

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 erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.11.2017 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Perampanel

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie	eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz / Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe: Lamotrigin, Levetiracetam, Valproinsäure^b, Topiramat, Clobazam Die Therapie soll nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vorthherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen erfolgen. Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Valproinsäure kommt für die Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei weiblichen Jugendlichen ab 12 Jahren und Frauen im gebärfähigen Alter aufgrund der Teratogenität nicht regelhaft infrage. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU wählt eine patientenindividuelle antiepileptische Therapie nach Wahl des Arztes als Vergleichstherapie, ohne diese zunächst näher zu spezifizieren. Damit weicht er von der

zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab, der eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie nach Wahl des Arztes vorsieht und Lamotrigin, Levetiracetam, Valproinsäure, Topiramat oder Clobazam als Wirkstoffe benennt, die als Zusatztherapie im Anwendungsgebiet infrage kommen. Ein Beratungsgespräch im Vorfeld des Verfahrens fand nicht statt.

Der pU beabsichtigt, den Nachweis eines Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie zu einer bestehenden Basistherapie im Vergleich zu einer bereits bestehenden patientenindividuellen Basistherapie aus bis zu 3 antiepileptischen Wirkstoffen zu erbringen.

Wie der pU ausführt, sei der Nachweis des Zusatznutzens einer neuen Zusatztherapie im hier betrachteten Anwendungsgebiet gegenüber einer vom behandelnden Arzt patientenindividuell festgelegten antiepileptischen Therapie zu führen. Eine auf einen oder mehrere spezifische Wirkstoffe festgelegte Vergleichstherapie sei nicht zielführend, da dieses Vorgehen die hochgradig patientenindividuellen Entscheidungen für die Therapieansätze bei diesen Patienten nur ungenügend reflektieren könne. Daher erachtet der pU die Betrachtung des Zusatzeffekts von Perampanel zu einer bestehenden patientenindividuellen Basistherapie als geeignet zum Nachweis eines Zusatznutzens.

Nach Ansicht des pU kommt Perampanel in der Praxis zudem erst spät in der Therapiekaskade zum Einsatz, bevorzugt bei Patientinnen und Patienten mit refraktärer Epilepsie. Die meisten anderen Wirkstoffe mit vergleichbarem Anwendungsgebiet bei Patientinnen und Patienten mit langjähriger Krankheitsgeschichte seien üblicherweise zu diesem Zeitpunkt bereits erfolglos eingesetzt worden.

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Eine individuelle Optimierung der medikamentösen Therapie ist auch bei Patientinnen und Patienten, die trotz antiepileptischer Therapie nicht anfallsfrei sind, möglich und sinnvoll. Dies kann z. B. durch einen Wechsel auf eine andere antiepileptische Therapie bzw. die Zugabe eines weiteren Antiepileptikums zur bestehenden Therapie geschehen. Da der G-BA mehrere Wirkstoffe als mögliche Zusatztherapie nennt, ist auch eine patientenindividuelle Therapieoptimierung möglich. Aus den Angaben des pU geht zudem nicht hervor, dass eine weitere Therapieoptimierung mit einem der 5 vom G-BA genannten Wirkstoffe für die Patientinnen und Patienten der von ihm herangezogenen Studie keine Option mehr ist.

Die Nutzenbewertung erfolgt daher gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA, und für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet, für die Perampanel zugelassen ist. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens sind RCTs mit einer Mindestdauer von 12 Wochen relevant.

Ergebnisse

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

In seine Bewertung schließt der pU die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) 332 E2007-G000-332, kurz 332, ein. In diese Studie wurden 164 Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten waren trotz der Einnahme von bis zu 3 verschiedenen Antiepileptika vor der Randomisierung nicht anfallsfrei und sollten mindestens 3 primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle in den 8 Wochen vor Randomisierung gehabt haben. Als Studienmedikation erhielten sie entweder Perampanel oder Placebo zusätzlich zu ihrer bisherigen antiepileptischen Basistherapie. Perampanel wurde dabei in einer Erhaltungsdosis von 8 mg/Tag oder niedriger, falls 8 mg nicht vertragen wurden, verabreicht. Der Erhaltungsphase ging eine Titrationsphase von 4 Wochen bis zu einer patientenindividuellen Dosis von maximal 8 mg/Tag voraus, wobei mit 2 mg/Tag begonnen wurde. Während der Erhaltungsphase konnte die Dosis von Perampanel bei unzureichender Anfallskontrolle 1-malig um 2 mg erhöht werden, sofern die Maximaldosis während der Titrationsphase nicht erreicht worden war. Bei nicht tolerierten Nebenwirkungen konnte die Dosis 1-malig um 2 mg verringert werden.

Während der Studiendauer erhielten die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen ihre bisherige antiepileptische Therapie weiter. Eine Dosisanpassung oder die Hinzunahme weiterer Wirkstoffe bzw. das Absetzen von Wirkstoffen war während der Studie und mindestens 30 Tage vor Studienbeginn nicht erlaubt. Andere Antiepileptika durften lediglich als Notfallmedikation verabreicht werden.

Fehlende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Patientinnen und Patienten in der Vergleichsgruppe der Studie erhielten ausschließlich Placebo zu ihrer bestehenden antiepileptischen Basistherapie, die zudem vor und während der Studie nicht angepasst werden durfte.

Es gibt aber keinerlei Hinweise, dass für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine individuelle Zusatztherapie mit einer der 5 möglichen Vergleichstherapien zur Therapieoptimierung nicht mehr infrage gekommen wäre. Damit ist die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA in der vom pU vorgelegten Studie nicht umgesetzt.

Die Studie 332 ist daher für die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht geeignet.

Möglichkeit zur Durchführung einer Studie zur Ableitung eines Zusatznutzens war gegeben

Die Studie 332 endete im Mai 2014, also über 3 Jahre vor Einreichung des vorliegenden Dossiers. Mit Kenntnis des vorherigen Beschlusses des G-BA zu Perampanel von 2014 wäre

es in diesem Zeitraum durchaus möglich gewesen, eine Studie mit einer Erhaltungsphase von mindestens 12 Wochen durchzuführen, die einen Vergleich von Perampanel mit einer patientenindividuellen Zusatztherapie erlaubt. In einer solchen Studie würde für jede Patientin und jeden Patienten bereits vor der Randomisierung vom behandelnden Arzt festgelegt, welche Zusatztherapie sie oder er im Falle einer Zuteilung zur Vergleichsgruppe erhält. Nach Randomisierung werden die Patientinnen und Patienten gemäß ihrer Gruppenzuweisung behandelt:

- Interventionsgruppe: Zusatztherapie mit Perampanel;
- Vergleichsgruppe: individuelle antiepileptische Zusatztherapie mit einem der Wirkstoffe Levetiracetam, Lamotrigin, Topiramat, Valproinsäure oder Clobazam nach Wahl des Arztes (wie vor Randomisierung festgelegt).

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Tabelle 3: Perampanel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie	eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz / Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe: Lamotrigin, Levetiracetam, Valproinsäure^b, Topiramat, Clobazam Die Therapie soll nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vorthherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen erfolgen. Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Valproinsäure kommt für die Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei weiblichen Jugendlichen ab 12 Jahren und Frauen im gebärfähigen Alter aufgrund der Teratogenität nicht regelhaft infrage. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA