

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Cenobamat gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.05.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Cenobamat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur adjunktiven Behandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Patientinnen und Patienten mit Epilepsie, die trotz einer vorangegangenen Behandlung mit mindestens 2 antiepileptischen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Cenobamat

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Adjunktive Behandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Epilepsie, die trotz einer vorangegangenen Behandlung mit mindestens 2 antiepileptischen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind.	Patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, mit einem der folgenden Wirkstoffe: Brivaracetam oder Eslicarbazepin oder Gabapentin oder Lacosamid oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Perampanel oder Pregabalin oder Topiramal oder Valproinsäure oder Zonisamid. ^b
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die Therapie soll nach Wahl der Ärztin / des Arztes in Abhängigkeit von der Basis- und den Vortherapie(n) sowie unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen erfolgen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Gleichzeitig gibt der pU an, dass aus seiner Sicht im vorliegenden Anwendungsgebiet der therapieresistenten Epilepsie die zweckmäßige Vergleichstherapie Best supportive Care sei. Diese sei in der von ihm durchgeführten placebokontrollierte Studie YKP3089C017 (im Folgenden als Studie C017 bezeichnet) umgesetzt.

Die Bewertung wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten

vorgenommen. Dabei wird eine Mindestdauer der Erhaltungstherapie von 12 Wochen vorausgesetzt.

Ergebnisse

Mangels direkt vergleichender Studien legt der pU einen adjustierten indirekten Vergleich auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) vor.

Der pU identifiziert in seiner Informationsbeschaffung 1 RCT mit Cenobamat als Intervention (C017) und 56 RCTs zu Wirkstoffen, die der G-BA im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt hat. Aus diesem Studienpool identifiziert er 10 Studien für die Vergleichsseite, die er als hinreichend ähnlich zu der Cenobamat-Studie C017 einschätzt. Basierend auf diesen Studien, führt der pU einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Basistherapie + Placebo durch.

Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich ist für die Nutzenbewertung ungeeignet, und zwar insbesondere aus folgenden Gründen:

- < 2 antiepileptische Vortherapien in mehreren der eingeschlossenen Studien
- keine zulassungskonforme Titration von Cenobamat in der Studie C017
- zweckmäßige Vergleichstherapie in den Vergleichsstudien nicht umgesetzt
- keine ausreichende Ähnlichkeit zwischen der Studie C017 zu Cenobamat und den meisten Studien zur Vergleichstherapie

Eignung der Studie C017

Die Studie C017 ist aus folgenden Aspekten nicht für die Nutzenbewertung von Cenobamat geeignet:

Vortherapien

Cenobamat ist zugelassen zur adjunktiven Behandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, deren Epilepsie trotz einer vorangegangenen Behandlung mit mindestens 2 Antikonvulsiva (AED) nicht ausreichend kontrolliert ist. In die Studie C017 wurden jedoch auch Patientinnen und Patienten mit < 2 antiepileptischen Vortherapien eingeschlossen. Da Therapieerfolge bei therapierefraktären Patientinnen und Patienten stark abhängig von der Anzahl der Vortherapien sind, sind die Ergebnisse der Studie C017 durch den Einschluss von Patientinnen und Patienten, die bisher nur 1 AED in der Vortherapie hatten, potenziell maßgeblich beeinflusst.

Titration nicht gemäß Zulassung

In der Studie C017 wurde Cenobamat wesentlich schneller bis zur Zieldosis titriert als in der Fachinformation vorgesehen ist. Eine zu schnelle Titration von Cenobamat kann jedoch nicht nur zu einer Überschätzung der Nebenwirkungen, sondern möglicherweise auch zu einer Überschätzung der Anfallsreduktion führen. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie

C017 auf Patientinnen und Patienten in der klinischen Praxis, die gemäß Zulassung behandelt werden, ist somit erheblich eingeschränkt.

Eignung der Vergleichsstudien für den indirekten Vergleich

Der pU schließt 10 aus seiner Sicht mit der Studie C017 vergleichbare Studien in einen Studienpool für einen indirekten Vergleich gegenüber Cenobamat ein. Diese 10 Studien umfassen jeweils 1 Studie zu Brivaracetam (1254), Gabapentin (Yamauchi 2006) und Lamotrigin und Pregabalin (A008112), jeweils 2 Studien zu Lacosamid (0667, 0755) und Perampanel (304, 335) und 3 Studien zu Levetiracetam (N01221, N132, Shorvon 2000). In allen 10 Studien wurde der jeweilige Wirkstoff mit Placebo verglichen, jeweils als Zusatztherapie zu einer bestehenden Basistherapie.

Vorthérapien

Wie bei der Studie C017 wurden in 4 der Vergleichsstudien (1254 [Brivaracetam], Yamauchi 2006 [Gabapentin], N01221 und Shorvon 2000 [Levetiracetam]) Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die vor Studienbeginn mit < 2 antiepileptischen Therapien behandelt worden waren.

Ähnlichkeit der Krankheitsschwere

Unter dem Aspekt Krankheitsschwere wurde exemplarisch die Anfallsfrequenz zu Studienbeginn sowie die Krankheitsdauer betrachtet. Es zeigt sich, dass nicht für alle Studien der Vergleichsseite Angaben zu diesen Aspekten vorliegen und teilweise für einige Studien keine ausreichende Ähnlichkeit im Vergleich zur Studie C017 besteht.

Für 4 Studien (N01221, N132 und Shorvon 2000 [Levetiracetam]; 335 [Perampanel]) liegen keine vollständigen Daten zur Anfallsfrequenz vor. Die Ähnlichkeit zur Zulassungspopulation der Studie C017 kann somit nicht sachgerecht eingeschätzt werden. Gleichzeitig weisen die Patientinnen und Patienten der Studien N01221 (Levetiracetam) und 335 (Perampanel) eine deutlich kürzere Erkrankungsdauer im Vergleich zur Gesamtpopulation der Studie C017 auf. Es ist anzunehmen, dass in diesen beiden Studien Patientinnen und Patienten weniger schwer erkrankt sind als in den übrigen Studien. Für die Studie N132 (Levetiracetam) liegen keine Daten zur Erkrankungsdauer vor.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wäre nachzuweisen, dass die Zusatztherapie jeweils die patientenindividuell optimale Therapie für die in die Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten darstellt. Es wurde jedoch in keiner der vom pU vorgelegten Studien zur Vergleichstherapie die Therapie nach individuellen Kriterien wie Vorthérapien, Nebenwirkungen und Kontraindikationen ausgewählt. Vielmehr wurden alle Patientinnen und Patienten unabhängig von diesen Aspekten mit dem jeweiligen zu untersuchenden Wirkstoff in zuvor festgelegten Dosierungen behandelt. Daher wurde die

zweckmäßige Vergleichstherapie in keiner der vom pU für die Vergleichstherapie identifizierten Studien sachgerecht umgesetzt.

Insgesamt ist der adjustierte indirekte Vergleich des pU aufgrund der beschriebenen Aspekte zur Ähnlichkeit der Studienpopulationen sowie zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet Aussagen über den Zusatznutzen von Cenobamat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

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 Cenobamat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

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

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

Tabelle 3: Cenobamat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Adjunktive Behandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Epilepsie, die trotz einer vorangegangenen Behandlung mit mindestens 2 antiepileptischen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind.	Patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, mit einem der folgenden Wirkstoffe: Brivaracetam oder Eslicarbazepin oder Gabapentin oder Lacosamid oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Perampanel oder Pregabalin oder Topiramat oder Valproinsäure oder Zonisamid. ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die Therapie soll nach Wahl der Ärztin / des Arztes in Abhängigkeit von der Basis- und den Vortherapie(n) sowie unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen erfolgen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.