

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Fachausschuss der Bundesärztekammer



Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cenobamat Epilepsie, fokale Anfälle, nach mind. 2 Vortherapien

Berlin, den 22. September 2021

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Cenobamat (Epilepsie, fokale Anfälle, nach mind. 2 Vortherapien) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1188,

Auftrag: A21-78, Version 1.0, Stand: 30.08.2021:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4768/2021-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Cenobamat_D-694.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2021-06-01-D-694:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/695/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
Arzneimittel	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	5
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) ..	5
Eingeschlossene Studien	5
Studiendesign und Endpunkte der Studie C017 (2)	5
Studiendesign	5
Studiendauer	6
Studienpopulation	6
Einschlusskriterien	6
Ausschlusskriterien (Auswahl)	6
Dosierung	6
Primäre Endpunkte	7
Patientencharakteristika	7
Eignung der Studien zur Nutzenbewertung	7
Endpunkte	8
Effektivität	8
Unerwünschte Ereignisse (UE)	9
Bewertung von Effektivität und Sicherheit	9
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	10
Fazit	10
Literaturverzeichnis	10

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Epileptische Anfälle werden in der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) definiert als „[...] ein vorübergehendes Auftreten von Anzeichen und/oder Symptomen aufgrund einer pathologisch exzessiven oder synchronen neuronalen Aktivität im Gehirn“. Bei fokalen Anfällen entsteht diese pathologische Aktivität primär in einer der beiden Hemisphären, während bei generalisierten Anfällen von Beginn an beide Hemisphären beteiligt sind. Die medikamentöse Dauertherapie der Epilepsie ist rein symptomatisch mit dem Ziel, die Anfallshäufigkeit zu reduzieren. Bei etwa der Hälfte der Patienten führt die initiale Monotherapie zu Anfallsfreiheit. Ein Therapiewechsel bzw. die Hinzunahme eines weiteren Antikonvulsivums erhöht die Chance auf Anfallsfreiheit um 10–15%. Eine Epilepsie gilt als therapieresistent, wenn trotz Therapie mit mindestens zwei antiepileptischen Arzneimitteln (AED) keine ausreichende Anfallskontrolle erreicht wird (1).

Arzneimittel

Der genaue Wirkmechanismus von Cenobamat ist nicht vollständig aufgeklärt. Die Wirkung beruht nach derzeitigem Kenntnisstand auf einer hemmenden Wirkung an spannungsabhängigen Natriumkanälen exzitatorischer Synapsen sowie auf einer Steigerung der inhibitorischen Neurotransmission an GABA-Rezeptoren.

Cenobamat ist zugelassen zur Begleittherapie von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen Patienten mit Epilepsie, die trotz einer vorangegangenen Behandlung mit mindestens zwei Antiepileptika nicht ausreichend kontrolliert sind.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der Zusatznutzen von Cenobamat wird bewertet als adjunktive Behandlung bei erwachsenen Patienten mit fokalen Anfällen, deren Epilepsie trotz einer vorangegangenen Behandlung mit mindestens zwei AED nicht ausreichend kontrolliert ist. [IQWiG Dossierbewertung, S. 3, S. 7]

Tabelle 1: 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 Topiramat 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.

Die Effektivität der genannten AED unterscheidet sich in klinischen Studien nicht relevant. Bei der Auswahl der AED sollte deshalb die individuelle Situation der Patienten berücksichtigt werden (beispielsweise Körpergewicht, Geschlecht, Komorbidität, Komedikation). Aus Sicht der AkdÄ entspricht die ZVT der klinischen Praxis, wobei Lamotrigin und Levetiracetam aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils als Mittel der ersten Wahl bei fokalen Epilepsien einzuschätzen sind (1).

Eingeschlossene Studien

Die Zulassungsstudie C017 vergleicht Cenobamat gegen Placebo, ein direkter Vergleich mit einer durch den G-BA definierten ZVT findet somit nicht statt. Durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) wird deshalb ein adjustierter indirekter Vergleich der Studie C017 mit elf Vergleichsstudien (Phase II) vorgelegt. [IQWiG Dossierbewertung, S. 9; Dossier pU, Modul 4A, S. 119–120, S. 223]

Studiendesign und Endpunkte der Studie C017 (2)

Studiendesign

- doppelblinde, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Dosisfindungsstudie (Phase II)
- Randomisierung 1:1:1:1 zu Placebo oder Cenobamat mit einer Tagesdosis von 100 mg, 200 mg oder 400 mg, jeweils zusätzlich zu mindestens einem weiteren Antikonvulsivum

Studiendauer

- Screeningphase: acht Wochen
- Eindosierungsphase: sechs Wochen
- Erhaltungsphase: zwölf Wochen

Studienpopulation

- Screening: n = 533
- Randomisierung: n = 437
- mITT (modifizierte Intention-to-treat)-Analyse mit Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die Angaben zum Anfallsgeschehen nach der Screening-Phase vorlagen: n = 434
- mITT-M (mITT-Erhaltungsphase) mit Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die Angaben zum Anfallsgeschehen in der Erhaltungsphase vorlagen: n = 397

Einschlusskriterien

- Alter 18–70 Jahre
- unkontrollierte fokale Epilepsie unter mindestens einem Antikonvulsivum
- stabile Dosierung der Antikonvulsiva für mindestens vier Wochen vor Screening
- in der Screeningphase ≥ 8 fokale Anfälle, davon ≥ 3 in vier Wochen, mit einem anfallsfreien Intervall ≤ 25 Tage

Ausschlusskriterien (Auswahl)

- Einnahme von Diazepam, Phenytoin, Phenobarbital
- Status epilepticus < 3 Monate vor Studieneinschluss
- psychiatrische Erkrankung
- Substanzmissbrauch
- schwere Hypersensitivitätsreaktion in der Anamnese
- ≥ 2 arzneimittelinduzierte Hautreaktionen auf Antikonvulsiva, die zum Behandlungsabbruch führten

Dosierung

- Startdosis 50 mg/Tag, wöchentliche Steigerung um 50 mg/Tag bis zur Zieldosis von 100 mg bzw. 200 mg, bei Patienten mit einer Zieldosis von 400 mg wöchentliche Dosissteigerung um 100 mg/Tag ab einer erreichten Dosis von 200 mg/Tag
- bei Unverträglichkeit Fortführung der Medikation mit der nächstgeringeren Dosis

- Im Originalprotokoll erfolgte bei einer Startdosis von 100 mg eine Titration auf die Erhaltungsdosis in Schritten von 100 mg/Woche. Dies führte zu einer hohen Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen. Nachdem 46 Patienten (10,5 %) behandelt worden waren, wurde die Titration auf obiges Schema umgestellt.

Primäre Endpunkte

- prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline (durchschnittliche Anfallsrate per 28 Tage, alle Anfallssubtypen)
- Ansprechen während der Erhaltungsphase (≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline, alle Anfallssubtypen)

Die Häufigkeit und Art der Anfälle wurden in einem Patiententagebuch erfasst.

Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika waren zwischen den Armen ausgeglichen. Mehr als die Hälfte der Patienten stammte aus Europa (58 %). Es wurden in gleicher Häufigkeit Männer und Frauen eingeschlossen. Das mediane Alter lag bei 40 Jahren. Patienten ≥ 65 Jahre machten mit zehn Patienten lediglich einen sehr kleinen Anteil der Studienpopulation aus. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer betrug bei Studieneinschluss 24 Jahre. Entsprechend dem Studienprotokoll konnten – nicht zulassungskonform – auch Patienten eingeschlossen werden, die lediglich mit einem AED vorbehandelt waren. Laut Dossier betraf dies 14 % der Patienten.

Eignung der Studien zur Nutzenbewertung

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien vor, welche die ZVT erfüllen. Dies entspricht auch der Einschätzung des pU. Der pU führt deshalb einen adjustierten indirekten Vergleich zwischen der Studie C017 und elf Vergleichsstudien durch. Placebo und Basistherapie fungieren dabei als Brückenkomparator. [IQWiG Dossierbewertung, S. 9–17; Dossier pU, Modul 4A, S. 70–80, S. 88, S. 160–266]

In einer Nebenanalyse vergleicht der pU zusätzlich die Studie C017 mit einem Pool aus 16 „potenziell vergleichbaren Studien“. Diese definiert er wie folgt: „Die zur Verfügung stehenden Informationen erlauben keine abschließende Bewertung der Vergleichbarkeit hinsichtlich des untersuchten Faktors, schließen die Vergleichbarkeit der untersuchten Studie aber auch nicht aus.“ Die exakten Kriterien für die Selektion werden aus Sicht der AkdÄ nicht plausibel dargelegt.

Mit einer Studiendauer von zwölf Wochen erfüllt die Studie C017 die Vorgaben der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA). Aus klinischer Sicht ist dieser Zeitraum zu kurz, um die Retentionsrate als aussagekräftigsten Parameter beurteilen zu können. Eine Studie mit einer Dauer von mehr als zwölf Wochen wäre allerdings schwierig durchzuführen, da während der gesamten Studiendauer die Dosierung der Basis-AED stabil gehalten werden muss. Dies ist bei Patienten mit pharmakoresistenten Epilepsien in der Regel nicht umzusetzen.

Aus Sicht des IQWiG ist die Studie C017 ungeeignet für die Nutzenbewertung, weil keine zulassungskonforme Titration von Cenobamat erfolgte. Durch die deutlich schnellere Titration können nach Einschätzung des IQWiG nicht nur Nebenwirkungen gehäuft auftreten, sondern es wird möglicherweise auch die Anfallsreduktion überschätzt. Die AkdÄ teilt diese Einschätzung. Eine potenzielle Überschätzung der Effektivität erscheint insbesondere plausibel, da die Studie C017 eine dosisabhängige Beeinflussung der primären und sekundären Endpunkte gezeigt hat (3).

Zudem war in der Studie C017 laut Protokoll auch ein Einschluss von Patienten möglich, die lediglich mit einem Antikonvulsivum vorbehandelt waren. Auch dies entspricht nicht der Zulassung von Cenobamat, die eine Behandlung nur bei Patienten vorsieht, deren Epilepsie trotz einer Vortherapie mit mindestens zwei AED unzureichend kontrolliert ist. Da die Anzahl der AED-Vorbehandlungen einen potenziell starken Effektmodifikator darstellt, ist laut IQWiG auch bei > 80 % zulassungskonform behandelter Patienten die Übertragbarkeit der Studienergebnisse eingeschränkt. Aus Sicht der AkdÄ wären Subgruppenanalysen (Vorbehandlung mit 1 AED vs. Vorbehandlung mit ≥ 2 AED) erforderlich gewesen, um eine Effektmodifikation beurteilen zu können. Diese Subgruppenanalysen legt der pU jedoch nicht vor.

In den Vergleichsstudien wurden verschiedene AED gegen Placebo getestet, die der G-BA im Rahmen der ZVT benannt hat (Brivaracetam, Gabapentin, Lamotrigin, Pregabalin, Lacosamid, Perampanel, Levetiracetam). Allerdings wurden diese Wirkstoffe nicht nach individuellen Kriterien ausgewählt (z. B. Vortherapien, Nebenwirkungen), sondern waren durch das jeweilige Studienprotokoll festgelegt. Aus Sicht des IQWiG ist deshalb die vom G-BA festgelegte ZVT in keiner der Vergleichsstudien adäquat umgesetzt worden. Zudem besteht nach Einschätzung des IQWiG keine ausreichende Ähnlichkeit zwischen den Vergleichsstudien und der Studie C017. So liegen beispielsweise bezüglich der Krankheitsschwere (operationalisiert als Anfallsfrequenz zu Baseline und Erkrankungsdauer bei Studienbeginn) bei vier der elf Studien keine verwertbaren Daten vor bzw. es bestehen relevante Unterschiede zur Studie C017. Die AkdÄ stimmt dem IQWiG in beiden Punkten zu.

Endpunkte

Effektivität

Der pU führt einen adjustierten indirekten Vergleich zwischen der Studie C017 und einem als geeignet eingeschätzten Studienpool durch. In die Cenobamat-Gruppe wurden nur Patienten der mITT-Population eingeschlossen, die Cenobamat 200 mg oder 400 mg erhielten (n = 220). Dies entspricht der in der Fachinformationen beschriebenen Zieldosis. [Dossier pU, Modul 4A, S. 269–370, S. 431–486]

In Tabelle 2 sind die Ergebnisse des indirekten adjustierten Vergleichs bezüglich der beiden primären Endpunkte dargestellt. Der indirekte Vergleich zeigt ein signifikant häufigeres Ansprechen unter Cenobamat im Vergleich zu anderen AED sowie eine numerische Verringerung der Anfallshäufigkeit unter Cenobamat (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Indirekter adjustierter Vergleich zur Effektivität von Cenobamat bezüglich der beiden primären Endpunkte

	Studie C017		Vergleichsstudien	
	CEN	Placebo	AED	Placebo
Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline	59 %	22 %	15–38 %	7–26 %
RR (95 % CI) p-Wert	1,56 (1,02; 2,39) p = 0,042			
Veränderung der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline	-45 %	-17 %	-21 %	-5 %
MWD (95 % CI) p-Wert	-12 (-31; 6) p = 0,186			

AED: Antiepileptische Medikation; CEN: Cenobamat 200 mg/ 400 mg; CI: Konfidenzintervall; MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; RR: relatives Risiko.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

In der Studie C017 traten sowohl UEs jeglichen Schweregrads als auch schwere UEs unter Cenobamat gehäuft auf (Placebo vs. Cenobamat 200 mg vs. Cenobamat 400 mg: 70 % vs. 76 % vs. 90 % bzw. 7 % vs. 10 % vs. 16 %) (3). Insgesamt steigt die Häufigkeit der UEs bei einer höheren Zieldosis.

Die häufigsten UEs unter Cenobamat 200 mg/400 mg waren Somnolenz (29 % vs. 8 %), Schwindel (27 % vs. 14 %), Müdigkeit (21 % vs. 8 %), Diplopie (13 % vs. 2 %) und Kopfschmerz (11 % vs. 6 %). Studienabbrüche aufgrund von UEs waren unter Cenobamat mehr als dreimal häufiger als unter Placebo (17 % vs. 5 %).

Zum Zeitpunkt der Zulassung war DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) unter Einbezug aller Daten von im EPAR ausgewerteten Studien (exponierte Probanden: n = 2564) bei insgesamt drei Probanden unter Cenobamat aufgetreten, in allen drei Fällen unter einem schnelleren Titrationsschema als es der aktuellen Zulassung entspricht (Startdosis ≥ 100 mg, Dosissteigerung 100 mg/Woche). Ein Studienteilnehmer starb aufgrund einer eosinophilen Myokarditis im Rahmen des DRESS (2).

Bewertung von Effektivität und Sicherheit

Aktuell liegen keine ausreichenden Daten vor, um die Häufigkeit der UEs bei zulassungskonformer, langsamer Titration zu beurteilen. Insgesamt scheint das Sicherheitsprofil von Cenobamat dem anderer AED zu entsprechen.

Bezüglich der prozentualen Veränderung der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline wurde durch den pU nur eine Studie (Perampanel-Studie 304, n = 387) als vollständig vergleichbar eingestuft. Auch unabhängig von den oben beschriebenen Limitationen des indirekten Vergleichs ist hier die Datenbasis unzureichend für valide Aussagen.

Für den indirekten Vergleich bezüglich der Häufigkeit des Ansprechens (Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline) wurden elf Studien (n = 3963) berücksichtigt. Der Studienpool erscheint in der Metaanalyse des pU homogen (p =

0,08). Im adjustierten Vergleich sprachen mehr Patienten unter Cenobamat an als unter der Vergleichstherapie (RR 1,56; 95 % CI 1,02–2,39). Wie oben ausführlich dargelegt, führt der indirekte Vergleich aus Sicht der AkdÄ zu einer Überschätzung der Effektstärken von Cenobamat. Zudem ist zu bezweifeln, dass eine hinreichende Ähnlichkeit zwischen den Vergleichsstudien und der Studie C017 besteht, um valide Ergebnisse zu erhalten. Die Effektivität von Cenobamat bei zulassungskonformer Therapie und im Vergleich zu einer individuell optimierten antiepileptischen Therapie lassen sich deshalb aus den vorliegenden Daten nicht beurteilen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen von Cenobamat als nicht belegt an, da der pU keine geeigneten Daten zum Vergleich mit der vom G-BA vorgegebenen ZVT vorlegen kann.

Aus Sicht der AkdÄ ist davon auszugehen, dass durch die Studie C017 die Effektivität von Cenobamat vs. Placebo in der klinischen Praxis – d. h. mit zulassungskonformer Verordnung – überschätzt wird. So ist beispielsweise unklar, ob die gezeigten hohen Raten an Anfallsfreiheit (Placebo vs. Cenobamat 200 mg vs. Cenobamat 400 mg: 1 % vs. 11 % vs. 21 %) (3) erreicht werden könnten, wenn ausschließlich Patienten mit therapieresistenter Epilepsie behandelt würden. Der Zusatznutzen wird außerdem überschätzt durch den vorgelegten indirekten Vergleich, da die Studienteilnehmer der Vergleichsgruppe keine individuell ausgewählte antiepileptische Therapie erhielten. Auch nach Einschätzung der AkdÄ liegen deshalb für einen Vergleich von Cenobamat gegenüber derzeit etablierten AED keine geeigneten Daten für das zugelassene Anwendungsgebiet vor.

Fazit

Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass der **Zusatznutzen** von Cenobamat als adjunktive Behandlung fokaler Anfälle bei erwachsenen Patienten mit Epilepsie, die trotz einer vorangegangenen Behandlung mit mindestens zwei antiepileptischen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind, **nicht belegt ist**.

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-041l_S1_Erster-epileptischer-Anfall_Epilepsien_2018-05.pdf (Letzter Zugriff: 9. September 2021). Entwicklungsstufe: S1, AWMF-Registernummer 030-041, Stand: 29. Mai 2017.
2. European Medicines Agency (EMA): Ontozry® – Cenobamat: EPAR (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ontozry-epar-public-assessment-report_.pdf (letzter Zugriff: 9. September 2021). Amsterdam, 28. Januar 2021.
3. Krauss GL, Klein P, Brandt C et al.: Safety and efficacy of adjunctive cenobamate (YKP3089) in patients with uncontrolled focal seizures: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, dose-response trial. *Lancet Neurol* 2020; 19: 38-48.