

# Bestimmung des Nutzens und des Zusatznutzens von Antiepileptika: eine kritische Übersicht

## Assessing the Benefit and the Added Benefit of Antiepileptic Drugs – a Critical Review

### Autoren

D. Schmidt<sup>1</sup>, R. Surges<sup>2</sup>, T. W. May<sup>3</sup>, C. E. Elger<sup>2</sup>

### Institute

<sup>1</sup> Arbeitsgruppe Epilepsieforschung Berlin

<sup>2</sup> Klinik für Epileptologie, Universität Bonn

<sup>3</sup> Gesellschaft für Epilepsieforschung, Koordinierungszentrum für Klinische Studien in der Epileptologie (KSE), Epilepsie-Zentrum Bethel, Bielefeld

### Schlüsselwörter

- Antiepileptika
- Zusatznutzen
- AMNOG
- Placebo
- Nocebo
- SUDEP
- Zulassungsstudien
- Antiepileptikaentwicklung

### Keywords

- antiepileptic drugs
- added value
- AMNOG
- placebo
- nocebo
- SUDEP
- placebo response
- clinical development of antiepileptic drugs
- market authorization studies

### Bibliografie

**DOI** <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1552653>  
 Online-Publikation: 10.6.2015  
 Akt Neurol 2015; 42: 323–334  
 © Georg Thieme Verlag KG  
 Stuttgart · New York  
 ISSN 0302-4350

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. Dieter Schmidt**  
 Arbeitsgruppe  
 Epilepsieforschung Berlin  
 Goethestr. 5  
 14163 Berlin  
 dbschmidt@t-online.de

### Zusammenfassung

Obwohl die Erfassung der Anfallsfrequenz vor und während der Behandlung die Grundlage zur Beurteilung der Wirksamkeit neuer Antiepileptika (AED) ist, zeigen alle bisher durchgeführten Untersuchungen, dass vom Patienten geführte Anfallskalender unzuverlässig sind und für die adäquate Bewertung von Interventionen neue methodische Ansätze gewählt werden müssen. Die traditionelle Gabe von Placebo in der klinischen Prüfung des Nutzens von neuen Zusatz-AEDs ist wegen der zahlreichen selektiven Einflussfaktoren auf die anfallshemmende Wirkung von Placebo methodisch unzuverlässig, falls nicht alle Einflussfaktoren kontrolliert werden. Die Placebogabe ist ethisch zweifelhaft, weil den Teilnehmern während der Studiendauer möglicherweise wirksame AEDs vorenthalten werden und dies ist angesichts eines erhöhten SUDEP-Risikos unter Placebo nicht unbedenklich. Für die klinische Praxis sind zudem die Ergebnisse direkt vergleichender Studien („Head-to-Head-Studien“), in denen AED miteinander bzw. gegen ein Standard-AED getestet werden, aussagekräftiger als ein Vergleich mit Placebo. Daher sollten Zulassungsbehörden Studien der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit im Vergleich zur Standardtherapie zum Zeitpunkt der Zulassung fordern, in denen mindestens die Nichtunterlegenheit gegenüber der Standardtherapie nachgewiesen wird. Die frühe Nutzenbewertung fragt ebenfalls nach dem Zusatznutzen im Vergleich zu den bislang verfügbaren Therapieoptionen. Placebokontrollierte Untersuchungen ohne konkurrente Vergleichstherapie sind nicht geeignet zur direkten Bestimmung des Zusatznutzens. Ein internationaler Konsens über Studiendesigns zum Nachweis des Zusatznutzens von Antiepileptika ist dringend notwendig.

### Abstract

Although measuring the frequency of seizures prior to and during treatment is the basis for assessing the efficacy of new antiepileptic drugs (AED), all studies show that patients' seizure diaries are unreliable. Therefore, we need new methods to adequately assess interventions in epilepsy. The traditional use of placebos as controls to assess the anti-seizure efficacy of new AEDs in add-on trials is methodologically flawed unless the numerous factors that influence the efficacy of placebo can be fully controlled. The use of placebo is ethically flawed because study participants are denied treatment with potentially more effective AEDs for the duration of the trial and cannot be considered safe because denying AED treatment is associated with an increased risk of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) in those on placebo. Furthermore, results of direct comparison of head-to-head studies of new AEDs with standard AEDs are clinically much more valuable than seizure versus placebo. This is why regulatory authorities should ask for studies of efficacy and safety of new drugs as compared to standard treatment at the time of entering the market that show at least their non-inferiority to standard therapy. The early evaluation of added benefit also asks for evidence of added value versus the available treatment options. Placebo-controlled trials without concurrent control with standard care are not suitable for direct assessment of added value. An international consensus on trial designs to assess the added value of new AEDs is urgently needed.

## Einführung

Seit Inkrafttreten des neuen Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG) am 1. Januar 2011 ist der Nachweis eines Zusatznutzens eines neu zugelassenen Arzneimittels Voraussetzung für Preisverhandlungen mit den gesetzlichen Krankenkassen. Die frühe Nutzenbewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) fragt dabei nach dem Zusatznutzen im Vergleich zu den bislang verfügbaren Therapieoptionen (zur Definition siehe Glossar). Im Bereich der Epileptologie stehen Kliniker, Wissenschaftler und Pharmafirmen besonderen Herausforderungen bei der Feststellung eines solchen Zusatznutzens gegenüber. So wird zum einen die Wirksamkeit des Präparates durch selbstdokumentierte Anfallshäufigkeit erfasst, obwohl diese Art der Anfallsdokumentation fehlerhaft ist. Zum anderen wird die Wirksamkeit und der Nutzen neuer Antiepileptika für refraktäre Anfälle in Zulassungsstudien häufig immer noch mit dem von Placebo statt mit Standardtherapien verglichen, obwohl der Einsatz von Placebo mit medizinischen Risiken und ethischen Problemen einhergeht und Placebokontrollen nicht geeignet sind zur direkten Bestimmung des Zusatznutzens. In dieser Übersichtsarbeit werden daher die derzeitigen Methoden zur Anfallsdokumentation und zur Erfassung und Bewertung des Nutzens und des Zusatznutzens von neuen Antiepileptika aus dem Blickwinkel von klinischen Epileptologen und einem in der Epilepsieforschung tätigen Biometriker diskutiert. Die einzelnen Abschnitte wurden von unterschiedlichen Autoren verfasst. Sie basieren auf Vorträgen, die anlässlich eines Symposiums im Rahmen der 52. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie am 16.5.2014 in Bonn gehalten wurden.

## Ist der konventionelle Anfallskalender für klinische Studien obsolet? Herausforderungen in der Anfallsdokumentation und -detektion

**Rainer Surges, Christian E. Elger**

Der Schweregrad einer Epilepsie wird durch den Anfallstyp (generalisierte tonisch-klonische Anfälle, Anfälle mit Bewusstseinsstörung) und die Anfallshäufigkeit bestimmt. Der Anfallskalender ist ein wichtiges Instrument im klinischen Alltag und bei kontrollierten Arzneimittelstudien. In der alltäglichen klinischen Praxis beruhen Behandlungsentscheidungen in der Regel auf diesen beiden Informationen, aber auch im wissenschaftlichen bzw. pharmazeutischen Bereich, beispielsweise bei einer kontrollierten klinischen Arzneimittelstudie, stellt die Anfallshäufigkeit bzw. die Reduktion der Anfälle während der aktiven Studienphase den wichtigsten primären Endpunkt dar. Besonders hervorzuheben ist auch die Tatsache, dass die Zulassung neuer Antiepileptika (AED) auf der medianen prozentualen Veränderung der Anfallshäufigkeit oder auf den Responderraten (Anteil der Patienten mit einer Anfallsreduktion um mindestens 50% im Vergleich zur Vorbehandlung) basiert, die wiederum aus den Anfallskalendern abgeleitet werden. Dabei wird die Anzahl der Anfälle in der Regel durch die Patienten selbst oder die betreuenden Personen in einem Papier-Anfallskalender dokumentiert. Wie zuverlässig das Ausfüllen im ambulanten Bereich über einen längeren Zeitraum ist (beispielsweise über 3–6 Monate, also der Gesamtdauer einer typischen placebokontrollierten randomisierten Arzneimittelstudie entsprechend) und welches die relevanten Einflussfaktoren für einen korrekt ausgefüllten Anfallskalender bei Men-

schen mit Epilepsie sind, wurde bisher nicht systematisch untersucht. Aus der Schmerzforschung weiß man jedoch, dass selbst das Ausfüllen von „Schmerztagebüchern“ in Papierform nicht regelmäßig erfolgt und wenig verlässlich ist [1]. In einer prospektiven Studie wurden 40 Patienten gebeten, zu 3 vorgegebenen Uhrzeiten über 21 Tage u.a. die Schmerzintensität und den Zeitpunkt des Tagebucheintrags anzugeben. Während die durch die Patienten angegebene subjektive Compliance (vom Patienten berichtete Uhrzeit in der Dokumentation, ein Zeitraum von 30 min um die besagte Uhrzeit wurde toleriert) beim Ausfüllen des Tagebuchs bei über 90% lag, betrug die objektive Compliance (erfasst durch einen versteckten elektronischen Zeitgeber innerhalb des Tagebuchs) nur ca. 10%.

## Die selbstberichtete Anfallshäufigkeit bei Epilepsie ist sehr fehlerhaft

Dieser überraschende Befund aus dem Bereich der Schmerzforschung legt nahe, dass das Ausfüllen papierner Tagebücher zur Dokumentation von Symptomen oder Anfällen unzuverlässig erfolgt. Bei Epilepsiepatienten liegen darüber hinaus weitere Bedingungen vor, durch die eine zuverlässige und korrekte Dokumentation epileptischer Anfälle erschwert werden kann. Eine fehlerhafte Anfallsdokumentation kann u.a. auf kognitive Einschränkungen der Patienten (durch die Ursache der Epilepsie selbst oder aufgrund kognitiver Nebenwirkungen der antikonvulsiven Medikation), neuropsychiatrische Komorbiditäten (z.B. Depression u.a. mit Antriebslosigkeit), Eigenschaften oder Effekte der epileptischen Anfälle selbst (Anfälle werden verkannt, z.B. Auren als Befindlichkeitsstörung; Anfälle in gedächtnisrelevanten Strukturen; postiktuelle Amnesie) oder möglicherweise auch auf das Eigeninteresse der Patienten (z.B. bewusst falsche Angaben zum Erhalt der Fahreignung [2]) zurückgeführt werden. Aufschluss darüber, wie akkurat die Anfallsdokumentation durch Patienten ist, geben beispielsweise klinische Studien, bei denen während der stationären Video-EEG Langzeitableitung die tatsächliche Anzahl der stattgehabten Anfälle erfasst wurde und mit den Angaben bzw. der Dokumentation der Patienten im Anfallskalender [3–5] verglichen wurden. Dabei zeigte sich, dass zusammengefasst ca. 50% der Anfälle nicht durch die Patienten dokumentiert wurde und die Mehrzahl (ca. zwei Drittel) der Patienten inkorrekte Angaben lieferten [3–6]. Als wesentliche Einflussfaktoren für eine inkorrekte Dokumentation wurden der Anfallstyp, der Schlaf-wach-Zustand vor Auftreten der Anfälle und die Seite des Anfallsursprungs identifiziert [3, 4, 6]. So blieben 73% der komplex-partiellen Anfälle undokumentiert, aber auch 42% der sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfälle wurden überraschenderweise nicht im Anfallskalender vermerkt [4]. Ein wesentlicher Risikofaktor für die fehlende Dokumentation war das Auftreten aus dem Schlaf heraus, so wurden 86% der aus dem Schlaf auftretenden epileptischen Anfälle nicht dokumentiert [4]. Schließlich scheinen linkshemisphärische Anfälle besonders häufig nicht berichtet zu werden [3, 4]. Zusammengefasst ist es daher nicht verwunderlich, dass Patienten mit einer geringen selbstberichteten Anfallshäufigkeit wahrscheinlich einen höheren Anteil an nicht bemerkten Anfällen haben [6]. Im ambulanten Bereich wurden in einer Studie mithilfe eines mobilen Langzeit-EEGs 47 Anfälle aufgezeichnet, von denen 38% nicht berichtet wurden [7]. Ein dramatischeres Bild zeichnet eine aktuelle Studie, bei der Anfälle mittels chronischer intrakranieller EEG-Ableitungen und akustischer Signale in 15 Patienten identifiziert wurden [8]. Die so erhaltene objektive Anfallsdokumentation zeigte eine große Diskrepanz zu den Angaben der Patienten

[8, 9]. So stimmten die Angaben und die EEG-Registrierungen nur bei 2 Patienten annähernd überein, bei allen anderen zeigte sich kein systematischer Zusammenhang zwischen subjektiver und objektiver Anfallsdokumentation. Von besonderer praktischer Bedeutung ist, dass die akkurate Dokumentation der Anfälle durch tägliches Erinnern an das Ausfüllen des Anfallskalenders nicht verbessert werden konnte [4]. Dies könnte darauf hinweisen, dass die unzuverlässige Anfallsdokumentation nicht primär auf Non-compliance oder mangelnde Sorgfalt zurückzuführen ist, sondern auf neuropsychiatrische Effekte der Anfälle selbst. Möglicherweise ist die Anfallszählung durch Dritte, beispielsweise Angehörige oder Betreuer, aufgrund der fehlenden Störeinflüsse epileptischer Anfälle besser als durch Patienten selbst. Allerdings zeigte sich beispielsweise im pädiatrischen Bereich, dass die berichtete Anfallshäufigkeit durch Eltern von an Epilepsie erkrankten Kindern ebenfalls sehr fehlerhaft ist. So wurden in einer Video-EEG-kontrollierten Studie lediglich 38% der Anfälle durch die Eltern korrekt angegeben, wohingegen 50% der Anfälle überhaupt nicht berichtet wurden [10].

### Nicht-EEG-basierte Methoden ermöglichen eine verbesserte objektive Anfallsdokumentation

Zusammengefasst ist die bisher alleinig eingesetzte Anfallsdokumentation durch Patienten selbst oder Angehörige bzw. Betreuer also in hohem Maße unzuverlässig und fehlerhaft. Daher sollte die Entwicklung neuer Methoden zur akkuraten Anfallszählung sowohl aus klinischer als auch pharmazeutisch-wissenschaftlicher Sicht künftig besonders vorangetrieben werden [11]. Erfolgreich eingesetzte Methoden stehen besonderen Herausforderungen gegenüber. So sollte die Methode u. a. verschiedene Anfallstypen korrekt identifizieren können und das entsprechende Instrument im alltäglichen Leben praktikabel und wenig hindernd anwendbar sein. Mobile EEG-Messungen sind zwar prinzipiell möglich, aber u. a. aufgrund des geringen Tragekomforts und ästhetischer Aspekte weniger Erfolg versprechend. Für den Alltag besonders geeignet scheinen aus unserer Sicht hingegen kleine und leichte Geräte mit entsprechenden Sensoren, die beispielsweise mit Armbändern am Handgelenk angebracht werden. Die Überlegenheit solcher Armbänder im Vergleich zu anderen Sensoren (wie beispielsweise auf dem Brustkorb oder am Oberarm angebrachte EMG-Elektroden, ins Ohr eingebrachte Pulsoxymeter oder intrakranielle oder subkutane EEG-Elektroden) ist bisher jedoch nicht nachgewiesen.

Epileptische Anfälle können mit einer Vielzahl verschiedener Symptome einhergehen, die von motorischen Phänomenen bis zu Veränderungen autonomer Funktionen reichen. So führen epileptische Anfälle häufig zu einer Zunahme der sympathischen Aktivität, die sich in einem Anstieg der Herzfrequenz und einer Zunahme der elektrischen Hautleitfähigkeit äußert [12]. Zur Detektion motorischer Phänomene werden Akzelerometer (am Handgelenk oder am Körperstamm angebrachte Instrumente, die Änderungen der Geschwindigkeit bzw. Beschleunigungen messen) und Elektromyografie-Elektroden (beispielsweise auf dem Brustkorb angebracht, messen die elektrische Muskelaktivität) eingesetzt [13, 14]. Durch Einsatz der Akzelerometrie oder der Elektromyografie lassen sich generalisierte tonisch-klonische Anfälle anhand ihrer motorischen Elemente meist gut als epileptische Anfälle identifizieren und von Alltagsbewegungen unterscheiden [13, 14]. Die Sensitivität (entspricht dem Anteil der detektierten epileptischen Anfälle in Relation zu allen im Beobachtungszeitraum aufgetretenen epileptischen Anfällen) für die Detektion klonischer, tonischer, hypermotorischer bzw. generali-

sierter tonisch-klonischer Anfälle lag in den verschiedenen Studien zwischen 80–90% [15–18]. Um abzuschätzen, wie akkurat eine Methode epileptische Anfälle erfasst, werden auch Informationen zu den nicht epileptischen Ereignissen benötigt, die fälschlicherweise als epileptische Anfälle klassifiziert werden. So wurde der positive prädiktive Wert, also der Anteil der korrekterweise detektierten epileptischen Anfälle in Relation zu allen als epileptische Anfälle klassifizierten Ereignisse, in besagten Studien lediglich mit 35–58% beziffert, in einer Studie wurde auch die Rate von 0,2 falsch positiven Ereignissen pro Tag angegeben [16–18]. Bei symptomärmeren Anfällen (z. B. Auren oder diskreten automotorischen Anfällen) kann die Messung autonomer Phänomene zur korrekten Erfassung epileptischer Anfälle beitragen. So steigt die Herzfrequenz bei 80–90% fokaler Anfälle temporalen und extratemporalen Ursprungs signifikant um 50–60% an [19]. In einer kleineren Studie bei Patienten mit tonischen oder myoklonischen Anfällen ergab sich eine Sensitivität von über 90% und ein positiver prädiktiver Wert von 50% mit der Messung des Herzfrequenzanstiegs zur Anfallsdetektion [20]. Die elektrische Hautleitfähigkeit steigt ebenfalls signifikant mit fokalen und generalisierten tonisch-klonischen Anfällen an [21]. Autonome Veränderungen sind naturgemäß nicht anfallspezifisch, so gehen nächtliche „Arousal“ oder andere Alltagsaktivitäten ebenfalls mit kurzen Änderungen der sympathischen Aktivität einher [22].

Die bisherigen Studien zeigen zusammengefasst trotz recht guter Sensitivität noch keine ausreichende Spezifität zum korrekten Erkennen nicht epileptischer Ereignisse, um diese Methoden sinnvoll zur automatisierten Anfallszählung einzusetzen. Zudem wurden vorwiegend Anfälle mit dominierenden motorischen Phänomenen untersucht. Angesichts der Vielfältigkeit der Anfallssymptome scheint die multimodale synchrone Messung und Analyse verschiedener Körpersignale (z. B. gleichzeitige Messung von Herzfrequenz, Hautwiderstand und Beschleunigung von Extremitätenbewegungen) am vielversprechendsten zu sein, um eine hohe Sensitivität und Spezifität bei der Anfallsdetektion zu erzielen.

### Schlussfolgerungen

Insgesamt zeigen alle bisher durchgeführten Untersuchungen, dass die Aufzeichnung epileptischer Anfälle durch den Patienten selbst unsystematisch unzuverlässig ist und für die Bewertung von Interventionen neue methodische Ansätze gewählt werden müssen. Aus klinischen-praktischen Gründen wird oft vereinfachend davon ausgegangen, dass die (wengleich auch ungenaue) Anfallsdokumentation mit der tatsächlichen Anfallshäufigkeit eines individuellen Patienten korreliert. Diese Annahme wird durch die bisher spärliche Literatur und angesichts der heterogenen, oben diskutierten Ursachen der inkorrekten Anfallsdokumentation jedoch nicht mit ausreichend hoher Sicherheit gestützt. Angesichts der methodischen Unsicherheit ist notgedrungen die subjektive Einschätzung der Patienten im konventionellen Anfallskalender für weitere therapeutische Entscheidungen wie bisher ausschlaggebend.

Eine alltagstaugliche und Erfolg versprechende Methode zur akkuraten Anfallszählung könnte die multimodale Analyse verschiedener Biosignale mittels eines am Handgelenk angebrachten Armbands sein. Die Entwicklung solcher Geräte und Algorithmen ist Gegenstand derzeitiger Forschung und wird künftig möglicherweise die Anfallsdokumentation verbessern und somit die Behandlung von Menschen mit Epilepsie und die Arzneimittelentwicklung maßgeblich beeinflussen.

## Ist die Gabe von Placebo bei der klinischen Entwicklung neuer Antiepileptika sinnvoll und unbedenklich?



### Dieter Schmidt

Als Reaktion auf die Thalidomid-Katastrophe, bei der Ende der 1950er-Jahre Tausende von Neugeborenen mit Missbildungen der Gliedmaßen auf die Welt kamen, nachdem ihre Mütter während der Schwangerschaft das angeblich harmlose Schlafmittel Thalidomid eingenommen hatten, wurden in den USA und in Europa in den 1960er-Jahren die gesetzlichen Bestimmungen zur Arzneimittelprüfung präzisiert [23]. Seither wird randomisiert Placebo zur internen Validierung der Studie und als Kontrollsubstanz zur Erfassung der Wirksamkeit und der Unbedenklichkeit des Testpräparats eingesetzt. Die ersten placebokontrollierten Studien mit den damals neuen Antiepileptika Valproinsäure und Carbamazepin wurden in den 1970er-Jahren in Europa und den USA durchgeführt [23–26]. Seither ist bekannt, dass die zusätzliche Gabe von Placebo bei Patienten mit Epilepsie sowohl positive als auch negative Wirkungen im Vergleich zur Vorbehandlung hat, die als Placebo- bzw. als Nocebowirkung bezeichnet werden [27]. Obwohl Placebos seit 50 Jahren bei der klinischen Entwicklung neuer Medikamente gegen Epilepsie aufgrund behördlicher Empfehlungen eingesetzt werden, sind erst in letzter Zeit zunehmend schwerwiegende Zweifel am Einsatz von Placebo geäußert worden [28–30]. In dieser kritischen Übersicht über den Einsatz von Placebo bei der klinischen Entwicklung neuer Antiepileptika zur Behandlung von Epilepsien werden daher folgende Fragen kurz erörtert.

1. Beeinflussen äußere Faktoren die Wirksamkeit von Placebo in Antiepileptikastudien?
2. Ist der Einsatz von Placebo zur Bestimmung der Wirksamkeit von Antiepileptika nützlich oder schädlich?
3. Sprechen Noceboeffekte bei Epilepsie gegen den unbedenklichen Einsatz von Placebo?
4. Sollte Placebo in Antiepileptikastudien vermieden oder abgeschafft werden?

### Beeinflussen äußere Faktoren die Wirksamkeit von Placebo in Antiepileptikastudien?

In der klinischen Entwicklung neuer Antiepileptika wird standardgemäß in doppelblinden, randomisierten Phase-2- und -3-Studien die anfallshemmende Wirksamkeit des neuen Medikaments mit der von Placebo verglichen (**Glossar**).

Das Zusatzmedikament wird traditionell als wirksam erachtet, wenn die anfallshemmende Wirkung größer ist als unter Placebo [23]. In einer Metaanalyse an 11 106 Patienten mit refraktärer Epilepsie führte beispielsweise die Zusatztherapie mit neuen Antiepileptika bei 6% zu Anfallsfreiheit und bei 21% zu einer mindestens 50%igen Anfallsreduktion, wenn man die Wirkung von Placebo abzieht [31]. Betrachtet man isoliert nur die Placebowirkung, kam es beispielsweise in einer Metaanalyse von 3 placebokontrollierten Studien eines neuen Antiepileptikums bei 23% zu einer mindestens 50%igen Anfallsreduktion im Vergleich zur Vorbehandlung und bei den übrigen 77% war Placebo weniger wirksam [31]. Bislang galt Placebo als eine von Patienteneigenschaften und Studienort unabhängige und von Zulassungsbehörden akzeptierte Kontrollinstanz zur Bestimmung der Wirksamkeit von zusätzlich gegebenen Antiepileptika in doppelblinden randomisierten Studien [23]. Diese Annahme ist nach mehreren Studien nicht mehr als zutreffend anzusehen. Wenn äußere Faktoren den Unterschied zwischen der anfallshemmenden Wirkung von Placebo und dem Testmedikament beeinflussen, kann

### Glossar

**Wirkung:** Die European Medicines Agency (EMA) und die Food and Drug Administration der USA (FDA) akzeptieren beide als Wirksamkeitsnachweis eine Überlegenheit in der Anfallsfrequenz in randomisierten kontrollierten Studiendesigns zugunsten des getesteten Antiepileptikums gegenüber einer Kontrolltherapie von Placebo (bei Zusatztherapie) oder einem Standardantiepileptikum bei Monotherapie vorher unbehandelter Patienten. Zudem akzeptiert die EMA einen Wirksamkeitsnachweis bei Nichtunterlegenheit des neuen Antiepileptikums bei initialer Monotherapie, während die FDA auch hier auf einem Überlegenheitsnachweis besteht. Die FDA akzeptiert bei der Konversion zur Monotherapie refraktärer Anfälle prinzipiell auch einen Überlegenheitsnachweis gegenüber einer niedrig dosierten Monotherapie (wird auch als Pseudoplacebo bezeichnet, weil ähnliche ethische Probleme wie bei Placebo auftreten) oder neuerdings gegenüber einer sogenannten historischen Kontrollgruppe (Literatur siehe [23]).

**Nutzen:** Gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen im Rahmen des AMNOG wie folgt definiert: „Der Nutzen eines Arzneimittels ... ist der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“ Diese Definition ist kongruent zu anderen Nutzendefinitionen im Kontext des SGB V, bei denen die übergeordneten Bereiche „Mortalität, Morbidität (einschließlich Nebenwirkungen) und gesundheitsbezogene Lebensqualität“ als Nutzendimensionen beschrieben werden.

**Zusatznutzen:** Ein Zusatznutzen liegt dann vor, wenn der Nutzen (nach obiger Definition) eines Arzneimittels (oder einer nicht medikamentösen medizinischen Intervention) größer ist als der eines anderen Arzneimittels (bzw. einer anderen medizinischen Intervention). Im Kontext der frühen Nutzenbewertung ist dabei der Vergleichsmaßstab die „zweckmäßige Vergleichstherapie“. Diese muss nach bestimmten Kriterien festgelegt werden. Die zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine „individuell optimierte“ Therapie sein. Die bloße Tatsache, dass ein neues Arzneimittel zur Verfügung steht, ist unabhängig davon, ob es sich um einen neuen Wirkmechanismus handelt oder nicht, kein Zusatznutzen im Sinne des SGB V.

eine Bestimmung der Wirksamkeit des Testmedikaments durch selektive Zu- oder Abnahme der Placebowirkung im Vergleich zum Testmedikament verfälscht werden. Die Wahrscheinlichkeit einer 50%igen Anfallsreduktion unter Placebo (nicht aber unter neuen Antiepileptika) [32] nimmt in den letzten Jahren stetig zu [33], wenngleich das nicht endgültig geklärt ist [34, 35]. Da in den letzten Jahren vermehrt Zentren aus Südamerika und Osteuropa an Studien teilnehmen, die aus ungeklärten Gründen höhere Placebowirkungen aufweisen als westeuropäische Zentren trotz regional ähnlicher Wirksamkeit der neuen Medikamente [35], könnte dies eine mögliche Erklärung für den Anstieg darstellen. Der Anstieg der Placebowirkung hatte zudem einen wesentlichen Nachteil für die Durchführung placebokontrollierter Zulassungsstudien von Antiepileptika. Die Zahl der Studienpatienten (und der Studienzentren) musste erhöht werden, um bei verringertem Therapieeffekt statistisch signifikante Unterschiede

zum Testmedikament zu erreichen. Ob, wie in anderen Therapiebereichen, spezielle sequenzielle Studiendesigns diesem Mangel auch in Antiepileptikastudien abhelfen können, ist bisher nicht untersucht (siehe nachfolgender Beitrag).

Die Wirkung von Placebo ist bekanntermaßen zudem im Kindesalter unter 6 Jahren höher als bei älteren Kindern und Jugendlichen [30, 33]. Hingegen sinkt die Wahrscheinlichkeit der Wirksamkeit von Placebo, wenn der Patient im Laufe seines Lebens mit mindestens 7 Antiepileptika oder epilepsiechirurgisch vorbehandelt ist [35]. Die Placebowirkung nimmt ebenfalls ab, falls mehr als 10 Anfälle pro 28 Tage vor Eintritt in die Studie aufgetreten sind [29]. Obgleich diese vorläufigen Daten durch weitere Studien noch bestätigt werden müssen, stellen sie die Unabhängigkeit der Placebokontrolle von Patienteneigenschaften infrage. Wenn diese, bisher unberücksichtigt gebliebenen, Einflussfaktoren im Studiendesign nicht erfasst und kontrolliert werden, ist der Wert der Placebokontrolle zur Ermittlung der Wirksamkeit eines neuen Medikaments stark beeinträchtigt. Dies ist nicht nur eine theoretische Befürchtung, denn es sind bereits mehrere neue Antiepileptika u. a. aufgrund unerklärt hoher Placebowirkung als unwirksam oder nicht ausreichend wirksam angesehen worden, sodass deren Entwicklung gestoppt worden ist [30].

### Ist Placebo zur Bestimmung der Wirksamkeit von Antiepileptika nützlich oder schädlich?

Abgesehen von der Beeinflussung der Wirksamkeit von Placebo durch äußere Bedingungen hat der Einsatz von Placebo weitere entscheidende Nachteile. Placebo ist kein zugelassenes und wirksames Medikament zur Behandlung von Epilepsien. Placebo hat sich noch nie wirksamer als ein Standardmedikament erwiesen und wurde noch nie mit dem natürlichen Krankheitsverlauf der Epilepsie ohne medikamentöse Behandlung verglichen. Daher ist die Gabe von Placebo bei unbehandelten Patienten ethisch unvertretbar. Die Gabe von Placebo blockiert bei behandelten Patienten mit schwerer chronischer Epilepsie während der mehrmonatigen Studie, die Umstellung auf andere zugelassene und nachgewiesen wirksame Medikamente. Es gibt unzweifelhafte Belege, dass eine Umstellung auf andere Antiepileptika bei vormals schlecht behandelbaren oder gar pharmakoresistenten Epilepsien zu einer deutlichen Anfallsabnahme und sogar langjähriger Anfallsfreiheit führen kann [36]. Wegen der erhöhten anfallsbedingten Mortalität von schwer behandelbaren Epilepsien ist der Einsatz von Placebo mit Vorenthalten einer möglicherweise wirksameren Therapie für die Dauer der mehrmonatigen Placebogabe nach dem Standard des Helsinki-Abkommens bei erfolglos behandelten Patienten ethisch zumindest zweifelhaft [37].

Ein weiterer Nachteil von Placebo aus industrieller Sicht ist, dass eine höhere Wirksamkeit gegenüber Placebo zwar eine Wirkung als Therapieoption belegt, die zur Zulassung reicht, aber nicht zur Beurteilung des Zusatznutzens gegenüber dem, was bereits zur Behandlung zur Verfügung steht. Da sich die Preisbildung nach dem Zusatznutzen richtet, ist der Nachweis einer besseren Wirksamkeit als unter Placebo kommerziell nicht mehr interessant, zumindest in Ländern, die einen Zusatznutzen fordern als Grundlage für einen höheren Preis als für die standardgemäße Vergleichsbehandlung. Ärzte und Patienten sowie Kostenträger wollen in allen Ländern verständlicherweise wissen, ob das neue Medikament im direkten Vergleich mehr oder weniger oder ähnlich nützlich ist wie vorhandene Standardmedikamente. Daher ist der Vergleich mit Placebo allenfalls zu Beginn der klinischen Entwicklung in früher Phase 2 zur groben Orientierung vertretbar, danach ist der direkte Vergleich mit einer standardge-

mäßen Behandlung ungleich aussagekräftiger, wenn auch nicht so einfach wie mit Placebo [23, 38]. Schädlich wird der Vergleich mit Placebo dann, wenn wirksame Medikamente nicht weiterentwickelt werden, weil der Wirksamkeitsnachweis wegen unerklärt hoher Placebowirkung scheitert. Genauso schädlich wäre es, wenn ein wenig oder nicht wirksames neues Medikament fälschlicherweise als wirksam angesehen wird, weil es bei Patienten mit ungewöhnlich niedriger Placebowirksamkeit geprüft wurde.

### Sprechen Noceboeffekte bei Epilepsie gegen den unbedenklichen Einsatz von Placebo?

Bis vor Kurzem wurden jegliche unerwünschte Wirkungen unter Placebo, die üblicherweise als Noceboeffekte bezeichnet werden und die seit Langem bekannt sind, als vertretbar oder als unbedenklich angesehen, weil sie in der Regel weniger häufig auftraten als die unerwünschten Wirkungen des neuen Medikaments und weil sie meist nicht schwerwiegend oder nicht sehr störend waren [39]. Meist handelt es sich um Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwindel und Schläfrigkeit, die bei 6–14% der Patienten unter Placebo auftreten und allenfalls bei bis zu 5% zum Therapieabbruch führen [39]. Diese Einschätzung änderte sich, als im Jahre 2011 berichtet wurde, dass die Mortalität in doppelblinden randomisierten Zusatzstudien infolge plötzlichen unerwarteten Todesfällen (SUDEP=Sudden unexpected death in epilepsy) unter neuen Antiepileptika 7-mal niedriger waren als unter Placebo [40]. Daher gehen Patienten unter Placebo ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko ein. Dieser Befund wurde in einer ergänzenden Studie durch die FDA bestätigt, die im Dezember 2014 auf dem jährlichen Kongress der American Epilepsy Society vorgestellt wurde (Symposium „FDA Town Hall Update: SUDEP and Clinical Trials“, persönliche Mitteilung von R. Surges). Daher bestehen erhebliche Zweifel, ob die Gabe von Placebo als unbedenklich einzustufen und uneingeschränkt vertretbar ist, zumal es keine über die Anfallskontrolle hinausgehende Prävention des SUDEP gibt (eine früh einsetzende kardiopulmonale Reanimation kann wahrscheinlich ebenfalls das SUDEP-Risiko bei anfallsassoziiertem Herz-Kreislauf-Stillstand senken) [41, 42]. Eine standardgemäße Aufklärung des Patienten über diesen Sachverhalt muss erfolgen.

### Schlussfolgerungen: Sollte Placebo in Antiepileptikastudien vermieden oder abgeschafft werden?

Obwohl die Gabe von Placebo verteidigt werden kann zur Etablierung einer internen Validität von Antiepileptikastudien [35], sind in letzter Zeit zunehmend berechtigte Zweifel aufgekommen, ob die Gabe von Placebo unverändert weiter vertretbar ist. Daher hat das Interesse an placebofreien komparativen Studiendesigns mit zugelassener Standardtherapie oder zumindest an möglichst eingeschränktem Einsatz von Placebo zugenommen [23]. Neue Studiendesigns, die als primäre Zielparameter die Zeit bis zum n-ten Anfall oder bis zum Therapieversagen verwenden, können möglicherweise eine längere Placeboexposition vermeiden und eine raschere Erfassung der Wirksamkeit erlauben [23, 35]. Die Zeit von Placebo als ein wirksames und unbedenkliches Kontrollmedikament in der klinischen Entwicklung von neuen Antiepileptika neigt sich ihrem Ende zu.

**Tab. 1** Studientypen, -designs und primäre Zielparameter zum Nachweis der Wirksamkeit und Verträglichkeit von AED nach EMA „Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders“ (2010) [52].

| Studientyp                                       | Patientengruppe   | Studiendesign und Fragestellung  | primärer Zielparameter  | Anmerkung  |
|--|---|--|---|--|
| Add-on-Studie                                    | Erwachsene (und Kinder) mit Anfällen trotz geeigneter AED-Therapie    | – Parallel-Gruppen-Studiendesign<br>– randomisiert, doppelblind, placebo-kontrolliert<br>– Nachweis der Überlegenheit (superiority) des neuen AED gegenüber Placebo                              | – Responderrate: > 50% Anfallsreduktion <sup>1</sup><br>– bei Kindern auch andere Zielparameter, z. B. anfallsfreie Tage (sofern begründet) | FDA: Fordert mediane prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit als primären Zielparameter.   |
| Monotherapie-studien bei Ersteinstellung         | neudiagnostizierte Patienten (bisher ohne AED)                        | – Parallel-Gruppen-Studiendesign<br>– randomisiert, doppel-blind, kontrolliert<br>Nachweis der Nichtunterlegenheit (non-inferiority) gegenüber „Standard-AED“ (Kontrolle) bei optimaler Dosis    | – Anteil von Patienten, die > 6 Monate anfallsfrei bleiben  | FDA: Akzeptiert keine Nichtunterlegenheit bei Monotherapiestudien, fordert eine Überlegenheit gegenüber Kontrolle („Pseudo-Placebo“ <sup>2</sup> oder AED); akzeptiert aber auch Vergleich mit historischer (Pseudo-)Placebo-Gruppe [6, 7] |
| Monotherapie-studien bei Konversion <sup>3</sup> | Patienten mit AED, die auf eine Monotherapie umgestellt werden sollen | – Parallel-Gruppen-Studiendesign<br>– randomisiert, kontrolliert<br>Definition der Kontrolle nicht weiter spezifiziert. Nachweis der Nichtunterlegenheit (non-inferiority) gegenüber „Kontrolle“ | – Anteil von Patienten, die > 6 Monate anfallsfrei bleiben<br>– auch akzeptabel: Retention time   |  |

<sup>1</sup> Alternative Zielparameter: „In cases of very frequent seizures, (e.g. absences) or seizures difficult to quantify clinically it is recommended to develop more precise tools of quantification of the seizure frequency such as quantitative EEG recordings or telemetry by video/EEG.“

<sup>2</sup> Mit „Pseudo-Placebo“ ist ein niedrig (suboptimal) dosiertes Vergleichs-AED gemeint.

<sup>3</sup> „Such data cannot support a monotherapy indication as patients in conversion to monotherapy studies are not representative for patients receiving monotherapy i.e. newly or diagnosed patients who mostly have more responsive forms of epilepsy.“

## Nachweis des therapeutischen Nutzens von Antiepileptika in Zulassungsstudien und vergleichenden Studien

### Theodor W. May

Die Durchführung klinischer Studien zur Zulassung neuer AED ist in den letzten Jahrzehnten schwieriger geworden. Es gibt Hinweise darauf, dass die Bereitschaft von Patienten zur Teilnahme an placebokontrollierten Studien – zumindest in vielen industrialisierten Ländern (EU, Nordamerika etc.) – sinkt. Gleichzeitig werden mehr und bessere praxisrelevante, vergleichende Studien gefordert, die etwas über die Wirksamkeit eines neuen AEDs im Vergleich zu zugelassenen (Standard-)AED aussagen [35, 44]. Als „Standard-AED“ oder AED der 1. Wahl sollen als von nationalen oder internationalen Fachgesellschaften empfohlene AED bezeichnet werden (vgl. z. B. Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie [DGfE] zur medikamentösen Behandlung fokaler Epilepsien im Erwachsenenalter vom 25.05.2013 und Leitlinien „Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie [DGN] von 2012) [45, 46]). In Deutschland hat insbesondere das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarkts (AMNOG) [47] die kontrovers diskutierte Frage aufgeworfen, wie der „Zusatznutzen“ von neuen AED in geeigneter Weise nachzuweisen sei, vgl. hierzu zum Beispiel die Stellungnahmen der DGfE und DGN [48] und der Epilepsie-Patientenvereinigung [49].

### Nachweis der Wirksamkeit von Antiepileptika in Zulassungsstudien

Gesetzliche Grundlage für die Zulassung von Medikamenten in Deutschland ist das Arzneimittelgesetz (AMG) [50], wobei bei der Durchführung klinischer Studien weitere Verordnungen, insbesondere zur Guten Klinischen Praxis [51], und europäische und internationale Richtlinien zu beachten sind. Neben einer nationalen ist auch eine Zulassung für mehrere EU-Länder gleichzeitig bzw. eine zentrale Zulassung für den gesamten Europäischen Wirtschaftsraum möglich. In diesem Fall übernimmt die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) die organisatorische Durchführung des Zulassungsverfahrens.

Für den Nachweis der Wirksamkeit (zur Definition siehe **Glossar**) von AED in der EU ist insbesondere die EMA „Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders“ (CHMP/EWP/566/98 Rev.2/Corr; 22 July 2010) [52] zu beachten, wobei einerseits zwischen Add-on- und Monotherapiestudien und andererseits zwischen Studien bei Erwachsenen und Kindern differenziert wird (☛ **Tab. 1**). Die Zulassung von neuen AED bei Kindern wurde durch die EU-Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 neu geregelt bzw. vereinfacht [53]. Üblicherweise werden zunächst Zulassungsstudien in einem placebokontrollierten, doppelblinden Studiendesign bei erwachsenen Patienten durchgeführt, die trotz einer adäquaten Dosierung geeigneter AED noch Anfälle bekommen und die zusätzlich (add-on) das neue AED erhalten. Falls der Nachweis der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit erbracht wird, erfolgt die Zulassung des neuen AEDs zunächst als Add-on-Therapie. Für die Zulassung als Monotherapie sind weitere Studien notwendig, primär bei neudiagnostizierten bzw. bisher unbehandelten Patienten. Inwieweit solche Monotherapiestudien tatsächlich notwendig sind, ist nicht unumstritten [35]. Weitere Kritikpunkte an AED-Zulassungsstudien betreffen folgende Aspekte:

- ▶ Relevanz und Zuverlässigkeit des primären Zielparameters: „Anfallsreduktion > 50% gegenüber Baseline“ ist ein (mehr oder minder) willkürliches Maß für Response; Dichotomisierung führt zu Verlust an Information [54–56]. Patientenangaben zu Anfallshäufigkeiten sind nur bedingt zuverlässig bzw. auswertbar (s. oben)
- ▶ ethische Bedenken gegen Placebo-Kontrolle (s. vorangehender Beitrag),
- ▶ Monotherapiestudien bei neu diagnostizierter Epilepsie: Unklare klinische Relevanz von Nichtunterlegenheitsstudien und z. T. arbiträre Definition des Kriteriums für Nichtunterlegenheit bzw. Äquivalenz (z. B. nach ILAE-Guidelines: bis zu 20% relative Differenz gegenüber adäquatem Komparator) [35, 44]
- ▶ eingeschränkte Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Zulassungsstudien auf die klinische Praxis [44].

## Nachweis des therapeutischen Nutzens von Antiepileptika in vergleichenden Studien Head-to-Head-Studien

Für die klinische Praxis sind die Ergebnisse direkt vergleichender Studien („Head-to-Head-Studien“), in denen AED miteinander bzw. gegen ein Standard-AED getestet werden, aussagekräftiger als ein Vergleich mit Placebo. Inzwischen gibt es einige randomisierte Head-to-Head-Studien. Zum Beispiel wurden in den SANAD-Studien bei Patienten mit fokalen Epilepsien das Carbamazepin (als Mittel der ersten Wahl) mit Gabapentin, Lamotrigin, Oxcarbazepin und Topiramamat und bei Patienten mit generalisierter Epilepsien die Valproinsäure (als Mittel der ersten Wahl) mit Lamotrigin und Topiramamat verglichen [58, 59]. Primäre Zielparame-ter waren hier die Zeit bis zum Versagen der Therapie („treatment failure“) und die Zeit bis zum Erreichen einer 1-Jahres-Remission. In manchen Head-to-Head-Studien (z. B. [38]) wird zusätzlich ein Vergleich mit Placebo durchgeführt, um sicherzustellen, dass auch eine Überlegenheit gegenüber Placebo besteht.

Solche Head-to-Head-Studien geben Hinweise darauf, welches AED für eine (initiale) Monotherapie bei fokalen oder generalisierter Epilepsien zu präferieren ist. Mit der initialen Monotherapie werden jedoch nur ca. 50% der Epilepsiepatienten anfallsfrei [60]. Inwieweit z. B. Nonresponder eines (nach Leitlinien empfohlenen) Standard-AED von einem anderen oder neuen AED als zweite Monotherapie profitieren (und umgekehrt), kann mit solchen Head-to-Head-Studiendesigns nicht beantwortet werden.

Beim Head-to-Head-Vergleich des therapeutischen Nutzens von AED als Add-on-Therapie ist zusätzlich zu beachten, dass einerseits pharmakokinetische oder -dynamische Interaktionen die Ergebnisse verzerren können und andererseits Patienten auszuschließen sind, die bereits eines der Vergleichs-AED (einschließlich des Standard-AED) als aktuelle Begleitmedikation erhalten oder zu einem früheren Zeitpunkt erhalten haben. Unklar ist dabei, inwieweit diese Patientenselektion die Ergebnisse ebenfalls verfälschen kann. Und auch hier bleibt die Frage offen, inwieweit Nonresponder eines Standard-AED von einem anderen oder neuen AED in einer Add-on-Therapie profitieren würden.

## Head-to-Head-Studien mit sequenziellem Studiendesign („partial cross-over“)

Ursprünglich wurden sequenzielle Studiendesigns (Sequential Parallel Comparison Design) für placebokontrollierte Studien mit Antidepressiva bzw. Psychopharmaka entwickelt [61–63]. Diesen Designs ist ein 2-stufiges Verfahren gemeinsam: Auf der ersten Stufe wird das Verum mit dem Placebo in einem randomisierten, doppelblinden Design verglichen. Auf der zweiten Stufe werden die Placebo-Responder ausgeschlossen und die verbliebenen Placebo-Non-Responder erneut dem Verum- oder Placebo-Arm (randomisiert) zugeordnet. Solche Studiendesigns können die Anzahl der benötigten Patienten reduzieren und sind bereits in Psychopharmakastudien eingesetzt worden, aber noch nicht in AED-Studien. Solche sequenziellen Designs sind auch auf Studien mit einem aktiven Komparator übertragbar [57, 62] (Abb. 1).

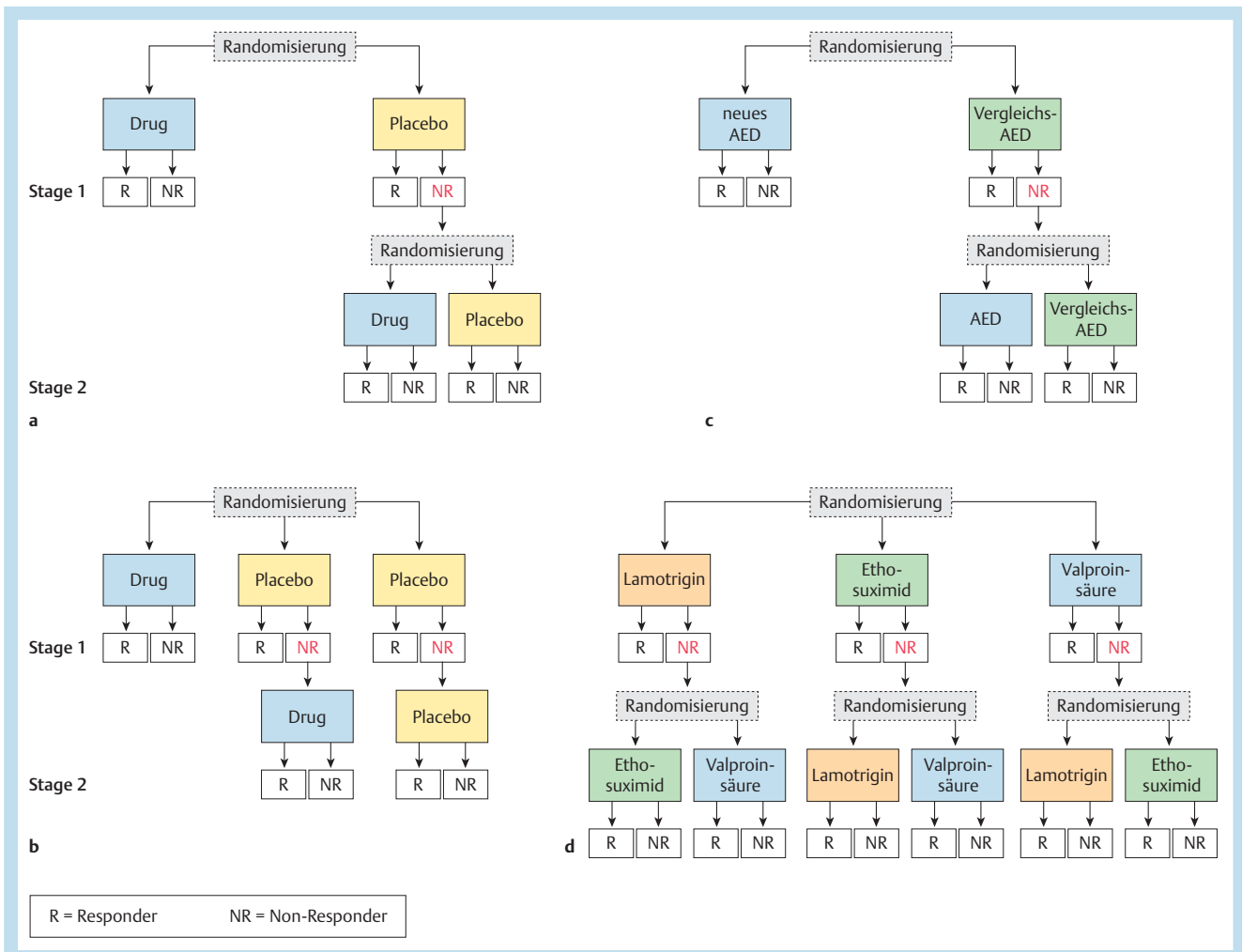
Wünschenswert wären vergleichende Studien, bei denen nach der Head-to-Head-Phase in einem zweiten Schritt die Nonresponder eines AED mit dem Vergleichs-AED behandelt werden. Dieses Design ist nicht mit einem Cross-over-Design zu verwechseln, in dem alle Patienten (unabhängig von der Response) die jeweils andere Therapieoption erhalten.

Beispielhaft ist in diesem Zusammenhang die Studie von Glauser et al. [57], in der mit einem sequenziellen Design (dort als „partial crossover“ bezeichnet) bei Kindern mit Absence-Epilepsie die Wirksamkeit von Ethosuximid (ESM), Valproinsäure (VPA) und Lamotrigin (LTG) als initiale Monotherapie verglichen wurde (Abb. 1). Auf der ersten Stufe (doppelblind, randomisiert) erhielten die Kinder eines der 3 AED. Falls mit dem entsprechenden AED, z. B. LTG, kein Behandlungserfolg erzielt werden konnte, wurden auf der zweiten Stufe (open label, randomisiert) die Kinder mit einem der beiden anderen AED, z. B. ESM oder VPA, behandelt. Der potenzielle Vorteil dieses Designs ist, dass nicht nur die Wirksamkeit eines AED als initiale Monotherapie, sondern bei dessen Versagen, wenngleich auf einer niedrigeren Evidenzstufe nach den Kriterien der Internationalen Liga gegen Epilepsie (da unverblindet), auch die Wirksamkeit eines alternativen AED als zweite Monotherapie untersucht wird. Veröffentlicht wurden bisher die Ergebnisse aus der ersten Phase/Stufe.

## Vergleichende Studien mit „Best Medical Therapy“ (BMT) als Komparator

Insbesondere in Studien zu epilepsiechirurgischen Interventionen, z. B. Temporallappenresektionen [64–66] und auch in einer aktuellen VNS-Studie [40], wird nicht ein bestimmtes AED, sondern die nach klinischen Aspekten beste AED-Therapie, die auch eine Kombination oder sequenzielle Verwendung verschiedener AED beinhaltet, als Komparator verwendet. Während bei epilepsiechirurgischen Interventionen eine Verblindung jedoch nicht realisierbar ist, wäre dies bei vergleichenden Studien zu neuen AED möglich und im Hinblick auf die interne Validität sinnvoll. In einem solchen modifizierten placebokontrollierten, verblindeten Studiendesign würde der Therapieerfolg in der Interventionsgruppe mit neuem AED und BMT und in der Kontrollgruppe mit Placebo und BMT verglichen, wobei die Gabe von Placebo vs. neues AED verblindet wäre. Da auch in der Placebogruppe eine Anpassung der antiepileptischen Therapie entsprechend BMT erfolgen kann, könnte das SUDEP-Risiko vermindert sein.

Die Verwendung einer BMT als Kontrollintervention in AED-Studien, stellt nicht nur im Hinblick auf die Auswahl der individuell geeigneten BMT, sondern auch im Hinblick auf die (Fallzahl-)Planung, Verblindung, Durchführung und statistische Auswertung eine Herausforderung dar. Wahrscheinlich werden höhere Fallzahlen benötigt, da eine größere Heterogenität beim Einsatz individuell unterschiedlicher BMT und geringere Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen den Gruppen „neues AED+BMT“ und „Placebo+BMT“ zu erwarten sind. Denn in jeder Gruppe wäre eine Optimierung der (Begleit-)Therapie im Rahmen der BMT zulässig, im Gegensatz zu „typischen“ placebokontrollierten Studien (neues AED vs. Placebo), in denen die Begleitmedikation konstant gehalten werden soll. Bei der praktischen Durchführung ist zu berücksichtigen, dass in jedem Studienarm 2 Interventionen (BMT und neues AED/Placebo) durchgeführt werden, die gleichzeitig oder zeitlich versetzt begonnen werden könnten bzw. sollten. Werden die beiden Interventionen gleichzeitig begonnen, d. h. die Aufdosierungsphase des neuen AED bzw. des Placebos und die Umstellung auf die BMT, die auch mit dem Absetzen eines vorhandenen AED verbunden sein kann, ist dies nicht unproblematisch. Zum Beispiel lässt sich dann das Auftreten von Nebenwirkungen oder auch eine Zunahme der Anfallshäufigkeit nicht einer der beiden Interventionen oder deren Interaktion eindeutig zuordnen. Fraglich ist dann auch, welche Intervention in diesem Fall angepasst oder ggf. beendet werden sollte. Werden die



**Abb. 1** a) Sequenzielles Design: placebokontrollierte Studien. Beispiel: SPCD-Format No. 1; b) sequenzielles Design: placebokontrollierte Studien. Beispiel: SPCD-Format No. 2; c) sequenzielles Design mit Vergleichs-AED. Beispiel: Zusatznutzen eines neuen AED; d) sequenzielles Design mit Vergleichs-AED. Beispiel: Studie mit „partielltem Cross-over“ (zur näheren Erläuterung s. Text).

beiden Interventionen zeitversetzt begonnen, dann kann dadurch die Studiendauer erheblich verlängert werden. Auch bei der statistischen Auswertung besteht Klärungsbedarf, z.B. wie Studienabbrüche angemessen berücksichtigt werden, die sich während der Umstellungsphase auf die BMT ereignen. Der Verzicht auf eine Verblindung, in Analogie zur VNS-Studie von Ryvlin et al. [40], würde die Durchführung einer solchen Studie (neues AED+BMT vs. BMT) wesentlich vereinfachen, hätte aber eine geringere Evidenzstufe (entsprechend ILAE Guidelines) zur Folge.

### Indirekte Vergleiche

Indirekte Vergleiche von Therapieoptionen bezeichnen, vereinfacht gesagt, die statistische Analyse der Effekte zweier oder mehrerer Therapieoptionen anhand von klinischen Studien, in der die jeweiligen Therapieoptionen gegenüber demselben Komparator (Placebo oder Standardtherapie) verglichen wurden. Solche indirekten Vergleiche sind für neue AED (Oxcarbazepin, Lamotrigin, Topiramaten, Gabapentin, Pregabalin, Levetiracetam, Tiagabin, Zonisamid, Eslicarbazepin, Lacosamid) durchgeführt worden [67]. Allerdings waren die Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen den neuen AED relativ klein und keine eindeutigen Schlussfolgerungen hinsichtlich der Überlegenheit eines neuen AED möglich. Die Autoren folgerten, dass diese Unsicherheit

wahrscheinlich die Grenzen von indirekten Vergleichen widerspiegeln würde.

Diese Unsicherheit spiegelt sich auch in der gemeinsamen Stellungnahme des IQWiG, IBS und der GMDS [68] zum Stellenwert indirekter Vergleiche bei der frühen Nutzenbewertung wider: „In der frühen Nutzenbewertung können sich die vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien von den Kontrollarmen der Zulassungsstudien unterscheiden, sodass insbesondere bei neu zugelassenen Interventionen keine direkten Vergleichsstudien vorliegen. Um dennoch Nutzenbewertungen zu ermöglichen, sind in einem solchen Fall adjustierte indirekte Vergleiche unumgänglich. Solange aber eine methodische Aufarbeitung der Frage fehlt, wann und unter welchen Bedingungen indirekte Vergleiche verlässliche Schlussfolgerungen zulassen, werden in der Regel nur Aussagen mit einer geringeren Ergebnissicherheit möglich sein.“

### Schlussfolgerungen

Die üblichen Studiendesigns und empfohlenen Zielparameter in (Zulassungs-)Studien zum Nachweis des therapeutischen Nutzens von neuen Antiepileptika sind kritisch zu hinterfragen. Nicht nur im Zusammenhang mit dem Nachweis des Zusatznutzens (entsprechend AMNOG) sind – bei der Vielzahl bereits zuge-



lassener AED – praxisrelevante Head-to-Head-Studien anzustreben. Allerdings können Head-to-Head-Studien (im Parallelgruppendesign) bezüglich des therapeutischen Zusatznutzens eines neuen AED die für die klinische Praxis wichtige Frage, wie viele der Nonresponder des Referenz-AEDs von dem neuen AED profitieren, nicht beantworten. In diesem Zusammenhang wären Studien mit einem sequenziellen Design wünschenswert, mit denen auch Therapiealgorithmen untersucht werden könnten. Auch bei placebokontrollierten AED-Zulassungsstudien – zumindest bei Phase-II-Studien – wären sequenzielle Studiendesigns zu erwägen.

Um die Akzeptanz zur Teilnahme von Patienten und Ärzten an Studien zu erhöhen, sind „patientenfreundlichere“ Studiendesigns und Zielparameter anzustreben. Time-to-treatment-failure- oder andere Time-to-event/exit-Zielparameter (wie in einigen Head-to-Head-Studien bereits verwendet) sind geeignet, die Studiendauer von Non-Respondern im Placebo- oder Verum-Arm zu verkürzen und somit potenzielle Risiken aus einer unwirksamen Behandlung zu verringern. Mögliche Nachteile solcher Designs sind eine geringere Aussagekraft bei der Beurteilung unerwünschter Ereignisse.

## Wege aus dem Dilemma?

### Christian E. Elger, Dieter Schmidt

Die Verabschiedung des AMNOG (Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmärktes) im Jahr 2011 hat eine völlig andere Situation für den Einsatz neuer Medikamente in Deutschland geschaffen. Für etwa die Hälfte der neuen Medikamente zeigen die vorliegenden Studien keinen Zusatznutzen gegenüber der bisherigen Standardtherapie.

Die Prüfung des „Zusatznutzens“ erfolgt durch den GBA (Gemeinsamer Bundesausschuss) auf Grundlage von Gutachten des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Wird kein Zusatznutzen festgestellt, kann dies für die Preisverhandlungen derart negative Folgen haben, dass der pharmazeutische Unternehmer zugelassene Medikamente aus marktwirtschaftlichen Interessen nur über spezielle Verfahren oder über das europäische Ausland zugänglich macht. Für die Epileptologie trifft dies bisher für 2 Medikamente – Retigabin und Perampanel – zu. Beide repräsentieren neue Wirkmechanismen und müssen daher als echte pharmakologische Innovationen betrachtet werden, wobei dies allein nicht mit einem klinischen Fortschritt gleichzusetzen ist.

Das IQWiG hat die Aufgabe, einen Zusatznutzen für die jeweilige Indikation auf der Basis von Vergleichsdaten zu bewerten, die vom jeweiligen pharmazeutischen Unternehmen geliefert werden. Die Kriterien zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind vom Gesetzgeber festgelegt worden, insbesondere ist die Studienlage entscheidend. Hierzu werden aus den Zulassungsstudien im Vergleich zum vorgeschlagenen Komparator die Daten extrahiert und bewertet. In beiden Fällen entschied der GBA, dass kein Zusatznutzen vorliegt. Die Entscheidung des GBA wurde im Fall von Perampanel in Stellungnahmen der DGfE und der Epilepsie-Patientenvereinigung bedauert [48, 49]. Der Fairness halber ist anzuführen, dass in anderen Publikationen der klinische Zusatznutzen von Perampanel als derzeit nicht belegt angesehen wurde [69].

Im Folgenden wird kurz die z. T. kontroverse Diskussion über die Bestimmung des Zusatznutzens skizziert. Eine Sichtweise lässt sich wie folgt zusammenfassen: Mit Schaffung des AMNOG wur-

den neue Studien notwendig, und es wurde erst im Laufe der beiden geschilderten Bewertungsverfahren von AED klar, dass die konventionellen Zulassungsstudien für die Bewertung eines Zusatznutzens nicht verwendet werden können (aus verständlichen und hier dargelegten Gründen). Die Akzeptanz der Zulassungsstudien durch die entsprechenden Behörden hat vergessen lassen, wie problematisch Therapiestudien bei Epilepsie sind. Ätiologiedifferenzen, Anfallszählung, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Erfolg einer Vorbehandlung, Lebensalter, die Auswahl der Kontrollgruppe sowie deren Behandlung u. v. m. bestimmen Wirksamkeit und Verträglichkeit einer in der Zusatztherapie eingesetzten Medikation. Da die traditionellen Zulassungsstudien nicht konzipiert waren zur Bestimmung des Zusatznutzens, ist es nicht verwunderlich, dass die Daten aus diesen Studien keinen Zusatznutzen zeigten und infolgedessen nicht mehr in Deutschland verfügbar waren. Dies ist bedauerlich, da einige der neuen AEDs aufgrund ihrer Wirkmechanismen als pharmakologische Innovationen anzusehen sind und sich im klinischen Alltag möglicherweise als nützlich erweisen könnten [70]. Was wir dringend in Deutschland benötigen, ist eine pragmatische politische Lösung, bis Studien zur adäquaten Bewertung eines Zusatznutzens etabliert sind und auch einen sinnvollen Studienabschluss gezeigt haben. Dabei sollte der nachgewiesene individuelle Zusatznutzen für Patienten, die insbesondere auf neue AED ansprechen, stärker Berücksichtigung finden. Dazu müssen gemeinsam von Fachvertretern und Politik Kriterien erarbeitet werden.

Gegen diese Sichtweise kann man allerdings anführen: 1. Deutschland ist eines der letzten Länder, das eine frühe Nutzenbewertung eingeführt hat. Auch in anderen Ländern sind für den Nachweis eines Zusatznutzens vorrangig direkt vergleichende Studien gefragt. Die Forderung kommt also nicht völlig überraschend. Dass teilweise placebokontrollierte Studien in anderen Ländern akzeptiert werden, hat auch damit zu tun, dass es dann um die Frage der Erstattung geht (ja oder nein). Die Erstattung wird in Deutschland aber nicht infrage gestellt.

2. Wir befinden uns heute im Jahr 2015. Neue Konzepte hätten inzwischen erarbeitet werden müssen. Die Schuldfrage für dieses Versäumnis ist allerdings nicht ausschließlich aufseiten der pharmazeutischen Industrie zu suchen. Sowohl die wissenschaftliche klinische Forschung als auch die Geldgeber zur Finanzierung geeigneter Zusatznutzenstudien haben nicht „geliefert“.

3. Ob der Hersteller, wie oft gefordert, in der Verantwortung ist, ist strittig. Die traditionelle Aufgabe des Herstellers ist es, ein Medikament zur Zulassung zu bringen. Dies ist sehr kostenintensiv. Er erwartet einen entsprechenden Preis, der sich nur bei einem Zusatznutzen realisieren lässt. Diesen wiederum soll er nachweisen. Dies lässt einen interessensbedingten Bias entstehen (der aber nicht erkennbar höher ist als bei der traditionellen Zulassung). Zudem wird in der Zukunft die Abgrenzung eines neuen Antiepileptikums von der vorhandenen Therapie (also des Zusatznutzens) immer wichtiger im Eigeninteresse des Herstellers [30]. Fordert man, dass der Nachweis des Zusatznutzens eine Aufgabe der forschenden klinischen Medizin sein müsse, entsteht ein neues Problem. Dieser fehlt das Geld für vernünftige Studien. Damit wird deutlich, dass das Problem nach wie vor offen ist.

Die Frage nach befriedigenden Lösungen für „neue“ Medikamente ist schwer zu beantworten. Industrie, Patienten, Ärzte sowie Kostenträger sind an neuen Medikamenten mit einem gesicherten Zusatznutzen sehr interessiert, da etwa jeder 5. neu erkrankte Patient mit derzeitigen Medikamenten nicht anfallsfrei wird

[32]. Die „neue“ Substanz solle dann im Vergleich dazu einen Mehrwert nachweisen. Der einfache Nachweis eines neuen Wirkmechanismus, der Hinweis auf mögliche pharmakokinetische Vorteile oder gar allein die Tatsache, eine neue Substanz zu haben, genügt als Nachweis nicht.

Bevor nun auf Studienmöglichkeiten eingegangen wird, wie der Zusatznutzen nachzuweisen ist, muss die Situation eines neuen Medikaments prinzipiell dargestellt werden. Aufgabe der Industrie ist es, neue und bessere Medikamente zu entwickeln und durch eine Zulassung auch dem Patienten zugänglich zu machen. Bei den hohen Investitionssummen ist das Interesse legitim. Die Substanz auch anschließend zu vermarkten. Ein „Mehrwertnachweis“, wie er in Deutschland jetzt neben der Zulassung zusätzlich gefordert wird, durch den Hersteller selbst unterliegt einem Bias durch seine eindeutige finanzielle Interessenslage. Neue Studien mit beträchtlichem Zeit- und Kostenaufwand sind im Interesse des Patienten, der unter Umständen auf neue, bessere Medikamente angewiesen ist. Im Interesse des Solidarsystems der Gesellschaft sind die Gesundheitskosten auf das „Notwendige und Sinnvolle“ zu beschränken (SGB V Abs.1, §12: *Die Leistungen müssen ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten*, AMNOG). Die Aufgabe, einen Zusatznutzen anhand der Unterlagen des Herstellers nachzuweisen, hat das IQWiG, das für den GBA den „Mehrwert“ auf der Basis einer vorgelegten Datenlage zu prüfen hat. Vorschläge von Studiendesigns zur Erfassung des Zusatznutzens mit direktem Vergleich eines neuen AED mit einem Standard-AED sind oben gemacht worden. Es kommt beispielsweise folgendes Studiendesign in Betracht: Nach dem Versagen des zweiten Antiepileptikums erfolgt eine Randomisierung auf eine vorher festgelegte weitere Therapie, auf der Basis der Leitlinien entschieden („best medical practice“ BMT) und auf die zu bewertende Substanz, deren Zusatznutzen geprüft werden soll. Mögliche primäre Endpunkte sind Lebensqualität, Anfallsreduktion, unerwünschte Nebenwirkungen sowie der Prozentsatz der Patienten, die in der Studie verbleiben.

Der Komparator „best medical treatment“ stellt allerdings im Hinblick auf die Größe der zu erwartender Unterschiede und die sich daraus ergebende Problematik der großen Fallzahlen sowie auf Studiendauer und auch auf die Schwierigkeit, ein individuelles Ansprechen in epileptologischen Gruppenvergleichen herauszuarbeiten eine Herausforderung dar, zumal derzeit eine Ex-ante-Stratifizierung hinsichtlich der verschiedenen Phänotypen nicht möglich bzw. nicht praktikabel zu sein scheint. Allerdings könnte man einwenden, dass für die Zielpopulation in den Zulassungsstudien der neuen Antiepileptika Wirksamkeit nachgewiesen wurde. Wenn das so ist, dann muss sich das auch in einem BMT-Design niederschlagen. Anderenfalls müsste man davon ausgehen, dass ein Großteil der Patienten (die Nonresponder) einen erheblichen Schaden aufgrund erheblich geringeren Ansprechens gegenüber BMT durch den Einsatz des neuen Arzneimittels hätten. So etwas müsste selbstverständlich bei der Gesamtbewertung des neuen Arzneimittels berücksichtigt werden. Ein weiterer Aspekt ist die Schwierigkeit bei der Durchführung von Studien, dass wichtige Medikamente bereits frustriert vom Patienten eingenommen wurden, sodass Studien in dieser Population nicht so einfach umzusetzen sind.

Eine Studie zur Lebensqualität als primärem Parameter wurde beispielsweise für den Vagus-Nerv-Stimulator (VNS) durchgeführt [40]. Die Studie dauerte lange und hatte große Rekrutierungsprobleme. Die Ergebnisse zeigen einen messbaren Unterschied der Lebensqualität zugunsten der Vagus-Nerv-Stimula-

tion. Die Schwierigkeiten der Studie lagen im Wesentlichen auch an den Einschlusskriterien und der grundsätzlichen Alternative (Medikament – Stimulator), die bei obigem Vorschlag nicht vorhanden sind. Weiterhin ist kritisch im Hinblick auf die statistische Auswertung anzumerken, dass in der Studie von Rvylin et al. [40] nicht BMT mit VNS verglichen wurde, sondern BMT mit VNS+BMT und die BMT während der Studie (nach klinischen Gesichtspunkten) in jedem Arm beliebig zum Zweck der individuell optimalen Therapie angepasst werden konnte.

Ein Antiepileptikum ohne nachgewiesenen Zusatznutzen ist für alle Beteiligten unbefriedigend. Für die pharmazeutische Industrie ist es finanziell uninteressant, da Medikamente ohne Zusatznutzen wirtschaftlich weniger ertragreich sind. Für Patienten und Behandler sind neue AED ohne Zusatznutzen weniger interessant. Für den Zugang zu besseren neuen Medikamenten benötigen wir Studienzentren für hochwertige klinische Studien, die beispielsweise in den Universitäten oder anderen Forschungseinrichtungen aufgebaut werden. Die damit verbundene erhebliche Kostenproblematik zu lösen ist Aufgabe eines Bundesgesundheitsministers und der Landesregierungen.

### Interessenkonflikt



D. Schmidt hat in den letzten zwei Jahren Honorare als Sprecher oder Reisekostenunterstützungen von UCB, Novartis, Eisai, Viropharm und Sun Pharma erhalten. R. Surges hat in den letzten fünf Jahren Honorare für Vorträge und als Berater von Cyberonics, Eisai, Novartis und UCB erhalten. T. W. May ist wissenschaftlicher Leiter des Koordinierungszentrums für Studien in der Epileptologie (KSE), das sich an klinischen Studien zu neuen Antiepileptika beteiligt. Diese Studien werden in der Regel von Pharmazeutischen Unternehmen gesponsert, z. B. Eisai, GSK, Johnson & Johnson, Novartis, Pfizer, UCB Pharma u. v. a. Das KSE ist eine Abteilung der als gemeinnützig anerkannten Gesellschaft für Epilepsieforschung e. V. am Epilepsie-Zentrum Bethel, Bielefeld. T. W. May hat in den letzten fünf Jahren Honorare als Sprecher oder Reisekostenunterstützungen von UCB, Eisai und Desitin erhalten. C. E. Elger hat für folgende Firmen bezahlte Vorträge gehalten: Cyberonics, Desitin, Eisai, Metronics, Novartis, UCB. Die Klinik für Epileptologie in Bonn war und ist an zahlreichen Zulassungsstudien beteiligt. Sie wird in erheblichem Umfang von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt.

### Literatur

- 1 Stone AA, Shiffman S, Schwartz JE et al. Patient compliance with paper and electronic diaries. *Control Clin Trials* 2003; 24: 182–199
- 2 Fattouch J, Di Bonaventura C, Lapenta L et al. Epilepsy, unawareness of seizures and driving license: the potential role of 24-hour ambulatory EEG in defining seizure freedom. *Epilepsy Behav* 2012; 25: 32–35
- 3 Kerling F, Mueller S, Pauli E et al. When do patients forget their seizures? An electroclinical study *Epilepsy Behav* 2006; 9: 281–285
- 4 Hoppe C, Poepel A, Elger CE. Epilepsy: accuracy of patient seizure counts. *Arch Neurol* 2007; 64: 1595–1599
- 5 Poochikian-Sarkissian S, Tai P, del Campo M et al. Patient awareness of seizures as documented in the epilepsy monitoring unit. *Can J Neurosci Nurs* 2009; 31: 22–23
- 6 Blum DE, Eskola J, Bortz JJ et al. Patient awareness of seizures. *Neurology* 1996; 47: 260–264
- 7 Tatum WO 4th, Winters L, Gieron M et al. Outpatient seizure identification: results of 502 patients using computer-assisted ambulatory EEG. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18: 14–19
- 8 Cook MJ, O'Brien TJ, Berkovic SF et al. Prediction of seizure likelihood with a long-term, implanted seizure advisory system in patients with drug-resistant epilepsy: a first-in-man study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 563–571

- 9 Elger CE, Mormann F. Seizure prediction and documentation – two important problems. *Lancet Neurol* 2013; 12: 531–532
- 10 Akman CI, Montenegro MA, Jacob S et al. Seizure frequency in children with epilepsy: factors influencing accuracy and parental awareness. *Seizure* 2009; 18: 524–529
- 11 Fisher RS, Blum DE, DiVentura B et al. Seizure diaries for clinical research and practice: limitations and future prospects. *Epilepsy Behav* 2012; 24: 304–310
- 12 Baumgartner C, Lurger S, Leutmezer F. Autonomic symptoms during epileptic seizures. *Epileptic Disord* 2001; 3: 103–116
- 13 Lockman J, Fisher RS, Olson DM. Detection of seizure-like movements using a wrist accelerometer. *Epilepsy Behav* 2011; 20: 638–641
- 14 Conradsen I, Wolf P, Sams T et al. Patterns of muscle activation during generalized tonic and tonic-clonic epileptic seizures. *Epilepsia* 2011; 52: 2125–2132
- 15 Dalton A, Patel S, Chowdhury AR et al. Development of a body sensor network to detect motor patterns of epileptic seizures. *IEEE Trans Biomed Eng* 2012; 59: 3204–3211
- 16 Nijssen TM, Aarts RM, Arends JB et al. Automated detection of tonic seizures using 3-D accelerometry. 4th European Conference of the International Federation for Medical and Biological Engineering IFMBE Proceedings 2008; 22: 188–191
- 17 Beniczky S, Polster T, Kjaer TW et al. Detection of generalized tonic-clonic seizures by a wireless wrist accelerometer: a prospective, multi-center study. *Epilepsia* 2013; 54: e58–61
- 18 Van de Vel A, Cuppens K, Bonroy B et al. Long-term home monitoring of hypermotor seizures by patient-worn accelerometers. *Epilepsy Behav* 2013; 26: 118–125
- 19 Leutmezer F, Schernthaner C, Lurger S et al. Electrocardiographic changes at the onset of epileptic seizures. *Epilepsia* 2003; 44: 348–354
- 20 van Elmt WJ, Nijssen TM, Griep PA et al. A model of heart rate changes to detect seizures in severe epilepsy. *Seizure* 2006; 15: 366–375
- 21 Poh MZ, Loddenkemper T, Reinsberger C et al. Autonomic changes with seizures correlate with postictal EEG suppression. *Neurology* 2012; 78: 1868–1876
- 22 Calandra-Buonaura G, Toschi N, Provini F et al. Physiologic autonomic arousal heralds motor manifestations of seizures in nocturnal frontal lobe epilepsy: implications for pathophysiology. *Sleep Med* 2012; 13: 252–262
- 23 Schmidt D. Antiepileptic Drug Development. Chapter 5 in *Treatment of Epilepsy*. 4th edition London: Wiley and Sons; 2015 (in press)
- 24 Meinardi H. Clinical trials of anti-epileptic drugs. *Psychiatr Neurol Neurochir* 1971; 74: 141–151
- 25 Kutt H, Solomon G, Wasterlain C et al. Carbamazepine in difficult to control epileptic out-patients. *Acta Neurol Scand Suppl* 1975; 60: 27–32
- 26 Richens A, Ahmad S. Controlled trial of sodium valproate in severe epilepsy. *Br Med J* 1975; 4: 255–256
- 27 Zaccara G, Giovannelli F, Cincotta M et al. Adverse events of placebo-treated, drug-resistant, focal epileptic patients in randomized controlled trials: a systematic review. *J Neurol* 2014 [Epub ahead of print]
- 28 French JA, White HS, Klitgaard H et al. Development of new treatment approaches for epilepsy: unmet needs and opportunities. *Epilepsia* 2013; 54 (Suppl. 04): 3–12
- 29 Schmidt D, Beyenburg S, D'Souza J et al. Clinical features associated with placebo response in refractory focal epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013; 27: 393–398
- 30 Löscher W, Klitgaard H, Twyman RE et al. New avenues for anti-epileptic drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov* 2013; 12: 757–776
- 31 Beyenburg S, Stavem K, Schmidt D. Placebo-corrected efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2010; 51: 7–26
- 32 Löscher W, Schmidt D. Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: ways out of the current dilemma. *Epilepsia* 2011; 52: 657–678
- 33 Rheims S, Chucherat M, Arzimanoglou A et al. Greater response to placebo in children than in adults: a systematic review and meta-analysis in drug-resistant partial epilepsy. *PLoS Med* 2008; 5: e166
- 34 Guekht AB, Korczyn AD, Bondareva IB et al. Placebo responses in randomized trials of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2010; 17: 64–69
- 35 Friedman D, French JA. Clinical trials for therapeutic assessment of antiepileptic drugs in the 21st century: obstacles and solutions. *Lancet Neurol* 2012; 11: 827–834
- 36 Sillanpää M, Schmidt D. Is incident drug-resistance of childhood-onset epilepsy reversible? A long-term follow-up study. *Brain* 2012; 135: 2256–2262
- 37 World Medical Association. Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013; 310: 2191–2194
- 38 Baulac M, Leon T, O'Brien TJ et al. A comparison of pregabalin, lamotrigine, and placebo as adjunctive therapy in patients with refractory partial-onset seizures. *Epilepsy Res* 2010; 91: 10–19
- 39 Zaccara G, Giovannelli F, Schmidt D. Placebo and nocebo responses in drug trials of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2015; 43: 128–134
- 40 Ryvlin P, Gilliam FG, Nguyen DK et al. The long-term effect of vagus nerve stimulation on quality of life in patients with pharmacoresistant focal epilepsy: the PuLSE (Open Prospective Randomized Long-term Effectiveness) trial. *Epilepsia* 2014; 55: 893–900. Erratum in: *Epilepsia* 2014; 55: 147641
- 41 Hesdorffer H, Tomson T, Benn E et al. ILAE Commission on Epidemiology (Subcommission on Mortality). Do antiepileptic drugs or generalized tonic-clonic seizure frequency increase SUDEP risk? A combined analysis. *Epilepsia* 2012; 53: 249–252
- 42 Surges R, Elger CE. Mortalität und plötzlicher unerwarteter Tod bei Epilepsie (SUDEP). *Fortschr Neurol Psychiatr* 2014; 82: 414–424
- 43 Rheims S, Perucca E, Ryvlin P. Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: reply to Costa et al. *Epilepsia* 2011; 52: 2139–2141
- 44 Brodie MJ. How clinically useful are regulatory trials with new antiepileptic drugs? *Epileptology* 2013; 1: 21–24
- 45 Deutsche Gesellschaft für Epileptologie. Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) zur medikamentösen Behandlung fokaler Epilepsien im Erwachsenenalter, ergänzend zu den Leitlinien „Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) von 2012 [online]. 25.05.2013: [http://www.dgfe.info/cweb2/cgi-bin\\_noauth/cache/VAL\\_BLOB/5038/5038/1355/Therapieempfehlungen%20Fokale%20Epilepsien%20DGfE%20250513-2.pdf](http://www.dgfe.info/cweb2/cgi-bin_noauth/cache/VAL_BLOB/5038/5038/1355/Therapieempfehlungen%20Fokale%20Epilepsien%20DGfE%20250513-2.pdf) [Zugriff: 05.11.2014]
- 46 Deutsche Gesellschaft für Neurologie DGN. Leitlinien online 2012: LL 01 2012 Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. <http://www.dgn.org/leitlinien-online-2012/inhalte-nach-kapitel/2302-II-1-2012-erster-epileptischer-anfall-und-epilepsien-im-erwachsenenalter.html> [Zugriff: 5.12.2014]
- 47 Bundesministerium für Gesundheit. Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG). *Bundesgesetzblatt Teil 1* 2010; 67: 2262–2277
- 48 Homepage der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) <https://www.dgfe.info/home/>
- 49 Homepage der Deutschen Epilepsievereinigung. <http://www.epilepsievereinigung.de/>
- 50 Bundesministerium für Gesundheit. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG) [online]. 27.03.2014: [http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/amg\\_1976/gesamt.pdf](http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/amg_1976/gesamt.pdf) [Zugriff: 07.11.2014]
- 51 Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung – GCP-V) vom 9.08.2004. <http://www.gesetze-im-internet.de/gcp-v/BjNR208100004.html> [Zugriff: 5.12.2014]
- 52 European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use. CHMP/EWP/566/98 Rev.2/Corr. 22.07.2010. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/01/WC500070043.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070043.pdf) [Zugriff: 5.12.2014]
- 53 VERORDNUNG (EG) Nr. 1901/2006 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTES UND DES RATES vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:02006R1901-20070126&qid=1396000832414&from=DE> [Zugriff: 5.12.2014]
- 54 French JA, Krauss GL, Biton V et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304. *Neurology* 2012; 79: 589–596

- 55 Ryvlin P, Werhahn KJ, Blaszczyk B et al. Adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled focal epilepsy: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2014; 55: 47–56
- 56 Siddiqui O, Hershkowitz N. Primary Efficacy Endpoint in Clinical Trials of Antiepileptic Drugs: Change or Percentage Change. *Ther Innov Regul Sci* 2010; 44: 343–350
- 57 Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S et al. Childhood Absence Epilepsy Study T. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy: initial monotherapy outcomes at 12 months. *Epilepsia* 2013; 54: 141–155
- 58 Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 1000–1015
- 59 Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 1016–1026
- 60 Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2012; 78: 1548–1554
- 61 Walsh BT, Seidman SN, Sysko R et al. Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. *JAMA* 2002; 287: 1840–1847
- 62 Fava M, Evins AE, Dorer DJ et al. The problem of the placebo response in clinical trials for psychiatric disorders: culprits, possible remedies, and a novel study design approach. *Psychother Psychosom* 2003; 72: 115–127
- 63 Ivanova A, Tamura RN. A two-way enriched clinical trial design: combining advantages of placebo lead-in and randomized withdrawal. *Stat Methods Med Res* 2011; Dec. 4; Doi: 10.1177/0962280211431023
- 64 Fiest KM, Sajobi TT, Wiebe S. Epilepsy surgery and meaningful improvements in quality of life: results from a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2014; 55: 886–892
- 65 Engel J Jr, McDermott MP, Wiebe S et al. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *JAMA* 2012; 307: 922–930
- 66 Wiebe S, Blume WT, Girvin JP et al. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 345: 311–318
- 67 Costa J, Fareleira F, Ascencao R et al. Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2011; 52: 1280–1291
- 68 Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR: Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen, Autoren: Ralf Bender, Carsten Schwenke, Claudia Schmoor, Dieter Hauschke. [www.iqwig.de/download/12-03-07\\_Gemeinsame\\_Stellungnahme\\_IQWiG\\_GMDS\\_IBS-DR\\_zum\\_indirekten\\_Vergleich.pdf](http://www.iqwig.de/download/12-03-07_Gemeinsame_Stellungnahme_IQWiG_GMDS_IBS-DR_zum_indirekten_Vergleich.pdf) [Zugriff: 5.12.2014]
- 69 Löscher W, Schmidt D. Epilepsy: perampanel-new promise for refractory epilepsy? *Nat Rev Neurol* 2012; 8: 661–662
- 70 Steinhoff BJ, Hamer H, Trinkka E et al. A multicenter survey of clinical experiences with perampanel in real life in Germany and Austria. *Epilepsy Res* 2014; 108: 986–988

### Ihre Themen in der Aktuellen Neurologie

Auch im kommenden Jahr wollen wir in der „Aktuellen Neurologie“ über die derzeitigen Entwicklungen auf dem wissenschaftlichen und klinischen Gebiet der Neurologie berichten. Über welche neurologischen Themen oder Studien würden Sie in unserer Zeitschrift gerne mehr lesen? Oder haben Sie selbst Themen, zu denen Sie gerne einen Beitrag schreiben würden? Wir sind schon sehr gespannt auf Ihre Ideen; Bitte senden Sie uns Ihre Themenvorschläge bis zum 31. Dezember 2015 zu [aktneuro@thieme.de](mailto:aktneuro@thieme.de). Unter den Einsendern verlosen wir 3 Buchgutscheine im Wert von jeweils 50€.