz zusammengefasst und komprimiert vorstellen. Anschließend würden wir den Bänken und der Patientenvertretung die Möglichkeit geben, Fragen zu stellen. Wer möchte beginnen?

**Herr Mehlig (Eisai):** Thomas Bast ist Pädiater und Leiter des Epilepsiezentrums in Kork und kann deswegen sehr fundiert auf diese Fragen antworten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, dann fangen wir mit Ihnen an, Herr Dr. Bast; dann kann Herr Hamer vielleicht noch etwas ergänzen.

**Herr PD Dr. Bast (DGfE):** Ja, gerne; vielen Dank. – Ich war in den Runden nicht dabei. Ich weiß aber – das hatten Sie auch gesagt, Herr Professor Hecken –, dass immer mal wieder von den Epileptologen geäußert wird, man könne gar keine richtige Vergleichstherapie formulieren. Das steht ja auch wieder in unserer Stellungnahme, weil wir einfach bei Epilepsie im Grunde genommen von einem Symptom sprechen und die Pathomechanismen, die hinter dem Symptom Epilepsie oder Anfall stecken, einfach mannigfaltig sind und kombiniert auftreten.

Wir hatten auch als Beispiel gesagt – und das ist ja auch belegt –, dass selbst bei einem monogen vererbten Krankheitsbild das Ansprechen auf und die Verträglichkeit von Medikation zwischen den Betroffenen hochvariabel sein können. Das ist ein Gespräch, das ich jede Woche mehrfach führen muss, wenn ich versuche, Familien zu einer Medikamentenbehandlung zu motivieren, wobei ich sage: Wenn wir zehn Kinder wie Ihres haben – dasselbe Alter, dasselbe EEG, dasselbe MRT, dieselbe Entwicklung, dieselben Anfälle – und wir meinetwegen mit Oxcarbazepin oder Lamotrigin behandeln, dann werden vier oder fünf Familien glücklich sein, weil es vertragen wird, weil es wirkt, und das war's, und die anderen Familien nicht, obwohl die Kinder gleich aussehen.

Es ist ein Riesenknackpunkt, dass wir eben in der Epileptologie gar keinen Biomarker haben, der uns ein Ansprechen auf eine bestimmte Substanz und damit bestimmte Wirkmechanismen voraussagt. Hätten wir eine Resistenzbestimmung so wie die Antibiotikaentwicklung, dann hätten wir natürlich definierte Keime, definierte Vorbehandlungen, definierte Resistenzen; aber das haben wir nicht. Und dieser Punkt macht uns die Handhabung einer solchen Stellungnahme des fehlenden Zusatznutzens sehr, sehr schwer. Das ist dieser eine Punkt, den wir tatsächlich, obwohl es schon mehrfach gesagt wurde, als Fachgesellschaft, als diejenigen, die vor dem Patienten sitzen, die sich aber auch in der Wissenschaft damit beschäftigen, noch einmal unterstreichen müssen.

Das Konzept dieser Vergleichstherapie ist daher sehr schwierig. Greifen könnte es natürlich, wenn man rein statistisch die Wirksamkeit in der ersten Monotherapie betrachtete. Das wäre noch die Stufe, wo man am allerallerersten sagen könnte, was zumindest unter wirtschaftlichen Aspekten und Gesamtretentionsraten den anderen überlegen ist. Schon nach der ersten Monotherapie wird es dann schwierig, erst recht, wenn wir von refraktären Patienten sprechen.

Wir sind da auch noch mal auf die Methodik eingegangen; das war der vierte Punkt. Wir sind ja als Pädiater hochfroh, dass es möglich wurde, sowohl in den USA als auch in Europa, durch explizite Extrapolation die Wirksamkeitsnachweise nicht mehr so führen zu müssen, und dass von der Politik eben vorgegeben wird – in dem Fall jetzt von der EMA –, die Verträglichkeit zu belegen, die pharmakokinetischen Unterschiede zu beleuchten. Das ist ein Punkt, der in der Pädiatrie – Herr Professor Hecken, darauf möchte ich jetzt auch noch mal eingehen – ganz enorm wichtig ist.

Es reicht uns eben nicht, wenn das Kind anfallsfrei ist. Das ist auch ein Standardsatz. Wenn ich Familien über die Antiepileptikatherapie aufkläre, dann sage ich, dass ich jedes Kind hier auf der Station anfallsfrei kriege, die ganzen Helmträger, die Tetraspastiker, die Gymnasiasten, alle: Ich lege sie in

Narkose, und dann haben sie keine Anfälle mehr. – Dann gucken mich die Eltern an, und ich sage: Genau, das geht nicht. Das geht nicht. Wir können nicht um jeden Preis Anfallsfreiheit erzwingen, sondern wir brauchen eine Therapie, die für den Alltag, die Teilhabe, die Schule, das Verhalten, den Schlaf gut verträglich ist.

Da gibt es eben erhebliche Unterschiede zwischen den Substanzen. Nehmen wir beispielsweise die für generalisierte Epilepsie vorgeschlagenen Vergleichstherapien. Hier haben wir mit Topiramat, mit Valproat, mit Clobazam Schwergewichte in der Epileptologie. Das sind Medikamente, die ich meinem Kind sehr ungern geben würde. Wenn das Kind in die Schule geht, dann haben wir – die Daten hat Herr Kockelmann ja vorgestellt –, was die Kognition betrifft, gute Erfahrungen. Wir müssen bei Perampanel auf das Verhalten achten, aber da haben wir eben eine durchaus gute Konkurrenzfähigkeit, und selbst wenn die Wirksamkeit gleich ist, ist das Leben der Kinder da besser.

Die Kombinationen bei den fokalen Epilepsien sind für mich zwei völlig verschiedene Szenarien, die hier jetzt gerade besprochen werden. Das eine sind die in der Regel kognitiv intakten Schüler mit idiopathisch generalisierten Epilepsien, das andere sind oft schwerbehinderte komorbide Patienten, die schon zig Medikamente hinter sich haben. Da ist das Verträglichkeitsprofil in ganz anderer Weise wichtig, zum Beispiel in Bezug auf Schlaf. Schlaf spielt eine enorme Rolle. Kinder werden durch Anfälle im Schlaf gestört, durch Medikamente im Schlaf gestört, haben vielleicht Regulationsstörungen. Hier sehen wir zum Beispiel – das hat die Firma gar nicht aufgeführt; dazu gibt es ja auch Daten –, dass wir eine wesentliche Verbesserung der Schlafqualität haben, was für die betroffenen Familien wirklich ein Segen ist. Und es gibt wenige Substanzen, für die ich jetzt als Kliniker – ich bin nicht der Programmentwickler bei Eisai – sagen kann: Das ist ein Riesenvorteil. Auch da geht es um Verträglichkeit; auch bei den behinderten Kindern kann so etwas Unterschiede machen.

Das soll noch einmal darstellen, warum wir so sehr auf die Verträglichkeit abzielen, insbesondere im Kindesalter. Ein Alleinstellungsmerkmal – deshalb hatte ich mich und hatten sich auch andere für die Substanz von vornherein, als sie noch gar nicht zugelassen war, interessiert – ist eben der Wirkmechanismus. Ja, klar, schön wäre es, wir könnten den Einzelpatienten herausfinden. Ich habe ja gesagt: Wir haben keinen Biomarker. Selbst bei jemandem, der beispielsweise eine glutamatrezeptor-basierte Erkrankung hat, ob immunologisch oder genetisch bedingt, können wir nicht sagen, dass Perampanel wirkt. Aber im Gros der Patienten wissen wir, dass auf Basis der unterschiedlichen Wirkmechanismen Glutamat und damit auch AMPA-vermittelte Effekte eine Rolle spielen, und wir haben keine andere Substanz, die da angreift.

Wenn sie nichts taugt, dann wird sie verschwinden. Wir haben das zum Beispiel bei Retigabin gesehen: Das war ein Kalium Channel Enhancer, der dann aus Verträglichkeitsgründen verschwunden ist. Aber der wurde schon vorher gar nicht mehr verschrieben. Also, wenn Sie den Markt angucken, sehen Sie: Das Medikament hat nichts getaugt. Es war zugelassen, hatte einen speziellen Wirkmechanismus, aber hat sich nicht bewährt, sodass da meiner Meinung nach auch nicht wahnsinnige Kosten entstanden sind. Es war relativ schnell klar: Das taugt nichts.

Das sehe ich zum Beispiel bei Perampanel anders. Da war ja die Entwicklung selbst im Off-label-Bereich – das hatten wir bisher; es ist ja jetzt erst zugelassen – eher dadurch gekennzeichnet, dass die Verschreiber, mich eingeschlossen, mit dem Medikament doch recht zufrieden waren.

Da ich sehr aufgeregt bin und das erste Mal dabei bin, weiß ich jetzt nicht mehr, was der vierte Punkt war, zu dem ich etwas sagen sollte. Aber ich hoffe, aufmerksame Zuhörer können mich schubsen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Der vierte Punkt war, dass Sie gesagt haben, bei Epilepsien im Kindesalter ergebe sich kein Zusatznutzen aus dem Head-to-Head-Vergleich, sondern wir müssten

hier Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Kindern ohne ausreichende Anfallskontrolle trotz Therapie betrachten, und das ist ja im Prinzip schon mit beantwortet.

**Herr PD Dr. Bast (DGfE):** Es ist schon beantwortet: Einen Head-to-Head-Vergleich hätten wir gerne, Herr Professor Hecken. Ich wäre dafür hochdankbar, wenn wir etwas wie die gerade erschienene zweite Auflage der SANAD-Studie hätten, in der ja überwiegend Erwachsene waren, weil es uns natürlich sowohl unter Verträglichkeits-, Sicherheits- und Wirksamkeitsaspekten als auch unter Wirtschaftlichkeitsaspekten hilft, eine Auswahl zu treffen. Davon sind wir im Kindesalter leider weit entfernt. Asche auf unser Haupt, aber es leider ist viel zu divers. – Das war jetzt das Gejammer des Pädiaters.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, danke schön. – Ist auch aus Ihrer Sicht alles gesagt, Herr Hamer, oder haben Sie noch eine Ergänzung?

**Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE):** Nein, ich stimme ihm voll zu. Die Prinzipien, die wir schon mehrmals besprochen haben, gelten eben auch für das Pädiatrische. Im Wesentlichen ist alles gesagt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir haben uns an dem Wirkstoff auch schon 44-mal abgearbeitet, auch noch mit Herrn Hamer im Vorfeld. Wir haben es vor Jahren rauf- und runterdekliniert.

**Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE):** Das ist alles bekannt hier in diesem Kreis.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Genau. Es gibt ja eine Brieffreundschaft über Facebook und Gott weiß was; das haben wir alles schon hinter uns. Okay. – Dann ist jetzt die Frage: Wer möchte von den Bänken eine Frage stellen? Patientenvertretung, IQWiG? – Ich sehe Frau Biester, IQWiG. – Bitte.

**Frau Biester:** Vielen Dank, Herr Bast, dass Sie das noch mal so anschaulich beschrieben haben. Ich bin bei Ihrem letzten Satz so ganz aufmerksam geworden, als Sie sagten, Head-to-Head-Vergleiche hätten wir total gerne, haben wir leider nicht. Aus Ihren Ausführungen kann ich schon entnehmen, dass das schwierig ist. Ich sehe die Schwierigkeiten, ich sehe aber nicht, dass ein Head-to-Head-Vergleich unmöglich ist. Deswegen möchte ich eigentlich die Frage auch an den Hersteller spielen, warum es hier keine Versuche gibt. Es gibt schon zahlreiche Anhörungen; bei Erwachsenen war das allerdings im Indikationsgebiet auch schon. Aber Jugendliche? Die Diskussionspunkte sind immer die gleichen. Es gab auch schon eine Runde, die sich mal interdisziplinär zusammengesetzt hat und deren Mitglieder gemeinsame Ergebnisse publiziert haben. Das bezog sich zwar auf Erwachsene; aber das Studiendesign, was da miteinander besprochen und diskutiert wurde, lässt sich aus meiner Sicht genauso auf Kinder übertragen. Deswegen verstehe ich den Punkt tatsächlich nicht, auch wenn ich die Schwierigkeiten in der Behandlung der Kinder sehe. Das ist aber, glaube ich, ein anderer Punkt.

**Herr PD Dr. Bast (DGfE):** Sie fragten die Firma Eisai; ich würde trotzdem gern zuerst antworten, weil es sich auf meine Aussage bezieht.

Ich glaube, dass eine Head-to-Head-Studie unter statistischen Aspekten bei der ersten Monotherapie funktionieren würde, und sie wäre wahnsinnig wünschenswert. In dem Moment – das haben wir ja gesehen; das hat Herr Dr. Kockelmann dargestellt –, wenn die Kinder mit ihren Vorbehandlungen zu uns kommen – also, ich gehe immer davon aus, ich mache meine Sprechstunde, die kommen von überall hierher –, ist das ja quasi die Einschlussituation in eine Studie: Die Kinder haben ihre Vorbehandlung und sind darin sehr unterschiedlich – ich habe dargestellt, was in den pathophysiologischen Grundlagen unterschiedlich ist –, sodass es einfach nicht gelingt.

Ich stelle mir das ganz einfach vor. Ich meine, ich bin nicht in der Medikamentenentwicklung. Aber nehmen wir an, ich habe einen resistenten Erreger und habe zwei neue Antibiotika. Ich habe den Erreger, den ich spezifizieren kann. Ich kann Resistenzbestimmungen machen, und dann kann ich die beiden neuen Antibiotika vergleichen. – In eine solche Situation kommen wir nie. Das können wir tausendmal fordern; aber wir werden nicht hineinkommen, weil wir keine verlässlichen Biomarker haben.

Bei der Monotherapie kann ich mir vorstellen, dass man unter den statistischen Aspekten – so handeln wir als Schulmediziner ja; im Grunde mache ich jeden Tag nur Statistik, nämlich die Chance, dass es wirkt, gegen das Risiko abzuwägen, dass es nicht vertragen wird – die Qualität verbessert. Es ist ja auch nicht jeder ein Spezialist am Epilepsiezentrum, sondern eben auch in der Praxis mit ganz anderer Herangehensweise. Aber wenn ich dann die Patienten sehe, die in diesen Studien eingeschlossen sind, dann kann ich mir nicht vorstellen, dass wir durch einen Head-to-Head-Vergleich wirklich das herausarbeiten.

Wir hatten das ja schon mal bei den Erwachsenen. Mein Kollege nebenan hatte da eine Akademikerin, die unter Perampanel anfallsfrei war und ihn groß anguckte und sagte: Ja, aber ich bin doch der Zusatznutzen; ich bin anfallsfrei. Ich war es vorher mit den anderen Medikamenten nicht. – Das ist eben diese Nichtvergleichbarkeit der Patienten. Alleine EEG, Alter und MRT reichen eben nicht, um eine Vorhersage zu treffen oder eine Eingrenzung vorzunehmen.

Damit wollte ich nur konkretisieren, warum ich diese Aussage gemacht habe. Zu dem, was da methodisch dranhängt, gebe ich gerne an die Firma Eisai zurück. Ich habe nicht die Valenzen, solch eine Studie zu machen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Bast. – Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (Eisai):** Vielleicht kann ich als Statistiker und Methodiker, der auch in der klinischen Entwicklung tätig ist, noch ein bisschen was dazu zu sagen. – Der Hauptpunkt, warum es hier keine Head-to-Head-Studie gibt, besteht schlichtweg darin, dass es sich hierbei um eine pädiatrische Indikation handelt und – das muss man eben noch berücksichtigen – es Erwachsenenendaten und Jugendlichendaten gibt. Bei Erwachsenen und Jugendlichen kann man wunderbar RCTs machen. Sie sind – Herr Bast hat es angesprochen – durch die heterogene Population natürlich sehr groß, weil man diese Unsicherheit, die man durch diese Heterogenität und die heterogene Indikation hat, natürlich mit in die Stichprobenplanung einbeziehen muss. Nun ist es so, dass die EMA beim Zulassungsprozess eben diese Übertragbarkeit immer heranzieht. Das heißt, dass man dann, wenn es Erwachsenenendaten, wenn es Jugendlichendaten gibt, die Ergebnisse der Sicherheit und der Wirksamkeit über die drei Populationen überträgt, also von Erwachsenen auf Jugendliche auf Kinder, und sich dadurch anschaut, ob der Nutzen an sich immer noch so da ist.

Das Hauptproblem dabei ist schlichtweg, dass man, wenn man dann noch eine Head-to-Head-Studie in dieser Kinderindikation plant, häufig diese Studie nicht zugelassen bekommt, das heißt gar nicht erst anfangen kann. Das ist das Hauptproblem, weil man dann, wenn man einen Head-to-Head-Vergleich macht, auch relativ große Studien machen muss.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schwenke. Das ist der entscheidende Punkt, wo dann die Grenzen der ethischen Limitation gerade mit Blick auf die Studiengröße greifen. – Herr Professor Hamer, ergänzend dazu, bevor Herr Kuhn die Möglichkeit zu einer weiteren Frage bekommt. – Herr Professor Hamer.

**Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE):** Ich möchte mich ganz kurz noch einmal zu der unterschiedlichen Auffassung äußern, was „Zusatznutzen“ aus klinisch-praktischer Sicht und aus methodischer Sicht bedeuten kann, ebenso zu den Arbeiten, die schon angesprochen worden sind, dass es doch auch in dieser Situation einen Head-to-Head-Vergleich geben könnte, zum Beispiel mit Best Medical Treatment, was ja in dieser Publikation zu Recht als mögliches Studiendesign herausgekommen ist.

Wir können diese Studie mit Best Medical Treatment machen. Sie könnte zwar das Binnenverhältnis einzelner Substanzen durchaus klären; aber es würde in der praktischen Therapie nichts daran ändern, dass wir einen Bedarf an neuen Therapieformen haben, dass wir keine Standardtherapie haben, denn das würde nicht gehen: ein Studiendesign gegen eine allgemeingültige Standardtherapie. Auch die gerade angesprochene Publikation ist in dem Wissen entstanden, dass es in der Epileptologie keine Standardtherapie gibt, sowohl in der Erwachsenenmedizin wie in der Pädiatrie nicht. Das heißt, diese eine Studie, die man brauchte, um einen klassischen Zusatznutzen gegen eine zVT zu haben, wird es wahrscheinlich in der nächsten Zeit nicht geben. Es bleibt dann dieses Best Medical Treatment, das im Studiendesign sicherlich sehr, sehr schön war, aber nichts an der Tatsache ändern würde, erstens keine Standardtherapie zu sein und zweitens, dass der Zusatznutzen für viele Personen eben im Individuellen liegt und deswegen auch die individuelle Therapie ist. Da plädieren wir weiterhin dafür, dass placebokontrollierte Studien, die den Nutzen, die Wirksamkeit zeigen, durchaus auch als Hinweis für den individuellen Zusatznutzen angesehen werden können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Hamer. – Jetzt hat sich Frau Biester noch mal dazu gemeldet. Sie würde ich vorziehen, und dann kommt Herr Kuhn vom GKV-SV. – Frau Biester, IQWiG, bitte.

**Frau Biester:** Vielen Dank noch mal. – Ich möchte auf die Punkte Übertragbarkeit und Ethik von Herrn Schwenke eingehen und auch das hinzunehmen, was Herr Hamer gerade ergänzt hat.

Einmal vermischen Sie da die Punkte Übertragbarkeit und eine Studie, also entweder das eine oder das andere. Zum Thema Übertragbarkeit möchte ich nur sagen, dass es auch bei den Erwachsenen keine Studien versus aktive Therapien gibt. Das heißt, das wäre gar nicht möglich. Also auch hier fehlt die Evidenz. Und alles, was Sie ausgeführt haben, trifft auf die Fragestellung der Zulassung zu, aber nicht auf die des Zusatznutzens. Das finde ich wichtig. Die Karte, etwas sei ethisch oder sei unethisch, ist natürlich immer schnell gezogen. Man kann auch überlegen, wie ethisch es ist, wenn man keine Daten hat.

Ich sehe auch die Argumente, die Herr Hamer gerade genannt hat, dass es einen Bedarf an neuen Therapien gibt – ja. Perampanel ist ja auch zugelassen, es ist ja da, jetzt mal so ein bisschen platt: kann man ja nehmen, kann man geben, ist zugelassen. Wichtig ist, dass ich nicht meinte, dass man eine Studie versus einer Standardtherapie machen sollte. Vielmehr ist die Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die der G-BA festgelegt hat, patientenindividuelle Therapie unter dem Einsatz ganz verschiedener Möglichkeiten. Das ist keine Standardtherapie, sondern man würde die Kinder in der Vergleichstherapie so behandeln, wie man es auch im Alltag machen würde. Das heißt, es geht gar nicht um die Forderung, dass im Vergleichsarm ein Medikament eingesetzt wird, weil das tatsächlich nicht zielführend wäre. Das sehe ich vollkommen. Das wollte ich nur noch mal geraderücken, dass das nicht gemeint war. – Okay, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt haben Sie eine Reihe von Antworten provoziert, Frau Biester. – Dazu haben sich Herr Schwenke und Herr Eheberg gemeldet; dann kommt Herr Kuhn. – Bitte schön, Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (Eisai):** Genau dazu. Es ist auf der einen Seite natürlich so: Bei den Erwachsenen gibt es placebokontrollierte Studien. Das sind ja explizit Add-on-Studien, und die sind entsprechend der EMA-Guideline geplant und durchgeführt und so auch in den Zulassungsprozess gekommen. Dass die Studien dann so hier im AMNOG-Prozess nicht akzeptiert wurden, ist, glaube ich, eine andere Geschichte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Na klar.

**Herr Dr. Schwenke (Eisai):** Es geht erst mal darum: Wie wird innerhalb des Zulassungsprozesses übertragen? Und das ist genau das, was ich eben beschrieben habe. Das heißt, übertragen wird von den Erwachsenen – placebokontrollierte Add-on-Studie –, über die Jugendlichen – placebokontrollierte Add-on-Studie – bei den Kindern dann entsprechend auf die einarmige Studie, um sich die Sicherheit und die Wirksamkeit anzuschauen und da die Übertragbarkeit zu betrachten, Das genau macht die EMA.

Hier vielleicht auch noch zu dem Punkt Ethik: Natürlich wird das immer wieder angezogen, aber es ist bei Kinderstudien explizit so: Wenn es Erwachsenenstudien gibt, wenn da Daten vorliegen, dann soll man keine kontrollierte Studie machen, sondern die Kinderstudie möglichst klein halten. Das ist wirklich ein Unterschied zu anderen Indikationen, bei denen es auch in den Kindern RCTs gibt, wo aber keine Erwachsenenendaten da sind. Das heißt, dann muss man RCTs machen; hier sollte man keine machen.

Bei der patientenindividuellen Therapie stimme ich mit Ihnen überein. Wenn man schon eine kontrollierte Studien machen würde oder machen sollte, dann natürlich mit der entsprechenden patientenindividuellen Therapie, wobei man sich dann aber überlegen muss, vorher festzulegen, was denn diese Therapie sein würde. Dann könnte man entsprechend stratifiziert die Studie durchführen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schwenke. – Das Problem der patientenindividuellen Therapie haben wir ja auch bei den Erwachsenen schon mehrfach gehabt. Das ist – ich sage das wirklich in Anführungszeichen – das „Elend“, das wir bei den ganzen Bewertungen hatten, die wir in der Vergangenheit angestellt haben und die alle von den Ergebnissen her relativ gleich lagen. Da ist es immer sehr schwierig gewesen, dann hier in Ermangelung – eben hat es Herr Dr. Bast so wunderbar gesagt – von standardisierten Biomarkern, die eine saubere Einteilung ermöglichen, saubere patientenindividuelle Therapie festzulegen.

Jetzt habe ich Herrn Eheberg dazu, und dann kommt Herr Kuhn vom GKV-Spitzenverband. – Herr Eheberg vom pharmazeutischen Unternehmer.

**Herr Eheberg (Eisai):** Das hat sich erledigt, ist bereits komplett beantwortet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. – Herr Kuhn, GKV-SV.

**Herr Kuhn:** Vielen Dank. – Ich wollte auch noch einmal auf das zurückkommen, was Frau Biester und Herr Schwenke gerade diskutiert haben. Ich glaube, Sie haben auch ein bisschen aneinander vorbeigeredet, Herr Schwenke. Niemand hier ist der Auffassung, dass Kinder einem Placebo ausgesetzt werden sollten, und dass das unethisch sein kann, das ist, glaube ich, keine Frage. Das kann auch bei Erwachsenen unethisch sein. Deswegen fordern wir auch keine Placebostudie.

Aber ich möchte doch Ihrer Aussage entgegentreten, dass eine randomisierte Studie bei Kindern in diesem Anwendungsgebiet generell unethisch sei. Es wurde im Übrigen gerade erst vor wenigen Wochen eine randomisierte Studie bei Kindern im Anwendungsgebiet „Generalisierte Epilepsie“ im

„Lancet“ publiziert, die Studie SANAD II, Erstautor Marson, die genau diese Frage gestellt, nämlich Valproat mit Levetiracetam in einem ganz ähnlichen Anwendungsgebiet verglichen hat, wie wir das hier jetzt beraten, was, glaube ich, noch mal zeigt, dass randomisierte kontrollierte Studien hier durchführbar sind und dass es eben davon abhängt, ob ein Unternehmer dann auch die entsprechenden Ressourcen zur Verfügung stellt, um diese wissenschaftliche Frage zu beantworten, oder nicht. Aber die Ethik hier ins Feld zu führen, halte ich, ehrlich gesagt, für ein vorgeschobenes Argument. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Schwenke dazu und Herr Hamer dazu, dann Herr Eheberg, und anschließend kommt Frau Teupen von der Patientenvertretung. – Bitte schön, Herr Dr. Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (Eisai):** Vielen Dank. – Ich möchte das zurückweisen. Dieser Punkt mit der Ethik ist nicht vorgeschoben. Es ist auch in den EMA-Guidelines recht klar dargelegt, wie die Zulassung zu erfolgen hat, wenn denn Erwachsenendaten vorliegen, und das ist genau der Knackpunkt. Wenn Erwachsenendaten vorliegen und man hier die Studien entsprechend den Zulassungsbestimmungen durchführt – und das ist bei den Erwachsenen eine placebokontrollierte Add-on-Studie –, kann man die Daten extrapolieren. Man will ja auch möglichst wenige Kinder auf Risiko setzen, wenn man sie in eine Studie überführt, und man möchte den Stichprobenumfang möglichst überschaubar halten, um trotzdem Daten für die Zulassung zu sammeln, sodass man am Ende sicher ist: Wie sieht es mit der Sicherheit aus, wie sieht es mit der Wirksamkeit aus? Dass diese Daten dann nicht AMNOG-konform sind, ist uns auch bewusst. Aber wir sind da natürlich auch in einem gewissen Korsett, weil man solche Studien in Kindern – und ich möchte noch mal betonen: in Kindern! – in der pädiatrischen Indikation, wenn vergleichende Erwachsenendaten vorliegen, hier nicht einfach machen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schwenke. – Herr Professor Hamer, dann Herr Eheberg, dann Herr Kuhn noch mal dazu, weil er ja der Stein des Anstoßes für diese Diskussion war, dann Frau Teupen, Patientenvertretung. – Herr Professor Hamer, bitte.

**Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE):** Nur ganz kurz zur SANAD-Studie, weil das, wenn wir noch mehr epileptologische Substanzen hier sehen werden, immer auch ein Meilenstein sein wird. Das ist in den Meilenstein-Studien, auch die SANAD-II-Studie. Wenn das Design der SANAD-II-Studie sozusagen von Authorities akzeptiert werden würde, wäre vieles einfacher. Aber leider wird es nicht akzeptiert. Das ist eine Open-Label-Studie, die randomisiert ist, die bestimmte Dosierungen nur als Rahmen vorgibt, die eine individuelle Behandlung vorgibt. Das wird eine für die Epileptologie ganz wichtige Studie sein, aber keine der Authorities – EMA, FDA usw. – hat diese Studiendesigns, die dort gemacht werden, ein Non-inferiority-Design zum Beispiel, bisher akzeptiert, sodass ich glaube, dass das Design der SANAD-Studie leider in diesem Rahmen, in dem wir jetzt diskutieren, auf keinen fruchtbaren Boden fallen würde.

Sozusagen daraus folgernd müssen wir schauen, dass wir den Zusatznutzen auf einen Boden stellen können, der eine klinische Relevanz hat. Er muss eine klinische Relevanz für die Therapeuten und die Betroffenen haben. Und da kann die SANAD-Studie uns zwar ein Stück weit in der Praxis helfen, aber offensichtlich noch nicht bei den Zulassungsbehörden, vor allem auch insofern – und das noch einmal dazu, welche Lehre man aus der SANAD-Studie vielleicht ziehen kann –, dass es noch gar nicht gelungen ist, eine Harmonisierung herbeizuführen. Ich weiß, wir hier sind nicht der Kreis, der das entscheiden kann. Aber wenn Sie gerade schon die Diskussion geführt haben, wie man Studienergebnisse von Erwachsenen in die Pädiatrie übertragen kann, so verweise ich darauf, dass es dazu unterschiedliche Auffassungen gibt. Wir haben auch aus der Gesellschaft heraus einen großen Ap-

pell, zu einer Harmonisierung zu gelangen, zu einer Harmonisierung der Endpunkte, einer Harmonisierung der Studiendesigns zu gelangen. Das würde meines Erachtens dann auch bei der initialen Planung solcher Zulassungsstudien oder solcher erweiterter Studien helfen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Hamer. Es sind ganz interessante Informationen, die ich auch noch nicht hatte, dass die SANAD-Studie von den Regulatoren bislang jedenfalls kritisch gesehen wird. – Herr Eheberg noch mal dazu; Herr Kuhn hat zurückgezogen. Dann wäre Frau Teupen dran.

**Herr Eheberg (Eisai):** Ich wollte ebenfalls darauf hinweisen, dass es sich bei der SANAD-Studie eben nicht um eine Zulassungsstudie handelt. Wir reden über Zulassungsstudien; denn Perampanel ist zu dem Zeitpunkt für Kinder in dem Alter nicht zugelassen. Das ist eine Zulassungsstudie gewesen, bei der immer die EMA-Bestimmungen dafür greifen, was ich übertrage. Die SANAD-Studie ist eine Phase-IV-Studie, wenn ich das richtig sehe, also keine Zulassungsstudie. Das alles sind Medikamente, die bereits zugelassen sind. Das muss man an der Stelle auch berücksichtigen. Die Bestimmungen für pädiatrische Studien zur Zulassung gelten nur für die Zulassungsstudien, nicht für alle anderen Studien, die ich jemals in diesen Patienten machen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Eheberg, für diesen Hinweis. – Frau Teupen, Patientenvertretung.

**Frau Teupen:** Vielen Dank. – Ich wollte noch mal zurück zum Wirkstoff. Wir haben an die Experten auch noch mal die konkrete Frage: Wie sehen Sie den Stellenwert von Perampanel gerade aktuell in Ihrer Versorgung, und können Sie da die Effekte beschreiben? Wir haben jetzt keine Daten dazu. Der Hersteller sagte etwas von 50 Prozent Reduktion von Anfällen, 35 Prozent Anfallsfreiheit, falls ich das richtig mitgeschrieben habe. Vielleicht können Sie aus Ihrer Sicht noch mal sagen, wo Sie den Stellenwert von Perampanel sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Bast.

**Herr PD Dr. Bast (DGfE):** Da fühle ich mich als Pädiater angesprochen. Ich weiß nicht, ob Herr Hamer Kinder schwarz behandelt, aber ich muss es ja jeden Tag. – Also, ich sehe einen Stellenwert darin, dass man tatsächlich manchmal das Gefühl hat – und da reden wir aber über Gefühl –, dass man ein Schlüssel-Schloss-Medikament hat. Ich habe Patienten – wir sind jetzt bei fokalen Epilepsien –, die zunächst Zusatzbehandlungen haben, die unterschiedliche Substanzen, unterschiedliche Dosierungen hatten. Man hat das Gefühl, dass wir damit zwar ungefähr dieselbe Ansprechrate haben wie bei den anderen Medikamenten an so einem Zentrum. Die Ergebnisse, die wir sehen, sind ja immer viel schlechter als in den Studien generell. Das ist eine Auswahl von hochschwierigen Patienten, die wir hier haben. Aber wenn wir Effekte haben, dann haben wir sie richtig, also nicht ein bisschen weniger Anfälle, sondern relevant, nicht nur signifikant weniger, und dies oft schon bei niedrigen Dosierungen. Es ist die absolute Ausnahme, dass wir da auf 10, 12 mg hochgehen müssen, sondern wir behandeln oft mit 3, 4 mg, also Bruchteilen davon. Nun ist die Kinderzulassung ja ungefähr in diesem Rahmen; aber auch bei Jugendlichen geben wir zum Beispiel Bruchteile dessen, was wir könnten. Aufgrund dessen hat man als Behandler durchaus den Eindruck, dass ein Unterschied zu anderen Substanzen besteht.

Den Stellenwert von Perampanel bei den fokalen Epilepsien sehen wir darin, dass wir keine Wechselwirkungsprobleme haben; das ist bei unseren Kombinationstherapien, die wir in dieser Gruppe machen müssen, ein erheblicher Vorteil. Wir haben keine wirklich relevanten Schwierigkeiten bei Um-

stellungen der Behandlung. Wir haben diesen Effekt auf den Schlaf. Es gibt Patienteneltern, gar nicht wenige, die sagen: Na ja, mit den Anfällen ist es vielleicht ein bisschen weniger, aber das Kind schläft; sie wollen dann in dieser Belastungssituation auch nicht mehr absetzen. Wir haben eben keine kognitiven Dinge. Sicherlich muss man das Verhalten bei Kindern weiter kritisch angucken. Auch die Studie hat ja schon gezeigt, dass es durchaus Impulsivität oder Aggressivität gibt. Das kennen wir aber auch von anderen Substanzen, dass das im Kindesalter eine größere Rolle spielt; denken wir an Levetiracetam. Das ist sicherlich ein Punkt, den man als Behandler im Blick haben muss.

Von der organischen Seite haben wir ja schon die langjährige Erfahrung. Bei den Jugendlichen sehen wir keine wesentlichen Probleme. Ich musste noch nie – noch nie! – wegen organischer Störwirkung absetzen, sondern wenn, weil es nicht geholfen hat oder eben in einzelnen Fällen wegen des Verhaltens.

Bei den generalisierten Epilepsien halte ich den Stellenwert für größer. Sicherlich ist die Gruppe kleiner; das stimmt. Die generalisierten Epilepsien, die refraktär verlaufen, sind eine kleinere Gruppe; aber die Alternativen, die wir haben, sind keine guten. Wenn Sie einer Mutter vorschlagen, Topiramate als drittes Medikament zu geben, und wissen, dass 20 Prozent von Gedächtnis und Sprache her einbrechen, sodass also wirklich nichts mehr geht, dann sind das gar keine charmanten Aussichten. Da haben wir mit dem Perampanel als fünftem zugelassenem Medikament, wenn man mal von Phenobarbital und Primidon und so etwas absieht, was ja Körperverletzung ist, tatsächlich einen großen Stellenwert, glaube ich. Da haben wir tatsächlich auch kaum Alternativen, und wenn, dann als Off-Label-Use; es gibt ja einige Substanzen, die da auch wirken, aber nicht zugelassen sind. In-Label, glaube ich, hat das schon eine klare Bedeutung. Was die Verträglichkeit betrifft, gilt dasselbe wie für die Gruppe I, fokale Epilepsie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Bast. – Herr Hamer, Sie hatten zurückgezogen: Es ist alles gesagt, also jetzt unabhängig davon, ob Sie Kinder schwarz behandeln oder nicht.

**Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE):** Entschuldigung, ich wollte das nicht unterstellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Vielleicht haben Sie ja heimlich mal einen Aufsatz gelesen.

**Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE):** Ja, genau.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Es könnte rein theoretisch sein, dass Sie vom Hörensagen berichten.

**Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE):** Sagen wir mal so: Wenn das Nachbarskind einen Anfall hat, dann wende ich mich nicht ab. Aber damit ist alles gesagt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Herzlichen Dank. – Frau Teupen, Frage beantwortet?

**Frau Teupen:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen? – Ich sehe keine mehr. – Nein, das ist nicht der Fall. Dann würde ich dem pU die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht noch mal zusammenzufassen, was im Verlauf der letzten 50 Minuten wichtig war. Wer macht das? – Herr Mehlig, bitte. – Man hört Sie nicht. – Ist kaputt. Dazu, woran das liegt, müssten wir auch mal eine Studie machen.

**Herr PD Dr. Bast (DGfE):** Manchmal liegt es am Kabel. Da ist noch mal ein extra Knopf, und wenn man da aus Versehen drankommt – – Jetzt hören wir Sie auch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Learning by doing. Jetzt haben wir doch schon mal wieder einen Mehrwert heute Mittag; das ist doch gut. – Bitte schön, Herr Mehlig.

**Herr Mehlig (Eisai):** Zu der Studie bei Stummschaltung kann ich jetzt nichts sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Aus ethischen Gründen mache ich das jetzt nicht mit Randomisierung, sondern ich nehme Einzelfallbeispiele, und da sind Sie schon mal ganz vorne dabei. Aber heute Morgen hatten wir Ähnliches bei onkologischen Bewertungen, also kein Problem. – Bitte, Herr Mehlig.

**Herr Mehlig (Eisai):** Wir haben eine ganze Reihe von verschiedenen Aspekten thematisiert. Ich glaube, bei den methodischen Aspekten werden wir die Diskussion noch weiterführen, auch über die nächsten Jahre hinweg. Aber ich hoffe, es ist uns trotzdem gelungen, nicht nur viele, sondern die meisten Fragen zu adressieren und eine Einordnung für das Perampanel in dieser Runde zu finden.

Wir bitten Sie, die gute Wirksamkeit, die auch schon mehrfach betont wurde, insbesondere bei den gefährlichsten, den generalisierten tonisch-klonischen Anfällen zu berücksichtigen und auch die eben mit verschiedenen Instrumenten gemessene altersgemäße Entwicklung der Kinder bei Ihrer Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel zu berücksichtigen. – Ich bedanke mich sehr herzlich für die sehr lebhafte und sehr sachliche Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Mehlig, ganz herzlichen Dank an Sie alle, insbesondere an Herrn Dr. Bast und Herrn Professor Hamer, die uns als Kliniker hier Rede und Antwort gestanden und eben auch unsere Fragen beantwortet haben. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich in unserer Entscheidungsfindung berücksichtigen.

Damit können wir diese Anhörung schließen. Ich bedanke mich noch mal bei denjenigen, die uns jetzt verlassen. – Ich sage Herrn Professor Hamer: Passen Sie auf die Nachbarskinder auf. Wenn da was ist: Erste Hilfe leisten und dann den Kollegen anrufen.

**Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE):** Genau! Das war mein Vorschlag.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** So machen wir das, damit wir hier dann auch in einem vernünftigen triagierten Verfahren vorgehen können. Damit ist die Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 14:24 Uhr