



IQWiG-Berichte – Nr. 1234

**Cenobamat
(Epilepsie) –**

Addendum zum Auftrag A21-78

Addendum

Auftrag: G21-30
Version: 1.0
Stand: 29.10.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Cenobamat (Epilepsie) – Addendum zum Auftrag A21-78

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

12.10.2021

Interne Auftragsnummer

G21-30

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Corinna ten Thoren
- Sarah Mostardt

Schlagwörter

Cenobamat, Epilepsie – Partielle, Anfälle, Epidemiologie

Keyword

senobamate, Epilepsies – Partial, Seizures, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	2
2.1 Neuberechnung der Patientenzahlen durch den pU im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens.....	5
3 Literatur	7

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	3

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 12.10.2021 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A21-78 (Cenobamat – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Bewertung von Cenobamat wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) mit seiner Stellungnahme vom 22.09.2021 [2] ergänzende Ausführungen zur Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an den G-BA übermittelt, die über die Angaben im Dossier hinausgehen [3].

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pU zusätzlich vorgelegten Berechnungen und Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beauftragt. Dabei soll beurteilt werden, ob auf dieser Basis eine präzisere Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation gegenüber den Angaben im Dossier möglich ist.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beschließt der G-BA.

2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Gemäß Fachinformation [4] wird Cenobamat angewendet bei Erwachsenen mit Epilepsie zur adjunctiven Behandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung, die trotz einer vorangegangenen Behandlung mit mindestens 2 antiepileptischen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind.

Der pU legt der Schätzung der Patientenzahlen in Modul 3 des Dossiers [3] vor allem eine Routinedatenanalyse 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 medikamentösen Verordnungen inklusive individuellen Therapielinien und ermöglichen eine Analyse der Versicherten im Zeitverlauf von bis zu 5 Jahren. 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 können und dass eventuell verbleibende Abweichungen der DADB zur Gesamtheit der GKV-Versicherten durch alters- und geschlechtsspezifische Hochrechnungen 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 grundsätzlich durchgängig beobachtbar sein. Betroffene, die im Berichtsjahr verstarben, wurden nicht von der Analyse ausgeschlossen.

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte, die Tabelle 1 zusammenfassend zu entnehmen sind. Eine detailliertere Beschreibung des Vorgehens des pU sowie die gewählten Selektionskriterien finden sich in Modul 3 A des Dossiers [3] sowie in der Dossierbewertung [1] von Cenobamat.

Tabelle 1: 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 Anfallskontrolle 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 Anfallskontrolle 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>		

Der pU schätzt somit insgesamt eine Anzahl von 49 583 bis 122 105 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

In der Dossierbewertung wurde zusammenfassend beschrieben, dass das Vorgehen des pU zur Selektion der Zielpopulation auf Grundlage der Angaben in Modul 3A des Dokuments überwiegend nachvollziehbar sei, allerdings an verschiedenen Stellen sowohl Unter- als auch Überschätzungen vorliegen könnten. Diese betreffen insbesondere folgende Aspekte:

Potenzielle Überschätzung der Patientinnen und Patienten mit Epilepsie (Schritt 1)

Patientinnen und Patienten mit Epilepsie wurden auf Basis von nur 1 gesicherten Diagnose ICD-10 G40.- erfasst, d. h. es erfolgte in diesem Schritt keine Diagnosevalidierung durch eine 2. kodierte Diagnose in einem anderen Quartal und es könnten hierdurch potenziell zu viele Patientinnen und Patienten eingeschlossen worden sein.

Potenziell zu geringer Anteil der Patientinnen und Patienten mit fokalen Epilepsien (Schritt 2)

Nach Aussage des pU wurden Patientinnen und Patienten aus der Gruppe mit sonstiger Epilepsie (ICD-10 G40.8 – G40.9) sowie aus der Gruppe mit nicht eindeutiger Epilepsie (Mischgruppe) dann der Gruppe der fokalen Epilepsie zugeordnet, wenn sie eine Verordnung mit Wirkstoffen erhalten, die ausschließlich für fokale Epilepsie zugelassen sind. Der pU nennt verschiedene Wirkstoffe, die diese Bedingung erfüllen sollen, allerdings ist die Zuteilung der Patientinnen und Patienten zur Gruppe mit fokalen Epilepsien auf Grundlage der verordneten Wirkstoffe nicht vollständig nachvollziehbar. Beispielsweise 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 [5], Levetiracetam [6]). 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.

Potenzielle Überschätzung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit unzureichender Anfallskontrolle trotz Therapie mit mindestens 2 Antikonvulsiva (Schritt 4)

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. [7] die Annahme, dass basierend auf der genannten Publikation 88,4 % der Patientinnen und Patienten, die genau 2 Antikonvulsiva erhalten haben, unter unzureichender Anfallskontrolle leiden. Dieser Anteilswert ist nicht nachvollziehbar, da sich dieser auf die gesamte Studienpopulation und nicht nur auf diejenigen Patientinnen und Patienten bezieht, die eine 2. Therapielinie erhalten haben. Insgesamt ergibt sich durch das Vorgehen des pU in der Obergrenze ein Anteilswert von 29,48 % der Patientinnen und Patienten, die mindestens 2 Antikonvulsiva erhalten haben und unter unzureichender Anfallskontrolle leiden.

Potenzielle Unterschätzung durch fehlende Extrapolation der Patientenzahlen auf das Betrachtungsjahr 2021

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 wurde die vom pU geschätzte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation vor dem Hintergrund der beschriebenen Aspekte als potenzielle Unterschätzung bewertet.

2.1 Neuberechnung der Patientenzahlen durch den pU im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens

Beschreibung des neuen Vorgehens

In seiner Stellungnahme korrigiert der pU den Anteilswert der Patientinnen und Patienten, die mit dem zweiten antiepileptischen Wirkstoff nicht anfallsfrei werden (88,4 %, vergleiche Kritik zu Schritt 4). Hierzu berechnet er jetzt nachvollziehbar auf Grundlage der Publikation von Chen et al. 2018 [7] einen Anteilswert von 72 %. Dieser Anteilswert berechnet sich auf Grundlage der in der Studie ausgewiesenen 28 %, die Anfallsfreiheit mit genau 2 antiepileptischen Wirkstoffen erzielt haben an allen Patientinnen und Patienten, die eine 2. Therapielinie erhalten. Entsprechend beträgt der Anteil der Patientinnen und Patienten in der 2. Therapielinie, die auf genau 2 antiepileptische Wirkstoffe unzureichend angesprochen haben, 72,0 % (100 % – 28,0 %). Insgesamt ergibt sich durch das Vorgehen des pU in der Obergrenze jetzt ein Anteilswert von 26,23 % der Patientinnen und Patienten mit fokaler Epilepsie, die mindestens 2 Antikonvulsiva erhalten haben und unter unzureichender Anfallskontrolle leiden.

Zusätzlich berücksichtigt der pU noch die prognostizierte Entwicklung der Patientenzahlen bis zum Jahr 2021. Dieser Berechnung liegt zugrunde, dass die Anzahl erwachsener GKV-Patientinnen und Patienten mit fokaler Epilepsie im Jahr 2019 414 247 Patientinnen und Patienten betrug und laut Prognose des pU für das Jahr 2021 442 039 Patientinnen und Patienten. Dies entspricht einer Steigerung der Patientenzahlen des Jahres 2021 gegenüber dem Jahr 2019 von 6,7 %.

Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU berechnet somit in der Stellungnahme eine Spanne von 52 905 bis 115 931 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung

Die Berechnungen des pU sind vor dem Hintergrund der berücksichtigten Aspekte (Korrektur des Anteilswerts der Patientinnen und Patienten, die mit dem zweiten antiepileptischen Wirkstoff nicht anfallsfrei werden, Berücksichtigung der für das Jahr 2021 prognostizierten Patientenzahlen) nachvollziehbar und in einer plausiblen Größenordnung.

Allerdings bleibt die Einschränkung, dass sich in der Routinedatenanalyse des pU ein verhältnismäßig niedriger Anteilswert für Patientinnen und Patienten mit fokalen Epilepsien im

Vergleich zur internationalen Literatur ergibt, unberücksichtigt. Zudem erfolgte keine Validierung der Diagnosen durch eine 2. kodierte Diagnose in einem anderen Quartal und die Auswahl der relevanten Medikation für die Zuteilung der Patientinnen und Patienten zur Gruppe mit fokaler Epilepsie ist nicht vollständig nachvollziehbar.

Im Bewertungsverfahren von Brivaracetam [8] wurde ein Anteilswert für fokale Epilepsien von rund 60 % auf Grundlage von 2 älteren Studien angenommen: Die französische Studie von Picot et al. (2008) [9] basiert auf Daten aus dem Jahr 1995. Das Review von Forsgren et al. (2005) [10] betrachtet Studien aus europäischen Ländern publiziert in den Jahren 1970 bis 2003 die keine Versorgungsdaten aus Deutschland beinhalteten. In dieser Studie ergab sich zwar altersgruppenübergreifend ein Anteilswert für fokale Epilepsien von 51 % bis 64 %, allerdings bei alleiniger Betrachtung von Erwachsenen ein Anteilswert von 68 % bis 75 %. In der bereits erwähnten Studie von Chen et. al. aus dem Jahr 2018, einer Langzeit-Kohorten Studie aus Schottland mit 1795 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, wurde sogar bei 78,5 % der Patientinnen und Patienten eine fokale Epilepsie diagnostiziert [7].

Bei Annahme eines entsprechenden Anteils von 78,5 % als Maximum auf Grundlage der Studie von Chen et al. [7] würde sich eine Spanne von 76 425 bis 167 469 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben. Der Anteil von 54 %, der sich aus der in Modul 3A des Dossiers dargestellten Routinedatenanalyse ergibt, stellt allerdings eine geeignete Untergrenze für diesen Schritt dar, da es sich hierbei um Daten aus dem deutschen Versorgungskontext handelt, trotz der Unsicherheit aufgrund der Zuteilung der Patientinnen und Patienten zur Gruppe mit fokalen Epilepsien. Bei Annahme einer Untergrenze des Anteils für fokale Epilepsien von 54 % auf Grundlage der Routinedatenanalyse in Modul 3A des Dossiers sowie des entsprechenden Anteils von 78,5 % auf Grundlage der Studie von Chen et al. [7] als Obergrenze würde sich eine Spanne der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation von 52 905 bis 167 469 ergeben.

Gesamtbewertung

Insgesamt stellen die vom pU im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens von Cenobamat neu berechneten Patientenzahlen grundsätzlich eine nachvollziehbare Schätzung dar. Da allerdings der Anteil der Patientinnen und Patienten mit fokaler Epilepsie in der Routinedatenanalyse im Vergleich zu Angaben in der Literatur nach wie vor verhältnismäßig niedrig liegt, könnten die Patientenzahlen nach wie vor unterschätzt sein. Unter Berücksichtigung eines Anteilswerts für Patientinnen und Patienten mit fokalen Epilepsien von 78,5 % als Maximum auf Grundlage der Studie von Chen et al. [7] würde sich eine Spanne der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation von 52 905 bis 167 469 ergeben.

3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cenobamat (Epilepsie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 02.09.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-78_cenobamat_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Angelini Pharma Deutschland. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1188: Cenobamat (Epilepsie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/695/#beschluesse> im Dokument „Zusammenfassende Dokumentation“].
3. Angelini Pharma Deutschland. Cenobamat (Ontozry); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 27.10.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/695/#dossier>.
4. Arvelle Therapeutics Netherlands. Ontozry Tabletten. 2021.
5. Teva. Lamotrigin-TEVA Tabletten. 2020.
6. Ratiopharm. Levetiracetam-ratiopharm Filmtabletten. 2020.
7. 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>.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Brivaracetam – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2016 [Zugriff: 27.10.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a16-08_brivaracetam_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf.
9. Picot MC, Baldy-Moulinier M, Daures JP et al. The prevalence of epilepsy and pharmaco-resistant epilepsy in adults: A population-based study in a Western European country. Epilepsia 2008; 49(7): 1230-1238. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01579.x>.
10. 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>.