

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Perampanel gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 09.05.2014 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts war die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- Eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz / Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe:
Eslicarbazepin (für Erwachsene) oder Gabapentin oder Lacosamid (für Patienten ab 16 Jahren) oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin (für Erwachsene) oder Topiramaten oder Valproinsäure oder Zonisamid.
Die Therapie soll nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen erfolgen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.

Beschränkung der Population

Der pU schließt sich der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zunächst an. Er gibt in seiner Fragestellung jedoch an, dass der Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie nur für eine Teilpopulation der Zulassungspopulation erbracht werden soll, die er als Subpopulation der Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien bezeichnet. Diese Teilpopulation definiert der pU als Patienten, die mindestens ein Antiepileptikum, das als zweckmäßige Vergleichstherapie vom G-BA bestimmt wurde, als Zusatztherapie in der Basistherapie erhalten und deren Epilepsiediagnose mehr als 5 Jahre (> 60 Monate) zurückliegt.

Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Teilpopulation

Der pU sieht für diese Teilpopulation abweichend von der Festlegung des G-BA eine Vergleichstherapie vor, in der die vom G-BA benannten Wirkstoffe bereits als Bestandteil einer patientenindividuellen Basistherapie verstanden werden. Er postuliert, dass in dieser Patientenpopulation eine Therapieoptimierung durch eine Zusatztherapie nicht möglich ist und sich der Zusatznutzen aus einem Vergleich von Perampanel als Zusatztherapie gegenüber

Placebo ergebe. Zur Begründung gibt der pU an, dass damit kein Fokus auf ein bestimmtes Antiepileptikum aus der Liste der für die zweckmäßige Vergleichstherapie gleichermaßen geeigneten Antiepileptika stattfindet, sondern jedes gleichzeitig und gleichberechtigt als mögliche Therapieoption (in der bestehenden Basistherapie) in Frage käme. Dieser Ansatz trüge dem Umstand Rechnung, dass Patienten mit pharmakoresistenten und anhaltend aktiven Epilepsien hochgradig individuell therapiert würden, wodurch die Konzentration auf einen der Wirkstoffe nicht der Behandlungsrealität entspräche. Damit vermittelt der pU den Eindruck, dass die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie nicht ermögliche und er davon abweichen müsse, um für die von ihm gewählte Teilpopulation eine individuelle Therapie zu ermöglichen. Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA interpretiert der pU daher um und gibt an, dass diese als Bestandteil einer patientenindividuellen, wirksamen Basistherapie der Patienten nach Wahl des Arztes verstanden werde.

Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ist auch für Teilpopulation relevant

Entgegen den Ausführungen des pU ist eine individuelle Optimierung der medikamentösen Behandlung bei Patienten mit Epilepsie, die trotz antiepileptischer Therapie nicht anfallsfrei sind, sowohl sinnvoll als auch möglich. Dies kann beispielsweise durch einen Wechsel auf eine andere antiepileptische Therapie bzw. die Zugabe eines weiteren Antiepileptikums zur bestehenden Therapie geschehen.

Der Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nicht gefolgt. Es ist nicht nachvollziehbar, warum für die Patienten in der vom pU definierten Teilpopulation keiner der vom G-BA benannten 10 Wirkstoffe als Zusatztherapie in Frage kommen soll. Darüber hinaus ermöglicht die Festlegung des G-BA explizit eine patientenindividuelle Auswahl einer geeigneten Zusatztherapie, sodass auch dieses Argument als Begründung für ein abweichendes Vorgehen nicht greift.

Die vorliegende Dossierbewertung erfolgt für alle Patienten, für die Perampanel zugelassen ist. Die Bewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die vom pU gewählte Teilpopulation. Die Bewertung sollte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) erfolgen.

Ergebnisse

Der pU legt keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Der Studienpool des pU zum Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel enthält die 3 RCTs E2007-G000-304, E2007-G000-305 und E2007-G000-306. Bei diesen Studien handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Studien im Parallelgruppen-Design. In den Studien nahmen die Patienten in den Interventionsgruppen Perampanel in verschiedenen Dosierungen als Zusatztherapie zu ihrer bestehenden

Basistherapie von mindestens 1 bis maximal 3 verschiedenen Antiepileptika ein. Die Patienten in den Vergleichsgruppen erhielten Placebo zusätzlich zu ihrer bestehenden Basistherapie. Die doppelblinde Behandlungsphase der Studien betrug jeweils 19 Wochen. Während der gesamten Studiendauer durfte die bestehende Therapie mit Antiepileptika nicht verändert werden. Auch Dosisanpassungen waren nicht erlaubt. Andere Antiepileptika durften lediglich als Notfallmedikation bei schweren und unkontrollierbaren Anfällen gegeben werden. Für die Bewertung des Zusatznutzens hat der pU aus den 3 placebokontrollierten Studien jeweils die Teilpopulationen selektiert, in denen mindestens einer der vom G-BA benannten 10 Wirkstoffe bereits Bestandteil der bestehenden Basistherapie war und deren Epilepsiediagnose mehr als 5 Jahre (> 60 Monate) zurücklag.

Fehlende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

In keiner der Studien wurde die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie umgesetzt. Die Patienten in den Vergleichsgruppen der 3 Studien erhielten ausschließlich Placebo zu ihrer bestehenden antiepileptischen Basistherapie. Dabei bestand für diese Patienten, die trotz ihrer aktuellen Basistherapie weiterhin epileptische Anfälle erlitten, keine Möglichkeit zur Anpassung oder Veränderung ihrer antiepileptischen Therapie.

Es gibt aber keinerlei Hinweise, dass die eingeschlossenen Patienten nicht mehr für eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie infrage gekommen wären. Vielmehr ist davon auszugehen, dass auch bei diesen Patienten die Auswahl einer geeigneten Zusatztherapie aus den 10 möglichen Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich wäre. Damit ist die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA in keiner der vorgelegten Studien umgesetzt. Ebenfalls gibt es keine Hinweise, dass diese für die vom pU betrachtete Teilpopulation nicht geeignet wäre.

Alle 3 Studien (E2007-G000-304, E2007-G000-305 und E2007-G000-306) sind daher für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht geeignet.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Perampanel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 2: Perampanel – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren	<p>Eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz / Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe:</p> <p>Eslicarbazepin^a oder Gabapentin oder Lacosamid^b oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin^a oder Topiramamat oder Valproinsäure oder Zonisamid.</p> <p>Die Therapie soll nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen erfolgen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.</p>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: für Erwachsene b: für Patienten ab 16 Jahren</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.