



Mündliche Anhörung

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

hier: Cenobamat (D-694)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. Oktober 2021
von 13:17 Uhr bis 14:10 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende der Firma **Angelini Pharma Deutschland GmbH:**

Herr Kindling

Herr Dr. Noack-Rink

Herr Dr. Schwenke

Herr Dr. Schneider

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

Frau Dr. Dehmlow

Herr Dr. Brunnert

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Eisai GmbH:**

Herr Mehlig

Herr Dr. Kockelmann

Angemeldeter Teilnehmender des **Sächsischen Epilepsiezentrums Radeberg-Kleinwachau:**

Herr Dr. Mayer

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

Herr Prof. Dr. Holtkamp (nicht zugeschaltet)

Herr Prof. Dr. Hamer

Angemeldeter Teilnehmender des **Epilepsiezentrums Frankfurt Rhein-Main (Uniklinik Frankfurt):**

Herr Prof. Dr. Strzelczyk

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Lempert

Herr Dr. Wille

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, diejenigen, die neu in den Unterausschuss hinzugekommen sind, heiße ich herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Anhörung im Rahmen des §-35a-Verfahrens Cenobamat zur Behandlung fokaler Anfälle bei Erwachsenen, Markteinführung. Zunächst Entschuldigung, dass wir 17 Minuten zu spät sind, aber die vorhergehenden Anhörungen haben sich ein bisschen länger hingezogen. Dies ist die vierte, die wir heute Morgen machen.

Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. August 2021, zu der Stellungnahmen abgegeben haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Angelini Pharma Deutschland GmbH, Eisai GmbH, UCB Pharma, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Gesellschaft für Epileptologie und die Deutsche Gesellschaft für Neurologie, als Kliniker Herr Professor Dr. Strzelczyk, Leitender Oberarzt des Epilepsiezentrum Frankfurt Rhein-Main, Uniklinik Frankfurt, Herr Dr. Mayer, Sächsisches Epilepsiezentrum Radeberg-Kleinwachau, Herr Dr. Baier, Chefarzt der Abteilung für Epileptologie am Epilepsiezentrum Bodensee, und von den Verbänden der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst wieder, weil wir auch heute Wortprotokoll führen, die Anwesenheit kontrollieren. Für den pharmazeutischen Unternehmer Angelini Pharma Deutschland GmbH sind zugeschaltet Herr Kindling, Herr Dr. Noack-Rink, Herr Dr. Schwenke und Herr Dr. Schneider, Herr Dr. Mayer vom Sächsischen Epilepsiezentrum Radeberg-Kleinwachau, Herr Professor Dr. Hamer – Herr Professor Dr. Holtkamp ist nicht zugeschaltet – für die Deutsche Gesellschaft für Epileptologie und die Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Herr Professor Dr. Strzelczyk für das Epilepsiezentrum Frankfurt Rhein-Main, Herr Professor Dr. Lempert und Herr Dr. Wille für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft sowie Herr Dr. Rasch für den vfa, für UCB Pharma GmbH Frau Dr. Dehmlow und Herr Dr. Brunnert, für Eisai GmbH Herr Mehlig und Herr Dr. Kockelmann. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer zunächst die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht einführend zur Dossierbewertung und zum Wirkstoff Stellung zu nehmen. Danach gehen wir in die Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das für den pU? – Bitte schön, Herr Kindling.

Herr Kindling (Angelini): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank, dass wir heute die Gelegenheit bekommen, die aus unserer Sicht zentralen Punkte in der Nutzenbewertung für Cenobamat benennen zu dürfen. Wenn Sie gestatten, möchte ich Ihnen ganz kurz das Team für die heutige Anhörung vorstellen. Das ist Herr Dr. Noack-Rink, der die Dossiererstellung aus medizinischer Sicht begleitet hat und Ihnen von daher heute die medizinischen Fragen beantwortet. Herrn Dr. Schwenke muss ich Ihnen, glaube ich, nicht mehr vorstellen, allseits bekannt. Er berät uns zu den methodischen Fragestellungen in der Nutzenbewertung. Herr Dr. Schneider von der Firma Ecker + Ecker war an der Dossiererstellung beteiligt und wird Ihnen Fragen zum Dossier und zum indirekten Vergleich beantworten. Mein Name ist André Kindling, und ich bin der Geschäftsführer von Angelini Pharma in Deutschland.

Bevor wir auf die inhaltlichen Aspekte eingehen, möchte ich ganz kurz die Gelegenheit ergreifen, Ihnen das Unternehmen Angelini vorzustellen. Anschließend würde ich an meinen Kollegen Herrn Dr. Noack-Rink übergeben wollen.

Der Ursprung von Angelini liegt im kleinpharmazeutischen Labor, das im Verlaufe von jetzt über 100 Jahren zu einem internationalen Familienunternehmen gewachsen ist. Der Hauptsitz von Angelini ist in Rom. Unsere deutsche Niederlassung befindet sich in München. Ange-

lini selbst ist ein nach vorne gerichtetes forschendes Unternehmen, immer mit dem Ziel, innovative Möglichkeiten zur Identifikation und Verbesserung von Gesundheitslösungen zu finden. Das Hauptaugenmerk liegt hier in dem Bestreben, Patienten in ihrem ungedeckten therapeutischen Bedarf zu helfen, wobei wir uns auf den therapeutischen Bereich der Gesundheit des Gehirns konzentrieren, das heißt auf psychische Erkrankungen und Erkrankungen des zentralen Nervensystems.

Genau aus dieser Motivation erklärt sich auch unser Engagement für das Antiepileptikum Cenobamat, den Wirkstoff, um den es heute in der Anhörung geht. Wir sind überzeugt, dass genau dieses Cenobamat einen wichtigen therapeutischen Beitrag für Patienten mit fokaler Epilepsie leistet, die als therapieresistent gegenüber den bisherigen Antiepileptika anzusehen sind. Die nähere inhaltliche Erläuterung hierzu würde ich gerne meinem Kollegen Dr. Noack-Rink überlassen. – Bitte schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Dr. Noack-Rink.

Herr Dr. Noack-Rink (Angelini): Sehr geehrter Herr Vorsitzender und sehr geehrte Damen und Herren im Gemeinsamen Bundesausschuss! Auch ich bedanke mich für die Möglichkeit, hier unsere bzw. meine medizinische Einschätzung des therapeutischen Nutzens von Cenobamat zu erläutern. Vorab vielleicht ganz kurz zu meinem Hintergrund. Ich arbeite seit 1996 in der pharmazeutischen Industrie in der Indikation Epilepsie, seit 20 Jahren in unterschiedlichen Positionen innerhalb des Bereichs Medical Affairs. Deshalb kenne ich nicht nur die Studiendaten der Produkte, für die ich zuständig war, sondern auch die publizierten Daten der Wettbewerbsprodukte. Alle zusammen bilden den Pool für die zweckmäßige Vergleichstherapie von Cenobamat.

Leider – das möchte ich an dieser Stelle noch einmal betonen – hat sich in diesen 25 Jahren trotz einer Vielzahl neu eingeführter Medikamente am Therapieergebnis nichts geändert. Circa ein Drittel der Patienten mit Epilepsie werden nach wie vor nicht anfallsfrei. Die Publikation von Chen aus dem Jahre 2018 zeigt, dass in der Dekade von 1982 bis 1991 unter Verwendung vorwiegend älterer Antiepileptika 63 Prozent der Patienten in ihrer Institutsambulanz anfallsfrei wurden gegenüber 61 Prozent der Patienten in der Dekade von 2002 bis 2012, in der dann vorwiegend Antiepileptika der neueren Generation zum Einsatz kamen. Zudem bestätigt die Arbeit noch einmal, dass mit zunehmender Anzahl erfolgloser Therapieversuche die Chance auf Anfallsfreiheit für die Patienten dramatisch abnimmt. Es besteht also nach wie vor ein hoher therapeutischer Bedarf an wirksamen Antiepileptika.

Genau in diese therapeutische Lücke stößt Cenobamat mit seinen für mich beeindruckenden Wirksamkeitsdaten, und damit meine ich sowohl die 50 Prozent Responder-Raten als auch den Anteil anfallsfreier Patienten von bis zu etwa einem Fünftel der behandelten Patienten in der Doppelblindstudie C017. Das hat noch kein anderes Anfallsmedikament in vergleichbaren Studien erzielen können. Dies ist nicht nur meine Meinung, sondern auch die von Experten wie zum Beispiel Jacqueline French in ihrem Kommentar zur Publikation der Ergebnisse der C017-Studie. Frau French ist Professorin für Neurologie und Epileptologin in New York, und sie gilt weltweit als wahrscheinlich die renommierteste Expertin für Design und Methodik klinischer Studien in der Epileptologie.

Was mich allerdings besonders überzeugt hat, war die Konsistenz dieser hohen Wirksamkeit mit ähnlichen Zahlen in beiden Doppelblindstudien, in den offenen Verlängerungsstudien, einer Post-hoc-Analyse der offenen Sicherheitsstudie C021 und nicht zuletzt dem Feedback, das ich von behandelnden Ärzten im Rahmen des Arzneimittel-Härtefallprogramms mit Cenobamat bekommen habe, auf das ich gleich noch gesondert eingehen werde. Das heißt, die Studienergebnisse decken sich mit den Ergebnissen und Erfahrungen in der klinischen Praxis, und das ist alles andere als selbstverständlich.

Die Verträglichkeit von Cenobamat ist dabei vergleichbar mit der anderer Antiepileptika, und das resultiert in einer außergewöhnlich hohen Effektivität der Therapie mit Cenobamat, wie

die vergleichsweise hohen Retentionsraten der offenen Verlängerungsstudie belegen, die hier ein kombiniertes Maß für Wirksamkeit und Verträglichkeit eines Medikaments darstellen.

Abschließend komme ich noch einmal auf das Arzneimittel-Härtefallprogramm mit Cenobamat zu sprechen. Die rechtliche Grundlage bildet die Arzneimittel-Härtefall-Verordnung. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte hat als zuständige Bundesbehörde dieses Härtefallprogramm genehmigt. Dabei musste es neben formalen Aspekten entscheiden, ob die Patientengruppen, für die Cenobamat vorgesehen wurde, an einer schweren, zu einer Behinderung führenden oder lebensbedrohlichen Erkrankung leiden und mit den in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln nicht ausreichend behandelbar sind. Beides hat das BfArM für die eingereichte Population von erwachsenen Epilepsiepatienten mit fokalen Anfällen, die trotz Vorbehandlung mit drei Antiepileptika nicht anfallsfrei sind, bestätigt. Zudem hat das BfArM bestätigt, dass Cenobamat aufgrund der eingereichten Daten eine wirksamere therapeutische Option für diese Patienten darstellt und deshalb bereits vor Erteilung der Zulassung und der eigentlichen Markteinführung verfügbar sein soll. Meines Wissens ist Cenobamat das bislang einzige Antiepileptikum, für das ein Härtefallprogramm in der Indikation Zusatztherapie fokaler Epilepsien bei Erwachsenen genehmigt wurde.

Insgesamt haben an dem Cenobamat-Härtefallprogramm 23 zertifizierte Epilepsiezentren teilgenommen und im Zeitraum von September 2020 bis zum 1. Juni 2021, also der Markteinführung, 421 Patienten eingeschlossen. Dies zeigt den hohen therapeutischen Bedarf.

Zu den klinischen Erfahrungen mit Cenobamat im Rahmen des Härtefallprogramms oder auch nach der Zulassung können Ihnen sicher die hier anwesenden Experten erheblich kompetenter Auskunft geben als ich.

Mein Fazit ist: Dies alles zusammen einschließlich des indirekten Vergleichs, der im Dossier dargestellt wurde, belegt aus meiner Sicht den herausragenden therapeutischen Wert von Cenobamat in seiner zugelassenen Indikation „Zusatztherapie bei erwachsenen Epilepsiepatienten mit fokal beginnenden Anfällen nach erfolgloser Vortherapie mit mindestens zwei Antiepileptika“, also praktisch als therapieresistent geltenden Patienten. Schlussendlich dient es damit auch unserem Gesundheitssystem.

Dies sollten erst einmal meine einleitenden Worte sein. Ich bedanke mich für die Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Noack-Rink und Herr Kindling, für diese Einführung. Ich schaue in die Runde. Wer hat Fragen? Wer möchte beginnen? – Herr Kaiser, IQWiG, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Vielen Dank erst einmal für die Einleitung. Ich möchte gleich auf einen Punkt zu sprechen kommen, weil mir aus Ihrem Dossier einfach nicht klar geworden ist, warum Sie einen bestimmten Schritt nicht gemacht haben. Vielleicht kurz zur Einordnung, weil Sie am Ende noch gesagt haben: zusätzlich der indirekte Vergleich. Wir reden hier nicht von der Zulassung, sondern wir reden von einem Vergleich mit einer zweckmäßigen Vergleichstherapie, also von der Frage: Gibt es einen Zusatznutzen? Die Frage, ob das Arzneimittel wirksam ist oder nicht, ist hier nicht Gegenstand der Betrachtung. Daher sind im Fokus vergleichende Daten und der Versuch von Ihnen, mit dem indirekten Vergleich Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzulegen. Darauf ist es jetzt konzentriert. Die konzeptionelle Diskussion ist bei Brivaracetam sehr intensiv geführt worden; Sie kennen das aus den Tragenden Gründen zu Brivaracetam. Ist ein solcher indirekter Vergleich im Falle einer patientenindividuellen Therapie aussagekräftig, ja oder nein? Da haben wir hier keine andere Situation; deswegen werde ich darauf nicht eingehen.

Ich habe tatsächlich ein, zwei Fragen, die mir wirklich nicht klar geworden sind. Sie haben gerade in Ihrer Einleitung selber gesagt – das ist völlig konsistent zu der Evidenz, zu Leitlinien, zu dem, was Sie auch im Dossier beschrieben haben –, dass die Erfolgswahrscheinlichkeit einer Anfallsreduktion oder sogar Anfallsfreiheit mit der Anzahl der zuvor durchgeführten erfolglosen Therapieversuche drastisch abnimmt. Da haben wir offensichtlich Konsens. Ich habe mich nur gefragt, warum Sie bei der Ähnlichkeitsprüfung diesen Umstand nicht berücksichtigt haben. Sie haben bei der Ähnlichkeitsprüfung in Bezug auf die Vorbehandlung lediglich geprüft, ob eine Mindestzahl an Vorbehandlungen in den Vergleichsstudien vorlag, sprich: ob quasi eine Zulassungsindikation von Cenobamat in den Studien erst einmal abgedeckt wurde, Sie haben aber überhaupt nicht berücksichtigt, dass die Studien teilweise völlig unterschiedliche Populationen bezogen auf die Vorbehandlung eingeschlossen haben. Nehmen wir nur das Beispiel der Studie mit Lacosamid. Da haben Sie Studien eingeschlossen, bei denen 80 Prozent der Patienten eine Vorbehandlungssituation von mindestens vier erfolglosen Versuchen hatten. Da liegen Sie mit Ihrer Cenobamat-Studie erheblich darunter. Also meine Frage an dieser Stelle ist: Warum haben Sie das bei der Ähnlichkeitsprüfung gar nicht berücksichtigt, obwohl das im Grunde genommen der entscheidende Faktor ist?

Eine zweite Frage hätte ich dann noch zu Daten aus der Stellungnahme. Das würde ich dann als Zweites machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kaiser. Wer möchte darauf antworten? – Herr Schneider.

Herr Dr. Schneider (Angelini): Zu der Frage, ob wir die Anzahl der Vortherapien geprüft haben, kann man sagen: Das haben wir geprüft. Wie immer beim indirekten Vergleich – Herr Kaiser, Sie werden das wissen – ist da auch irgendwo eine Subjektivität drin, die man nie herausbekommt. Wir haben natürlich versucht, an allen Stellen, wo das irgendwie möglich ist, das so weit wie möglich zu verhindern. Wir haben zum Beispiel, wenn es um die Anfallshäufigkeit geht, oder auch allgemein versucht, uns Algorithmen zu überlegen, die die Vergleichbarkeit verbessern. Bei der Vortherapie geht das nur eingeschränkt, wobei für uns ein wichtiger Punkt ist, dass neben der Vortherapie auch noch die Begleittherapie wichtig ist. Hier haben wir also zusätzliche Informationen, die wir aufgreifen können. Alles zusammen – das ist unsere Perspektive – sagt uns, dass die Studien, die wir als vergleichbar eingestuft haben, vergleichbar sind.

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

Herr Dr. Kaiser: Herr Schneider, das beantwortet meine Frage leider nicht, denn in Ihrem Flussdiagramm zur Prüfung ist die Obergrenze, also wie viele erfolglose Versuche es insgesamt gab, nicht berücksichtigt, sondern das, was Sie berücksichtigt haben, ist die Untergrenze. Deswegen noch einmal die Frage: Warum haben Sie in Ihrem Algorithmus die Frage, ob sehr viele erfolglose Therapieversuche vorlagen, nicht berücksichtigt, wirklich gar nicht berücksichtigt, obwohl es dafür viel Evidenz gibt und Sie das selber auch beschreiben? Wenn man sich die Studien anschaut, die Sie eingeschlossen haben, dann sieht man eine erhebliche Nichtvergleichbarkeit. Aber Sie schließen die ein, weil Sie sich das gar nicht ansehen. Die Frage noch einmal: Warum nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Noch einmal Herr Schneider.

Herr Dr. Schneider (Angelini): Ich kann mich an dieser Stelle nur wiederholen. Aus unserer Sicht sind die Studien vergleichbar. Es mag da bei mehreren Vortherapien vielleicht noch Unterschiede geben. Das wäre aber vielleicht eine Frage eher an Experten. Ich glaube, ob jetzt ein höherer Anteil an Patienten fünf Vortherapien oder vier Vortherapien hat, ist in der Erfolgswahrscheinlichkeit dann auch nicht mehr so entscheidend. Den größten Unterschied sehen wir im Prinzip nach zwei Vortherapien und dann noch einen gewissen Unterschied nach drei Vortherapien. Aber ob jemand vier oder fünf Vortherapien hat – wie gesagt, das ist hier eine Frage an die Experten –, ist am Schluss kein großer Unterschied mehr. Insofern ha-

ben wir an dieser Stelle in den Algorithmus keine Obergrenze eingefügt, aber wir haben, wie gesagt, die Vergleichbarkeit dennoch geprüft, und aus unserer Sicht ist die gegeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Noack-Rink hat sich vom pU gemeldet. Danach würde ich die Kliniker befragen.

Herr Dr. Noack-Rink (Angelini): Ich wollte eigentlich nur das sagen, was Herr Schneider eben auch gesagt hat: dass es ab einer gewissen Zahl keinen Unterschied macht, wie viele Vortherapien da sind, weil die Chance auf Anfallsfreiheit dann schon so weit unten ist, dass eigentlich nur noch Zufälle die Patienten anfallsfrei machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann fragen wir einmal die Kliniker. Herr Professor Hamer oder Herr Strzelczyk oder Herr Mayer? – Herr Strzelczyk.

Herr Prof. Dr. Strzelczyk (Uniklinik Frankfurt): Ich denke, es ist so, dass die ersten zwei, drei Therapien deutliche Wahrscheinlichkeit für eine Anfallsfreiheit haben, ab der vierten, fünften, sechsten Therapie sinkt das deutlich unter 10 Prozent. Es gibt zusammenfassende Systematic Reviews, die sagen: wahrscheinlich um 5 Prozent. Das heißt, das ist die Messlatte, die wir in den meisten Studien sehen. Wenn wir ein besseres Ansprechen sehen, dann sagt es uns, dass das Medikament, wenn es in einer älteren Therapie geprüft wird, schon besser ist und eine gute Chance auf eine Anfallsfreiheit hat. Aber da muss man zustimmen: Ab der vierten, fünften Therapie sehen wir keine gute Chance auf Anfallsfreiheit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann hat sich Herr Professor Lempert gemeldet.

Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ): Da ist sicher zuzustimmen, dass es zwischen vier, fünf und sechs Therapien keinen Unterschied mehr macht. Aber wir müssen auch auf die andere Seite schauen: die C017-Studie, wo ein Teil der Patienten – ich glaube, es waren 14 Prozent – nur *eine* Vorbehandlung hatten. Daraus wird ja deutlich, dass die Vergleichbarkeit hier nicht gegeben ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lempert, für diesen Hinweis. – Herr Professor Dr. Hamer.

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE, DGN): Genau. Ich möchte mich jetzt nicht so sehr über die Studienmethodik auslassen, sondern genau das Thema aufgreifen, das Herr Strzelczyk aus der Klinik ganz treffend behandelt hat. Es ist schon so, dass die ersten Therapien eine höhere Chance haben, Anfallsfreiheit herzustellen und zu gewährleisten, und es dann immer schlechter wird, was die Chancen angeht. Aber ich glaube, es ist nicht so – das möchte ich hier noch einmal feststellen –, als ob ein Mittel in der dritten, vierten, fünften Therapie keine Chance auf Anfallsfreiheit hätte, sondern das hat durchaus noch die 5, vielleicht 10, manche Studien sagen 15 Prozent.

Hier wurde die klinische Seite angesprochen. Ich möchte einen Punkt jenseits der Methodik machen, die gleich noch einmal Thema werden wird. Es ist weiterhin ein individuelles Ansprechen auf den einzelnen Patienten, und wenn der anspricht, ist es ihm egal, ob seine Chance 5 oder 95 Prozent gewesen ist. Es gibt weiterhin keinen Test, der das stratifizieren lässt, nach dem Mode of Action oder nach irgendwelchen anderen Vortherapien, dass das ein guter Kandidat für eine Substanz X oder eine Substanz Y wäre. Es bleibt eine individuelle Abwägung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Hamer. – Herr Dr. Mayer.

Herr Dr. Mayer (Sächsisches Epilepsiezentrum): Ich möchte das gerne noch einmal betonen. Wir haben bei dieser Substanz das Problem, dass sie sehr früh als hocheffektiv angesehen wurde. Deswegen gab es nur eine einzige richtig placebokontrollierte Studie. Die anderen wurden dann schon für die Verträglichkeit und die Frage genutzt, ob man mit langsamerer Aufdosierung Allergien vermeiden kann. Wir haben im Prinzip seit einem Jahr ein Härtefall-

programm und wir hier in Sachsen die meisten Patienten, die die Substanz versuchen können, die gar keinen Zutritt zur Studie hatten, schwer mehrfach behinderte Menschen mit fokalen Epilepsien, langen Vorbehandlungen. Tatsächlich hat sich in dieser Population von über 50 Menschen genau die Zahl über 20 Prozent Anfallsfreiheit wiedergegeben, was unglaublich ist, weil wir bei solchen Patienten oft nur von Menge von Anfällen und ein bisschen Reduktion reden und in diesem Fall Leute völlig anfallsfrei bekommen haben. Mir scheint, dass die Zulassungsdaten einfach nur darauf hinweisen, wie hocheffektiv diese Substanz ist. Wir haben unter den neuen Substanzen keine so hocheffektive Substanz bisher erlebt wie das Cenobamat. Das scheint ein zwar nebenwirkungsreiches, aber unglaublich effektives Präparat zu sein, auch in der Gruppe, die gar keinen Eingang in Studien findet, eben mehrfach behinderte Menschen oder körperlich behinderte Menschen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Mayer. – Jetzt hat sich Herr Dr. Schneider vom pU gemeldet.

Herr Dr. Schneider (Angelini): Ich möchte gerne auf einen Aspekt eingehen, der eben von Herrn Dr. Lempert kam. Es ist wichtig, dass wir zwei Effekte unterscheiden. Wir sehen natürlich bei den bisher verfügbaren Antiepileptika, dass es eine Abhängigkeit gibt, in welcher Therapielinie diese eingesetzt werden. Jetzt ist Cenobamat und das Therapieprinzip aber gerade so gedacht, diese Lücke zu schließen, also ein Arzneimittel zu bieten, das auch bei Patienten wirksam ist, die schon auf mehrere Antiepileptika nicht angesprochen haben. Insofern ist es dann nur logisch, dass wir keine Abhängigkeit sehen, wie viele Therapielinien vorher waren oder nicht waren. Wir haben in der Stellungnahme zum Beispiel eine Subgruppenanalyse dargestellt, bei der man klar gesehen hat, es gibt eigentlich keine wesentlichen Unterschiede bei der Vortherapie. Insofern ist das aus unserer Sicht kein verzerrender Aspekt in der C017. Es ist natürlich schon bei den Vergleichstherapien grundsätzlich zu berücksichtigen.

Ich möchte auch noch auf das eingehen, was Herr Dr. Kaiser gesagt hatte. Wir sehen in der Metaanalyse, die wir für den indirekten Vergleich gemacht haben, auch keine Homogenität. Also wenn die Vortherapie tatsächlich einen größeren Einfluss hätte und wir darunter Studien hätten, bei denen das nicht vergleichbar wäre, dann würden wir in der Metaanalyse auch eine Homogenität sehen. Die sehen wir aber quasi nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schneider. – Jetzt hat sich Herr Professor Dr. Strzelczyk gemeldet.

Herr Prof. Dr. Strzelczyk (Uniklinik Frankfurt): Ich wollte den Punkt von Thomas Mayer bestätigen. Wir haben in Frankfurt 48 Patienten in das Compassionate-Use-Programm eingeschlossen, und die Daten sind bemerkenswert. Wir haben die Studiendaten bestätigen können, circa 15 bis 20 Prozent Anfallsfreiheit bei Patienten, die es sonst nie erreichen. Die haben schon vorher alles ausprobiert, auch die letzten zugelassenen Medikamente, Brivaracetam und Perampanel. Das ist schon ein Unterschied. Das Editorial von Jacqueline French mit dem Game Changer ist eigentlich so zu unterstützen. Das ist etwas, was wir Kliniker so nicht erwartet haben. Das haben wir eben in dem Compassionate-Use-Programm bestätigt bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich bin zunächst – das leitet zur nächsten Frage über – bei den Vortherapien. Es geht gar nicht darum, zu sagen, dass auch noch ein Wechsel zwischen der siebten oder der achten oder der neunten Therapie einen erheblichen Einfluss hat. Was wir hier sehen – Sie haben es gerade beschrieben; zweite, dritte, gegebenenfalls auch eine vierte Therapie –, ist Folgendes. Hier wird teilweise ein Vergleich einer Studie Cenobamat gemacht, wo 30 Prozent drei oder mehr Vortherapien hatten, vs. einer Studie mit Lacosamid mit 80 Prozent der Patienten, die drei oder mehr Vortherapien hatten. Wir sind in einer ganz anderen

Situation. Es geht um die Vergleichbarkeit der Studien. Das ist an dieser Stelle der entscheidende Punkt.

Übrigens, dadurch, dass das nicht berücksichtigt wurde, sind einerseits solche eingeschlossen, auf der anderen Seite sind Studien ausgeschlossen worden, die im Brivaracetam-Verfahren als potenziell ähnlich gesehen wurden und die dann auch größere Effekte bei der Anfallsfreiheit und der Anfallsreduktion zeigen. Zum Beispiel ist in der Lacosamid-Studie, die Sie ausgeschlossen haben, die aber von der Vortherapie viel ähnlicher zur Cenobamat-Studie ist, das relative Risiko für die Anfallsreduktion numerisch sogar noch größer als die Anfallsreduktion, die Sie bei Cenobamat sehen. Das heißt, das zeigt einen ganz großen Einfluss. Wenn Sie von fehlender Heterogenität sprechen, liegt das auch daran, dass Sie bestimmte Studien ausschließen.

Jetzt aber der Punkt, weil Sie den, Herr Schneider, gerade gemacht haben: Sie zeigen ja keinen Effekt bezüglich der Anzahl der Vortherapien unter Cenobamat. – Was Sie gemacht haben, ist: Sie haben geschaut, ob bei einer Gruppe „null oder eine Vortherapie“ ein Unterschied bezüglich der Anfallsreduktion gegenüber allen anderen besteht. Das ist das, was Sie gemacht haben, um auch die Zulassungspopulation noch einmal abzugrenzen. Dazu zwei Dinge. Das eine ist: Es sind nur relativ wenige mit null und eins, Sie sehen bei den null und eins ein tendenziell besseres Ergebnis, kein statistisch signifikanter Interaktionstest, wie soll das bei solchen kleinen Populationen auch sein? Was Sie aber natürlich nicht untersucht haben, ist das, was Sie eben gesagt haben, nämlich zwei, drei, vier Therapien, wie sieht es eigentlich da aus? Das haben Sie in der Stellungnahme gar nicht vorgelegt. Das können Sie daraus also gar nicht ableiten.

Was ich mich allerdings gefragt habe, ist Folgendes, und das hat auch mit dem Dossier zu tun. Der primäre Endpunkt dieser Studie hat sich auf die Erhaltungsphase bezogen, die Auswertung der Anfallsreduktion in der Erhaltungsphase. Im Dossier haben Sie alleine die komplette Phase vorgelegt. Wir haben hier das Problem der nichtzulassungskonformen forcierten Titration. Damit verkürzen Sie den Zeitraum der Titration und geben dem nicht eine so große Bedeutung im Gegensatz zu den anderen Studien. Das ist ein ganz stark potenziell verzerrendes Element für die Wirksamkeit. In der Stellungnahme machen Sie jetzt aber Ihre Analyse zu den Vortherapien auf diese Erhaltungstherapie beschränkt. Warum machen Sie denn jetzt einen Wechsel von der gesamten Studiendauer auf die Erhaltungstherapie, oder umgekehrt gefragt: Warum machen Sie nicht von Anfang an die Erhaltungstherapie, die auch primär geplant war, wo vielleicht die forcierte Titration nicht einen so großen Einfluss hat? Denn nach den Daten aus der Erhaltungstherapie – zum Beispiel in der Brivaracetam-Studie und der Lacosamid-Studie aus dem Brivaracetam-Verfahren – sind Sie sowohl bei der Anfallsfreiheit – relatives Risiko von 15 – als auch bei der Anfallsreduktion – relatives Risiko zwischen 2 und 3 – in der exakt gleichen Größenordnung wie bei diesen Studien. Das heißt, Sie beeinflussen durch die Titration und das Berücksichtigen der sehr kurzen Titrationsphase das Ergebnis zugunsten von Cenobamat. Also: Warum sind Sie da nicht konsistent mit der Studienplanung und innerhalb Ihrer Stellungnahme?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Ich würde zuerst Herrn Schneider das Wort geben.

Herr Dr. Schneider (Angelini): Um auf den Aspekt, Herr Dr. Kaiser, einzugehen, den Sie gerade genannt haben, die Erhaltungsphase und die Titrationsphase. Letzten Endes ist es so: Das, was uns interessiert, ist: Wie schlägt sich Cenobamat im Vergleich zur Vergleichstherapie in der chronischen Therapie? Insofern ist es nicht ideal, aber man sieht es öfters nach Zulassung, dass die Titration angepasst wird, dass die Titration jetzt etwas länger ist, als sie in der Studie geplant war. Der entscheidende Punkt ist aber – das haben wir in der Stellungnahme beigelegt –: Der maximale Effekt in Bezug auf die Anfallshäufigkeit ist im Prinzip schon erreicht, bevor die eigentliche Erhaltungsphase beginnt. Die ist letztendlich entscheidend, um

darüber zu urteilen, ob Cenobamat auf längere Sicht effektiv ist oder nicht effektiv ist. Insofern sind wir der Meinung, dass die Titration gar keinen Einfluss darauf hat. Man könnte es auch anders formulieren. Wir kennen kein Beispiel für ein Arzneimittel, bei dem die Länge der Titrationsphase einen Einfluss darauf hat, ob dieses Arzneimittel mehr oder weniger wirksam ist. Natürlich erreicht es vielleicht schneller seine maximale Wirksamkeit, aber es wird dadurch, dass es schneller titriert wird, nicht wirksamer, und es wird auch nicht weniger wirksam, wenn es langsam titriert wird. – Das ist ein wichtiger Aspekt, den ich noch einmal mitgeben wollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Kaiser dazu.

Herr Dr. Kaiser: Umso mehr ist das das Argument dafür, dass Sie dann eigentlich in diesem Dossier die Erhaltungsphase hätten auswerten müssen, so wie es auch geplant war. Genau das war meine Frage. Das haben Sie aber nicht getan. Das, was Sie gemacht haben, ist: Sie haben in die Cenobamat-Studie die forcierte Titrationsphase hineingebracht. Wenn Sie da eine forcierte Titration mit einer eher kürzeren Beobachtungsdauer machen, ist die Wahrscheinlichkeit, dass da ein Anfall entsteht – mit der Frage Anfallsfreiheit, ja oder nein – natürlich deutlich geringer, als wenn Sie eine längere Phase machen, wo Sie erst viel später mit einer bestimmten Dosis sind, auch wenn es vor der Maximaldosis ist, sowohl zeitlich als auch von der Dosis her. Aber Sie vergleichen das mit anderen Substanzen in der adäquaten Titration.

Noch einmal gesagt: Wenn Sie die Erhaltungsphase – ich kann Ihr Argument verstehen, uns interessiert eigentlich das Dauerhafte – vergleichen und dabei auch berücksichtigen, dass die Vielzahl der ausgefallenen Patientinnen und Patienten in der Titrationsphase aufgrund zum Beispiel der Nebenwirkungen auch als Non-Responder gewertet werden, sind Sie in einem Bereich von Anfallsreduktion und Anfallsfreiheit, der nicht woanders ist als in den Studien, die mit ähnlicher Vortherapie, mit ähnlichem Risiko hier hätten in einen indirekten Vergleich eingehen können. Genau das ist mein Punkt. Sie bestätigen im Grunde genommen, dass das, was Sie im Dossier gemacht haben, fraglich ist.

Aber ich habe die Frage noch nicht beantwortet bekommen: Warum schwenken sie da im Stellungnahmeverfahren plötzlich um und gehen jetzt auf die Erhaltungspopulation, also nur noch auf die Phase der Erhaltungsdosis?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Kurz Herr Schneider dazu.

Herr Dr. Schneider (Angelini): Nur zur methodischen Richtigstellung. Im Dossier ist im Prinzip auch nur, wenn es um die Anfallsfreiheit geht, die Titrationsphase berücksichtigt, was einfach den Grund hat, dass die meisten Studien in der Epilepsie so ausgewertet werden. Das heißt, es hätten sehr viel weniger Studien zur Verfügung gestanden, wenn wir in diesem Fall bei der Anfallsfreiheit die Auswertungen auf die Erhaltungsphase beschränkt hätten. Wenn man – das hat man in den Stellungnahmedaten auch schon gesehen – sich auf die Erhaltungsphase beschränkt, dann ändert sich das Ergebnis nicht grundsätzlich, es sieht sogar noch ein bisschen besser für Cenobamat aus. Da sind aber, das muss man auch sagen, die Vergleichsdaten für die anderen Arzneimittel einfach weniger, weil es nicht viele Studien gibt, die so ausgewertet werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Schneider. – Dann Herr Dr. Hamer.

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE, DGN): Ich möchte als Kliniker einen anderen Blick auf die Daten werfen, auch weil ich es machen muss. Wir reden jetzt viel über indirekte Vergleiche. Das ist aus meiner Sicht sehr spannend, und ich lerne immer etwas dazu. Für meine Praxis muss ich am Ende die Evidenz direkter Vergleich/indirekter Vergleich auf den individuellen Patienten anwenden. Da plötzlich gewinnt Zusatznutzen eine ganz praktische und vielleicht auch eine auf den Patienten, den Betroffenen übertragene Bedeutung. Da haben die initialen Erfahrungen mit dieser Substanz durchaus Hoffnungen geweckt. Da ist auch noch einmal wichtig: Egal welche Evidenz wir für Substanzen in kontrollierten Studien schaffen, wenn wir –

Cenobamat ist da nicht anders als Brivaracetam und Perampanel – sie in unkontrollierten klinischen Settings anwenden, dann ändern sich unter Umständen Blickwinkel, Schwerpunkte, da werden sich unter Umständen andere Erfahrungen herauskristallisieren. Das Härtefallprogramm hat einen ersten Blick darauf werfen können. Ja, das war sehr gut. Die Epileptologen, die mit dieser Substanz Erfahrungen sammeln konnten, haben gute bis sehr gute Erfahrungen gemacht. Die Hoffnung auf einen Zusatznutzen in der Praxis liegt jenseits der methodischen Differenzen, die ich hier gar nicht bewerten will. Es hat die Hoffnung und die Erwartungshaltung bei dieser Substanz durchaus geschürt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Dr. Mayer.

Herr. Dr. Mayer (Sächsisches Epilepsiezentrum): Ich möchte das unterstützen, was Herr Hamer sagt, aber auch noch einen anderen Punkt adressieren. Wir haben nach der ersten Studie die langsamere Aufdosierungsphase wegen der Gefahr sogenannter DRESS-Symptomatik, also allergischen Symptomen, übernehmen müssen. Wir haben dann aber festgestellt, dass in dieser langsameren Dosierung auch eine gute Chance besteht, weil diese Substanz keineswegs nur gut wirkt, wenn sie ordentlich hochdosiert wird, sondern oft schon sehr früh, bei 50 mg, Effekte eintreten und bei 100 mg in unserem Härtefallprogramm etliche Leute anfallsfrei waren. Tatsächlich ist das eine ganz neue Erfahrung und nicht unbedingt so, dass man sagen muss, dass die Titrationsphase völlig frei aus der Bewertung von Anfallsfreiheit zu sehen ist. Das bekommt man erst im klinischen Umgang mit einer solchen Substanz hin. Wir haben das natürlich gemacht, um die Nebenwirkungen zu vermeiden, aber wir haben dadurch tatsächlich auch ein Gefühl für die Substanz bekommen, die schon früh anfängt, hocheffektiv zu wirken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Mayer. – Herr Professor Dr. Lempert, haben Sie eine allgemeine Bemerkung oder haben Sie eine Frage? Weil ich jetzt entscheiden muss, ob Frau Wenzel-Seifert mit der nächsten Frage kommt oder Sie noch mit einer allgemeinen Bemerkung.

Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ): Ich wollte es ganz kurz kommentieren. Natürlich sammeln wir Kliniker Eindrücke, wie es unseren Patienten geht. Das ist sicher ein Ausgangspunkt, um weitere Fragen zu stellen. Aber wir können doch damit nicht zufrieden sein. Das sind alles unkontrollierte Fallserien. Auch was sich vor meinen Augen täglich mit meinen Patienten abspielt, ich glaube doch nicht dem, was ich sehe, solange ich keine Kontrollen habe. Ich glaube, wir sind immer noch in diesem alten Denken verhaftet: Ich bin der Experte, ich kenne die Krankheit, ich sehe, wie es den Leuten geht, also weiß ich, wie meine Therapie wirkt. – Das ist aber nicht evidenzbasierte Medizin. Das kann höchstens ein Ausgangspunkt sein, um zu sagen: Okay, wenn wir hier eine vielversprechende Substanz haben, dann muss sie auch eine hohe Latte überspringen. – Diese hohe Latte ist die zweckmäßige Vergleichstherapie, die der G-BA festgesetzt hat, nämlich ein direkter Vergleich mit einer individuell angepassten Therapie, so wie wir es in unserer täglichen Praxis mit diesen schwer zu therapeutierenden Epilepsiepatienten machen. Dann sollten wir doch auch als Kliniker die Firma stimulieren und sagen: Wir sind noch nicht zufrieden mit den Daten, sondern wir wollen es wirklich im direkten Vergleich sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lempert. Jetzt haben Sie die sicherlich auch beabsichtigte Provokation gegenüber Herrn Professor Hamer und Herrn Professor Strzelczyk erreicht. Die würde ich jetzt noch zu Wort kommen lassen. – Herr Hamer, bitte.

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE, DNG): Natürlich – da gebe ich Ihnen völlig recht, Herr Lempert – muss eine Substanz evidenzbasiert sein, und sie darf sich auch evidenzbasiert entwickeln. Natürlich sind klinische Eindrücke – da bin ich ganz bei Ihnen – Ausgangspunkt von weiteren Studienideen, weiteren Dingen. Aber eine abschließende Bewertung einer Substanz – das wissen wir beide aus der Klinik – ist sowieso erst nach mehreren Jahren möglich. Wenn wir

über kontrollierte Sicherheitsdaten reden, können wir in kontrollierten Studien keine Sicherheitsdaten haben, wenn die erst nach einem halben oder zwei, drei Jahren – Sie wissen, bei Retigabin erst nach drei bis vier Jahren – aufgetreten sind. Das ist nicht so mein Punkt. Mein Punkt ist: Was machen wir zum jetzigen Stadium mit dieser Substanz, die, soweit wir den Eindruck haben, einen klinischen Mehrwert hat? Das sind für mich zwei Dinge. Ja, sie hat derzeit für mich einen klinischen Mehrwert, ich würde sie gerne in mein Therapieportfolio aufnehmen. Aber ja, auch ich glaube, dass sich diese Substanz wie alle anderen weiterentwickeln muss und weiter Evidenz schaffen muss in einer Langzeittherapie, in Personengruppen, die vielleicht in die Studien jetzt weniger eingeschlossen worden sind. Es ist, glaube ich, beides richtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hamer. – Herr Strzelczyk.

Herr Prof. Dr. Strzelczyk (Uniklinik Frankfurt): Natürlich haben wir dazugelernt und erheben seit der Einführung von Lacosamid 2008 an den Epilepsiezentren Real-World-Daten und schauen uns einfach die ersten zwölf, sechs Monate an. Was Herr Mayer und ich hier berichten: Wir sehen ein bestimmtes Signal, dass wir eine gute Anfallsfreiheitsrate haben, und würden das Medikament, wie es Herr Hamer gerade sagte, gerne in unserem Portfolio behalten. Wir werden die Daten weiter sammeln. Wir haben vor Kurzem Brivaracetam-5-Jahres-Daten pharmaanabhängig publiziert. Wir werden hier weiter vorgehen und auch Cenobamat gerne langfristig untersuchen. Wir können das als Kliniker nur so sammeln, und wir teilen Ihnen unsere Meinung mit. Ich denke, Herr Mayer und ich sind da relativ positiv überrascht über die Anfallsfreiheitsdaten aus den ersten sechs bis zwölf Monaten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Dann ist jetzt Frau Wenzel-Seifert dran.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich möchte auf eine Bemerkung von Herrn Schneider zurückgehen, der vorhin sagte, dass eine Anpassung des Dosierungsschemas im Laufe der Zulassung öfters vorkäme. Als Pharmakologin habe ich mir auch pharmakokinetische Daten angesehen und mich schon gefragt, ob man nicht einiges hätte vorab sehen können. Beziehen Sie also pharmakokinetische Daten nicht in Ihre Planungen ein? Die Halbwertszeit von Cenobamat ist sehr lang, sodass, bis dieser Wirkstoff einen Steady State erreicht, mindestens um die 10 Tage vergehen. Man muss da ungefähr fünf Halbwertszeiten abwarten. Also hätte man von vornherein ein Dosierungsschema anwenden können, wo man alle zwei Wochen oder 10 Tage mit der Dosis hochgeht. Vorher kann man die Wirksamkeit nämlich gar nicht beurteilen, wenn sie nicht in einem Steady State ist. Warum haben Sie solche Punkte hier nicht berücksichtigt? Eben hat uns auch Professor Mayer erzählt, nach seinen Erfahrungen erreicht man bereits mit niedrigeren Dosierungen eine maximale Wirkung. Darauf weist auch die eine einarmige Studie, die Sie in Ihrer Stellungnahme zeigen, hin: dass Sie bereits mit 25 bis 50 mg die volle Wirksamkeit haben. Wenn Sie aber so forciert hochdosieren, dann springen Sie über diese Dosierung hinweg. Noch einmal: Warum sind diese Daten nicht von vornherein einbezogen worden? Dass man mit der Startdosis aufgrund der Toxizität heruntergeht, das verstehe ich. Aber warum die Pharmakokinetik hier keine Rolle gespielt hat, das finde ich schwer verständlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte vom pU antworten? – Ich sehe keinen. – Herr Schneider.

Herr Dr. Schneider (Angelini): Ich glaube, Herr Dr. Noack-Rink wollte noch etwas dazu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ist mir egal. Irgendeiner sollte etwas sagen.

Herr Dr. Noack-Rink (Angelini): Ich kann dazu eigentlich nur sagen, ich gebe Ihnen recht. Aber die erste klinische Studie, die Zulassungsstudie, ist von dem Lizenzgeber SK-Pharma durchgeführt worden, zu einem Zeitpunkt, wo wir noch keinerlei Einfluss darauf hatten. Wir mussten quasi die Daten nehmen, wie sie waren. Deswegen: Sie haben vom pharmakologischen Standpunkt aus absolut recht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert, Nachfrage, oder nehmen wir es zur Kenntnis?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Nein, keine weitere Nachfrage. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich würde gerne die Punkte zur Evidenzgenerierung mit einer Frage an den Hersteller verbinden. Wir haben eben gehört, es gibt aus vereinzelt Fallserien gute Erfahrung, so ist es beschrieben. Was auch aus Fallserien für dieses Verfahren natürlich notwendig ist, ist, Vergleiche zu machen, und zwar Vergleiche, wo man auch schaut, ob ähnliche Bedingungen sind. Dies wäre ein Punkt.

Das Entscheidende für mich ist aber Folgendes. Wir haben in einer Gruppe – Herr Hamer, Sie haben das mit initiiert – darüber gesprochen, welches Defizit an klinischen Studien wir im Bereich der Zusatztherapie der Epilepsie haben, auch bedingt durch die Vorgaben der Zulassungsbehörden, die ganz offensichtlich immer noch das Entscheidende sind, und weniger das, was man für die Nutzenbewertung oder vielleicht auch für Therapieentscheidungen braucht. Das hat in einem Positionspapier gemündet, das veröffentlicht wurde, wo auch skizziert ist, wie man in der vorliegenden Situation einer Zusatztherapie und einer fortgeschrittenen Situation mehrerer nicht erfolgreicher Therapien und auch einer Situation einer individualisierten Therapie eine sinnvolle, pragmatische, randomisierte Studie planen kann. Dafür haben wir extra zusammengesessen, damit man in der Zukunft andere Studien hat. Meine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer ist: a) Kennen Sie dieses Positionspapier? b) Planen Sie, eine solche Studie aufzusetzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht das für den pU? – Herr Noack-Rink.

Herr Dr. Noack-Rink (Angelini): Herr Kaiser, wir kennen das Positionspapier. Im Moment ist nicht geplant, eine solche Studie aufzusetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hamer.

Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE, DGN): Ja, ganz genau. Ich bin weiterhin sehr froh, dass wir diese Gesprächsrunde gemacht haben. Ich bin auch weiterhin froh, dass wir weiter zu Ideen gekommen sind, gar keine Frage. Ich glaube aber trotzdem – so sehe ich dieses Positionspapier –, dass wir nicht zu *einer* Idee gekommen sind. Es gibt einige Möglichkeiten, wie wir überlegt haben, wie Studien in der Zukunft aussehen können. Einer der Gründe war, dass wir auch gesagt haben: Harmonisierung des Ganzen, international, national, und da Nutzen und Zusatznutzen zusammenführen. Ich weiß noch, es gab einen Teilnehmer, der ganz stark die Open-Label-Studien befürwortete, wo man die Substanz kennt, aber randomisiert zugeteilt bekommt. Es gab mehrere Aspekte. Ich finde dieses Paper weiterhin wichtig. Aber ich wollte nur den Punkt machen: Es hat nicht *eine* Lösung gehabt, es hat nicht gesagt: Das musst du jetzt machen, und sonst bist du blöd. – Vielmehr war es ein Portfolio von Ideen, die wichtig sind und zu denen wir weiter stehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hamer. – Ich schaue, ob es weitere Fragen gibt? – Keine. Dann würde ich dem pU die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die relevanten Punkte darzustellen. Wer macht das? – Herr Kindling.

Herr Kindling (Angelini): Ich schaue noch einmal in die Runde, aber ich sehe auch von unserer Seite keine weiteren Meldungen dazu.

Vielen herzlichen Dank für Ihre Fragen und für die offene und richtige Diskussion, die wir an dieser Stelle auch brauchen. Mein Dank gilt auch den klärenden Beiträgen von Herrn Professor Hamer, Herrn Dr. Mayer und Herrn Professor Strzelczyk, die aus meiner Sicht sehr zu dem Verständnis für diese spezielle Therapiesituation der Patientengruppe beigetragen haben. Ich denke, es wurde heute sehr deutlich, welche große Bedeutung Cenobamat für Pati-

enten mit therapieresistenter fokaler Epilepsie hat. Wir hatten es schon eingangs erwähnt, Patienten in der Patientengruppe sind im Alltag hochgradig durch ihre Erkrankung belastet und haben mit den bestehenden Therapieoptionen kaum Aussicht auf Verbesserung ihrer Situation.

Durch seine aus unserer Sicht überlegene Anfallskontrolle ermöglicht Cenobamat den Patienten wieder ein geregeltes und von ihrer Erkrankung kaum belasteten Alltag und dahin zurückzukehren, und das in einem Ausmaß, wie wir es bei den bisherigen Antiepileptika nicht gesehen haben. Dieser Vorteil wird für uns insbesondere auch in dem von uns vorgelegten indirekten Vergleich deutlich, in dem Cenobamat auch in der Hauptanalyse und in allen durchgeführten Sensitivitätsanalysen bei der Anfallskontrolle einen konsistenten Vorteil gegenüber den Wirkstoffen der zVT hat. Hervorheben möchte ich aber insbesondere, dass Cenobamat die Bedingungen für ein Härtefallprogramm seitens des BfArM erfüllt hat und hier der Nutzen gegenüber anderen Antiepileptika deutlich aufgezeigt wurde.

Kurz gesagt: Cenobamat hat für Patienten mit therapieresistenter fokaler Epilepsie einen sehr hohen therapeutischen Stellenwert, und die mit Cenobamat in der Anfallskontrolle gezeigten Vorteile sind nach unserer Auffassung als beträchtlicher Zusatznutzen einzustufen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielen herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit und die Zusammenfassung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers. Herzlichen Dank an die klinischen Experten, auch an die Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers, dass Sie uns für die Antworten zur Verfügung gestanden haben. Wir werden das natürlich zu diskutieren und zu werten haben.

Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 14:10 Uhr