

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Brivaracetam gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 11.02.2016 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit Epilepsie.

Die vorliegende Nutzenbewertung wurde für die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommen.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Brivaracetam

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
A	Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen und jugendlichen (16-18 Jahren) Epilepsiepatienten	Individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz / Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe: Eslicarbazepin oder Gabapentin oder Lacosamid oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin oder Topiramate oder Valproinsäure oder Zonisamid.
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Der pU gibt an, dem G-BA hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu folgen, beschränkt seine Bewertung aber auf einen Vergleich mit 2 der vom G-BA benannten Wirkstoffe (Lacosamid und Eslicarbazepin). Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, da alle vom G-BA genannten Wirkstoffe für eine umfassende individuelle antiepileptische Zusatztherapie infrage kommen. Davon unabhängig wurde geprüft, ob in den vom pU vorgelegten Studien Lacosamid bzw. Eslicarbazepin jeweils die patientenindividuell optimale Therapie für die in diese Studien eingeschlossenen Patienten darstellt.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden Studien mit einer Mindestdauer der Erhaltungsphase von 12 Wochen herangezogen.

## Ergebnisse

Mangels direkt vergleichender Studien hat der pU 3 indirekte Vergleiche auf Basis von RCT vorgelegt:

- Brivaracetam vs. Lacosamid
- Brivaracetam vs. Eslicarbazepin
- Brivaracetam vs. Lacosamid / Eslicarbazepin (gemeinsame Analyse der Studien zu Lacosamid und Eslicarbazepin)

Der pU identifiziert 6 Brivaracetam-Studien (N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358), 4 Lacosamid-Studien (EP0008, SP667, SP754 und SP755) sowie 5 Eslicarbazepin-Studien (BIA-2093-201, BIA-2093-301, BIA-2093-302, BIA-2093-303 und BIA-2093-304).

In allen 15 Studien wurde der jeweilige Wirkstoff mit Placebo verglichen, jeweils als Zusatztherapie zu einer bestehenden Basistherapie. Als Brückenkomparator dient daher für alle 3 indirekten Vergleiche die Basistherapie + Placebo.

Für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wäre jeweils nachzuweisen, dass die Zusatztherapie mit Lacosamid bzw. Eslicarbazepin jeweils die patientenindividuell optimale Therapie für die in die Studien eingeschlossenen Patienten darstellt. Diesen Nachweis hat der pU nicht erbracht. Davon unabhängig sind alle vom pU vorgelegten indirekten Vergleiche (Brivaracetam vs. Lacosamid und Brivaracetam vs. Eslicarbazepin) aus anderen Gründen nicht verwertbar.

### ***Eignung der Studien mit Brivaracetam***

Von den 6 Studien mit Brivaracetam, die der pU in seine indirekten Vergleiche einschließt, ist allein die Studie N01254 potenziell relevant für einen indirekten Vergleich. Die Designs der übrigen Studien enthalten einen oder mehrere Aspekte, die einem Einschluss für die Nutzenbewertung entgegenstehen. Die Aspekte lassen sich den folgenden Kategorien zuordnen:

- keine Titration (die Brivaracetam-Dosis wurde nicht wie in der Fachinformation vorgesehen individuell titriert): 4 der 5 verbleibenden Studien
- zu kurze Studiendauer: 2 der 5 verbleibenden Studien

### ***Indirekter Vergleich Brivaracetam vs. Lacosamid***

Der indirekte Vergleich Brivaracetam vs. Lacosamid ist nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Brivaracetam gegenüber Lacosamid abzuleiten. Dies ist zum einen dadurch begründet, dass der pU in diesen Vergleich Studien mit Brivaracetam einschließt, die für die Nutzenbewertung nicht geeignet sind. Zum anderen sind die meisten der vom pU eingeschlossenen Studien für einen indirekten Vergleich nicht ausreichend ähnlich. Darüber

hinaus ist der indirekte Vergleich inhaltlich unvollständig, da der pU nicht für alle relevanten Endpunkte Auswertungen vorgelegt hat, obwohl die entsprechenden Daten verfügbar waren.

#### ***Indirekter Vergleich Brivaracetam vs. Eslicarbazepin***

Der indirekte Vergleich Brivaracetam vs. Eslicarbazepin ist nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Brivaracetam gegenüber Eslicarbazepin abzuleiten. Dies ist zum einen dadurch begründet, dass der pU in diesen Vergleich Studien mit Brivaracetam einschließt, die für die Nutzenbewertung nicht geeignet sind. Zum anderen sind auch hier die meisten der vom pU eingeschlossenen Studien für einen indirekten Vergleich nicht ausreichend ähnlich. Darüber hinaus ist auch der indirekte Vergleich mit Eslicarbazepin inhaltlich unvollständig, da der pU nicht für alle relevanten Endpunkte Auswertungen vorgelegt hat, für die Daten verfügbar waren.

#### ***Indirekter Vergleich Brivaracetam vs. Lacosamid / Eslicarbazepin***

Da die beiden indirekten Vergleiche von Brivaracetam vs. Lacosamid bzw. vs. Eslicarbazepin nicht geeignet sind, ist auch der indirekte Vergleich Brivaracetam vs. Lacosamid / Eslicarbazepin (gemeinsame Analyse) nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Brivaracetam gegenüber den beiden Wirkstoffen Lacosamid und Eslicarbazepin abzuleiten.

#### **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 Brivaracetam im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen von Brivaracetam ist nicht belegt, da der pU keine geeigneten Daten vorgelegt hat.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Brivaracetam.

Tabelle 3: Brivaracetam – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen und jugendlichen (16-18 Jahren) Epilepsiepatienten	Individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz / Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe: Eslicarbazepin oder Gabapentin oder Lacosamid oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin oder Topiramamat oder Valproinsäure oder Zonisamid.	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.