



IQWiG-Berichte – Nr. 1188

Cenobamat (Epilepsie) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A21-78

Version: 1.0

Stand: 30.08.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Cenobamat (Epilepsie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

31.05.2021

Interne Auftragsnummer

A21-78

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ulrich Brandl, Gesellschaft für Neuropädiatrie

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Bent Müller
- Gertrud Egger
- Thomas Kaiser
- Ulrike Lampert
- Matthias Maiworm
- Cornelia Rüdig
- Anja Schwalm
- Corinna ten Thoren

Schlagwörter

Cenobamat, Epilepsie – Partielle, Anfälle, Nutzenbewertung

Keywords

Cenobamate, Epilepsies – Partial, Seizures, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|------------|
| Tabellenverzeichnis | v |
| Abbildungsverzeichnis | vi |
| Abkürzungsverzeichnis | vii |
| 1 Hintergrund | 1 |
| 1.1 Verlauf des Projekts | 1 |
| 1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung | 1 |
| 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments | 2 |
| 2 Nutzenbewertung | 3 |
| 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung | 3 |
| 2.2 Fragestellung | 7 |
| 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool | 7 |
| 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen | 17 |
| 2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 17 |
| 3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie | 19 |
| 3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) | 19 |
| 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation..... | 19 |
| 3.1.2 Therapeutischer Bedarf | 19 |
| 3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation | 19 |
| 3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 26 |
| 3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) | 26 |
| 3.2.1 Behandlungsdauer | 27 |
| 3.2.2 Verbrauch | 27 |
| 3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 27 |
| 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen..... | 27 |
| 3.2.5 Jahrestherapiekosten..... | 27 |
| 3.2.6 Versorgungsanteile | 28 |
| 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung | 29 |
| 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete | 29 |
| 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie | 29 |

| | | |
|-----------------|---|-----------|
| 4.3 | Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen..... | 30 |
| 4.4 | Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 31 |
| 4.5 | Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 33 |
| 5 | Literatur | 36 |
| Anhang A | Suchstrategien..... | 39 |
| Anhang B | Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen) | 40 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments | 2 |
| Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Cenobamat | 3 |
| Tabelle 3: Cenobamat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 6 |
| Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Cenobamat | 7 |
| Tabelle 5: Gründe für die fehlende Eignung zu der vom pU als Studienpool 1 vorgelegten Studien | 12 |
| Tabelle 6: Anzahl an vorangegangenen AED, Anfallsfrequenz zu Baseline, Dauer der Erkrankung zu Studienbeginn..... | 13 |
| Tabelle 7: Cenobamat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 18 |
| Tabelle 8: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation..... | 20 |
| Tabelle 9: Cenobamat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 29 |
| Tabelle 10: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation | 30 |
| Tabelle 11: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr | 31 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 1: Titrationsschema der Studie C017 im Vergleich zum empfohlenen Titrationsschema gemäß der Fachinformation für Cenobamat. | 10 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| AED | Antiepileptic drug (Antikonvulsivum) |
| ATC | anatomisch-therapeutisch-chemisches-Klassifikationssystem |
| DADB | Analysedatenbank für Versorgungsforschung und Evaluation |
| EMA | European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur) |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | gesetzliche Krankenversicherung |
| ICD-10 | International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation) |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| RCT | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

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

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

| Kapitel 2 – Nutzenbewertung | |
|---|---|
| Abschnitt 2.1 | ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung |
| Abschnitte 2.2 bis 2.5 | ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht |
| Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie | |
| Abschnitte 3.1 und 3.2 | Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) |
| Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung | |
| Abschnitte 4.1 bis 4.5 | ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1] |
| AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer | |

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

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.

2.2 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: 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 Topiramamat 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. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Cenobamat (Stand zum 07.04.2021)
- bibliografische Recherche zu Cenobamat (letzte Suche am 07.04.2021)

- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Cenobamat (letzte Suche am 08.04.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Cenobamat (letzte Suche am 08.04.2021)
- bibliografische Recherche zu zweckmäßigen Vergleichstherapien (letzte Suche am 07.04.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu zweckmäßigen Vergleichstherapien (letzte Suche am 08.04.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu zweckmäßigen Vergleichstherapien (letzte Suche am 08.04.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Cenobamat (letzte Suche am 10.06.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Direkter Vergleich

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien von Cenobamat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vor. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Indirekter Vergleich

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, für die Vergleichsseite. In einem nächsten Schritt überprüft der pU die Ähnlichkeit der Vergleichsstudien mit der Studie C017 bezüglich Effektmodifikatoren (Patientencharakteristika, Interventionscharakteristika und Studiencharakteristika) und methodischen Faktoren (Endpunktcharakteristika). Dabei stuft er 10 Studien, die aus seiner Sicht hinreichend in den untersuchten Faktoren mit der Studie C017 übereinstimmen, als vergleichbar mit Studie C017 ein; 16 Studien, bei denen aus seiner Sicht die zur Verfügung stehenden Informationen keine abschließende Bewertung der Vergleichbarkeit erlauben, diese aber auch nicht ausschließen, stuft er als potenziell vergleichbar ein. Die aus seiner Sicht vergleichbaren Studien ordnet der pU Studienpool 1 zu (n = 10), potenziell vergleichbare Studien ordnet er zusammen mit den aus seiner Sicht vergleichbaren Studien Studienpool 2 zu (n = 26).

Basierend auf den Studien von Studienpool 1 führt der pU einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Basistherapie + Placebo durch. Die Ergebnisse hieraus

zieht er zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Zusätzlich führt der pU als Sensitivitätsanalyse einen indirekten Vergleich mit den Studien aus Studienpool 2 durch.

Beide vom pU vorgelegten indirekten Vergleiche sind 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

Dies wird im Folgenden erläutert.

Eignung der Studie C017

Bei der Studie C017 [3] handelt es sich um eine 4-armige, verblindete, randomisierte Dosisfindungsstudie der Phase 2, welche auch die maßgebliche Zulassungsstudie für Cenobamat ist. Es wurden Patientinnen und Patienten mit fokalen Anfällen, deren fokale Epilepsie trotz Behandlung mit mindestens 1 antiepileptischen Arzneimittel innerhalb der letzten 2 Jahre unkontrolliert war, eingeschlossen und im Verhältnis 1:1:1:1 einer Behandlung mit 100 mg, 200 mg, 400 mg Cenobamat oder der Placebogruppe randomisiert zugeteilt. Alle Patientinnen und Patienten erhielten zusätzlich eine antiepileptische Basistherapie.

Die vom pU zur Studie C017 vorgelegten Daten sind wegen folgender Aspekte nicht für die Nutzenbewertung von Cenobamat geeignet:

Einschlusskriterium Anzahl der 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. Die Einschlusskriterien der Studie C017 ließen jedoch auch eine Vorbehandlung mit nur 1 AED zu. Angaben im Studienbericht zufolge waren in der Studie C017 17 % der Patientinnen und Patienten im 200 mg-Cenobamat-Arm, 14 % im 400 mg-Cenobamat-Arm und 12 % im Placeboarm mit < 2 AED vorbehandelt. Da Therapieerfolge bei therapie-refraktären Patientinnen und Patienten stark abhängig von der Anzahl der Vortherapien sind [4], 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. In dieser Situation eines nachweislich potenziell starken Effektmodifikators (Anzahl AED-Vorbehandlungen) ist der alleinige Hinweis des pU, dass mehr als 80 % der Gesamtpopulation der Studie C017 der Zulassungspopulation entsprechen, inhaltlich nicht sachgerecht.

Titration nicht gemäß Zulassung

Laut Fachinformation [5] soll Cenobamat mit einer Anfangsdosis von 12,5 mg verabreicht werden. Die Dosis soll schrittweise alle 2 Wochen erhöht werden: In Woche 3 auf 25 mg, in Woche 5 auf 50 mg und danach alle 2 Wochen um 50 mg bis zur empfohlenen Zieldosis von 200 mg, je nach klinischem Ansprechen bis maximal 400 mg (siehe Abbildung 1). Der empfohlene Titrationsplan soll wegen schwerwiegender Nebenwirkungen nicht überschritten werden.

Zu Beginn der Studie C017 wurden demgegenüber Patientinnen und Patienten initial mit einer Startdosis von 100 mg Cenobamat behandelt. Nachdem 46 (10,5 %) Patientinnen und Patienten eingeschlossen worden waren, wurde aufgrund einer hohen Rate an UEs die Startdosis auf 50 mg, nicht jedoch auf 12,5 mg wie in der Fachinformation beschrieben herabgesetzt. Die Dosis wurde dann um jeweils 50 mg pro Woche bis 200 mg erhöht; für Patientinnen und Patienten des 400 mg-Cenobamat-Arms wurde ab dieser Dosis weiter in Schritten von sogar 100 mg pro Woche bis zur Zieldosis von 400 mg erhöht. Dieses Titrationsschema wurde von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) mit dem Auftreten von schweren Nebenwirkungen, in Verbindung gebracht. Empfohlen wurde daher ein wesentlich langsames Titrationsschema (siehe Abbildung 1). Das Titrationsschema von Cenobamat in der Studie C017 ist somit weder inhaltlich sinnvoll noch entspricht es der Zulassung. 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.

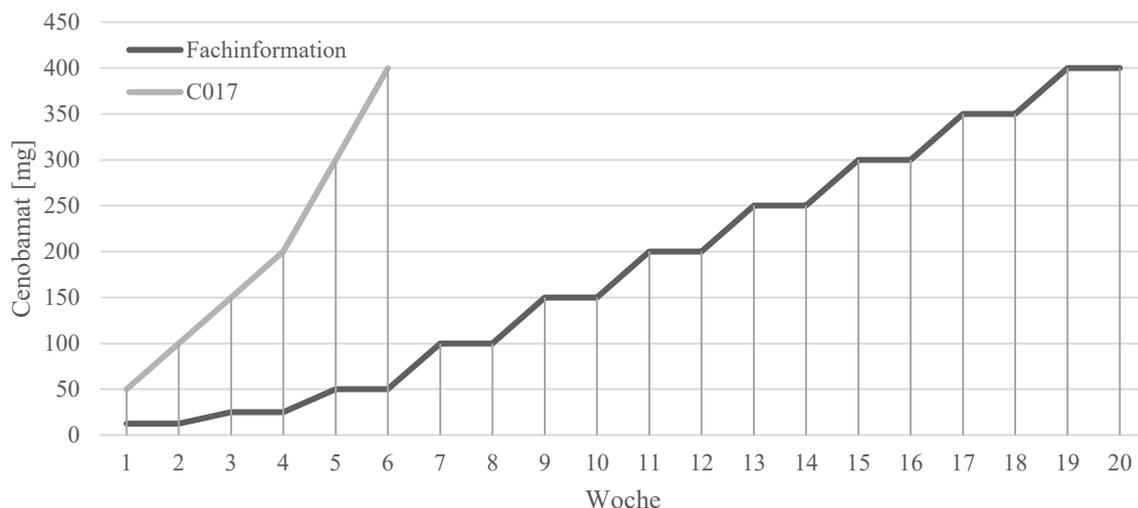


Abbildung 1: Titrationsschema der Studie C017 im Vergleich zum empfohlenen Titrationsschema gemäß der Fachinformation für Cenobamat.

Eignung der Vergleichsstudien für den indirekten Vergleich

Der pU schließt 10 aus seiner Sicht mit der Studie C017 vergleichbare Studien in Studienpool 1 für einen adjustierten indirekten Vergleich gegenüber Cenobamat ein. Diese 10 Studien umfassen jeweils 1 Studie zu Brivaracetam (1254 [6]), Gabapentin (Yamauchi 2006 [7]) und Lamotrigin und Pregabalin (A008112 [8]), jeweils 2 Studien zu Lacosamid (0667 [9], 0755 [10]) und Perampanel (304 [11], 335 [12]) und 3 Studien zu Levetiracetam (N01221 [13], N132 [14], Shorvon 2000 [15]). In allen 10 Studien wurde der jeweilige Wirkstoff mit Placebo verglichen, jeweils als Zusatztherapie zu einer bestehenden Basistherapie.

Dieser indirekte Vergleich ist nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Cenobamat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies ist zum einen dadurch begründet, dass der pU auch auf der Vergleichsseite Studien einschließt, welche nicht die Zulassungspopulation abdecken und so für die Nutzenbewertung nicht geeignet sind (siehe oben). Zum anderen sind die meisten der vom pU eingeschlossenen Studien nicht ausreichend ähnlich zur Studie C017.

Zur Beurteilung der Ähnlichkeit der Studienpopulationen wurden Patientencharakteristika und weitere Parameter zum Studienanfang verglichen. Dabei liegen zu den Studien jeweils ein oder mehrere Aspekte vor, die neben der Frage der grundsätzlichen Eignung aufgrund der Anzahl der Vortherapien zu einer unzureichenden Ähnlichkeit zur Studie C017 führen. Dies wird exemplarisch an Merkmalen der Krankheitsschwere, Anfallsfrequenz zu Studienbeginn und Dauer der Erkrankung, verdeutlicht.

Eine Übersicht dazu, inwieweit aufgrund dieser Aspekte die Vergleichsstudien nicht geeignet sind für einen indirekten Vergleich zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung, findet sich in Tabelle 5. In Tabelle 6 sind die maßgeblichen Aspekte zusätzlich im Detail dargestellt.

Tabelle 5: Gründe für die fehlende Eignung zu der vom pU als Studienpool 1 vorgelegten Studien

| Studie | Studiendesign | | Ähnlichkeit zu C017 | |
|---|---|---|--------------------------------|--|
| | Einschluss- kriterium ≥ 2 Vortherapien | Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie | Anfallsfrequenz zu Baseline | Dauer der Erkrankung bei Studienbeginn |
| Studie mit Brivaracetam | | | | |
| 1254 | ○ | ○ | (●) | (●) |
| Studie mit Gabapentin | | | | |
| Yamauchi et al. 2006 | ○ | ○ | (●) | (●) |
| Studien mit Lacosamid | | | | |
| 0667 | ● | ○ | (●) | (●) |
| 0755 | ● | ○ | (●) | (●) |
| Studie mit Lamotrigin und Pregabalin | | | | |
| A008112 | ● | ○ | (●) | (●) |
| Studien mit Levetiracetam | | | | |
| N01221 | ○ | ○ | – | (○) |
| N132 | ● | ○ | – | – |
| Shorvon et al. 2000 | ○ | ○ | – | (●) |
| Studien mit Perampanel | | | | |
| 304 | ● | ○ | (●) | (●) |
| 335 | ● | ○ | – | (○) |
| <ul style="list-style-type: none"> ● Kriterium erfüllt / vergleichbar zu C017 ○ Kriterium nicht erfüllt / nicht vergleichbar zu C017 (○) Ähnlichkeit gegenüber der gesamten Studienpopulation. Daten zur Zulassungspopulation der Studie C017 und ggf. zur Zulassungspopulation aus der genannten Studie selbst liegen nicht vor. – nicht beurteilbar weil keine Daten vorliegend <p>pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> | | | | |

Tabelle 6: Anzahl an vorangegangenen AED, Anfallsfrequenz zu Baseline, Dauer der Erkrankung zu Studienbeginn (mehrsseitige Tabelle)

| Studie Gruppe | N ^a | Anzahl vorangegangener AED % | Anfallsfrequenz pro 28 Tage zu Baseline MW (SD) [Median] | Dauer der Erkrankung bei Studienbeginn [Jahre] MW (SD) |
|---------------------------------------|------------------|---|---|--|
| Studie mit Cenobamat | | | | |
| C017 (Gesamtpopulation ^b) | | [1 / 2 / 3 / > 3] ^c | | |
| 200 mg | 110 | 17 / 25 / 29 / 29 | 30,6 (60,9) [11] | 22,8 (13,2) |
| 400 mg | 111 | 14 / 29 / 26 / 32 | 24,1 (63,1) [9] | 24,4 (14,2) |
| Placebo | 108 | 12 / 31 / 18 / 40 | 25,3 (71,9) [8,4] | 23,0 (14,2) |
| Studie mit Brivaracetam | | | | |
| 1254 | | [0–1 / 2–4 / ≥ 5] (5 Jahre vor Studienbeginn) | | |
| 20–150 mg | 323 ^d | 35 / 54 / 11 | 20,08 (47,08) ^e [8,8] | 21,8 (12,5) |
| Placebo | 108 ^d | 34 / 53 / 13 | 20,40 (49,92) ^e [9,2] | 22,1 (11,7) |
| Studie mit Gabapentin | | | | |
| Yamauchi et al. 2006 | | | | |
| 1200 mg | 86 | k. A. | 31,6 (k. A.) ^f [11,2] | 19,8 (k. A.) |
| 1800 mg | 41 | k. A. | 24,4 (k. A.) ^f [12,3] | 21,2 (k. A.) |
| Placebo | 82 | k. A. | 19,9 (k. A.) ^f [9,7] | 19,5 (k. A.) |
| Studien mit Lacosamid | | | | |
| 0667 | | [1–3 / 4–6 / 7+] ^c | | |
| 400 mg | 108 | 22 / 30 / 48 [≤ 2: 12 ^g] | 26,3 (36,62) [13,0] | 24,7 (13,08) |
| Placebo | 97 | 15 / 34 / 51 [≤ 2: 3 ^g] | 28,8 (50,34) [11,0] | 24,6 (11,77) |
| 0755 | | [1–3 / 4–6 / 7+ / fehlend] ^c | | |
| 400 mg | 159 | 30 / 31 / 39 / 0 [≤ 2: 16 ^g] | 42,0 (203,39) [10,3] | 22,8 (13,2) |
| Placebo | 163 | 31 / 33 / 35 / 1 [≤ 2: 12 ^g] | 21,8 (31,18) [9,9] | 21,3 (12,3) |

Tabelle 6: Anzahl an vorangegangenen AED, Anfallsfrequenz zu Baseline, Dauer der Erkrankung zu Studienbeginn (mehreseitige Tabelle)

| Studie Gruppe | N ^a | Anzahl vorangegangener AED % | Anfallsfrequenz pro 28 Tage zu Baseline MW (SD) [Median] | Dauer der Erkrankung bei Studienbeginn [Jahre] MW (SD) |
|---|----------------|------------------------------|--|--|
| Studie mit Lamotrigin und Pregabalin | | | | |
| A008112 | | | | |
| 300 / 400 mg Lamotrigin | 141 | k. A. | 21,80 (47,68) 8,67 | 23,1 (13,6) |
| 300 / 600 mg Pregabalin | 152 | k. A. | 21,32 (38,23) [9,33] | 23,1 (13,5) |
| Placebo | 140 | k. A. | 16,38 (27,54) [7,33] | 23,4 (12,2) |
| Studien mit Levetiracetam | | | | |
| N01221 | | | | |
| 1000 mg | 70 | k. A. | k. A. [11 ^e] | 14,5 (8,9) |
| 2000 mg | 70 | k. A. | k. A. [12,84 ^e] | 13,8 (9,6) |
| 3000 mg | 70 | k. A. | k. A. [10,6 ^e] | 15,2 (10,3) |
| Placebo | 70 | k. A. | k. A. [12 ^e] | 16,3 (11,9) |
| N132 | | | | |
| 1000 mg | 98 | k. A. | k. A. [10,12 ^e] | k. A. |
| 3000 mg | 101 | k. A. | k. A. [8,32 ^e] | k. A. |
| Placebo | 95 | k. A. | k. A. [7,08 ^e] | k. A. |
| Shorvon et al. 2000 | | | | |
| 1000 mg | 106 | k. A. | k. A. [11,28 ^e] | 23,8 (12,3) |
| 2000 mg | 106 | k. A. | k. A. [10,32 ^e] | 23,6 (13,3) |
| Placebo | 112 | k. A. | k. A. [10 ^e] | 23,2 (11,0) |

Tabelle 6: Anzahl an vorangegangenen AED, Anfallsfrequenz zu Baseline, Dauer der Erkrankung zu Studienbeginn (mehrsseitige Tabelle)

| Studie Gruppe | N ^a | Anzahl vorangegangener AED % | Anfallsfrequenz pro 28 Tage zu Baseline MW (SD) [Median] | Dauer der Erkrankung bei Studienbeginn [Jahre] MW (SD) |
|--|----------------|------------------------------|--|--|
| Studien mit Perampanel | | | | |
| 304 | | | | |
| 8 mg | 133 | k. A. | 35,5 (94,0) [14,3] | 23,6 (13,5) ^g |
| 12 mg | 134 | k. A. | 41,4 (109,5) [12] | 23,3 (14,4) ^g |
| Placebo | 121 | k. A. | 26,8 (32,2) [13,7] | 24,1 (12,9) ^g |
| 335 | | | | |
| 4 mg | 174 | k. A. | k. A. | 17,4 (11,1) |
| 8 mg | 175 | k. A. | k. A. | 16,9 (11,5) |
| 12 mg | 180 | k. A. | k. A. | 17,4 (11,2) |
| Placebo | 175 | k. A. | k. A. | 17,5 (10,9) |
| <p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Angaben in dieser Tabelle, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zelle gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. b. keine Angaben für die Zulassungspopulation verfügbar c. Erfassungszeitraum nicht eingeschränkt d. Patientinnen und Patienten mit fokalen Anfällen e. Eigene Berechnung aus angegebener Anfallsfrequenz pro 7 Tage. f. Angaben beziehen sich auf Per-Protocol-Population. g. eigene Berechnung</p> <p>AED: Antikonvulsivum; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung</p> | | | | |

Einschlusskriterium Anzahl der Vortherapien

Wie bei der Studie C017 konnten in 4 der Vergleichsstudien Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, die vor Studienbeginn mit < 2 antiepileptischen Therapien behandelt worden waren (siehe Tabelle 5). Dies waren die Studien 1254 (Brivaracetam), Yamauchi 2006 (Gabapentin), N01221 und Shorvon 2000 (Levetiracetam). Angaben dazu, wie viele Vortherapien die Patientinnen und Patienten tatsächlich zu Studienbeginn bereits erhalten hatten liegen lediglich für die Studie 1254 vor und auch nur bezogen auf den Zeitraum von 5 Jahren vor Studienbeginn. Demnach erhielten 35 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 34 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm < 2 antiepileptische Vortherapien im Zeitraum von 5 Jahren vor Studienbeginn. Für die Studien Yamauchi 2006, N01221 und Shorvon 2000 liegen keine Angaben zu antiepileptischen Vortherapien vor.

Hinsichtlich der Vortherapien kann die grundsätzliche Eignung der Populationen der Studien 1254 (Brivaracetam), Yamauchi 2006 (Gabapentin), N01221 und Shorvon 2000

(Levetiracetam) nicht beurteilt werden. Es ist aber aufgrund der Einschlusskriterien davon auszugehen, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten < 2 antiepileptische Vortherapien erhalten hatte. Der Einfluss auf die Studienergebnisse und damit den indirekten Vergleich ist nicht abschätzbar.

In die übrigen 6 Studien sollten nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, die bereits ≥ 2 antiepileptische Vortherapien gehabt hatten. Die Populationen dieser Studien entsprechen somit der Zielpopulation zu Cenobamat. Allerdings liegen für alle 6 Studien keine Angaben zur Anzahl der AED in der Vortherapie vor, sodass die Ähnlichkeit gegenüber der Zulassungspopulation in der C017-Studie nicht beurteilt werden kann.

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 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

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie mit Brivaracetam oder Eslicarbazepin oder Gabapentin oder Lacosamid oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Perampanel oder Pregabalin oder Topiramate oder Valproinsäure oder Zonisamid bestimmt. Die Therapie soll nach Wahl der Ärztin bzw. des Arztes in Abhängigkeit von Basis- und Vortherapie(n) sowie unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen erfolgen. Der G-BA weist zusätzlich darauf hin, dass in den eingeschlossenen Studien darauf zu achten ist, dass die patientenindividuelle Auswahl der antiepileptischen Zusatztherapie vor der Randomisierung erfolgt und durch Kriterien möglichst konkret beschrieben wird (z. B. durch Dokumentation der jeweiligen Vortherapien, der Gründe für einen Therapieabbruch oder einen Therapiewechsel).

In keiner der vom pU vorgelegten Studien zur Vergleichstherapie wurde die Therapie nach individuellen Kriterien wie Vortherapien, 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.

Fazit zum indirekten Vergleich

Insgesamt ist der adjustierte indirekte Vergleich des pU basierend auf dem Studienpool 1 und der Studie C017 zu Cenobamat 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.

Da der Studienpool 2 dem mit potenziell vergleichbaren Studien ergänzten Studienpool 1 entspricht, ist daher auch der auf dem Studienpool 2 basierende indirekte Vergleich für die Nutzenbewertung ungeeignet.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für 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, liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cenobamat im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 7 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Cenobamat im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 7: 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. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p> | | |

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der von ihm vorgelegten Daten einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Epilepsie stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Gemäß Fachinformation [5] wird Cenobamat angewendet bei Erwachsenen mit Epilepsie zur adjunktiven Behandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung, die trotz einer vorangegangenen Behandlung mit mindestens 2 antiepileptischen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU stellt dar, dass das primäre Therapieziel der Behandlung der Epilepsie in dem Erreichen einer Anfallsfreiheit in Kombination mit möglichst geringen Nebenwirkungen der Therapie liege. Weiterhin gibt er an, dass insbesondere Patientinnen und Patienten mit fokalen Anfällen eine schlechte Prognose aufweisen. Es bestehe daher ein hoher therapeutischer Bedarf an neuen hochwirksamen Antikonvulsiva zur Behandlung pharmakoresistenter Patientinnen und Patienten mit fokalen Anfällen, die auf die bisherigen Therapieoptionen nur unzureichend ansprechen.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte. Das Vorgehen des pU beruht vorwiegend auf einer Auswertung von Krankenkassendaten und wird zusammenfassend in Tabelle 8 dargestellt und im Anschluss näher erläutert.

Tabelle 8: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

| Schritt | Vorgehen des pU | Patientenzahl im Jahr 2019 in der GKV |
|---|---|---------------------------------------|
| 1 | <p>1-Jahresprävalenz der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Epilepsie</p> <p>Krankenkassendaten aus dem Analysezeitraum des Jahres 2019 mit 1 Jahr Vorbeobachtungszeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 gesicherte Diagnose mit ICD-10 G40.- im Analysezeitraum ▪ 18 Jahre oder älter <p>anschließende Hochrechnung auf die GKV-Versichertengemeinschaft</p> | 770 216 |
| 2 | <p>Patientinnen und Patienten mit fokaler Epilepsie</p> | 380 545 |
| 2a | Patientinnen und Patienten mit fokaler Epilepsie anhand ICD-10 G40.0 – G40.2 | davon 184 671 |
| 2b | Zuordnung von Patientinnen und Patienten mit sonstiger Epilepsie (ICD-10 G40.8 – G40.9) sowie denjenigen mit nicht eindeutiger Epilepsie (Mischgruppe) anhand der verordneten Medikation zur Gruppe der fokalen Epilepsien | 195 874 ^a |
| 3 | <p>Adjustierung der Hochrechnung</p> <p>der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fokaler Epilepsie nach Alter und Geschlecht</p> | 414 247 |
| 4 | <p>Patientinnen und Patienten mit unzureichender Anfallkontrolle trotz Therapie mit mindestens 2 Antikonvulsiva.</p> <p>Untergrenze: Patientinnen und Patienten, welche mindestens 3 Antikonvulsiva erhalten haben (11,97 %)</p> <p>Obergrenze: Patientinnen und Patienten der Untergrenze zuzüglich denjenigen, die genau 2 Antikonvulsiva erhalten haben und die unter unzureichender Anfallkontrolle leiden (29,48 %)</p> | 49 583 bis 122 105 |
| <p>a. eigene Berechnung aus den Angaben des pU</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung, ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)</p> | | |

Ausgangsbasis

Der pU legt der Schätzung der Patientenzahlen vor allem eine Kassendatenanalyse zugrunde, die auf Daten der Deutschen Analysedatenbank für Versorgungsforschung und Evaluation (DADB) der Gesundheitsforen Leipzig GmbH basiert. Die Datenbank greift nach Aussage des pU auf pseudonymisierte Abrechnungsinformationen von mehreren gesetzlichen Krankenkassen aus dem Bereich der Betriebs-, Innungs- und Ersatzkassen mit insgesamt mehr als 3 Mio. gesetzlich Versicherten zurück. Die Daten der DADB enthalten Informationen u. a. zu Medikation, Komedikation und individuellen Therapielinien und ermöglichen eine Analyse der Versicherten im Zeitverlauf über bis zu 5 Jahre. Der pU stellt dar, dass die in der Datenbank enthaltenen Patientinnen und Patienten auf Grundlage der Alters- und Geschlechtsverteilung grundsätzlich als repräsentative Stichprobe für die Gesamtpopulation der GKV-Versicherten angesehen werden könne und dass eventuell verbleibende Abweichungen der DADB zur

Gesamtheit der GKV-Versicherten durch alters- und geschlechtsspezifische Hochrechnungen (vergleiche Schritt 3) ausgeglichen werden.

Als Analysezeitraum wurden die Jahre 2014 bis 2019 gewählt sowie ein Vorbeobachtungszeitraum von jeweils 1 Jahr vor dem jeweiligen Berichtsjahr. Die Patientinnen und Patienten mussten im Vorbeobachtungs- und jeweiligen Analysezeitraum in der Datenbank durchgängig beobachtbar sein. Betroffene, die im Berichtsjahr verstarben, wurden nicht von der Analyse ausgeschlossen.

Die in der Analyse gewählten Selektionskriterien werden im Folgenden näher beschrieben.

Schritt 1: 1-Jahresprävalenz der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Epilepsie

Zunächst wurde die 1-Jahresprävalenz für das Jahr 2019 bestimmt, indem Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahren mit 1 gesicherten Diagnose Epilepsie G40.- nach der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10), aufgegriffen wurden. Es erfolgte nach Aussage des pU eine Hochrechnung auf die Gesamtheit der GKV-Versicherten nach der Systematik des Risikostrukturausgleichs sowie auf Grundlage des Bevölkerungsstandes der erwachsenen Personen in Deutschland für das Berichtsjahr 2019 nach den Angaben des statistischen Bundesamtes [16].

Hochgerechnet ergeben sich 770 216 Patientinnen und Patienten mit Epilepsie im Jahr 2019 in der GKV.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit fokaler Epilepsie

2a) Aufteilung der Patientinnen und Patienten in 4 Gruppen: fokale Epilepsie, generalisierte Epilepsie, sonstige Epilepsie sowie nicht eindeutige Epilepsie (Mischgruppe)

Die Eingrenzung auf die Patientinnen und Patienten mit fokaler Epilepsie erfolgte in mehreren Schritten. Zunächst wurden die Patientinnen und Patienten auf Grundlage ihrer ICD-10-Diagnosen 3 Gruppen zugeordnet: fokale Epilepsie (G40.0 – G40.2), generalisierte Epilepsie (G40.3 – G40.7) sowie sonstige Epilepsie (G40.8 – G40.9).

Patientinnen und Patienten, welche jeweils ausschließlich Diagnosen für fokale, generalisierte oder sonstiger Epilepsie innerhalb des Berichtsjahres 2019 basierend auf den entsprechenden ICD-10-Codes erhielten, wurden jeweils der Gruppe mit fokaler, generalisierter oder sonstiger Epilepsie zugeordnet. Betroffene mit einer Diagnose für sonstige Epilepsie in Kombination mit mindestens 1 Diagnose für fokale Epilepsie im Berichtsjahr wurden zur Gruppe der fokalen Epilepsie gezählt. Gleichmaßen wurden Betroffene, welche die Diagnosen für sonstige Epilepsie in Kombination mit mindestens 1 Diagnose für generalisierte Epilepsie im Berichtsjahr erhielten, zur Gruppe der generalisierten Epilepsie gezählt. Patientinnen und Patienten, welche sowohl Diagnosen für fokale Epilepsie als auch Diagnosen für generalisierte Epilepsie innerhalb des Berichtsjahres erhielten, wurden als Patienten mit nicht eindeutiger Epilepsie gewertet und in einer Mischgruppe zusammengefasst.

Zusammenfassend erfolgte die Zuordnung auf Grundlage der folgenden ICD-10-Codes:

- Ausschließlich G40.0 – G40.2 innerhalb eines Berichtsjahrs: Fokale Epilepsie (G40.0 – G40.2)
- Ausschließlich G40.3 – G40.7 innerhalb eines Berichtsjahrs: Generalisierte Epilepsie (G40.3 – G40.7)
- Ausschließlich G40.8 – G40.9 innerhalb eines Berichtsjahrs: Sonstige Epilepsie (G40.8 – G40.9)
- Mindestens 1 Diagnose G40.8 oder G40.9 und mindestens 1 Diagnose für fokale Epilepsie (G40.0 – G40.2), aber keine Diagnose für generalisierte Epilepsie (G40.3 – G40.7) innerhalb eines Berichtsjahrs: Fokale Epilepsie (G40.0 – G40.2)
- Mindestens 1 Diagnose G40.8 oder G40.9 und mindestens 1 Diagnose für generalisierte Epilepsie (G40.3 – G40.7), aber keiner Diagnose für fokale Epilepsie (G40.0 – G40.2) innerhalb eines Berichtsjahrs: Generalisierte Epilepsie (G40.3 – G40.7)
- Diagnosen für fokale und generalisierte Epilepsie (z. B. G40.0 und G40.3) innerhalb eines Berichtsjahrs: Nicht eindeutige Epilepsie (Mischgruppe)

Es ergeben sich für das Jahr 2019 184 671 Patientinnen und Patienten mit fokaler Epilepsie (ICD-10 G40.0 – G40.2), 199 977 mit generalisierter Epilepsie (ICD-10 G40.3 – G40.7), 315 219 mit sonstiger Epilepsie (ICD-10 G40.8 – G40.9) und 70 350 mit nicht eindeutiger Epilepsie (Mischgruppe) in der GKV.

2b) Zuordnung von Patientinnen und Patienten mit sonstiger Epilepsie (ICD-10 G40.8 – G40.9) sowie denjenigen mit nicht eindeutiger Epilepsie (Mischgruppe) anhand der verordneten Medikation zur Gruppe der fokalen Epilepsien

Der pU geht davon aus, dass nicht alle Patientinnen und Patienten mit fokaler Epilepsie mit einem eindeutigen Diagnosecode (G40.0 – G40.2) erfasst wurden und sich stattdessen auch in der Gruppe mit sonstiger bzw. mit nicht eindeutiger Epilepsie (Mischgruppe) befinden können. Um eine Zuordnung der Patientinnen und Patienten aus diesen beiden Gruppen zu den Gruppen „fokale Epilepsie“ oder „generalisierte Epilepsie“ zu ermöglichen, betrachtete der pU zusätzlich die verordneten Arzneimittel anhand der Codes nach dem anatomisch-therapeutisch-chemischen[ATC]-Klassifikationssystem¹. Dabei wurden nach Aussage des pU Therapien mit Wirkstoffen, die ausschließlich für fokale Epilepsie zugelassen sind, eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden Medikamente, welche nur für generalisierte Epilepsie zugelassen sind

¹ Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). [Anmerkung der Redaktion: Das BfArM und wesentliche Funktionseinheiten des DIMDI wurden am 26.05.2020 unter dem Dach des BfArM zu einer Behörde zusammengeführt.]

oder nicht ausschließlich zur Behandlung der fokalen Epilepsie eingesetzt werden oder hauptsächlich bei Kindern und Jugendlichen zum Einsatz kommen.

Eingeschlossen wurden die Wirkstoffe Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Eslicarbazepin, Tiagabin, Lamotrigin, Gabapentin, Levetiracetam, Zonisamid, Pregabalin, Lacosamid, Retigabin, Brivaracetam und Clobazam.

Ausgeschlossen wurden die Wirkstoffe Topiramat in Kombination mit Valproinsäure, Perampanel in Kombination mit Valproinsäure, Phenobarbital, Sultiam, Felbamat, Ethosuximid und Kaliumbromid.

Patientinnen und Patienten mit sonstiger (ICD-10-Code G40.8 – G40.9) oder nicht eindeutiger Epilepsie (Mischgruppe) wurden dann als Betroffene mit fokaler Epilepsie gewertet, wenn sie im Berichtsjahr ausschließlich Medikamente erhalten hatten, die zur Behandlung der fokalen Epilepsie zugelassen sind. Konnten die Patientinnen und Patienten mit sonstiger oder nicht eindeutiger Epilepsie (Mischgruppe) anhand ihrer Medikation nicht eindeutig der Gruppe der fokalen Epilepsien zugeordnet werden, verblieben sie in ihrer entsprechenden Gruppe.

Somit erfolgte eine Zuordnung zur Gruppe mit fokaler Epilepsie, wenn die Patientinnen und Patienten

- mindestens 1 Medikament zur Therapie der fokalen Epilepsie erhalten haben
und
- keine Medikamente erhalten haben, welche auch zur Therapie der generalisierten Epilepsie zugelassen sind bzw. eingesetzt werden oder hauptsächlich bei Kindern und Jugendlichen zum Einsatz kommen.

Insgesamt ergeben sich hierdurch laut pU insgesamt 380 545 Patientinnen und Patienten mit fokaler Epilepsie in der GKV im Jahr 2019. Davon sind 184 671 Patientinnen und Patienten über Schritt 2a gewonnen und 195 874 (380 545 minus 184 671) Patientinnen und Patienten über Schritt 2b.

Schritt 3: Adjustierung der Hochrechnung der Patientinnen und Patienten mit fokaler Epilepsie nach Alter und Geschlecht

Der pU nimmt eine weitere Hochrechnung vor um eventuell verbleibende Abweichungen zwischen der Alters- und Geschlechtsverteilung der Patientinnen und Patienten in der DADB und denen in der GKV-Versichertengemeinschaft auszugleichen.

Durch diese Adjustierung resultieren 414 247 Patientinnen und Patienten mit fokaler Epilepsie in der GKV im Jahr 2019.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit unzureichender Anfallskontrolle trotz Therapie mit mindestens 2 Antikonvulsiva

Grundlage für die Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit unzureichender Anfallskontrolle trotz Therapie mit mindestens 2 Antikonvulsiva bildete wiederum der Datensatz der DADB.

Ermittlung einer Untergrenze:

Zur Bestimmung der Untergrenze wurden alle Patientinnen und Patienten ausgezählt, die mindestens 3 antikonvulsive Wirkstoffe erhalten haben (110 von 919 Patientinnen und Patienten, 11,97 %). Der pU geht davon aus, dass bei diesen Patientinnen und Patienten, eine Anfallsfreiheit mit 2 Antikonvulsiva nicht erreicht werden konnte.

Ermittlung einer Obergrenze:

In der Obergrenze wurden zusätzlich die Patientinnen und Patienten hinzuaddiert, die genau 2 antikonvulsive Wirkstoffe in einer der betrachteten Therapielinie erhalten haben (ausgezählte 182 von 919 Patientinnen und Patienten) und weiterhin epileptische Anfälle aufweisen. Da sich das Vorliegen von epileptischen Anfällen der DADB nicht entnehmen lässt, greift der pU auf die Publikation von Chen et al. [17] zurück.

Hierbei handelt es sich um eine Langzeit-Beobachtungsstudie aus Schottland, in der zwischen den Jahren 1982 und 2012 insgesamt 1795 Patientinnen und Patienten mit Epilepsie eingeschlossen wurden, von denen die meisten (78,5 %) unter fokalen Epilepsien litten. Ausgewertet wurde u. a. der Anteil der Patientinnen und Patienten, die im Rahmen der jeweiligen Therapielinie über 1 Jahr hinweg anfallsfrei waren. Die 1. Therapielinie war in allen Fällen eine Monotherapie und 45,7 % der Betroffenen erreichte Anfallsfreiheit. Die 2. Therapielinie stellte entweder einen anderen Wirkstoff als Monotherapie dar oder eine Zweifach-Kombinationstherapie mit dem Wirkstoff der 1. Therapielinie und einem zusätzlichen Wirkstoff. Mit der 2. Therapielinie konnte bei weiteren 11,6 % der Betroffenen Anfallsfreiheit erreicht werden.

Auf Grundlage dieser Publikation geht der pU davon aus, dass 88,4 % (100 % minus 11,6 %) der Patientinnen und Patienten, die genau 2 Antikonvulsiva erhalten haben, unter unzureichender Anfallskontrolle leidet. Der pU wendet diesen Anteil auf die oben ausgezählten 182 Patientinnen und Patienten mit genau 2 antikonvulsive Wirkstoffen an. Zusammen mit den 110 Patientinnen und Patienten der Untergrenze ergeben sich 271 von 919 (29,48 %) Patientinnen und Patienten in der Obergrenze.

Durch Anwendung der beiden Anteilswerte (11,97 % für die Untergrenze und 29,48 % für die Obergrenze) auf die Patientinnen und Patienten mit fokaler Epilepsie in Schritt 3 berechnet der pU 49 583 bis 122 105 Patientinnen und Patienten mit fokaler Epilepsie, die trotz der Behandlung mit mindestens 2 antikonvulsiven Wirkstoffen nicht anfallsfrei sind, in der GKV-Zielpopulation im Jahr 2019.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Selektion der Zielpopulation ist auf Grundlage der Angaben in Modul 3A des Dossiers überwiegend nachvollziehbar, es ergeben sich allerdings verschiedene unter- und überschätzende Einflüsse. In der Gesamtschau ist tendenziell von einer Unterschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation auszugehen. Dies wird im Folgenden ausgeführt:

Zu Schritt 1: Gesicherte Diagnose einer Epilepsie

Patientinnen und Patienten mit Epilepsie wurden auf Basis von nur 1 gesicherten Diagnose G40.- erfasst, d. h. es erfolgte in diesem Schritt keine Diagnosevalidierung und es könnten potenziell zu viele Patientinnen und Patienten eingeschlossen worden sein.

Zu Schritt 2b und 3: Zuordnung von zusätzlichen Patientinnen und Patienten zur Gruppe der fokalen Epilepsien und Adjustierung der Hochrechnung

Nach Aussage des pU wurden Patientinnen und Patienten aus der Gruppe mit sonstiger Epilepsie (G40.8 – G40.9) sowie aus der Gruppe mit nicht eindeutiger Epilepsie (Mischgruppe) dann der Gruppe der fokalen Epilepsie zugeordnet, wenn sie eine Therapie mit Wirkstoffen erhalten, die ausschließlich für fokale Epilepsie zugelassen sind. Der pU nennt verschiedene Wirkstoffe, die diese Bedingung erfüllen sollen. Allerdings finden sich unter den vom pU aufgeführten Wirkstoffen auch solche, die nicht nur für Patientinnen und Patienten mit fokalen Anfällen infrage kommen, sondern auch für Betroffene mit generalisierten Anfällen (z. B. Lamotrigin [18], Levetiracetam [19]). Hieraus ergeben sich hinsichtlich der Zuteilung der Patientinnen und Patienten zur Gruppe mit fokaler Epilepsie Unsicherheiten.

Darüber hinaus stellt der pU dar, dass sich Unsicherheiten daraus ergeben, dass nicht alle Patientinnen und Patienten in Übereinstimmung mit den Zulassungen der Antikonvulsiva bzw. den Leitlinien behandelt werden.

Der sich nach der Hochrechnung in Schritt 3 ergebende Anteilswert der Patientinnen und Patienten mit fokaler Epilepsie an allen Patientinnen und Patienten mit Epilepsie von rund 54 % liegt im Abgleich mit Angaben in der Literatur vergleichsweise niedrig [17,20]. Zudem ist auf Grundlage der Beschreibung des Vorgehens des pU in Modul 3A das genaue Berechnungsvorgehen bei der Adjustierung der Hochrechnung unklar.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit unzureichender Anfallskontrolle trotz Therapie mit mindestens 2 Antikonvulsiva

Der methodische Ansatz des pU zur Abschätzung des Anteils der Patientinnen und Patienten, deren Epilepsiesymptomatik trotz einer vorangegangenen Behandlung mit mindestens 2 antiepileptischen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert ist, ist grundsätzlich methodisch nachvollziehbar. Allerdings trifft der pU bei der Berechnung der Obergrenze auf Grundlage der Routinedatenanalyse sowie der Publikation von Chen et al. [17] die Annahme, dass basierend auf der Publikation von Chen et al. 88,4 % der Patientinnen und Patienten, die genau 2

Antikonvulsiva erhalten haben, unter unzureichender Anfallskontrolle leiden. Dieser Anteilswert ist nicht korrekt, da sich dieser auf die gesamte Studienpopulation und nicht nur auf diejenigen Patientinnen und Patienten bezieht, die eine 2. Therapielinie erhalten haben.

Schließlich ist anzumerken, dass der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation auf Grundlage von Patientenzahlen aus dem Jahr 2019 angegeben hat und gleichzeitig auf Grundlage der Kassendatenanalyse von einer Zunahme der Prävalenz der Betroffenen mit fokalen Anfällen bis zum Jahr 2021 (siehe Tabelle 3-12 in Abschnitt 3.2 Modul 3) ausgeht.

Insgesamt ist vor dem Hintergrund der beschriebenen Aspekte tendenziell von einer Unterschätzung der Zielpopulation auszugehen, da zum einen die vom pU geschätzte Zunahme der 1-Jahresprävalenz der fokalen Epilepsien bis zum Jahr 2021 zu berücksichtigen ist (laut pU von 414 247 im Jahr 2019 auf 442 039 im Jahr 2021) und zum anderen der Anteil der Patientinnen und Patienten mit fokaler Epilepsie an allen Formen der Epilepsie auch höher liegen kann [17,20].

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht auf Grundlage der Kassendatenanalyse von einer linearen Zunahme der Prävalenzrate der fokalen Epilepsie pro Jahr aus und prognostiziert die Patientenzahlen für die Jahre 2020 bis 2025. Für das Jahr 2021 prognostiziert der pU 442 039 Patientinnen und Patienten mit fokaler Epilepsie in der GKV.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 9 in Verbindung mit Tabelle 10.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für Cenobamat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

Eine 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 Topiramamat oder Valproinsäure oder Zonisamid.

Der pU folgt den Vorgaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Cenobamat [5] sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapien [18,19,21-31] entsprechen den Fachinformationen.

Der pU geht – in Übereinstimmung mit den Fachinformationen [5,18,19,21-31] – für alle Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Therapie aus.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Cenobamat sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen den Fachinformationen [5,18,19,21-31].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Cenobamat geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2021 der erstmaligen Leistung, wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.05.2021 wieder.

Bei Gabapentin, Levetiracetam und Eslicarbazepin geht der pU von einer Teilbarkeit der Tabletten aus. Dies ist auf Grundlage der Fachinformationen [19,21,22] plausibel.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt für Cenobamat sowie die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapien keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Dies ist überwiegend plausibel.

Allerdings sind den Fachinformationen von Eslicarbazepin [22] und Valproinsäure [29,30] notwendige zusätzliche GKV-Leistungen für verschiedene Laborwerte und bei Valproinsäure außerdem für klinische Untersuchungen hinsichtlich einer Früherkennung einer Leberschädigung zu entnehmen, die der pU nicht berücksichtigt.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Cenobamat Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in Höhe von 3522,55 bis 7045,11 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich die Arzneimittelkosten und sind plausibel.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten ebenfalls ausschließlich Arzneimittelkosten und sind plausibel bzw. aufgrund geringfügiger Abweichungen im Centbereich in der Größenordnung plausibel.

Insbesondere bei Valproinsäure kann eine Berücksichtigung ansetzbarer zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen zu höheren Jahrestherapiekosten führen.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 11 in Abschnitt 4.4.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU beziffert die erwarteten Versorgungsanteile nicht, da Cenobamat zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers noch nicht auf dem deutschen Markt verfügbar war. Er erwartet keine relevante Einschränkung der Anwendungshäufigkeit aufgrund von Kontraindikationen und Therapieabbrüchen und geht davon aus, dass die Behandlung mit Cenobamat vorwiegend im ambulanten Versorgungsbereich erfolgt.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Cenobamat wird angewendet zur adjunktiven Behandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen Patienten mit Epilepsie, die trotz einer vorangegangenen Behandlung mit mindestens 2 antiepileptischen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 9 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 9: 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 |
| 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 | | |

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 10: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Bezeichnung der Patientengruppe | Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a | Kommentar |
|---|---|--|---|
| Cenobamat (zur adjunktiven Behandlung) | Erwachsene mit Epilepsie und mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, die trotz einer vorangegangenen Behandlung mit mindestens 2 antiepileptischen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind. | 49 583 bis 122 105 | <p>Insgesamt ist tendenziell von einer Unterschätzung der Zielpopulation auszugehen, da</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ sich die Herleitung der Zielpopulation auf das Jahr 2019 bezieht und nach Darstellung des pU eine Zunahme der Prävalenz der fokalen Epilepsie bis zum Jahr 2021 zu erwarten ist und ▪ auch ein höherer Anteil der Patientinnen und Patienten mit fokaler Epilepsie an allen Formen der Epilepsie angenommen werden kann. |
| <p>a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> | | | |

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 11: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Patientengruppe | Arzneimittelkosten in € ^a | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a | Jahrestherapiekosten in € ^a | Kommentar |
|--|---|--------------------------------------|---|--|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | | |
| Cenobamat (zur adjunktiven Behandlung) | Erwachsene mit Epilepsie und mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, die trotz einer vorangegangenen Behandlung mit mindestens 2 antiepileptischen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind. | 3522,55–7045,11 | 0 | 0 | 3522,55–7045,11 | Die Angaben des pU sind plausibel. |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie^b | | | | | | |
| Brivaracetam | Erwachsene mit Epilepsie und mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, die trotz einer vorangegangenen Behandlung mit mindestens 2 antiepileptischen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind. | 1226,05 | 0 | 0 | 1226,05 | Die Angaben des pU sind plausibel bzw. aufgrund geringfügiger Abweichungen im Centbereich in der Größenordnung plausibel. Insbesondere bei Valproinsäure kann eine Berücksichtigung ansetzbarer zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen zu höheren Jahrestherapiekosten führen. |
| Eslicarbazepin | | 2453,65–3680,48 | 0 | 0 | 2453,65–3680,48 | |
| Gabapentin | | 248,18–988,13 | 0 | 0 | 248,18–988,13 | |
| Lacosamid | | 1920,03–3156,60 | 0 | 0 | 1920,03–3156,60 | |
| Lamotrigin | | 80,25–305,54 | 0 | 0 | 80,25–305,54 | |
| Levetiracetam | | 198,25–594,75 | 0 | 0 | 198,25–594,75 | |
| Oxcarbazepin | | 314,81–1029,30 | 0 | 0 | 314,81–1029,30 | |
| Perampanel | | 1228,34 | 0 | 0 | 1228,34 | |
| Pregabalin | | 323,17–725,69 | 0 | 0 | 323,17–725,69 | |
| Topiramamat | | 491,80–896,08 | 0 | 0 | 491,80–896,08 | |
| Valproinsäure | | 164,14–301,58 | 0 | 0 | 164,14–301,58 | |
| Zonisamid | 1617,02–2695,04 | 0 | 0 | 1617,02–2695,04 | | |

Tabelle 11: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Patientengruppe | Arzneimittelkosten in € ^a | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a | Jahrestherapiekosten in € ^a | Kommentar |
|---|---------------------------------|--------------------------------------|---|--|--|-----------|
| <p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Eine 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. 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>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> | | | | | | |

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Voraussetzung für eine fachgerechte Anwendung ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, der Gegenanzeigen, der Warnhinweise, der Vorsichtsmaßnahmen, der Nebenwirkungen und der Wechselwirkungen gemäß der Fachinformation von Ontozry® [1].

Anwendungsgebiet

Cenobamat (Ontozry®) wird angewendet zur adjunktiven Behandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen Patienten mit Epilepsie, die trotz einer vorangegangenen Behandlung mit mindestens 2 antiepileptischen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind.

Dosierung und Art der Anwendung

Die empfohlene Anfangsdosis von Cenobamat für Erwachsene beträgt 12,5 mg pro Tag und wird schrittweise auf die empfohlene Zieldosis von 200 mg pro Tag titriert. Basierend auf dem klinischen Ansprechen kann die Dosis auf maximal 400 mg pro Tag erhöht werden. Für die Therapieeinleitung ist ein Titrationsplan empfohlen, der im Detail in Abschnitt 3.4 des Nutzendossiers beschrieben ist.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Familiäres Short-QT-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Überdosierung

Die Symptome einer Überdosierung entsprechen voraussichtlich den bekannten Nebenwirkungen von Ontozry – dazu gehören Somnolenz, Müdigkeit und Schwindelgefühl. Es gibt kein spezifisches Gegenmittel gegen die Wirkungen von Cenobamat. Eine allgemeine unterstützende Betreuung des Patienten ist angezeigt, einschließlich der Überwachung der Vitalparameter und der Beobachtung des klinischen Status des Patienten.

Bedingungen für das Inverkehrbringen

Bei Cenobamat (Ontozry®) handelt es sich um ein Arzneimittel, dass der Verschreibungspflicht unterliegt.

Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Der EPAR von Cenobamat (Ontozry®) enthält keinen Anhang IV.

In Anhang IID (Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels) sind die folgenden Angaben enthalten:

- *Risikomanagement-Plan (RMP)*

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanz-aktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- *nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;*
- *jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).*

Informationen zum EU-Risk-Management-Plan

Aus der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans und der im EPAR enthaltenen Angaben ergeben sich Maßnahmen zur Risikominimierung für die folgenden potenziellen Risiken:

- *Wichtige identifizierte Risiken:*
 - *Syndrom der Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS- Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)*
- *Wichtige potenzielle Risiken:*
 - *Hypersensitivität*
 - *Suizidalität (Klasseneffekt)*
 - *QT-Zeit-Verkürzung*
 - *Reproduktive / embryofötale Toxizität*

Die hier genannten potenziellen Risiken werden durch die üblichen Pharmakovigilanzmaßnahmen sowie durch Beschreibung der Risiken in der Fachinformation adressiert.

Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gegenwärtig sind keine von der Fachinformation oder dem EPAR abweichenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Cenobamat bekannt.

Bekannte Abweichungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
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(1): 38-48. [https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30399-0](https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30399-0).
4. Schiller Y, Najjar Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history. *Neurology* 2008; 70(1): 54-65. <https://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000286959.22040.6e>.
5. Arvelle Therapeutics Netherlands. Ontozry Tabletten. 2021.
6. Kwan P, Trinka E, Van Paesschen W et al. Adjunctive brivaracetam for uncontrolled focal and generalized epilepsies: results of a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled, flexible-dose trial. *Epilepsia* 2014; 55(1): 38-46. <https://dx.doi.org/10.1111/epi.12391>.
7. Yamauchi T, Kaneko S, Yagi K et al. Treatment of partial seizures with gabapentin: double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 60(4): 507-515.
8. Baulac M, Leon T, O'Brien TJ et al. A comparison of pregabalin, lamotrigine, and placebo as adjunctive therapy in patients with refractory partial-onset seizures. *Epilepsy Res* 2010; 91(1): 10-19. <https://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2010.05.008>.
9. Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D et al. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2007; 48(7): 1308-1317.
10. Halasz P, Kalviainen R, Mazurkiewicz-Beldzinska M et al. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2009; 50(3): 443-453. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01951.x>.
11. French JA, Krauss GL, Biton V et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology* 2012; 79(6): 589-596. <https://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182635735>.

12. Nishida T, Lee SK, Inoue Y et al. Adjunctive perampanel in partial-onset seizures: asia-Pacific, randomized phase III study. *Acta Neurol Scand* 2018; 137(4): 392-399. <https://dx.doi.org/10.1111/ane.12883>.
13. Inoue Y, Yagi K, Ikeda A et al. Efficacy and tolerability of levetiracetam as adjunctive therapy in Japanese patients with uncontrolled partial-onset seizures. *Psychiatry Clin Neurosci* 2015; 69(10): 640-648. <https://dx.doi.org/10.1111/pcn.12300>.
14. Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B et al. Levetiracetam for partial seizures. *Neurology* 2000; 55(2): 236-242. <https://dx.doi.org/10.1212/WNL.55.2.236>.
15. Shorvon SD, Löwenthal A, Janz D et al. Multicenter Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Levetiracetam as Add-On Therapy in Patients with Refractory Partial Seizures. *Epilepsia* 2000; 41(9): 1179-1186. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1157.2000.tb00323.x>.
16. Statistisches Bundesamt. GENESIS Online Datenbank, Statistik zur Fortschreibung des Bevölkerungsstandes (EVAS-Nr. 12411) [online]. 2021 [Zugriff: 21.01.2021]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0005&bypass=true&levelindex=1&levelid=1611664394377#abreadcrumb>.
17. Chen Z, Brodie MJ, Liew D et al. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurol* 2018; 75(3): 279-286. <https://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3949>
[10.1001/jamaneurol.2017.3949](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3949).
18. Teva. Lamotrigin-TEVA Tabletten. 2020.
19. Ratiopharm. Levetiracetam-ratiopharm Filmtabletten. 2020.
20. Forsgren L, Beghi E, Öun A et al. The epidemiology of epilepsy in Europe – A systematic review. *Eur J Neurol* 2005; 12(4): 245-253. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2004.00992.x>.
21. Aristo Pharma. Gabapentin Aristo 600 mg Filmtabletten; Gabapentin Aristo 800 mg Filmtabletten [online]. 2019 [Zugriff: 11.06.2021]. URL: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
22. Bial. Zebinix 200 mg/800 mg Tabletten [online]. 2020 [Zugriff: 26.04.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
23. Eisai. Fycompa Filmtabletten. 2020.
24. Janssen-Cilag. Topamax 25 mg / 50 mg / 100 mg / 200 mg Filmtabletten. 2020.
25. UCB Pharma. Vimpat 50 mg / 100 mg / 150 mg / 200 mg Filmtabletten. 2020.
26. UCB Pharma. Briviact Filmtabletten. 2020.
27. Ratiopharm. Oxcarbazepin-ratiopharm Filmtabletten. 2020.

28. Ratiopharm. Pregabalin-ratiopharm Hartkapseln. 2020.
29. Ratiopharm. Valproinsäure-ratiopharm 300 Filmtabletten. 2021.
30. Ratiopharm. Valproinsäure-ratiopharm 600 Filmtabletten. 2021.
31. Ratiopharm. Zonisamid-ratiopharm 25 mg, 50 mg, 100 mg Hartkapseln. 2021.

Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

| |
|-----------------------------------|
| Suchstrategie |
| Cenobamate OR YKP3089 OR YKP-3089 |

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

| |
|--|
| Suchstrategie |
| Cenobamate* OR YKP3089 OR YKP-3089 OR (YKP 3089) |

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

| |
|---|
| Suchstrategie |
| Cenobamate OR YKP3089 OR YKP-3089 OR YKP 3089 |

Anhang B Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

| Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 |
|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Brandl, Ulrich | ja | ja | ja | ja | nein | nein | nein |

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?