

Bewertung des Zusatznutzens für neue Medikamente zur Epilepsiebehandlung am Beispiel von Retigabin und Perampanel

Als Bundesverband der Epilepsie-Selbsthilfe in Deutschland, der die Interessen der Menschen mit Epilepsie und ihrer Angehörigen vertritt, sind wir in großer Sorge, da wir die Versorgung der anfallskranken Menschen in Deutschland mit neuen, innovativen Medikamenten gegen die Epilepsie ernsthaft gefährdet sehen.

Nachdem der *Gemeinsame Bundesausschuss* bereits 2012 den Zusatznutzen des Medikaments *Trobal* mit dem Wirkstoff Retigabin als nicht belegt angesehen hat, wurde der Zusatznutzen des Medikaments *Fycompa* mit dem Wirkstoff Perampanel 2013 mit einer nahezu identischen Begründung ebenfalls als nicht belegt angesehen.

Wohlgemerkt: Bei keinem der Wirkstoffe war die Rede davon, dass diese in der Epilepsiebehandlung keinen Zusatznutzen **haben** - der Zusatznutzen wurde deshalb als **nicht belegt** betrachtet, weil die Hersteller sich nicht an die Vorgaben des *Gemeinsamen Bundesausschusses* bezüglich des Studiendesigns gehalten haben.

In beiden Fällen hat unser Vertreter im *Gemeinsamen Bundesausschuss* die Entscheidung mitgetragen, da ihm aus formalen Gründen keine andere Wahl blieb. Sicherlich ist es richtig, dass sich die Hersteller in beiden Fällen nicht an das vorgegebene Studiendesign des *Gemeinsamen Bundesausschusses* gehalten haben und der Zusatznutzen – ausgehend von dieser Logik – nicht belegt wurde. Die entscheidende Frage ist allerdings nicht, ob die Vorgaben des *Gemeinsamen Bundesausschusses* vom Hersteller befolgt wurden; die entscheidende Frage ist vielmehr, ob diese Vorgaben sinnvoll sind und ob sich mit ihnen tatsächlich der Zusatznutzen neuer Medikamente zur Epilepsiebehandlung prüfen lässt.

Um die Antwort gleich vorwegzunehmen: Wir halten die Vorgaben des *Gemeinsamen Bundesausschusses* bezüglich des Studiendesigns weder in methodischer Hinsicht für sinnvoll noch entspricht das geforderte Design der Realität der Epilepsiebehandlung.

Warum benötigen wir neue Medikamente zur Epilepsiebehandlung und wie wird in der Praxis deren Zusatznutzen deutlich?

Die Notwendigkeit neuer Medikamente zur Epilepsiebehandlung ergibt sich daraus, dass mit den bisher zur Verfügung stehenden Medikamenten bei etwa 30-40% der Betroffenen keine Anfallsfreiheit erreicht werden kann und/oder dass bei ansonsten wirksamen Medikamenten Nebenwirkungen auftreten, die nicht akzeptabel sind und/oder dass Interaktionen mit anderen Medikamenten auftreten, die ebenfalls nicht akzeptabel sind.

Der Gold-Standard in der Epilepsiebehandlung ist die Behandlung mit nur einem Medikament gegen die Epilepsie (Monotherapie). Die Auswahl des Medikaments, das zur Behandlung des Betroffenen am zielführendsten erscheint, ist dabei von vielen Faktoren abhängig, die individuell sehr unterschiedlich sein können, z.B.: Ist bei Frauen eine Schwangerschaft geplant oder nicht ausgeschlossen? Bestehen in der Vorgeschichte psychische Auffälligkeiten oder sind depressive Tendenzen erkennbar? Besteht eine Neigung zu aggressiven Verhaltensweisen? ... Entscheidend ist, dass es nicht **die** Epilepsiebehandlung bei **der** Art von Epilepsie gibt – die Auswahl des geeigneten Medikaments ist immer eine individuelle Entscheidung.

Erst dann, wenn mit nur einem Medikament Anfallsfreiheit **nicht** – oder nur unter nicht-akzeptablen Nebenwirkungen bzw. Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten – erreicht wurde, wird mit einer Kombinationstherapie begonnen. Welches das dazu geeignete Medikament ist – auch das muss individuell entschieden werden und auch das ist individuell sehr unterschiedlich.

Eine Besonderheit in der Epilepsiebehandlung ist es, dass neu zugelassene Medikamente zunächst nur als Add-on – also zusätzlich zu einer bestehenden Basistherapie – verordnet werden dürfen. Dies schränkt den Kreis derjenigen, die von einem neuen Medikament profitieren könnten, erheblich ein – und zwar aus folgenden Gründen:

- Wird mit einer Monotherapie Anfallsfreiheit oder eine für den Betroffenen befriedigende Anfallsituation erreicht, macht die Umstellung auf ein anderes Medikament schlichtweg keinen Sinn; zudem wäre nur die Umstellung auf ein Medikament möglich, das bereits zur Monotherapie zugelassen ist (also grundsätzlich keins der neuen Medikamente).
- Kommt es bei einer Monotherapie – oder auch bei dem Basismedikament bei einer Kombinationstherapie – zu Nebenwirkungen oder nicht tolerierbaren Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, kann die Umstellung der Basismedikation ebenfalls nur auf ein Medikament erfolgen, das bereits zur Monotherapie zugelassen ist.
- Mit einer Kombinationstherapie wird erst dann begonnen, wenn die Behandlungsziele mit einer Monotherapie nicht erreicht wurden. Werden die Behandlungsziele mit einer Kombinationstherapie erreicht, besteht keinerlei Notwendigkeit, auf ein anderes Medikament zu wechseln – und ein informierter Patient würde dem sicherlich auch nicht zustimmen.
- Der Einsatz neuer Medikamente als Add-on-Therapie kommt also nur für diejenigen in Frage, bei denen mit den bisherigen Medikamenten die Behandlungsziele (Anfallsfreiheit; keine oder allenfalls minimale Nebenwirkungen; keine oder tolerierbare Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, die die Betroffenen einnehmen) nicht erreicht wurden. Beim Perampanel beispielsweise sind das derzeit etwa 3.000 Menschen mit Epilepsie (Pressemitteilung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 25.06.2013: Patientenversorgung trotz Rückzug des Unternehmens gesichert).

Ein Medikament mit einem neuen Wirkstoff sollte demnach erst dann eingesetzt werden, wenn das Behandlungsergebnis einer Monotherapie nicht zufriedenstellend ist und auch eine Kombinationstherapie bisher nicht zum Ziel geführt hat (d.h. keine Anfallsfreiheit und/oder nicht zu tolerierende bzw. gesundheitsschädigende Nebenwirkungen und/oder nicht tolerierbare Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, die die Betroffenen nehmen).

Die Frage nach dem Zusatznutzen ist dann relativ leicht zu beantworten: Verbessert sich durch den Einsatz eines Medikaments mit einem neuen Wirkstoff das Behandlungsergebnis, ist dies ein Beleg für dessen Zusatznutzen.

Das setzt natürlich voraus, dass die Behandlung fachkundig und entsprechend der anerkannten Standards erfolgt, d.h.: Auswahl eines geeigneten Medikaments auf Grundlage einer fundierten Diagnostik; Aufdosierung bei Bedarf bis zur Nebenwirkungsgrenze (und nicht orientiert am „therapeutisch wirksamen Bereich“); Umdosierung auf ein neues Präparat erst dann, wenn beim Erreichen von Nebenwirkungen keine Anfallsfreiheit erreicht wurde; kein willkürlicher Wechsel von einem wirkstoffgleichen Präparat auf ein anderes.

Leider ist es immer noch so, dass bei vielen Menschen mit Epilepsie das Behandlungsergebnis deshalb nicht zufriedenstellend ist, weil die Behandlung unzureichend ist. Daher setzen wir uns seit Jahrzehnten vehement dafür ein, dass die Epilepsiebehandlung von Anfang an durch erfahrene Fachärzte durchgeführt wird, die sich auf die Epilepsiebehandlung spezialisiert haben und sich entsprechend kontinuierlich weiterbilden. Auch setzen wir uns vehement dafür ein, dass – bevor eines der neu zugelassenen Medikamente zur Epilepsiebehandlung eingesetzt wird – zunächst geprüft wird, ob die Epilepsie wirklich gut behandelt ist; denjenigen, die sich an uns wenden, weil sie mit dem Behandlungsergebnis nicht zufrieden sind, empfehlen wir aus diesem Grunde immer, die Behandlung durch Einholen einer Zweitmeinung eines in der Epilepsiebehandlung erfahrenen Arztes/Ärztin überprüfen zu lassen.

Dennoch: Auch bei einer an den anerkannten Standards orientierten Epilepsiebehandlung durch einen in dieser erfahrenen Facharzt bleibt eine nicht zu vernachlässigende Gruppe, die dringend auf neue Medikamente angewiesen ist und deren Versorgung derzeit erheblich gefährdet ist.

Zur Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie für neue Medikamente zur Epilepsiebehandlung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss

Statt sich bei dem Studiendesign, das der *Gemeinsame Bundesausschuss* den Herstellern neuer Medikamente zur Epilepsiebehandlung vorgibt, an den sich in der Praxis zeigenden Effekten zu orientieren, erfolgt die Vorgabe des Designs – so erscheint es uns zumindest – anhand mehr oder wenig willkürlich ausgewählter Kriterien.

Das vom *Gemeinsamen Bundesausschuss* vorgegebene Studiendesign zur Bewertung des Zusatznutzens für Medikamente zur Behandlung fokaler Epilepsien sieht vor, den neuen Wirkstoff mit der Wirksamkeit von Lamotrigin zu vergleichen, also ein Studiendesign zu verwenden, in dem die Basistherapie + Lamotrigin mit der Basistherapie + dem neuen Wirkstoff verglichen wird. Dem steht in der Behandlungspraxis die Tatsache gegenüber, dass Lamotrigin aufgrund seiner guten Wirksamkeit und Verträglichkeit – dies wird uns von vielen Menschen mit Epilepsie bestätigt, die sich an uns wenden – in der Regel in Monotherapie als Mittel der ersten Wahl bzw. als Basismedikament in einer Kombinationstherapie eingesetzt wird.

Dies ist offensichtlich auch dem *Gemeinsamen Bundesausschuss* klar, denn in den Fällen, in denen Lamotrigin in Monotherapie angewandt wird, stellt Topiramamat nach dessen Vorgaben die zweckmäßige Vergleichssubstanz dar; es ist also ein Studiendesign zu verwenden, in dem die Basistherapie + Topiramamat mit der Basistherapie + dem neuen Wirkstoff zu vergleichen ist. Beim Topiramamat handelt es sich um einen Wirkstoff, bei dem häufig psychische Nebenwirkungen und kognitive Beeinträchtigungen auftreten – wie uns von vielen Menschen mit Epilepsie berichtet wird – und der deshalb unserer Meinung nach nicht unbedingt das Medikament der Wahl für eine Kombinationstherapie (und schon gar nicht für eine Studie) sein sollte.

Warum aber wurden gerade diese beiden Wirkstoffe für eine Vergleichstherapie ausgewählt? Beide Wirkstoffe sind zum Zeitpunkt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zumindest beim Retigabin) die einzigen „neuen“ Wirkstoffe, bei denen der Patentschutz abgelaufen war (beim Lamotrigin 2005, beim Topiramamat 2009) und die bereits als Generikum erhältlich waren (der Patentschutz beim Levetiracetam lief 2011 aus und zum Zeitpunkt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie beim Retigabin dürften noch keine entsprechenden Generika erhältlich gewesen sein). Wenn dieser Sachverhalt tatsächlich das Auswahlkriterium gewesen sein sollte – und vieles spricht dafür – erfolgte die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand rein formaler Kriterien; eine für wissenschaftliche Studien eher ungewöhnliche Vorgehensweise. Wären bei der Auswahl der Wirkstoffe für eine zweckmäßige Vergleichstherapie wissenschaftliche Kriterien angewandt worden, wäre die Wahl sicherlich auf andere Wirkstoffe gefallen.

Die Versorgung von Menschen mit Epilepsie mit neuen Medikamenten zur Epilepsiebehandlung ist in Deutschland gefährdet

Aus unserer Sicht stellt sich die derzeitige Situation relativ absurd dar: Es werden – mit einem Abstand von einem Jahr – zwei neue Medikamente zur Epilepsiebehandlung zugelassen, deren Wirksamkeit durch klinische Studien nachgewiesen wurde (Voraussetzung zur Zulassung). Diese neuen Medikamente werden anfallskranken Menschen verordnet, deren Behandlungsergebnisse mit den bisher zur Verfügung stehenden Medikamenten nicht zufriedenstellend waren. Wenige Monate nach Zulassung muss der Hersteller ein Dossier vorlegen, mit dem er den Zusatznutzen belegt, obwohl ihm die dazu notwendigen Daten gar nicht vorliegen können, da das geforderte Studiendesign deutlich von dem für Zulassungsstudien geforderten Design abweicht und die Durchführung einer neuen Studie in der zur Verfügung stehenden Zeit nicht möglich ist. Der Zusatznutzen wird – wen wundert es da eigentlich – als nicht belegt und damit nicht vorhanden bewertet und der Hersteller nimmt das Medikament daraufhin vom Markt. Dies wird vom *Gemeinsamen Bundesausschuss* zwar kritisiert, gleichzeitig wird aber begrüßt, dass der Hersteller alles tut, um die Therapie derjenigen nicht zu gefährden, die mit einem Wirkstoff behandelt werden, der das Behandlungsergebnis nicht verbessern dürfte (kein Zusatznutzen!). Diese weitreichenden Entscheidungen werden getroffen, ohne dass jemals einer der Beteiligten die Menschen mit Epilepsie gefragt hätte, wie sie denn eigentlich mit dem neuen Medikament zurechtkommen; ohne dass sie jemals einer der Beteiligten gefragt hätte, ob sich ihr Behandlungsergebnis mit dem Einsatz des neuen Medikaments verbessert hat.

Wenn sich an dieser Vorgehensweise – und wir sprechen ausdrücklich nur von der frühen Nutzenbewertung bei neuen Medikamenten zur Behandlung der Epilepsien – nichts ändert, wird dies zwangsläufig dazu führen, dass zukünftig in Deutschland keine neuen Medikamente zur Epilepsiebehandlung mehr erhältlich sein werden.

Ausgabenbegrenzung auf Kosten anfallskranker Menschen?

Natürlich ist es wichtig und richtig, sich die Frage zu stellen, wie die immer höheren Arzneimittelausgaben in Deutschland begrenzt werden können. Natürlich ist es wichtig und richtig, die Frage nach dem Zusatznutzen neu zugelassener Medikamente zu stellen. Natürlich ist es wichtig und richtig, die Frage danach zu stellen, warum die Preise für Medikamente in Deutschland im Vergleich zum europäischen Ausland deutlich höher sind und ob dies gerechtfertigt ist. Allerdings kann es nicht sein, dass der Versuch, die Kosten für die Arzneimittelausgaben im deutschen Gesundheitssystem zu reduzieren, auf dem Rücken derjenigen ausgetragen wird, die dringend auf neue Medikamente angewiesen sind und von diesen profitieren können.

Sinnvolle Kriterien zur Bewertung des Zusatznutzens

Deshalb sollte sich eine Bewertung des Zusatznutzens neuer Medikamente zur Epilepsiebehandlung **ausschließlich** an folgenden Kriterien orientiert:

Der Zusatznutzen eines neuen Medikaments zur Epilepsiebehandlung sollte als belegt gelten, wenn dessen Einsatz zu einer Verbesserung des Behandlungsergebnisses führt. Das entsprechende Studiendesign könnte so aussehen, dass eine Gruppe eine Basismedikation + Placebo erhält und die Vergleichsgruppe eine Basismedikation + neuer Wirkstoff; wobei es keine Rolle spielen sollte, welches Medikament oder welche Medikamente zur Basismedikation gehören.

Das geforderte Studiendesign sollte dem für die Zulassungsstudien geforderten Design entsprechen oder zumindest aus diesem ableitbar sein. Eine Alternative wäre die Durchführung von wissenschaftlich validen – z.B. vom IQWiG durchgeführten – Anwendungsstudien, bei denen geprüft wird, inwiefern sich durch den Einsatz der neuen Wirkstoffe das Behandlungsergebnis im Einzelfall verbessert.

Berlin, Juni 2013