



Deutsche Gesellschaft für
Epileptologie e.V.

Deutsche Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie

Stellungnahme zu Brivaracetam 7.6.2016

Epilepsien sind Erkrankungen mit erheblichen Folgen für die Patienten. Neben Führerschein- und Arbeitsplatzverlust haben sie häufig auch soziale Ausgrenzung zur Folge. Der Umgang mit Epilepsiepatienten macht deshalb eine besondere Sensibilität erforderlich. Epilepsien sind eine heterogene Gruppe sehr unterschiedlicher Erkrankungen. Sie unterscheiden sich in ihren Ursachen (Ätiologie), in ihrem Verlauf und in der Therapie gravierend voneinander.

Das wichtigste Ziel jeder Epilepsitherapie ist Anfallsfreiheit. Doch bereits die deutliche Reduktion von Anfällen kann individuell als großer Therapieerfolg gesehen werden. Für die Behandlung von Patienten mit pharmakoresistenten Epilepsien sind dringend neue Medikamente erforderlich. Als pharmakoresistent werden Epilepsien bezeichnet, die auf mehr als zwei Antikonvulsiva nicht angesprochen haben (Kwan et al. 2010). Davon sind ca. 30% aller Epilepsiepatienten, also ca. 200.000 Patienten in Deutschland betroffen. Es ist gut bekannt, dass Epilepsiepatienten sehr unterschiedlich auf die Behandlung mit Antiepileptika reagieren (auch Patienten, die an der gleichen Form der Epilepsie leiden). Dies betrifft sowohl die Wirkung der Medikamente als auch deren Verträglichkeit. Aus bisher nur teilweise verstandenen Gründen sprechen manche Patienten auf ein bestimmtes Antiepileptikum an oder entwickeln gravierende Nebenwirkungen, während andere gar nicht reagieren.

Prinzipiell begrüßen die DGfE und die DGN die Möglichkeit, im Rahmen der „zweckmäßigen Vergleichstherapie“ eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie zu berücksichtigen. Dies aber dahingehend zu interpretieren, dass diejenigen Wirkstoffe, die der G-BA als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie benennt, keine Alternativen darstellen, ist aus Sicht der DGfE nicht zielführend. Ebenso ist das Argument wenig überzeugend, dass eine Beschränkung auf einzelne Präparate im Rahmen von Vergleichsstudien eine „umfassende individuelle antiepileptische Zusatztherapie“ nicht ermöglicht. Es ist im Gegenteil davon auszugehen, dass zu dem Zeitpunkt, als sich Behandler und Patient gemeinsam und einvernehmlich entschlossen, an einer Vergleichsstudie teilzunehmen, dies eine individuelle Entscheidung darstellt zwischen der Studie und möglicherer anderer Therapieoptionen bis hin zu unveränderten Fortführung der bisherigen Medikation.

Die Kriterien, die das IQWiG an die Studien gelegt hat, um sie in den indirekten Vergleich mit einzubeziehen, sind nicht in Gänze nachvollziehbar. So wird eine Studiendauer von mindestens zwölf Wochen gefordert in Anlehnung an die EMA. Deren Leitlinien werden dazu referenziert, in denen zur Überprüfung der „efficacy“ die „maintenance period“ mindestens zwölf Wochen dauern sollte. Warum diese Forderung bei Überprüfung des „Nutzens“ eines Medikaments im Rahmen der Zulassung auch für die Überprüfung des „Zusatznutzens“ gelten muss, begründet das IQWiG nicht. Kürzer dauernde Vergleichsstudien könnten beispielsweise das nebenwirkungsfreie Ansetzen einer Medikation bis zur ersten therapeutischen Dosis zum Ziel haben. Ähnliche Überlegungen gelten für die Argumente des IQWiG hinsichtlich der Dosierungen der einzelnen Medikamente, die in praxi immer individueller gewählt werden, als dies in randomisierten Studiendesigns möglich ist. Somit bleiben die DGfE und die DGN weiterhin der Meinung, dass aufgrund eines individuell sehr unterschiedlichen Ansprechens auf eine bestimmte Therapie der Zusatznutzen eines Antiepileptikums, wie auch der von Brivaracetam, nicht über einen direkten oder indirekten head-to-head Gruppenvergleich zwischen Antiepileptika definiert werden kann. Aus unserer Sicht sollte deshalb ein Kompromiss zwischen dem formalen Vorgehen des G-BA und den Ansichten der Fachvertreter von DGfE und DGN angestrebt werden, wie man den Zusatznutzen von neuen Antiepileptika bewerten sollte, damit diese Substanzen deutschen Patienten nicht vorenthalten werden. Die DGfE hat dazu Vorschläge unterbreitet, die im Folgenden nochmals dargelegt sind.

Als Konsequenz der individualisierten Epilepsitherapie wurden am 25.04.2013 „Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE; www.dgfe.org) für die Nutzenbewertung und den praktischen Einsatz neu zugelassener Antiepileptika (AED)“ veröffentlicht. Die DGfE schlägt vor, für die Bewertung neu zugelassener Antiepileptika durch das IQWiG und den G-BA einen Zusatznutzen als belegt zu betrachten, wenn die Wirksamkeit an einer bislang pharmakoresistenten Gruppe von Patienten in adäquaten Studien nachgewiesen wurde (d.h. als das klinisch relevante und statistisch signifikante Ansprechen nach den Zulassungskriterien von >50% Anfallsreduktion). Dabei spielt es aus wissenschaftlich gut belegten Gründen keine Rolle, welche Antiepileptika zuvor eingesetzt wurden, weil die Pharmakoresistenz unabhängig von den zuvor gegebenen Antiepileptika besteht (Kwan et al. 2010).

Nur eine kleine Gruppe von respondierenden Patienten wird dauerhaft auf ein neues Antiepileptikum eingestellt bleiben. Wird von einer Prävalenz der Epilepsie in Europa von 5,3/1000 (Gustavsson et al. 2011) und einer Rate an pharmakoresistenter Epilepsie von 30% ausgegangen, so steht zu erwarten, dass ein neu eingeführtes AED mit einer geschätzten Erfolgsrate von 5 - 10% zunächst lediglich für unter 20.000 Personen eine dauerhafte Therapieform darstellen wird. Arbeiten aus der Versorgungsforschung bestätigen eine sehr langsam wachsende Akzeptanz von neuen Antiepileptika in Deutschland (Hamer et al. 2012).

Ein weiterer, aus unserer Sicht essentieller Gesichtspunkt ist, dass durch die Politik des G-BA auf dem Gebiet der Antiepileptika vordergründig zwar zunächst Medikamentenkosten gespart werden, sich dies jedoch langfristig nicht auszahlt. Für Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, denen innovative Medikamente mit der Chance auf Anfallsreduktion oder Anfallsfreiheit bei unzureichender und komplizierter Verfügbarkeit in Deutschland vorenthalten werden, werden im Gegenteil höhere Folgekosten entstehen (wie durch weitere Krankenhausaufenthalte, Führerschein- oder Arbeitsplatzverluste).

In Analogie zu „adaptive licensing“/„adaptive pathways“ schlägt die DGfE vor, dass die Ersttherapie bei neu zugelassenen Antiepileptika zunächst durch festgelegte Experten (z.B. Inhaber des DGfE-Zertifikats Epileptologie) mit der Auflage erfolgen sollte, weitere Studienergebnisse (Register, Observationsstudien) im Sinne einer Post-Marketing-Evidenz in einem befristeten Zeitraum zu generieren. Dann könnte einige Jahre nach Verfügbarkeit eines neuen Antiepileptikums der G-BA in Zusammenarbeit mit der DGfE/DGN und ggf. AWMF gemeinsam neu bewerten, ob die bisherige Einschätzung der Substanz geändert werden muss. IQWiG und G-BA sind bedauerlicherweise bisher nicht auf die Angebote der DGfE zu einer konstruktiven Zusammenarbeit zum Wohl der Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie eingegangen.

Bzgl. weiterer spezifischer Anmerkungen verweisen wir auf die früheren Stellungnahmen der DGfE aus den letzten Jahren (www.dgfe.org; Ordner Mitteilungen).

Literaturverzeichnis

1) Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, Allgulander C, Alonso J, Beghi E, Dodel R, Ekman M, Faravelli C, Fratiglioni L, Gannon B, Jones DH, Jennum P, Jordanova A, Jonsson L, Karampampa K, Knapp M, Kobelt G, Kurth T, Lieb R, Linde M, Ljungcrantz C, Maercker A, Melin B, Moscarelli M, Musayev A, Norwood F, Preisig M, Pugliatti M, Rehm J, Salvador-Carulla L, Schlehofer B, Simon R, Steinhausen HC, Stovner LJ, Vallat JM, den Bergh PV, van OJ, Vos P, Xu W, Wittchen HU, Jonsson B, Olesen J. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. Eur Neuropsychopharmacol 2011; 21: 718-779.

2) Hamer HM, Dodel R, Strzelczyk A, Balzer-Geldsetzer M, Reese JP, Schoffski O, Graf W, Schwab S, Knake S, Oertel WH, Rosenow F, Kostev K. Prevalence, utilization, and costs of antiepileptic drugs for epilepsy in Germany - a nationwide population-based study in children and adults. J Neurol 2012; 259: 2376-2384.

3) Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia. 2010; 51: 1069-1077.

Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE)
Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Dt. Ges. für Epileptologie e.V.

Dt. Gesellschaft für Neurologie

Reinhardtstr. 27 c

10117 Berlin

office@dgfe.info Fon 0700.131413 00 Fax: 0700.131413 99

info@dgn.org Fon 030 531437-930 Fax: 030 531437-939