

# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Cenobamat

Vom 19. November 2021

## Inhalt

|           |                                                                                                      |           |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>A.</b> | <b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>                                                           | <b>3</b>  |
| 1.        | Rechtsgrundlage.....                                                                                 | 3         |
| 2.        | Eckpunkte der Entscheidung.....                                                                      | 3         |
| 3.        | Bürokratiekostenermittlung.....                                                                      | 14        |
| 4.        | Verfahrensablauf.....                                                                                | 14        |
| 5.        | Beschluss .....                                                                                      | 17        |
| 5.        | Anhang .....                                                                                         | 22        |
| 5.1       | Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....                                                             | 22        |
| <b>B.</b> | <b>Bewertungsverfahren .....</b>                                                                     | <b>26</b> |
| 1.        | Bewertungsgrundlagen .....                                                                           | 26        |
| 2.        | Bewertungsentscheidung.....                                                                          | 26        |
| 2.1       | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....                                                  | 26        |
| 2.2       | Nutzenbewertung .....                                                                                | 26        |
| <b>C.</b> | <b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>                   | <b>28</b> |
| 1.        | Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....                                                         | 29        |
| 2.        | Ablauf der mündlichen Anhörung.....                                                                  | 33        |
| 3.        | Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....                                        | 34        |
| 4.        | Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der<br>Offenlegungserklärung..... | 34        |
| 5.        | Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....                                            | 36        |
| 5.1       | Stellungnahme der Angelini Pharma Deutschland GmbH .....                                             | 36        |
| 5.2       | Stellungnahme Sächsisches Epilepsiezentrum Radeberg .....                                            | 73        |

|           |                                                                                                                     |            |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 5.3       | Stellungnahme Dr. Hartmut Baier Chefarzt der Abteilung für Epileptologie<br>Epilepsiezentrum Bodensee.....          | 78         |
| 5.4       | Stellungnahme UCB Pharma GmbH.....                                                                                  | 84         |
| 5.5       | Stellungnahme Eisai GmbH.....                                                                                       | 90         |
| 5.6       | Stellungnahme Prof. Dr. med. Adam Strzelczyk, MHBA.....                                                             | 96         |
| 5.7       | Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.....                                                 | 100        |
| 5.8       | Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.....                                                   | 116        |
| 5.9       | Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und Deutsche<br>Gesellschaft für Neurologie (DGN)..... | 121        |
| <b>D.</b> | <b>Anlagen.....</b>                                                                                                 | <b>131</b> |
| 1.        | Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....                                                                          | 131        |
| 2.        | Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....                                                    | 145        |

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patientinnen und Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Cenobamat ist der 1. Juni 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 28. Mai 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. September 2021 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Cenobamat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Cenobamat nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Cenobamat (Ontozry) gemäß Fachinformation**

Ontozry wird angewendet zur adjunktiven 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.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.11.2021):**

„siehe zugelassenes Anwendungsgebiet“

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit Epilepsie und fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, die trotz vorangegangener Behandlung mit mindestens zwei antiepileptischen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Cenobamat als adjunktive Behandlung:**

- Eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Auswahl von:

Brivaracetam, Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Perampanel, Pregabalin, Topiramat, Valproinsäure und Zonisamid

unter Berücksichtigung der Basis- und (den) Vorthherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel sowie etwaig einhergehender Nebenwirkungen.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

#### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Cenobamat folgende Wirkstoffe zugelassen:
- Clobazam, Brivaracetam, Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Perampanel, Pregabalin, Tiagabin<sup>2</sup>, Topiramat, Valproinsäure, Vigabatrin, Zonisamid.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht.
- zu 3. Im Anwendungsgebiet Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:
- Beschluss zu Retigabin vom 03. Juli 2014
  - Beschluss zu Perampanel vom 06. November 2014 und 17. Mai 2018 und 03. Juni 2021 (Kinder)
  - Beschluss zu Brivaracetam vom 04. August 2016 und 17. Januar 2019 (Kinder und Jugendliche)
  - Beschluss zu Vigabatrin vom 19. Dezember 2019 (Kinder)
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Für die Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen Epilepsiepatienten stehen entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet die oben genannten Wirkstoffe zur Verfügung. Die Bewertung der vorliegenden Evidenz ergab, dass eine

---

<sup>2</sup> In DE seit November 2013 nicht in Verkehr.

individuelle antiepileptische Zusatztherapie nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vorthapien und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel zweckmäßig ist, soweit diese medizinisch indiziert ist und falls noch keine Pharmakoresistenz, Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind.

Unter Beachtung der Zulassung für das Anwendungsgebiet Zusatz- bzw. Kombinationsbehandlung von fokalen bzw. partiellen Anfällen (mit oder ohne Generalisierung) stehen mit Ausnahme des nicht im deutschen Markt erhältlichen Wirkstoffs Tiagabin die Wirkstoffe Clobazam, Brivaracetam, Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Perampnel, Pregabalin, Topiramat, Valproinsäure, Vigabatrin und Zonisamid zur Verfügung. Zur Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden die geeigneten Wirkstoffe mit einer Zulassung, entsprechend des Anwendungsgebiets von Cenobamat, benannt und einzeln aufgezählt. Eine Überlegenheit für einen dieser Wirkstoffe lässt sich anhand der Evidenz nicht ableiten.

Valproinsäure kommt für die Zusatzbehandlung fokaler Anfälle bei Frauen im gebärfähigen Alter aufgrund der Teratogenität nicht regelhaft in Frage. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen.

Clobazam und Vigabatrin sind nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Clobazam liegt nur unzureichend Evidenz vor. Der Einsatz von Vigabatrin ist mit einem hohen Risiko für Gesichtsfelddefekte assoziiert, die einen dauerhaften Sehverlust zur Folge haben können. Zudem kommt Vigabatrin im Unterschied zu den anderen genannten Wirkstoffen laut Zulassung nur als letzte Therapieoption in Betracht, wenn alle anderen Antiepileptika versagt haben oder nicht vertragen werden. Vor diesem Hintergrund erscheint die Behandlung mit Vigabatrin nur in Ausnahmefällen angemessen und wird nicht als Bestandteil der patientenindividuellen Therapie erachtet.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Cenobamat wie folgt bewertet:

Für Erwachsene mit Epilepsie und fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, die trotz vorangegangener Behandlung mit mindestens zwei antiepileptischen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für Erwachsene mit Epilepsie und fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, die trotz vorangegangener Behandlung mit mindestens zwei antiepileptischen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind, liegen keine direkt vergleichenden Studien von Cenobamat gegenüber einer patientenindividuellen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie vor. Der pharmazeutische Unternehmer stellt daher einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkompator Basistherapie + Placebo im Dossier dar. Für Cenobamat zieht er die Studie YKP3089C017 (kurz C017) heran. Auf Seiten der Vergleichstherapie schließt der pharmazeutische Unternehmer zehn randomisierte kontrollierte Studien (RTC) ein, in denen Brivaracetam, Gabapentin, Lamotrigin und

Pregabalin, Lacosamid, Levetiracetam oder Perampanel mit Placebo verglichen werden, jeweils als Zusatztherapie zu einer bestehenden Basistherapie.

Bei der Studie C017 handelt es sich um eine vierarmige, verblindete, zulassungsbegründende randomisierte Phase II Studie. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit weiterhin unkontrollierten fokalen (partiellen) Anfällen, obwohl sie in den letzten 2 Jahren mit mindestens einem Antiepileptikum behandelt wurden. Die Studie gliedert sich in eine 6-wöchige Titrationsphase und eine 12-wöchige Erhaltungsphase, in der die Patientinnen und Patienten entweder 100 mg, 200 mg, 400 mg Cenobamat oder Placebo zusätzlich zu einer bestehenden Basistherapie erhielten. Die Dosierungen von 200 und 400 mg als Zieldosis entsprechen den Empfehlungen der Zulassung. Hingegen erfolgte die Titration wesentlich schneller als in der Fachinformation angegeben (6 Wochen anstatt 10-18 Wochen) und startete mit einer deutlich höheren Dosierung (50 oder 100 mg anstatt 12,5 mg). Aufgrund dieser nicht zulassungskonformen Anwendung wird die Studie C017 für den vorgelegten indirekten Vergleich als ungeeignet erachtet. Die forcierte Titration von Cenobamat kann nicht nur zu einer Überschätzung der Nebenwirkungen führen, sondern ist ein potenziell verzerrendes Element für die Wirksamkeit. Zudem wurde bei den vorgelegten Analysen zur Anfallsreduktion nicht nur die Erhaltungsphase, sondern auch entgegen der primären Studienplanung die Titrationsphase berücksichtigt. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie C017 auf Patientinnen und Patienten in der klinischen Praxis, die gemäß Zulassung behandelt werden, ist somit stark eingeschränkt.

Darüber hinaus sind die Ergebnisse der Studie C017 mit Unsicherheiten behaftet, da Patientinnen und Patienten in Diskrepanz zum vorliegenden Anwendungsgebiet mit weniger als zwei Vortherapien eingeschlossen wurden. Behandlungserfolge bei epileptischen Anfällen sind entsprechend den Ausführungen der Experten im Stellungnahmeverfahren unter anderem abhängig von der Anzahl der Vortherapien. Die Chance auf Anfallsfreiheit nimmt mit jeder erfolglosen medikamentösen Therapie ab, so dass die Anzahl der Vortherapien ein potentiell starker Effektmodifikator ist, der die Ergebnisse wesentlich beeinflussen kann. Daher wird auch ein Anteil von weniger als 20% an der Studienpopulation mit nur einer Vortherapie kritisch gesehen.

Ebenfalls wurden bei vier der für den indirekten Vergleich vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Vergleichsstudien Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die weniger als zwei Vortherapien erhielten. Wie hoch der jeweilige Anteil an der Studienpopulation war, ist bei drei der Studien unbekannt.

Außerdem ist unklar, in wieweit die Studienpopulationen der Studie C017 und der Vergleichsstudien vergleichbar sind, insbesondere in Bezug auf die Anzahl an Vortherapien und der Anfallsfrequenz bei Studienbeginn. Zu den meisten Vergleichsstudien liegen keine Informationen zur Anzahl der Vortherapien vor und für C017 wurde bei den Angaben zur Studienpopulation nach mehr als 3 Vortherapien nicht weiter differenziert. Da jedoch, wie bereits ausgeführt, die Erfolgchancen einer Behandlung von der Anzahl der Vortherapien abhängt, ist eine hinreichende Ähnlichkeit für diesen Effektmodifikator bei den zu vergleichenden Studien eine notwendige Voraussetzung für einen validen indirekten Vergleich im vorliegenden Anwendungsgebiet. Zur Anfallsfrequenz liegen für 4 Vergleichsstudien keine vollständigen Daten vor. Die Ähnlichkeit zur Studienpopulation der Studie C017 kann somit nicht sachgerecht eingeschätzt werden.

## **Fazit**

In der Gesamtschau wird der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich als nicht geeignet für die Bewertung des Zusatznutzens von Cenobamat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erachtet. Bei der einzigen für Cenobamat eingeschlossenen Studie C017 weicht die Titration deutlich von den Empfehlungen der Zulassung ab, so dass keine geeignete Studie auf Seiten der Intervention für den indirekten Vergleich vorliegt.

Darüber hinaus kann anhand der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden, ob die Studie C017 ausreichende Ähnlichkeit mit den Vergleichsstudien insbesondere in Bezug auf die Anfallsfrequenz bei Studienbeginn und den potentiell starken Effektmodifikator „Anzahl an Vorthérapien“ aufweisen. Weiterhin bilden sowohl die Studie C017 als auch einige Vergleichsstudien die Indikation nicht angemessen ab, da auch Patientinnen und Patienten mit weniger als zwei Vorthérapien eingeschlossen wurden.

Es liegen somit keine für die Nutzenbewertung von Cenobamat relevanten Daten vor, so dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zum medizinischen Nutzen von Cenobamat, der Schwere der Erkrankung und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität kann Cenobamat für Erwachsene mit Epilepsie und fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, die trotz vorangegangener Behandlung mit mindestens zwei antiepileptischen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind, in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen.

### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Ontozry mit dem Wirkstoff Cenobamat. Cenobamat ist zugelassen zur adjunktiven 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.

Mangels direkt vergleichender Studien legt der pharmazeutische Unternehmer zur Nutzenbewertung einen adjustierten indirekten Vergleich mit Placebo + Basistherapie als Brückenkomparator vor. Für Cenobamat zieht er die Studie C017 heran. Auf Seiten der Vergleichstherapie schließt der pharmazeutische Unternehmer zehn randomisierte kontrollierte Studien (RTC) ein, in denen einzelne Arzneimittel mit Placebo verglichen werden, jeweils als Zusatztherapie zu einer bestehenden Basistherapie.

Der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich ist jedoch nicht geeignet Aussagen über den Zusatznutzen von Cenobamat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten, da in der Studie C017 zu Cenobamat die Titration deutlich von den Empfehlungen der Zulassung abweicht und damit keine geeignete Studie auf Seiten der Intervention für den indirekten Vergleich vorliegt.

Darüber hinaus kann anhand der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden, ob die Studie C017 ausreichende Ähnlichkeit mit den Vergleichsstudien insbesondere in Bezug auf die Anfallsfrequenz bei Studienbeginn und den potentiell starken Effektmodifikator „Anzahl an Vorthérapien“ aufweisen. Weiterhin bilden sowohl die Studie C017 als auch einige Vergleichsstudien die Indikation nicht angemessen ab, da auch Patientinnen und Patienten mit weniger als zwei Vorthérapien eingeschlossen wurden.



Es liegen somit keine für die Nutzenbewertung von Cenobamat relevanten Daten vor, so dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers (Untergrenze) und dem Addendum des IQWiG (Obergrenze) zugrunde gelegt.

Insgesamt ist die geschätzte Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation bei der Untergrenze aufgrund der Zuteilung der Patientinnen und Patienten zur Gruppe mit fokalen Epilepsien mit Unsicherheiten behaftet.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ontozry (Wirkstoff: Cenobamat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. November 2021):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ontozry-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ontozry-epar-product-information_de.pdf)

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. November 2021).

Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie                                                                                                                                                                                                                                          | Behandlungsmodus                | Anzahl Behandlungen/ Patientin und Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel                                                                                                                                                                                                                                       |                                 |                                                 |                                     |                                              |
| Cenobamat                                                                                                                                                                                                                                                         | kontinuierlich, 1 x täglich     | 365                                             | 1                                   | 365                                          |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie                                                                                                                                                                                                                                    |                                 |                                                 |                                     |                                              |
| Eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Auswahl von: |                                 |                                                 |                                     |                                              |
| Brivaracetam                                                                                                                                                                                                                                                      | kontinuierlich, 2 x täglich     | 365                                             | 1                                   | 365                                          |
| Eslicarbazepin                                                                                                                                                                                                                                                    | kontinuierlich, 1 x täglich     | 365                                             | 1                                   | 365                                          |
| Gabapentin                                                                                                                                                                                                                                                        | kontinuierlich, 3 x täglich     | 365                                             | 1                                   | 365                                          |
| Lacosamid                                                                                                                                                                                                                                                         | kontinuierlich, 2 x täglich     | 365                                             | 1                                   | 365                                          |
| Lamotrigin                                                                                                                                                                                                                                                        | kontinuierlich, 2 x täglich     | 365                                             | 1                                   | 365                                          |
| Levetiracetam                                                                                                                                                                                                                                                     | kontinuierlich, 2 x täglich     | 365                                             | 1                                   | 365                                          |
| Oxcarbazepin                                                                                                                                                                                                                                                      | kontinuierlich, 2 x täglich     | 365                                             | 1                                   | 365                                          |
| Perampanel                                                                                                                                                                                                                                                        | kontinuierlich, 1 x täglich     | 365                                             | 1                                   | 365                                          |
| Pregabalin                                                                                                                                                                                                                                                        | kontinuierlich, 2 - 3 x täglich | 365                                             | 1                                   | 365                                          |
| Topiramat                                                                                                                                                                                                                                                         | kontinuierlich, 2 x täglich     | 365                                             | 1                                   | 365                                          |
| Valproinsäure                                                                                                                                                                                                                                                     | kontinuierlich, 2 - 4 x täglich | 365                                             | 1                                   | 365                                          |
| Zonisamid                                                                                                                                                                                                                                                         | kontinuierlich, 2 x täglich     | 365                                             | 1                                   | 365                                          |

## Verbrauch:

| Bezeichnung der Therapie                                                                                                                                                                                                                                          | Dosierung/<br>Anwendung | Dosis/<br>Patientin<br>bzw.<br>Patient/<br>Behand-<br>lungstag<br>e | Verbrauch<br>nach<br>Wirkstärke/<br>Behandlungs-<br>tag | Behand-<br>lungstage/<br>Patientin<br>bzw.<br>Patient/<br>Jahr | Jahresdurchs-<br>chnitts-<br>verbrauch<br>nach<br>Wirkstärke |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel                                                                                                                                                                                                                                       |                         |                                                                     |                                                         |                                                                |                                                              |
| Cenobamat                                                                                                                                                                                                                                                         | 200 mg -                | 200 mg -                                                            | 1 x 200 mg-                                             | 365                                                            | 365 x 200 mg -                                               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                   | 400 mg                  | 400 mg                                                              | 2 x 200 mg                                              |                                                                | 730 x 200 mg                                                 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie                                                                                                                                                                                                                                    |                         |                                                                     |                                                         |                                                                |                                                              |
| Eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Auswahl von: |                         |                                                                     |                                                         |                                                                |                                                              |
| Brivaracetam                                                                                                                                                                                                                                                      | 25 mg -<br>100 mg       | 50 mg -<br>200 mg                                                   | 2 x 25 mg -<br>2 x 100 mg                               | 365                                                            | 730 x 25 mg -<br>730 x 100 mg                                |
| Eslicarbazepin                                                                                                                                                                                                                                                    | 800 mg -<br>1 200 mg    | 800 mg -<br>1 200 mg                                                | 1 x 800 mg -<br>2 x 600 mg                              | 365                                                            | 365 x 800 mg -<br>730 x 600 mg                               |
| Gabapentin                                                                                                                                                                                                                                                        | 300 mg -<br>1 200 mg    | 900 mg -<br>3600 mg                                                 | 3 x 300 mg -<br>6 x 600 mg                              | 365<br>365,0                                                   | 1 095 x 300 mg -<br>2192 x 600 mg                            |
| Lacosamid                                                                                                                                                                                                                                                         | 100 mg -<br>200 mg      | 200 mg -<br>400 mg                                                  | 2 x 100 mg -<br>2 x 200 mg                              | 365                                                            | 730 x 100 mg -<br>730 x 200 mg                               |
| Lamotrigin                                                                                                                                                                                                                                                        | 50 mg -<br>200 mg       | 100 mg -<br>400 mg                                                  | 2 x 50 mg -<br>2 x 200 mg                               | 365                                                            | 730 x 50 mg -<br>730 x 200 mg                                |
| Levetiracetam <sup>3</sup>                                                                                                                                                                                                                                        | 500 mg -<br>1500 mg     | 1000 mg -<br>3000 mg                                                | 2 x 500 mg -<br>2 x 1500 mg                             | 365                                                            | 730 x 500 mg -<br>730 x 1500 mg                              |
| Oxcarbazepin                                                                                                                                                                                                                                                      | 300 mg -<br>1200 mg     | 600 mg -<br>2400 mg                                                 | 2 x 300 mg -<br>4 x 600 mg                              | 365                                                            | 730 x 300 mg -<br>1460 x 600 mg                              |

<sup>3</sup> Die Dosisspanne richtet sich danach, ob zusätzlich Valproat und/oder Induktoren der Glucuronidierung von Lamotrigin eingenommen werden. Die obere Grenze der Spanne kann bei der Zusatztherapie OHNE Valproat und MIT Induktoren der Glucuronidierung von Lamotrigin eingesetzt werden.

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/ Anwendung               | Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag      | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke           |
|--------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Perampanel               | 4 mg -<br>12 mg                    | 4 mg -<br>12 mg                                | 1 x 4 mg -<br>1 x 12 mg                        | 365                                           | 365 x 4 mg -<br>365 x 12 mg                            |
| Pregabalin               | 75 mg -<br>300 mg                  | 150 mg -<br>600 mg                             | 2x 75 mg -<br>2 x 300 mg                       | 365                                           | 730 x 75 mg -<br>730 x 300 mg                          |
| Topiramat                | 100 mg -<br>200 mg                 | 200 mg -<br>400 mg                             | 2 x 100 mg -<br>2 x 200 mg                     | 365                                           | 730 x 100 mg -<br>730 x 200 mg                         |
| Valproinsäure            | 600 mg -<br><br>600 mg/<br>900 mg  | 1 200 mg -<br><br>2 100 mg                     | 2 x 600 mg -<br><br>3 x 600 mg +<br>1 x 300 mg | 365                                           | 730 x 600 mg -<br><br>1 095 x 600 mg +<br>365 x 300 mg |
| Zonisamid                | 100 mg/ 200 mg -<br>200 mg/ 300 mg | 300 mg -<br><br>500 mg                         | 3 x 100 mg -<br><br>5 x 100 mg                 | 365                                           | 1 095 x 100 mg -<br>1 825 x 100 mg                     |

#### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

### Kosten der Arzneimittel:

| Bezeichnung der Therapie           | Packungsgröße | Kosten (Apotheke nabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|------------------------------------|---------------|--------------------------------|--------------------|---------------------|-------------------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel        |               |                                |                    |                     |                                                       |
| Cenobamat 200 mg                   | 84 FTA        | 859,41 €                       | 1,77 €             | 46,97 €             | 810,67 €                                              |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie     |               |                                |                    |                     |                                                       |
| Brivaracetam 25 mg                 | 168 FTA       | 299,92 €                       | 1,77 €             | 15,99 €             | 282,16 €                                              |
| Brivaracetam 100 mg                | 168 FTA       | 299,92 €                       | 1,77 €             | 15,99 €             | 282,16 €                                              |
| Eslicarbazepin 600 mg              | 90 TAB        | 329,73 €                       | 1,77 €             | 15,12 €             | 312,84 €                                              |
| Eslicarbazepin 800 mg              | 90 TAB        | 419,69 €                       | 1,77 €             | 19,39 €             | 398,53 €                                              |
| Gabapentin 300 mg <sup>4</sup>     | 200 HKP       | 52,85 €                        | 1,77 €             | 3,31 €              | 47,77 €                                               |
| Gabapentin 600 mg <sup>4</sup>     | 200 FTA       | 99,42 €                        | 1,77 €             | 6,99 €              | 90,66 €                                               |
| Lacosamid 100 mg                   | 168 FTA       | 471,29 €                       | 1,77 €             | 25,48 €             | 444,04 €                                              |
| Lacosamid 200 mg                   | 168 FTA       | 774,05 €                       | 1,77 €             | 42,24 €             | 730,04 €                                              |
| Lamotrigin 50 mg <sup>4</sup>      | 200 TAB       | 28,61 €                        | 1,77 €             | 1,39 €              | 25,45 €                                               |
| Lamotrigin 200 mg <sup>4</sup>     | 200 TAB       | 91,87 €                        | 1,77 €             | 6,39 €              | 83,71 €                                               |
| Levetiracetam 500 mg <sup>4</sup>  | 200 FTA       | 61,02 €                        | 1,77 €             | 3,95 €              | 55,30 €                                               |
| Levetiracetam 1500 mg <sup>4</sup> | 200 FTA       | 180,25 €                       | 1,77 €             | 13,38 €             | 165,10 €                                              |
| Oxcarbazepin 300 mg                | 200 FTA       | 91,86 €                        | 1,77 €             | 3,84 €              | 86,25 €                                               |
| Oxcarbazepin 600 mg                | 200 FTA       | 149,04 €                       | 1,77 €             | 6,55 €              | 140,72 €                                              |
| Perampanel 4 mg                    | 98 FTA        | 350,36 €                       | 1,77 €             | 18,79 €             | 329,80 €                                              |
| Perampanel 12 mg                   | 98 FTA        | 350,36 €                       | 1,77 €             | 18,79 €             | 329,80 €                                              |
| Pregabalin 75 mg <sup>4</sup>      | 100 HKP       | 49,05 €                        | 1,77 €             | 3,01 €              | 44,27 €                                               |
| Pregabalin 300 mg <sup>4</sup>     | 100 HKP       | 108,92 €                       | 1,77 €             | 7,74 €              | 99,41 €                                               |
| Topiramat 100 mg <sup>4</sup>      | 200 FTA       | 147,29 €                       | 1,77 €             | 10,78 €             | 134,74 €                                              |
| Topiramat 200 mg <sup>4</sup>      | 200 FTA       | 267,56 €                       | 1,77 €             | 20,29 €             | 245,50 €                                              |
| Valproinsäure 300 mg <sup>4</sup>  | 200 FMR       | 33,92 €                        | 1,77 €             | 1,81 €              | 30,34 €                                               |
| Valproinsäure 600 mg <sup>4</sup>  | 200 FMR       | 49,81 €                        | 1,77 €             | 3,07 €              | 44,97 €                                               |
| Zonisamid 100 mg <sup>4</sup>      | 196 HKP       | 315,27 €                       | 1,77 €             | 24,06 €             | 289,44 €                                              |

<sup>4</sup> Festbetrag

| Bezeichnung der Therapie                                                                                     | Packungsgröße | Kosten (Apotheke nabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|--------------------------------|--------------------|---------------------|-------------------------------------------------------|
| Abkürzungen: FMR = Filmtabletten magensaftresistent; FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; TAB = Tabletten |               |                                |                    |                     |                                                       |

Stand Lauer-Taxe: 1. November 2021

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 5. Mai 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 28. Mai 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Cenobamat beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 31. Mai 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Cenobamat beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 26. August 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. September 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. September 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Oktober 2021 statt.

Mit Schreiben vom 12. Oktober 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 29. Oktober 2021 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 9. November 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. November 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

| <b>Sitzung</b>              | <b>Datum</b>                         | <b>Beratungsgegenstand</b>                                                                            |
|-----------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Unterausschuss Arzneimittel | 5. Mai 2020                          | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie                                                        |
| AG § 35a                    | 5. Oktober 2021                      | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung                    |
| Unterausschuss Arzneimittel | 11. Oktober 2021                     | Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen |
| AG § 35a                    | 19. Oktober 2021<br>2. November 2021 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens                  |
| Unterausschuss Arzneimittel | 9. November 2021                     | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage                                                           |
| Plenum                      | 19. November 2021                    | Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL                                               |

Berlin, den 19. November 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



## 5. Beschluss



**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Cenobamat (Epilepsie, fokale Anfälle, nach mind. 2 Vortherapien)**

Vom 19. November 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. November 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 9. November 2021 (BAnz AT 01.12.2021 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Cenobamat wie folgt ergänzt:**

## **Cenobamat**

Beschluss vom: 19. November 2021

In Kraft getreten am: 19. November 2021

BAnz AT 22.12.2021 B3

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. März 2021):**

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.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. November 2021):**

„siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung“

## **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Erwachsene mit Epilepsie und fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, die trotz vorangegangener Behandlung mit mindestens zwei antiepileptischen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Cenobamat als adjunktive Behandlung:**

- Eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Auswahl von:

Brivaracetam, Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Perampanel, Pregabalin, Topiramat, Valproinsäure und Zonisamid

unter Berücksichtigung der Basis- und (den) Vorthherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel sowie etwaig einhergehender Nebenwirkungen.

### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cenobamat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

### **Studienergebnisse nach Endpunkten:**

Erwachsene mit Epilepsie und fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, die trotz vorangegangener Behandlung mit mindestens zwei antiepileptischen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind

Zusammenfassende Dokumentation

Es liegen keine geeigneten Daten vor.

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Effektrichtung/<br>Verzerrungspotential | Zusammenfassung                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|
| Mortalität                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | n. b.                                   | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |
| Morbidität                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | n. b.                                   | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | n. b.                                   | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |
| Nebenwirkungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | n. b.                                   | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |
| Erläuterungen:<br>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit<br>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit<br>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit<br>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit<br>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied<br>Ø: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.<br>n. b.: nicht bewertbar |                                         |                                        |

## 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit Epilepsie und fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, die trotz vorangegangener Behandlung mit mindestens zwei antiepileptischen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind

ca. 52 910 – 167 470 Patientinnen und Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ontozry (Wirkstoff: Cenobamat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. November 2021)

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ontozry-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ontozry-epar-product-information_de.pdf)

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit Epilepsie und fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, die trotz vorangegangener Behandlung mit mindestens zwei antiepileptischen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind

| Bezeichnung der Therapie                                                                                                                                                                                                                                          | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel:                                                                                                                                                                                                                                      |                                              |
| Cenobamat                                                                                                                                                                                                                                                         | 3 522,55 € - 7 045,11 €                      |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie:                                                                                                                                                                                                                                   |                                              |
| Eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Auswahl von: |                                              |
| Brivaracetam                                                                                                                                                                                                                                                      | 1 226,05 €                                   |
| Eslicarbazepin                                                                                                                                                                                                                                                    | 1 616,26 € - 2 537,48 €                      |
| Gabapentin                                                                                                                                                                                                                                                        | 261,54 € - 993,63 €                          |
| Lacosamid                                                                                                                                                                                                                                                         | 1 929,46 € - 3 172,20 €                      |
| Lamotrigin                                                                                                                                                                                                                                                        | 92,89 € - 305,54 €                           |
| Levetiracetam                                                                                                                                                                                                                                                     | 201,85 € - 602,62 €                          |
| Oxcarbazepin                                                                                                                                                                                                                                                      | 314,81 € - 1 027,26 €                        |
| Perampanel                                                                                                                                                                                                                                                        | 1 228,34 €                                   |
| Pregabalin                                                                                                                                                                                                                                                        | 323,17 € - 725,69 €                          |
| Topiramat                                                                                                                                                                                                                                                         | 491,80 € - 896,08 €                          |
| Valproinsäure                                                                                                                                                                                                                                                     | 164,14 € - 301,58 €                          |
| Zonisamid                                                                                                                                                                                                                                                         | 1 617,02 € - 2 695,04 €                      |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. November 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. November 2021 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 19. November 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **5. Anhang**

### **5.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



### Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Cenobamat  
(Epilepsie, fokale Anfälle, nach mindestens zwei Vortherapien)**

Vom 19. November 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. November 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 9. November 2021 (BANz AT 01.12.2021 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Cenobamat wie folgt ergänzt:

**Cenobamat**

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. März 2021):

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 zwei antiepileptischen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. November 2021):

„siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung“

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit Epilepsie und fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, die trotz vorangegangener Behandlung mit mindestens zwei antiepileptischen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Cenobamat als adjunktive Behandlung:

Eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Auswahl von:

Brivaracetam, Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Perampanel, Pregabalin, Topiramat, Valproinsäure und Zonisamid

unter Berücksichtigung der Basis- und (den) Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel sowie etwaig einhergehender Nebenwirkungen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cenobamat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Erwachsene mit Epilepsie und fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, die trotz vorangegangener Behandlung mit mindestens zwei antiepileptischen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind

Es liegen keine geeigneten Daten vor.



### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie                  | Effektrichtung/<br>Verzerrungspotential | Zusammenfassung                        |
|------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|
| Mortalität                         | n. b.                                   | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |
| Morbidität                         | n. b.                                   | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | n. b.                                   | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |
| Nebenwirkungen                     | n. b.                                   | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |

#### Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

### 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten- gruppen

Erwachsene mit Epilepsie und fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, die trotz voran-  
gegangener Behandlung mit mindestens zwei antiepileptischen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind  
ca. 52 910 bis 167 470 Patientinnen und Patienten

### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European  
Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ontozry (Wirkstoff: Cenobamat) unter folgendem  
Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. November 2021):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ontozry-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ontozry-epar-product-information_de.pdf)

### 4. Therapiekosten

#### Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit Epilepsie und fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, die trotz voran-  
gegangener Behandlung mit mindestens zwei antiepileptischen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind

| Bezeichnung der Therapie     | Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient |
|------------------------------|---------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel: |                                             |
| Cenobamat                    | 3 522,55 € – 7 045,11 €                     |

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine  
Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation  
bekannt ist, unter Auswahl von:

|                |                         |
|----------------|-------------------------|
| Brivaracetam   | 1 226,05 €              |
| Eslicarbazepin | 1 616,26 € – 2 537,48 € |
| Gabapentin     | 261,54 € – 993,63 €     |
| Lacosamid      | 1 929,46 € – 3 172,20 € |
| Lamotrigin     | 92,89 € – 305,54 €      |
| Levetiracetam  | 201,85 € – 602,62 €     |
| Oxcarbazepin   | 314,81 € – 1 027,26 €   |
| Perampanel     | 1 228,34 €              |
| Pregabalin     | 323,17 € – 725,69 €     |
| Topiramat      | 491,80 € – 896,08 €     |
| Valproinsäure  | 164,14 € – 301,58 €     |
| Zonisamid      | 1 617,02 € – 2 695,04 € |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 1. November 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt





II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. November 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 19. November 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. Mai 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Cenobamat eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. September 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 29. Oktober 2021 übermittelt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

Zusammenfassende Dokumentation



### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cenobamat (Epilepsie, fokale Anfälle, nach mind. 2 Vorthapien) - Gemeinsamer



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cenobamat (Epilepsie, fokale Anfälle, nach mind. 2 Vorthapien)

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Cenobamat
- **Handelsname:** Ontozry
- **Therapeutisches Gebiet:** Epilepsie (Krankheiten des Nervensystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Angelini Pharma Deutschland GmbH

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.06.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.09.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.09.2021
- **Beschlussfassung:** Mitte November 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 Verfo

#### ! Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-06-01-D-694)

#### Modul 1

(pdf 398,38 kB)

#### Modul 2

(pdf 355,38 kB)

#### Modul 3

(pdf 1,45 MB)

#### Modul 4

(pdf 22,14 MB)

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

01.09.2021 - Seite 1 von 4

## Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Cenobamat (Ontozry®)

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.

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit Epilepsie und fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, die trotz einer vorangegangenen Behandlung mit mindestens zwei zuvor verschriebenen Antiepileptika nicht ausreichend kontrolliert sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Cenobamat als adjuvante Behandlung:

- Eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Auswahl von

Brivaracetam oder Eslicarbazepin oder Gabapentin oder Lacosamid oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Perampanel oder Pregabalin oder Topiramat oder Valproinsäure oder Zonisamid

unter Berücksichtigung der Basis- und (den) Vorthapie(n) sowie unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen.

Stand der Information: Mai 2020

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.09.2021 veröffentlicht:

### Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 607,18 kB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.09.2021
  - Mündliche Anhörung: 12.10.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 04.10.2021 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

#### **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V** **Word**

(doc 57,50 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.09.2021** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Cenobamat - 2021-06-01-D-694*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 12.10.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.10.2021 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte November 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

## **Zugehörige Verfahren**

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#)



## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11. Oktober 2021 um 13:17 Uhr beim Gemeinsamen  
Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA**  
**Wirkstoff Cenobamat**

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

| Organisation                                                                                                                       | Eingangsdatum |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| Angelini Pharma Deutschland GmbH                                                                                                   | 22.09.2021    |
| Sächsisches Epilepsiezentrum Radeberg                                                                                              | 17.09.2021    |
| Dr. Hartmut Baier<br>Chefarzt der Abteilung für Epileptologie<br>Epilepsiezentrum Bodensee                                         | 17.09.2021    |
| UCB Pharma GmbH                                                                                                                    | 21.09.2021    |
| Eisai GmbH                                                                                                                         | 22.09.2021    |
| Prof. Dr. med. Adam Strzelczyk, MHBA<br>Leitender Oberarzt Epilepsiezentrum Frankfurt Rhein-Main<br>Universitätsklinikum Frankfurt | 22.09.2021    |
| Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft                                                                                   | 22.09.2021    |
| Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.                                                                                    | 22.09.2021    |
| Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und<br>Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)                                   | 23.09.2021    |

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

| Organisation, Name                    | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|---------------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Angelini Pharma Deutschland GmbH      |         |         |         |         |         |         |
| Herr Kindling                         | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | nein    |
| Herr Dr. Noack-Rink                   | ja      | ja      | ja      | nein    | nein    | ja      |
| Herr Dr. Schwenke                     | nein    | ja      | ja      | nein    | nein    | nein    |
| Herr Dr. Schneider                    | ja      | ja      | ja      | nein    | nein    | nein    |
| Sächsisches Epilepsiezentrum Radeberg |         |         |         |         |         |         |
| Herr Dr. Mayer                        | nein    | ja      | ja      | ja      | nein    | nein    |
| UCB Pharma GmbH                       |         |         |         |         |         |         |

Zusammenfassende Dokumentation

| Organisation, Name                                                                | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Frau Dr. Dehmlow                                                                  | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | ja      |
| Herr Dr. Brunnert                                                                 | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | ja      |
| Eisai GmbH                                                                        |         |         |         |         |         |         |
| Herr Mehlig                                                                       | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | ja      |
| Herr Dr. Kockelmann                                                               | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | nein    |
| Epilepsiezentrum Frankfurt Rhein-Main (Uniklinik Frankfurt), Prof. Dr. Strzelczyk |         |         |         |         |         |         |
| Herr Prof. Dr. Strzelczyk                                                         | nein    | ja      | ja      | ja      | nein    | nein    |
| Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft                                  |         |         |         |         |         |         |
| Herr Dr. Wille                                                                    | nein    | nein    | ja      | nein    | nein    | nein    |
| Herr Prof. Dr. Lempert                                                            | nein    | nein    | nein    | nein    | nein    | nein    |
| Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.                                   |         |         |         |         |         |         |
| Herr Dr. Rasch                                                                    | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | nein    |
| DGfE, DGN                                                                         |         |         |         |         |         |         |
| Herr Prof. Dr. Hamer                                                              | nein    | ja      | ja      | ja      | ja      | nein    |

## **5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens**

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### **5.1 Stellungnahme der Angelini Pharma Deutschland GmbH**

|                   |                                                                                                          |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Datum             | 22.09.2021                                                                                               |
| Stellungnahme zu  | Cenobamat (Ontozry®)                                                                                     |
| Stellungnahme von | Angelini Pharma Deutschland GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Arvelle Netherlands B.V. |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

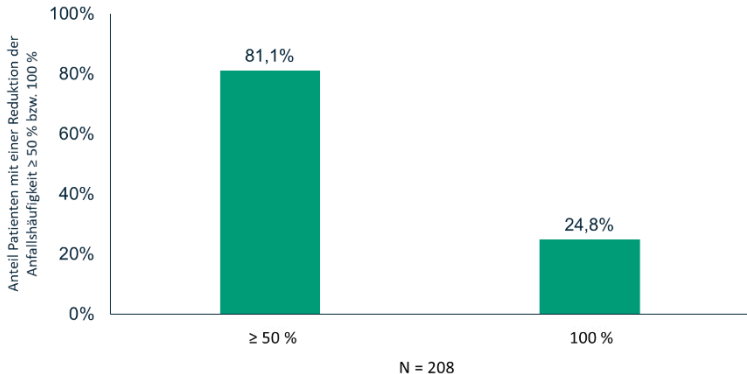
Stellungnehmer: Angelini Pharma Deutschland GmbH

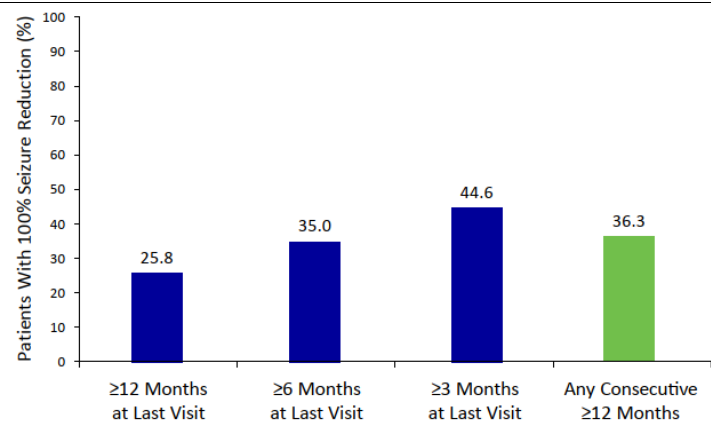
| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Sofern nicht anderweitig angegeben, beziehen sich Seitenzahlen im Folgenden auf den Nutzenbewertungsbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 30.08.2021 [1].</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                            |
| <p><b><u>Therapeutischer Wert und Zusatznutzen aus Sicht von Angelini</u></b></p> <p>Cenobamat ist ein neuartiges Antikonvulsivum, das für die Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit Epilepsie zugelassen ist, die trotz vorangegangener Therapie mit mindestens 2 Antikonvulsiva nicht ausreichend kontrolliert sind.</p> <p>Patienten, die auf 2 angemessen ausgewählte und gut vertragene Antikonvulsiva (AED, <i>anti-epileptic drugs</i>) nicht angesprochen haben, gelten als pharmakoresistent [2, 3]. Im Alltag zeigt sich die Pharmakoresistenz dieser Patienten daran, dass sie weiterhin jederzeit in unvorhersehbaren Momenten Anfälle erleiden können, was mit einem großen Leidensdruck, verringerter Lebensqualität und einem erhöhtem Mortalitätsrisiko verbunden ist – und das nicht nur im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, sondern auch gegenüber anfallsfreien Epilepsiepatienten [4]. Zusätzlich leiden Epilepsiepatienten unter weiteren Negativfaktoren wie häufigen Komorbiditäten, psychosozialen Dysfunktionen, sozialer Stigmatisierung und verminderter Lebensqualität, die zusätzlich die Lebenserwartung negativ beeinflussen [5]. Den höchsten Anteil an dieser Krankheitslast tragen Patienten mit therapieresistenter Epilepsie [5]. Gemäß Anlage 2 zu § 2 der Versorgungsmedizin-Verordnung gelten Epilepsiepatienten bereits bei niedrigfrequenten motorischen Anfällen mit</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> |

Stellungnehmer: Angelini Pharma Deutschland GmbH

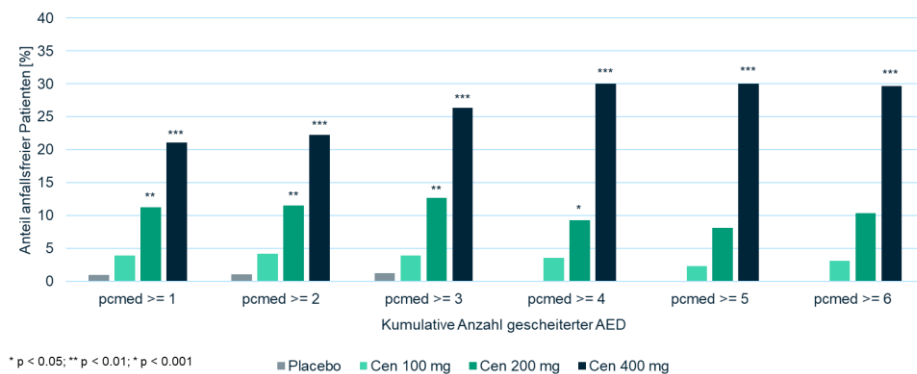
| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Bewusstseinsstörung oder sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen als „schwerbehindert“ (Grad 50 – 60).</p> <p>Um die Krankheitslast entscheidend zu senken und die Lebenserwartung positiv zu beeinflussen ist das wesentliche Ziel der Epilepsiebehandlung – gerade auch in dieser Patientenpopulation – das Erreichen einer Anfallsfreiheit, idealerweise in Kombination mit möglichst geringen Nebenwirkungen [6-9].</p> <p>Cenobamat verfügt über einen neuartigen dualen Wirkmechanismus und hat dadurch das Potential gleichzeitig die Anfallsentstehung zu verhindern als auch die Anfallsausbreitung zu begrenzen.</p> <p>Dadurch ermöglicht Cenobamat in dieser schwierig zu behandelnden Patientenpopulation die Kontrolle der Anfallshäufigkeit in einem Ausmaß, wie sie in Studien mit den bisher verfügbaren Therapieoptionen nicht beobachtet wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduktion der Anfallshäufigkeit in der pivotalen Zulassungsstudie YKP3089C017 (C017) mit Cenobamat bei mehr als der Hälfte der Patienten um <math>\geq 50\%</math>.</li> <li>• Patienten in C017 waren in der Erhaltungsphase, d. h. nach Erreichen der Zieldosis, etwa dreimal häufiger anfallsfrei verglichen mit dem besten Ergebnis verfügbarer Daten zu anderen AED (18,0 % mit 400 mg Cenobamat vs. 6,4 % als höchster Wert andere AED) [10, 11]</li> <li>• Die Langzeitdaten aus der offenen Verlängerungsstudie der C017 (C017 OLE) sowie der offenen einarmigen Sicherheitsstudie YKP3089C021 (C021) belegen die konsistente und anhaltende</li> </ul> | <p>Es liegen keine direkt vergleichenden Studien von Cenobamat gegenüber einer patientenindividuellen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie vor.</p> |

Stellungnehmer: Angelini Pharma Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>hohe Wirksamkeit von Cenobamat (Abb. 1 und Abb. 2). Dabei sind die erzielten hohen Raten der Anfallsfreiheit nahezu unabhängig von der Anzahl der Vorthérapien (Abb. 3 und Abb. 4). Darin unterscheidet sich Cenobamat entscheidend von den bisher verfügbaren AED, für die eine abnehmende Wahrscheinlichkeit des Therapieerfolgs mit zunehmender Zahl vorheriger AED belegt ist [2, 12].</p>  <p><b>Abb. 1: Jährliche Ansprechraten (≥ 50 % bzw. 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit) nach Jahr 5 in C017 OLE</b></p> |                                                     |

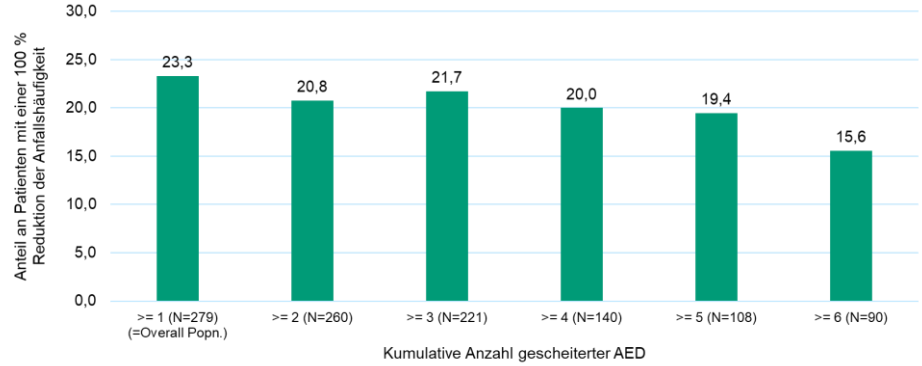


**Abb. 2: Ansprechraten (Anfallsfreiheit) in C021 (Quelle: Sperling et al. 2020 [13])**



**Abb. 3: Anteil anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase von C017 nach Anzahl gescheiterter AED**



| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|  <p><b>Abb. 4: Jährliche Ansprechraten (100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit) nach Anzahl zuvor gescheiterter AED in C017 OLE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, die unter Cenobamat anfallsfrei (100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit) oder nahezu anfallsfrei (<math>\geq 90</math> % Reduktion) wurden, zeichneten sich zudem durch eine im Vergleich zu nicht anfallsfreien Patienten höhere Lebensqualität aus [14].</li> <li>• Das vorteilhafte Wirksamkeitsprofil von Cenobamat wird ergänzt durch ein ausgeglichenes Nebenwirkungsprofil. Die bei der Behandlung mit Cenobamat auftretenden Nebenwirkungen ähneln denen anderer Antikonvulsiva. Das Nebenwirkungsprofil ist für die behandelnden Neurologen vorhersehbar, die auftretenden unerwünschten Ereignisse sind größtenteils vorübergehend und gut beherrschbar.</li> </ul> |                                                     |

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Ein kombiniertes Maß für die Wirksamkeit und Verträglichkeit und damit die Effektivität einer Therapie sind die Retentionsraten aus den Langzeitstudien, d. h. der Anteil der Patienten, die nach bestimmten Zeiträumen jeweils noch in den Studien verbleiben. Nach 3, 5 bzw. 6 Jahren wurden noch ca. 60 – 65 % der Patienten in C021 und den offenen Extensionsphasen von C017 und YKP3089C013 (C013) weiterhin mit Cenobamat behandelt [15, 16]. Demgegenüber stehen mit 37 – 53 % deutlich weniger Patienten, die in entsprechenden Studien nach 3 Jahren noch mit Brivaracetam, Lacosamid, Levetiracetam oder Perampanel behandelt wurden [15]. Dies unterstreicht den besonderen therapeutischen Wert von Cenobamat in dieser Patientengruppe.</li> </ul> <p>Im Nutzendossier zu Cenobamat wurde ein adjustierter indirekter Vergleich vorgelegt, der einen statistisch signifikanten Vorteil von Cenobamat gegenüber den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) im Hinblick auf die <math>\geq 50</math> % Reduktion der Anfallshäufigkeit belegt (RR [95 % KI]: 1,56 [1,02; 2,39], <math>p = 0,042</math>) (vgl. Tab. 3). Zudem wurde unter Cenobamat ein deutlich höherer Anteil der Patienten anfallsfrei als mit den Wirkstoffen der zVT. Indirekte Vergleiche anhand weiterer methodischer Herangehensweise (z. B. mittels bayesianischer Statistik), die für den Marktzugang in anderen europäischen Ländern durchgeführt wurden, bestätigen die überlegene Wirksamkeit von Cenobamat gegenüber den bisher verfügbaren AED [17, 18].</p> | <p>Der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich ist jedoch nicht geeignet Aussagen über den Zusatznutzen von Cenobamat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten, da in der Studie C017 zu Cenobamat die Titration deutlich von den Empfehlungen der Zulassung abweicht und damit keine geeignete Studie auf Seiten der Intervention für den indirekten Vergleich vorliegt.</p> <p>Darüber hinaus kann anhand der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden, ob die Studie C017 ausreichende Ähnlichkeit mit den Vergleichsstudien insbesondere in Bezug auf die Anfallsfrequenz bei Studienbeginn und den potentiell starken Effektmodifikator „Anzahl an Vorthérapien“ aufweisen. Weiterhin bilden sowohl die Studie C017 als auch einige Vergleichsstudien die Indikation nicht angemessen ab, da auch Patientinnen und Patienten mit weniger als zwei Vorthérapien eingeschlossen wurden.</p> |

Stellungnehmer: Angelini Pharma Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Cenobamat kann die Krankheitslast von therapieresistenten Patienten mit fokalen Epilepsien deutlich verringern. Für diese mit den bisher verfügbaren AED schwierig zu behandelnde Patientengruppe besitzt Cenobamat einen hohen therapeutischen Stellenwert. Dies spiegelt sich auch in der Genehmigung eines Härtefallprogramm wider, das es besonders schwer betroffenen Patienten ermöglichte, bereits vor der Zulassung und der anschließenden kommerziellen Verfügbarkeit mit Cenobamat behandelt zu werden [19].</p> <p>Aufgrund der hier aufgeführten Vorteile von Cenobamat und im Hinblick auf die Ergebnisse des im Nutzendossier vorgelegten adjustierten indirekten Vergleichs ist Angelini Pharma Deutschland GmbH (im Weiteren: Angelini) davon überzeugt, dass für Cenobamat hinreichend Evidenz für einen <b>Anhaltspunkt</b> für einen <b>beträchtlichen Zusatznutzen</b> gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT besteht.</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> |
| <p><b><u>Überblick über die Stellungnahmepunkte</u></b></p> <p>Die Stellungnahme von Angelini bezieht sich vorrangig auf die folgenden 4 Sachverhalte im Zusammenhang mit der Anerkennung des indirekten Vergleichs von Cenobamat:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Der indirekte Vergleich als Meta-Analyse aller verfügbaren Studien mit Wirkstoffen der zVT ist unter den gegebenen Umständen die bestverfügbare Evidenz gegenüber der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie.</li> <li>2. Durch das in der Fachinformation beschriebene Titrationsschema wird die Verträglichkeit von Cenobamat in der klinischen Praxis positiv beeinflusst, so dass das in C017</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                            |

Stellungnehmer: Angelini Pharma Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>beobachtete Nebenwirkungsprofil eine konservative Abschätzung für die Bestimmung des Zusatznutzens darstellt. Im Hinblick auf die Wirksamkeit ist hingegen nicht von einem wesentlichen Einfluss des abweichenden Titrationsschemas auf die Bewertung des Zusatznutzens auszugehen.</p> <p>3. Der weit überwiegende Anteil der Patienten in der Studie C017 hat vor Studienbeginn auf 2 oder mehr AED nicht angesprochen; Subgruppenanalysen zeigen zudem einen konsistenten Therapieeffekt unabhängig von der Anzahl der Vorthérapien. Abweichungen, die im Hinblick auf dieses Merkmal bei Studien der zVT bestehen könnten, wirken sich in der Gesamtbetrachtung tendenziell zu Ungunsten von Cenobamat aus.</p> <p>4. Sämtliche Studien, die im indirekten Vergleich in Studienpool 1 eingeschlossen wurden – und damit Grundlage der Bestimmung des Zusatznutzens sind –, wurden von der Mehrheit befragter medizinischer Experten im Hinblick auf die Baseline-Anfallshäufigkeit als vollständig vergleichbar gewertet. Die Erkrankungsdauer ist dahingegen kein geeignetes Kriterium zur Bewertung der Krankheitsschwere zu Baseline.</p> |                                                     |
| <p><b><u>Stellungnahme zu (1)</u></b></p> <p><b>Der indirekte Vergleich als Meta-Analyse aller verfügbaren Studien mit Wirkstoffen der zVT ist unter den gegebenen Umständen die bestverfügbare Evidenz gegenüber der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie.</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                     |

### Begründung

In seiner Nutzenbewertung zu Cenobamat hat das IQWiG den von Angelini vorgelegten indirekten Vergleich für die Bewertung des Zusatznutzens nicht herangezogen, da aus seiner Sicht u. a. in keiner der Komparatorstudien die zVT adäquat umgesetzt sei (S. 16f).

Vom G-BA wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet folgendermaßen festgelegt:

*„eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls 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*

*Die Therapie soll nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit von der Basis- und den Vorthherapie(n) sowie unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen erfolgen.“ [20].*

Wie auch bereits im Nutzendossier aufgeführt (vgl. Abschnitt 3.1.1), ist die Zielpopulation von Cenobamat nach Ansicht von Angelini dadurch charakterisiert, dass die Hinzunahme weiterer AED aus dem Pool der bisher verfügbaren Arzneimittel für diese therapieresistente Patientengruppe höchstens in Einzelfällen eine sinnvolle Therapieoption darstellt. Eine sachgerechtere Definition der zVT ist daher die bestmögliche unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Erhaltung der Lebensqualität. Diese Auffassung zur Therapiesituation von Cenobamat spiegelt sich letztlich auch im placebokontrollierten Add-On-Design der C017-Studie wider.

Die Bewertung der vorliegenden Evidenz ergab, dass eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vorthapien und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel zweckmäßig ist, soweit diese medizinisch indiziert ist und falls noch keine Pharmakoresistenz, Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind.

Unter Beachtung der Zulassung für das Anwendungsgebiet Zusatz- bzw. Kombinationsbehandlung von fokalen bzw. partiellen Anfällen (mit oder ohne Generalisierung) stehen mit Ausnahme des nicht im deutschen Markt erhältlichen Wirkstoffs Tiagabin die Wirkstoffe Clobazam, Brivaracetam, Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Perampanel, Pregabalin, Topiramat, Valproinsäure, Vigabatrin und Zonisamid zur Verfügung.

Stellungnehmer: Angelini Pharma Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Dessen ungeachtet folgt Angelini der vom G-BA für die Nutzenbewertung von Cenobamat festgelegten zVT. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass Patienten, unabhängig von den Einschlusskriterien, grundsätzlich nur dann in eine klinische Studie eingeschlossen werden, wenn die Prüfintervention patientenindividuell in Betracht kommt und wenn gleichzeitig keine Pharmakoresistenz, keine Unverträglichkeit und auch keine Kontraindikation gegenüber der Studienmedikation bekannt ist. Eine zu erwartende, negative Interaktion zwischen Studienmedikation und Basis-/Hintergrundtherapie spricht ebenfalls bereits auf einer grundsätzlichen Ebene gegen einen Einschluss.</p> <p>Es ist deswegen davon auszugehen, dass letztlich nur Patienten in eine Studie eingeschlossen werden, die alle Kriterien erfüllen, die der G-BA an eine patientenindividuelle antiepileptische Therapie stellt. Lediglich die Voraussetzung, dass der Prüfarzt die Vergleichstherapie aus dem vollständigen Pool der Wirkstoffe der zVT auswählen kann, ist regelhaft nicht umgesetzt.</p> <p>In diesem Zusammenhang ist es wichtig, dass über die Informationsbeschaffung für das Nutzendossier <u>keine</u> Studie identifiziert werden konnte, in der sämtliche Wirkstoffe der zVT im Sinne einer patientenindividuellen antiepileptischen Zusatztherapie nach Definition des G-BA im engeren Sinne untersucht wurde. Als Ergebnis daraus ist weder ein direkter noch ein indirekter Vergleich gegenüber der zVT im engen Sinn der Definition möglich.</p> <p>Um unter diesen Grundvoraussetzungen dennoch eine möglichst umfassende Aussage zum Zusatznutzen treffen zu können, wurde stattdessen ein indirekter Vergleich durchgeführt, in dem auf Seiten der zVT eine meta-analytische Zusammenfassung aller vergleichbaren</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>In der Gesamtschau wird der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich als nicht geeignet für die Bewertung des Zusatznutzens von Cenobamat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erachtet. Bei der einzigen für Cenobamat eingeschlossenen Studie C017 weicht die Titration deutlich von den Empfehlungen der Zulassung ab, so dass</p> |

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Studien mit mindestens einem der Wirkstoffe der zVT einging. Hierbei ist zu beachten, dass diese Studien, wie oben erläutert, mit Ausnahme der Auswahlmöglichkeit verschiedener Wirkstoffe, ansonsten alle Kriterien für eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie erfüllen.</p> <p>Unter den gegebenen Umständen handelt sich bei diesem indirekten Vergleich damit um die bestverfügbare Evidenz gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <p>keine geeignete Studie auf Seiten der Intervention für den indirekten Vergleich vorliegt.</p> <p>Darüber hinaus kann anhand der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden, ob die Studie C017 ausreichende Ähnlichkeit mit den Vergleichsstudien insbesondere in Bezug auf die Anfallsfrequenz bei Studienbeginn und den potentiell starken Effektmodifikator „Anzahl an Vorthapien“ aufweisen. Weiterhin bilden sowohl die Studie C017 als auch einige Vergleichsstudien die Indikation nicht angemessen ab, da auch Patientinnen und Patienten mit weniger als zwei Vorthapien eingeschlossen wurden.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p><b><u>Stellungnahme zu (2)</u></b></p> <p><b>Durch das in der Fachinformation beschriebene Titrationsschema wird die Verträglichkeit von Cenobamat in der klinischen Praxis positiv beeinflusst, so dass das in C017 beobachtete Nebenwirkungsprofil eine konservative Abschätzung für die Bestimmung des Zusatznutzens darstellt. Im Hinblick auf die Wirksamkeit ist hingegen nicht von einem wesentlichen Einfluss des abweichenden Titrationsschemas auf die Bewertung des Zusatznutzens auszugehen.</b></p> <p><b><u>Begründung</u></b></p> <p>Als weiteren Grund, warum der indirekte Vergleich aus seiner Sicht nicht zum Nachweis des Zusatznutzens geeignet ist, führt das IQWiG an, dass die Titration von Cenobamat in C017 nicht den Vorgaben der Fachinformation entsprach (S. 10).</p> <p>In der Studie C017 wurde Cenobamat bei den Patienten beginnend mit einer Startdosis von 50 mg im wöchentlichen Abstand und jeweils in</p> | <p>Die Dosierungen von 200 und 400 mg als Zieldosis entsprechen den Empfehlungen der Zulassung. Hingegen erfolgte die Titration wesentlich schneller als in der Fachinformation angegeben (6 Wochen anstatt 10-18 Wochen) und startete mit einer deutlich höheren Dosierung (50 oder 100 mg anstatt 12,5 mg). Aufgrund dieser nicht zulassungskonformen Anwendung wird die Studie C017 für den vorgelegten indirekten Vergleich als ungeeignet erachtet. Die forcierte Titration von Cenobamat kann nicht nur zu einer Überschätzung der Nebenwirkungen führen, sondern ist ein potenziell verzerrendes Element für die Wirksamkeit. Zudem wurde bei den vorgelegten Analysen zur Anfallsreduktion nicht nur die Erhaltungsphase, sondern auch entgegen der primären Studienplanung die Titrationsphase berücksichtigt. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie C017 auf Patientinnen und Patienten in der klinischen Praxis, die gemäß Zulassung behandelt werden, ist somit stark eingeschränkt.</p> |

Stellungnehmer: Angelini Pharma Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>Schritten von 50 mg auf bis zu 200 mg auftitriert. Bei Patienten im 400-mg-Arm wurde die Titration anschließend in wöchentlichen 100-mg-Schritten bis zur Maximaldosis fortgeführt.</p> <p>Im Vergleich dazu beschreibt die Fachinformation, dass Cenobamat, ausgehend von einer Startdosis von 12,5 mg, auf die empfohlene Zieldosis von 200 mg pro Tag titriert werden soll [21]. Bei Bedarf kann die Dosis auch auf 400 mg pro Tag erhöht werden. Hierzu wird die Dosierung jeweils im Abstand von 2 Wochen gesteigert, zunächst von 12,5 auf 25 mg, dann von 25 auf 50 mg und anschließend in 50-mg-Schritten bis zur maximalen Dosierung von 400 mg.</p> <p>Das in der Fachinformation für Cenobamat empfohlene, langsamere Titrationsschema basiert auf den Erfahrungen aus den Zulassungsstudien – und damit unter anderem auch auf C017 – und hat das Ziel die Verträglichkeit des Wirkstoffs zu verbessern. Insbesondere sollen mit dem langsameren Titrationsschema schwere UE verringert und das Auftreten von DRESS (<i>Drug-induced hypersensitivity syndrome</i>) vermieden werden.</p> <p>Sofern das im Vergleich zur Zulassung schnellere Titrationsschema in C017 einen Einfluss auf die Ergebnisse des indirekten Vergleichs hat, so wirkt sich dieser Einfluss im Hinblick auf die Nutzendimension Nebenwirkungen durch das höhere Risiko von unerwünschten Ereignissen tendenziell zum Nachteil von Cenobamat aus. In der Konsequenz entsprechen die Ergebnisse des indirekten Vergleichs in dieser Nutzendimension damit einer konservativen Abschätzung des Zusatznutzens von Cenobamat.</p> <p>Im Hinblick auf die Wirksamkeit ist ebenfalls nicht von einem maßgeblichen Einfluss auf die Bewertung des Zusatznutzens</p> |                                                     |



Stellungnehmer: Angelini Pharma Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>auszugehen. Wie die Ergebnisse aus C017 zeigen, erreicht die mediane Reduktion der Anfallshäufigkeit nach 4 (200 mg) bzw. 6 Wochen (400 mg), d. h. bis zum Ende der Titrationsphase, sein Maximum von etwa 60 – 70 % und verbleibt im weiteren Verlauf der Erhaltungsphase dann nahezu stabil (vgl. Abb. 6 im Anhang).</p> <p>Es ist in diesem Zusammenhang plausibel, dass das abweichende Titrationsschema zwar ggf. den Zeitpunkt beeinflusst, zu dem der maximale Effekt der Behandlung erreicht wird, es ist jedoch nicht zu erwarten, dass die Amplitude des maximalen Effekts verändert wird. Dies bestätigt die Auswertung US-amerikanischer Patienten in der einarmigen Langzeitstudie C021 (vgl. Abb. 5). In dieser Phase-3-Studie wurde das in der Fachinformation empfohlene, langsamere Titrationsschema („start low, go slow“) implementiert, so dass ein Vergleich der Ansprechraten mit C017 eine „<i>Überschätzung der Anfallsreduktion</i>“ (IQWiG-Bericht S. 10) sichtbar werden lassen sollte.</p> <p>Ähnlich wie in C017 steigt der Anteil der Patienten, die auf die Therapie mit Cenobamat ansprechen, in den ersten Wochen der Titration von C021 kontinuierlich an, um dann nach etwa 6 Wochen ein Plateau zu erreichen. Hierbei ist der Anteil der Patienten mit einer <math>\geq 50\%</math> Reduktion der Anfallshäufigkeit bei den Patienten in C021 etwas höher als in C017 (ca. 66 % vs. 59 %). Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass in der Analyse in Abb. 5 nur solche Patienten berücksichtigt wurden, die zum Zeitpunkt der Analyse weiterhin mit Cenobamat behandelt wurden, also grundsätzlich auf die Therapie angesprochen haben. In keinem Fall bestätigt sich jedoch die Annahme des IQWiG, dass das schnellere Titrationsschema die Wirksamkeit von Cenobamat wesentlich überschätzt.</p> |                                                     |

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |                                        |                                  |                                 |                                 |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|--|
| <div><table><thead><tr><th>Reduction Threshold</th><th>Baseline to 12.5 mg/day (Weeks 1 to 2)</th><th>12.5 to 25 mg/day (Weeks 3 to 4)</th><th>25 to 50 mg/day (Weeks 5 to 6)</th><th>50 to 100 mg/day (Weeks 7 to 8)</th></tr></thead><tbody><tr><td>≥50%</td><td>52.6</td><td>60.6</td><td>67.6</td><td>65.5</td></tr><tr><td>≥75%</td><td>47.4</td><td>50.9</td><td>61.4</td><td>59.3</td></tr><tr><td>≥90%</td><td>41.6</td><td>46.3</td><td>56.8</td><td>54.8</td></tr><tr><td>100%</td><td>41.6</td><td>45.1</td><td>55.7</td><td>53.1</td></tr></tbody></table></div> <div><p><b>Abb. 5: Patienten mit einer <math>\geq 50\%</math>, <math>\geq 75\%</math>, <math>\geq 90\%</math> bzw. <math>100\%</math> Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline in US-amerikanischen Zentren der einarmigen Langzeitstudie C021. Analysepopulation: Patients Ongoing on Cenobamate = Patienten, die zum Auswertungszeitpunkt weiterhin mit Cenobamat behandelt wurden. Quelle: Biton et al. 2020 [22]</b></p><p>Aus dem Vergleich der Ansprechraten von C017 und C021 ergeben sich insgesamt keine Hinweise dafür, dass eine schnellere Titration von Cenobamat zu insgesamt höheren Ansprechraten führt als eine langsamere Titration. Zudem war der maximale Effekt von Cenobamat in C017 bereits am Ende der Titrationsphase erreicht, die Bestimmung des Anteils der Patienten mit einer <math>\geq 50\%</math> Reduktion beruht für den indirekten Vergleich jedoch ausschließlich auf den Daten der anschließenden Erhaltungsphase. Insofern ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse der Studie C017 eine unverfälschte Bewertung des Zusatznutzens von Cenobamat im Hinblick auf die chronische Behandlung von Patienten mit fokaler Epilepsie ermöglichen.</p></div> | Reduction Threshold                                 | Baseline to 12.5 mg/day (Weeks 1 to 2) | 12.5 to 25 mg/day (Weeks 3 to 4) | 25 to 50 mg/day (Weeks 5 to 6)  | 50 to 100 mg/day (Weeks 7 to 8) | ≥50% | 52.6 | 60.6 | 67.6 | 65.5 | ≥75% | 47.4 | 50.9 | 61.4 | 59.3 | ≥90% | 41.6 | 46.3 | 56.8 | 54.8 | 100% | 41.6 | 45.1 | 55.7 | 53.1 |  |
| Reduction Threshold                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Baseline to 12.5 mg/day (Weeks 1 to 2)              | 12.5 to 25 mg/day (Weeks 3 to 4)       | 25 to 50 mg/day (Weeks 5 to 6)   | 50 to 100 mg/day (Weeks 7 to 8) |                                 |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |  |
| ≥50%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 52.6                                                | 60.6                                   | 67.6                             | 65.5                            |                                 |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |  |
| ≥75%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 47.4                                                | 50.9                                   | 61.4                             | 59.3                            |                                 |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |  |
| ≥90%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 41.6                                                | 46.3                                   | 56.8                             | 54.8                            |                                 |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |  |
| 100%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 41.6                                                | 45.1                                   | 55.7                             | 53.1                            |                                 |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |  |

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b><u>Stellungnahme zu (3)</u></b></p> <p><b>Der weit überwiegende Anteil der Patienten in der Studie C017 hat vor Studienbeginn auf 2 oder mehr AED nicht angesprochen; Subgruppenanalysen zeigen zudem einen konsistenten Therapieeffekt unabhängig von der Anzahl der Vorthherapien. Abweichungen, die im Hinblick auf dieses Merkmal bei Studien der zVT bestehen könnten, wirken sich in der Gesamtbetrachtung tendenziell zu Ungunsten von Cenobamat aus.</b></p> <p><b><u>Begründung</u></b></p> <p>In seiner Nutzenbewertung merkt das IQWiG an, dass sowohl die Studie C017 als auch einige der Komparatorstudien die Voraussetzungen des Anwendungsgebiets im Hinblick auf die Vorthherapie nicht erfüllen (C017, S. 9) bzw. die vorliegenden Informationen nicht ausreichend seien, ihre Eignung für den indirekten Vergleich abschließend zu prüfen (Komparatorstudien, S. 15f).</p> <p>In den folgenden beiden Abschnitten wird ausführlich erläutert, warum durch den Einschluss einzelner Patienten mit nur 1 AED als vorherige Therapie keine maßgebliche Beeinflussung der Ergebnisse von C017 zu erwarten sind und dass sich Abweichungen im Hinblick auf die Vorthherapie in den Komparatorstudien tendenziell zu Ungunsten von Cenobamat auswirken.</p> <p><b><i>Vorthherapie in C017</i></b></p> <p>In seiner Nutzenbewertung führt das IQWiG aus, dass die Studie C017 aus seiner Sicht u. a. deswegen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann, weil</p> | <p>Die Ergebnisse der Studie C017 sind mit Unsicherheiten behaftet, da Patientinnen und Patienten in Diskrepanz zum vorliegenden Anwendungsgebiet mit weniger als zwei Vorthherapien eingeschlossen wurden. Behandlungserfolge bei epileptischen Anfällen sind entsprechend den Ausführungen der Experten im Stellungnahmeverfahren unter anderem abhängig von der Anzahl der Vorthherapien. Die Chance auf Anfallsfreiheit nimmt mit jeder erfolglosen medikamentösen Therapie ab, so dass die Anzahl der Vorthherapien ein potentiell starker Effektmodifikator ist, der die Ergebnisse wesentlich beeinflussen kann. Daher wird auch ein Anteil von weniger als 20% an der Studienpopulation mit nur einer Vorthherapie kritisch gesehen.</p> <p>Ebenfalls wurden bei vier der für den indirekten Vergleich vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Vergleichsstudien Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die weniger als zwei Vorthherapien erhielten. Wie hoch der jeweilige Anteil an der Studienpopulation war, ist bei drei der Studien unbekannt.</p> <p>Außerdem ist unklar, in wieweit die Studienpopulationen der Studie C017 und der Vergleichsstudien vergleichbar sind, insbesondere in Bezug auf die Anzahl an Vorthherapien und der Anfallsfrequenz bei Studienbeginn. Zu den meisten Vergleichsstudien liegen keine Informationen zur Anzahl der Vorthherapien vor und für C017 wurde bei den Angaben zur Studienpopulation nach mehr als 3 Vorthherapien nicht weiter differenziert. Da jedoch, wie bereits ausgeführt, die Erfolgschancen einer Behandlung von der Anzahl der Vorthherapien abhängt, ist eine hinreichende Ähnlichkeit für diesen Effektmodifikator bei den zu vergleichenden Studien eine notwendige Voraussetzung für einen validen indirekten Vergleich im vorliegenden Anwendungsgebiet.</p> |

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |                  |                  |         |   |     |     |     |                                 |  |  |  |   |   |   |   |   |           |         |         |   |           |           |           |   |           |           |           |     |           |           |           |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------|------------------|---------|---|-----|-----|-----|---------------------------------|--|--|--|---|---|---|---|---|-----------|---------|---------|---|-----------|-----------|-----------|---|-----------|-----------|-----------|-----|-----------|-----------|-----------|--|
| <p>„die Ergebnisse der Studie C017 durch den Einschluss von Patientinnen und Patienten, die bisher nur 1 AED in der Vortherapie hatten, potenziell maßgeblich beeinflusst [werden].“ (S. 9)</p> <p>In der Tat ist es so, dass zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung in C017 zwischen 12 % und 17 % der Patienten in den relevanten Studienarmen mit 1 AED vorbehandelt waren; bei keinem der Patienten wurden 0 AED als Vortherapie dokumentiert. Eine zusätzlich für den Zulassungsprozess erstellte Analyse, legt zudem nahe, dass lediglich zwischen 5 % und 10 % der Patienten in der Studie auf nur 1 AED unzureichend angesprochen hatten (im European Public Assessment Report [EPAR] als „failed anti-seizure medication“ bezeichnet, vgl. Tab. 1).</p> <p>Tab. 1: Aufteilung der Patienten in C017 nach „failed ASMs“</p> <table><tr><th></th><th>200 mg Cenobamat</th><th>400 mg Cenobamat</th><th>Placebo</th></tr><tr><td>N</td><td>109</td><td>111</td><td>106</td></tr><tr><td colspan="4">„Failed ASMs“ pro Patient, n(%)</td></tr><tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>1</td><td>11 (10,1)</td><td>6 (5,4)</td><td>6 (5,7)</td></tr><tr><td>2</td><td>19 (17,4)</td><td>23 (20,7)</td><td>16 (15,1)</td></tr><tr><td>3</td><td>30 (27,5)</td><td>37 (33,3)</td><td>30 (28,3)</td></tr><tr><td>&gt; 3</td><td>49 (45,0)</td><td>45 (40,5)</td><td>54 (50,9)</td></tr></table> <p>Quelle: EPAR Cenobamat, Table 12 [23]<br/>ASM: anti-seizure medication (gleichbedeutend mit AED in der vorliegenden Stellungnahme)</p> |                                                     | 200 mg Cenobamat | 400 mg Cenobamat | Placebo | N | 109 | 111 | 106 | „Failed ASMs“ pro Patient, n(%) |  |  |  | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 11 (10,1) | 6 (5,4) | 6 (5,7) | 2 | 19 (17,4) | 23 (20,7) | 16 (15,1) | 3 | 30 (27,5) | 37 (33,3) | 30 (28,3) | > 3 | 49 (45,0) | 45 (40,5) | 54 (50,9) |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 200 mg Cenobamat                                    | 400 mg Cenobamat | Placebo          |         |   |     |     |     |                                 |  |  |  |   |   |   |   |   |           |         |         |   |           |           |           |   |           |           |           |     |           |           |           |  |
| N                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 109                                                 | 111              | 106              |         |   |     |     |     |                                 |  |  |  |   |   |   |   |   |           |         |         |   |           |           |           |   |           |           |           |     |           |           |           |  |
| „Failed ASMs“ pro Patient, n(%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                     |                  |                  |         |   |     |     |     |                                 |  |  |  |   |   |   |   |   |           |         |         |   |           |           |           |   |           |           |           |     |           |           |           |  |
| 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 0                                                   | 0                | 0                |         |   |     |     |     |                                 |  |  |  |   |   |   |   |   |           |         |         |   |           |           |           |   |           |           |           |     |           |           |           |  |
| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 11 (10,1)                                           | 6 (5,4)          | 6 (5,7)          |         |   |     |     |     |                                 |  |  |  |   |   |   |   |   |           |         |         |   |           |           |           |   |           |           |           |     |           |           |           |  |
| 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 19 (17,4)                                           | 23 (20,7)        | 16 (15,1)        |         |   |     |     |     |                                 |  |  |  |   |   |   |   |   |           |         |         |   |           |           |           |   |           |           |           |     |           |           |           |  |
| 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 30 (27,5)                                           | 37 (33,3)        | 30 (28,3)        |         |   |     |     |     |                                 |  |  |  |   |   |   |   |   |           |         |         |   |           |           |           |   |           |           |           |     |           |           |           |  |
| > 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 49 (45,0)                                           | 45 (40,5)        | 54 (50,9)        |         |   |     |     |     |                                 |  |  |  |   |   |   |   |   |           |         |         |   |           |           |           |   |           |           |           |     |           |           |           |  |

Stellungnehmer: Angelini Pharma Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>In jedem Fall überschreitet der Anteil der Patienten in der Studie, die hinsichtlich der Vortherapie gemäß dem Anwendungsgebiet von Cenobamat („[...] <i>trotz einer vorangegangenen Behandlung mit mindestens 2 antiepileptischen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert</i> [...]“ [21]) behandelt wurden, den Wert von 80 % nicht.</p> <p>Dieser Wert wird im Methodenpapier des IQWiG als ausreichend angesehen, um Studien in der Nutzenbewertung berücksichtigen zu können, ohne dass eine separate Analyse der relevanten Teilpopulation notwendig ist [24]. Dies entspricht außerdem dem üblichen Vorgehen des G-BA in der frühen Nutzenbewertung. Die Berücksichtigung höherer Grenzwerte bei „<i>starken Effektmodifikatoren</i>“, wie im Fall von Cenobamat impliziert, sind weder im Methodenpapier beschrieben noch in der Nutzenbewertung üblich.</p> <p>Bei einem dermaßen geringen Anteil an Patienten, die in C017 nicht die Voraussetzungen des Anwendungsgebiets von Cenobamat erfüllen, müsste der Einfluss der potenziellen Effektmodifikation zudem sehr groß sein, um das Ergebnis der Gesamtstudie maßgeblich beeinflussen zu können. Tatsächlich zeigen Subgruppenanalysen nach unzureichendem Ansprechen auf 1 bzw. <math>\geq 2</math> AED in der mITT-M-Population nur unwesentliche Unterschiede im Hinblick auf die <math>\geq 50</math> % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline (vgl. Tab. 2). Die geringen Unterschiede, die zwischen den Subgruppen bestehen, können zudem durch die deutlich geringere Präzision der Schätzung aufgrund der sehr niedrigen Patientenzahl in der Subgruppe der Patienten mit 1 AED erklärt werden. Ein zusätzlich durchgeführter Interaktionstest war negativ (<math>p = 0,5279</math>).</p> |                                                     |

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                    |         |                                    |                                                                        | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|---------|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p><i>Tab. 2: Ergebnisse der Studie C017 für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einer ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline (doppelblinde Erhaltungsphase, mITT-M)</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                    |         |                                    |                                                                        |                                                     |
| Cenobamat <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                    | Placebo |                                    | Cenobamat<br>(+ begleitende AED) vs.<br>Placebo<br>(+ begleitende AED) |                                                     |
| N                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) | N       | Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) | RR<br>[95 % KI]                                                        |                                                     |
| Patienten, die auf ≥ 2 AED nicht ausreichend angesprochen haben <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                    |         |                                    |                                                                        |                                                     |
| 177                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 105 (59,3)                         | 96      | 25 (26,0)                          | 2,28 [1,59; 3,26]                                                      |                                                     |
| Patienten, die auf 1 AED nicht ausreichend angesprochen haben <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                    |         |                                    |                                                                        |                                                     |
| 16                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 11 (68,8)                          | 6       | 1 (16,6)                           | 4,13 [0,67; 25,45]                                                     |                                                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                    |         |                                    | p-Wert Interaktionstest <sup>3</sup>                                   |                                                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                    |         |                                    | 0,5279                                                                 |                                                     |
| <p><sup>1)</sup> Ansprechraten gepoolt für Studienarme mit 200 mg bzw. 400 mg Cenobamat (vgl. Abschnitt 4.2.5.3 des Nutzendossiers)</p> <p><sup>2)</sup> Unzureichendes Ansprechen = Einschluss in Studie und Anzahl der vorangegangenen und begleitenden AED zu Baseline gleich 1 bzw. ≥ 2</p> <p><sup>3)</sup> Cochrans Q-Test</p> <p>Auswertungspopulation: mITT-M = Alle randomisierten Patienten, die die Titrationsphase beendet haben und in der Erhaltungsphase mindestens eine Dosis von Cenobamat (oder Placebo) erhalten hatten und für die Anfallsdaten in der Erhaltungsphase vorlagen.</p> |                                    |         |                                    |                                                                        |                                                     |

Stellungnehmer: Angelini Pharma Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <div data-bbox="165 363 1097 400" data-label="Text"> <p>AED: Antikonvulsiva (anti-epileptic drugs); KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko</p> </div> <p>Insgesamt ist demnach davon auszugehen, dass sich durch den Einschluss einzelner Patienten mit weniger als 2 AED in der Vortherapie keine wesentlichen Verzerrungen im Hinblick auf die Bewertung des Zusatznutzens anhand der Studie C017 ergeben.</p> <p><i>Vortherapie in Komparatorstudien</i></p> <p>Analog zur Kritik an der Studie C017 bemängelt das IQWiG im Zusammenhang mit den Studien der zVT, dass für einige dieser Studien keine Angaben vorlägen, wie viele Vortherapien die Patienten vor Studienbeginn tatsächlich erhalten hatten bzw. aus diesen Angaben nicht eindeutig ersichtlich würde, in welchem Umfang die Patienten die Voraussetzungen des Anwendungsgebiets im Hinblick auf die Vortherapie erfüllen. Als Konsequenz daraus sieht das IQWiG die Studien Brivaracetam 1254, Gabapentin Yamauchi sowie Levetiracetam N01221 und Shorvon als nicht geeignet für den indirekten Vergleich mit C017 an.</p> <p>Angelini hatte für das Nutzendossier einen mehrstufigen Prozess angewandt, der nacheinander die Anzahl der Vortherapien, die Anzahl der Begleittherapien sowie einschlägige Einschlusskriterien berücksichtigt, um möglichst objektiv einzuschätzen, inwieweit eine Komparatorstudie mit C017 vergleichbar und damit für den indirekten Vergleich geeignet ist. Von den vorgenannten Kriterien berücksichtigt das IQWiG zur Beantwortung der gleichen Fragestellung lediglich die Anzahl der Vortherapien sowie einschlägige Einschlusskriterien.</p> |                                                     |

Stellungnehmer: Angelini Pharma Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>Grundsätzlich ist aber davon auszugehen, dass bei Patienten, die die Studienmedikation als Add-On zu einer <u>Begleittherapie</u> mit <math>\geq 2</math> AED einnehmen</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. die Begleittherapie die Erkrankung nicht ausreichend kontrolliert und</li><li>2. ein weiterer Behandlungsbedarf besteht, die Patienten also sinnvollerweise in die klinische Studie eingeschlossen wurden, um eine weitere Therapie zu erhalten.</li></ol> <p>Aufgrund dessen kann auch die Anzahl der Begleittherapien als geeignetes Kriterium angesehen werden, um insbesondere in Abwesenheit von Angaben zur Anzahl der Vortherapien eine Aussage darüber zu treffen, ob mehr als 80 % der Patienten auf <math>\geq 2</math> AED unzureichend angesprochen haben.</p> <p>Des Weiteren ist davon auszugehen, dass der Einschluss von Komparatorstudien, in denen ein relevanter Anteil der Patienten auf weniger als 2 AED unzureichend angesprochen haben, in der Tendenz höchstens zur Überschätzung des Therapieeffekts der zVT führt. Dies hängt damit zusammen, dass bei den bisher verfügbaren Therapien die Wahrscheinlichkeit einer Anfallsfreiheit / einer Anfallsreduktion mit jedem zusätzlichen AED sinkt [2, 12]. In der Studie von Chen und Kollegen konnten noch 45,7 % der Patienten eine Anfallsfreiheit mit einem AED erreichen, aber bereits nur noch 11,6 % wurden durch die Behandlung mit einem zweiten AED anfallsfrei. Nur noch 4,4 % der Patienten wurden mit einem dritten 3 AED anfallsfrei und nur noch etwa 2 % mit mehr als 3 AED.</p> |                                                     |



| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>Hat ein relevanter Anteil der Patienten in der Studie nur auf 1 AED unzureichend angesprochen, wäre der in dieser Studie gegenüber Placebo beobachtete Therapieeffekt damit voraussichtlich stärker als in einer Studienpopulation, die ausschließlich aus Patienten mit <math>\geq 2</math> AED in der Vortherapie besteht. In letzter Konsequenz würde eine solche Unsicherheit aber höchstens dazu führen, dass der Zusatznutzen von Cenobamat unterschätzt würde. Damit ist der im Dossier vorgelegte indirekte Vergleich als konservative Schätzung des Zusatznutzens anzusehen.</p> <p><i>Sensitivitätsanalyse ohne die betroffenen Komparatorstudien</i></p> <p>Um den tatsächlichen Einfluss der betroffenen Komparatorstudien auf die Ergebnisse des indirekten Vergleichs abzuschätzen, wurde zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse ohne diese Studien durchgeführt (vgl. Tab. 3 und Abb. 8 im Anhang). Bei signifikanter Heterogenität der Meta-Analyse (<math>p = 0,03</math>) zeigte diese Sensitivitätsanalyse im Hinblick auf die Reduktion der Anfallshäufigkeit ein zur Hauptanalyse konsistentes Ergebnis (RR [95 % KI]: 1,62 [0,99; 2,63], <math>p = 0,053</math>).</p> <p>Ähnliche Ergebnisse wurden in einer weiteren Sensitivitätsanalyse beobachtet, in der zusätzlich die Studien ausgeschlossen wurden, die vom IQWiG hinsichtlich der Krankheitsschwere bemängelt wurden (vgl. Stellungnahmepunkt zu (4)). Auch hier zeigte sich ein zur Hauptanalyse konsistentes Ergebnis mit einem signifikanten Vorteil für Cenobamat gegenüber der zVT (RR [95 % KI]: 1,87 [1,26; 2,78], <math>p = 0,002</math>) (vgl. Tab. 3 und Abb. 9 im Anhang).</p> |                                                     |

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                              | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |                                              |                                                           |  |                 |                     |                              |        |                      |       |                                               |        |                      |       |                                                     |        |                      |       |                                                                   |       |                      |       |  |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--|-----------------|---------------------|------------------------------|--------|----------------------|-------|-----------------------------------------------|--------|----------------------|-------|-----------------------------------------------------|--------|----------------------|-------|-------------------------------------------------------------------|-------|----------------------|-------|--|--|
| <p><i>Tab. 3: Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einer <math>\geq 50</math> % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Sensitivitätsanalysen zur Vortherapie und zur Krankheitsschwere</i></p> <table> <tr> <th rowspan="2">Analyse</th><th rowspan="2">Methode der zu Grunde liegenden Meta-Analyse</th><th colspan="2">Cenobamat [+ begleitende AED] vs. PIT [+ begleitende AED]</th></tr> <tr> <th>RR<br/>[95 % KI]</th><th>p-Wert<sup>1</sup></th></tr> <tr> <td>Hauptanalyse – Studienpool 1</td><td>Random</td><td>1,56<br/>[1,02; 2,39]</td><td>0,042</td></tr> <tr> <td>Sensitivitätsanalyse Vortherapie<sup>2</sup></td><td>Random</td><td>1,62<br/>[0,99; 2,63]</td><td>0,053</td></tr> <tr> <td>Sensitivitätsanalyse Krankheitsschwere<sup>3</sup></td><td>Random</td><td>1,80<br/>[1,20; 2,71]</td><td>0,005</td></tr> <tr> <td>Sensitivitätsanalyse Vortherapie + Krankheitsschwere<sup>4</sup></td><td>Fixed</td><td>1,87<br/>[1,26; 2,78]</td><td>0,002</td></tr> </table> <p> <sup>1</sup>) p-Wert des RR, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers<br/> <sup>2</sup>) Studienpool 1 ohne die Studien Brivaracetam 1254, Gabapentin Yamauchi, Levetiracetam Shorvon und N01221<br/> <sup>3</sup>) Studienpool 1 ohne die Studien Levetiracetam N132, Shorvon und N01221 und Perampanel 335<br/> <sup>4</sup>) Studienpool 1 ohne die Studien Brivaracetam 1254, Gabapentin Yamauchi, Levetiracetam N132, Shorvon und N01221 und Perampanel 335<br/>                     Auswertungspopulation: mITT der Studie C017 und vergleichbare Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe<br/>                     AED: Antikonvulsiva (anti-epileptic drugs); KI: Konfidenzintervall; PIT: patientenindividuelle antiepileptische Therapie; RR: Relatives Risiko                 </p> |                                              | Analyse                                             | Methode der zu Grunde liegenden Meta-Analyse | Cenobamat [+ begleitende AED] vs. PIT [+ begleitende AED] |  | RR<br>[95 % KI] | p-Wert <sup>1</sup> | Hauptanalyse – Studienpool 1 | Random | 1,56<br>[1,02; 2,39] | 0,042 | Sensitivitätsanalyse Vortherapie <sup>2</sup> | Random | 1,62<br>[0,99; 2,63] | 0,053 | Sensitivitätsanalyse Krankheitsschwere <sup>3</sup> | Random | 1,80<br>[1,20; 2,71] | 0,005 | Sensitivitätsanalyse Vortherapie + Krankheitsschwere <sup>4</sup> | Fixed | 1,87<br>[1,26; 2,78] | 0,002 |  |  |
| Analyse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Methode der zu Grunde liegenden Meta-Analyse |                                                     |                                              | Cenobamat [+ begleitende AED] vs. PIT [+ begleitende AED] |  |                 |                     |                              |        |                      |       |                                               |        |                      |       |                                                     |        |                      |       |                                                                   |       |                      |       |  |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                              | RR<br>[95 % KI]                                     | p-Wert <sup>1</sup>                          |                                                           |  |                 |                     |                              |        |                      |       |                                               |        |                      |       |                                                     |        |                      |       |                                                                   |       |                      |       |  |  |
| Hauptanalyse – Studienpool 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Random                                       | 1,56<br>[1,02; 2,39]                                | 0,042                                        |                                                           |  |                 |                     |                              |        |                      |       |                                               |        |                      |       |                                                     |        |                      |       |                                                                   |       |                      |       |  |  |
| Sensitivitätsanalyse Vortherapie <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Random                                       | 1,62<br>[0,99; 2,63]                                | 0,053                                        |                                                           |  |                 |                     |                              |        |                      |       |                                               |        |                      |       |                                                     |        |                      |       |                                                                   |       |                      |       |  |  |
| Sensitivitätsanalyse Krankheitsschwere <sup>3</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Random                                       | 1,80<br>[1,20; 2,71]                                | 0,005                                        |                                                           |  |                 |                     |                              |        |                      |       |                                               |        |                      |       |                                                     |        |                      |       |                                                                   |       |                      |       |  |  |
| Sensitivitätsanalyse Vortherapie + Krankheitsschwere <sup>4</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Fixed                                        | 1,87<br>[1,26; 2,78]                                | 0,002                                        |                                                           |  |                 |                     |                              |        |                      |       |                                               |        |                      |       |                                                     |        |                      |       |                                                                   |       |                      |       |  |  |

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b><u>Stellungnahme zu (4)</u></b></p> <p><b>Sämtliche Studien, die im indirekten Vergleich in Studienpool 1 eingeschlossen wurden – und damit Grundlage der Bestimmung des Zusatznutzens sind –, wurden von der Mehrheit befragter medizinischer Experten im Hinblick auf die Baseline-Anfallshäufigkeit als vollständig vergleichbar gewertet. Die Erkrankungsdauer ist dahingegen kein geeignetes Kriterium zur Bewertung der Krankheitsschwere zu Baseline.</b></p> <p><b><u>Begründung</u></b></p> <p>Als letzten Kritikpunkt an der Eignung der Studien für den indirekten Vergleich führt das IQWiG an, dass für einige der Studien keine ausreichenden Informationen zur Krankheitsschwere vorlägen und die Studien teilweise nicht ausreichend vergleichbar wären (S. 16f). Als Kriterien zur Bewertung der Vergleichbarkeit hinsichtlich der Krankheitsschwere zieht das IQWiG hierbei die Anfallshäufigkeit und die Krankheitsdauer, jeweils bestimmt zu Baseline, heran.</p> <p><i>Vergleichbarkeit der Studien in Bezug auf die Baseline-Anfallshäufigkeit</i></p> <p>In seinem Nutzenbewertungsbericht gibt das IQWiG an, dass für die Studien Levetiracetam N01221, N132, Shorvon und Perampanel 335 keine vollständigen Daten zur Anfallshäufigkeit vorlägen. Dadurch könne die Ähnlichkeit zu C017 nicht sachgerecht eingeschätzt werden (S. 16). Welche Angaben hierbei genau fehlen, wird vom IQWiG nicht näher spezifiziert.</p> | <p>Zur Anfallsfrequenz liegen für 4 Vergleichsstudien keine vollständigen Daten vor. Die Ähnlichkeit zur Studienpopulation der Studie C017 kann somit nicht sachgerecht eingeschätzt werden.</p> |

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |                                  |                                      |                                      |              |                                   |                                   |                                  |                             |               |  |  |  |  |  |        |    |         |       |       |              |      |    |         |       |        |              |         |    |         |       |       |              |            |  |  |  |  |  |     |    |        |       |        |              |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|---------------|--|--|--|--|--|--------|----|---------|-------|-------|--------------|------|----|---------|-------|--------|--------------|---------|----|---------|-------|-------|--------------|------------|--|--|--|--|--|-----|----|--------|-------|--------|--------------|--|
| <p>Für die 4 vom IQWiG genannten Studien liegen zumindest Angaben zur medianen Anfallshäufigkeit zu Baseline vor. Beim Vergleich dieser medianen Anfallshäufigkeiten ergeben sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen C017 und den 4 genannten Studien. Alle 4 Studien – wie im Übrigen alle Studien in Studienpool 1 – wurden zudem anhand der verfügbaren Informationen von in der Epilepsie erfahrenen medizinischen Experten mehrheitlich als vergleichbar hinsichtlich der Baseline-Anfallshäufigkeit bewertet (vgl. Tab. 4).</p> <p><i>Tab. 4: Auswertung der Fragebögen zur Baseline-Anfallshäufigkeit (Ausschnitt)</i></p> <table><tr><th rowspan="2">Studie</th><th rowspan="2">Anzahl der Antworten</th><th colspan="3">Bewertung der medizinischen Experten</th><th rowspan="2">Auswertung nach Entscheidungsbaum</th></tr><tr><th>vergleichbar<br/>n (%)</th><th>potentiell vergleichbar<br/>n (%)</th><th>nicht vergleichbar<br/>n (%)</th></tr><tr><td colspan="6">Levetiracetam</td></tr><tr><td>N01221</td><td>14</td><td>12 (86)</td><td>1 (7)</td><td>1 (7)</td><td>vergleichbar</td></tr><tr><td>N132</td><td>14</td><td>12 (86)</td><td>0 (0)</td><td>2 (14)</td><td>vergleichbar</td></tr><tr><td>Shorvon</td><td>12</td><td>10 (83)</td><td>1 (8)</td><td>1 (8)</td><td>vergleichbar</td></tr><tr><td colspan="6">Perampanel</td></tr><tr><td>335</td><td>14</td><td>8 (57)</td><td>1 (7)</td><td>5 (36)</td><td>vergleichbar</td></tr></table> <p>Quelle: Tabelle 4-34 des Nutzendossiers</p> | Studie                                              | Anzahl der Antworten             | Bewertung der medizinischen Experten |                                      |              | Auswertung nach Entscheidungsbaum | vergleichbar<br>n (%)             | potentiell vergleichbar<br>n (%) | nicht vergleichbar<br>n (%) | Levetiracetam |  |  |  |  |  | N01221 | 14 | 12 (86) | 1 (7) | 1 (7) | vergleichbar | N132 | 14 | 12 (86) | 0 (0) | 2 (14) | vergleichbar | Shorvon | 12 | 10 (83) | 1 (8) | 1 (8) | vergleichbar | Perampanel |  |  |  |  |  | 335 | 14 | 8 (57) | 1 (7) | 5 (36) | vergleichbar |  |
| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                     |                                  | Anzahl der Antworten                 | Bewertung der medizinischen Experten |              |                                   | Auswertung nach Entscheidungsbaum |                                  |                             |               |  |  |  |  |  |        |    |         |       |       |              |      |    |         |       |        |              |         |    |         |       |       |              |            |  |  |  |  |  |     |    |        |       |        |              |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | vergleichbar<br>n (%)                               | potentiell vergleichbar<br>n (%) |                                      | nicht vergleichbar<br>n (%)          |              |                                   |                                   |                                  |                             |               |  |  |  |  |  |        |    |         |       |       |              |      |    |         |       |        |              |         |    |         |       |       |              |            |  |  |  |  |  |     |    |        |       |        |              |  |
| Levetiracetam                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                     |                                  |                                      |                                      |              |                                   |                                   |                                  |                             |               |  |  |  |  |  |        |    |         |       |       |              |      |    |         |       |        |              |         |    |         |       |       |              |            |  |  |  |  |  |     |    |        |       |        |              |  |
| N01221                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 14                                                  | 12 (86)                          | 1 (7)                                | 1 (7)                                | vergleichbar |                                   |                                   |                                  |                             |               |  |  |  |  |  |        |    |         |       |       |              |      |    |         |       |        |              |         |    |         |       |       |              |            |  |  |  |  |  |     |    |        |       |        |              |  |
| N132                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 14                                                  | 12 (86)                          | 0 (0)                                | 2 (14)                               | vergleichbar |                                   |                                   |                                  |                             |               |  |  |  |  |  |        |    |         |       |       |              |      |    |         |       |        |              |         |    |         |       |       |              |            |  |  |  |  |  |     |    |        |       |        |              |  |
| Shorvon                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 12                                                  | 10 (83)                          | 1 (8)                                | 1 (8)                                | vergleichbar |                                   |                                   |                                  |                             |               |  |  |  |  |  |        |    |         |       |       |              |      |    |         |       |        |              |         |    |         |       |       |              |            |  |  |  |  |  |     |    |        |       |        |              |  |
| Perampanel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                     |                                  |                                      |                                      |              |                                   |                                   |                                  |                             |               |  |  |  |  |  |        |    |         |       |       |              |      |    |         |       |        |              |         |    |         |       |       |              |            |  |  |  |  |  |     |    |        |       |        |              |  |
| 335                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 14                                                  | 8 (57)                           | 1 (7)                                | 5 (36)                               | vergleichbar |                                   |                                   |                                  |                             |               |  |  |  |  |  |        |    |         |       |       |              |      |    |         |       |        |              |         |    |         |       |       |              |            |  |  |  |  |  |     |    |        |       |        |              |  |

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p><i>Vergleichbarkeit der Studien in Bezug auf die Erkrankungsdauer zu Baseline</i></p> <p>Im Gegensatz zur Baseline-Anfallshäufigkeit ist die zu Baseline bestimmte Erkrankungsdauer bei Patienten mit fokaler Epilepsie kein valides Kriterium zur Bestimmung der Krankheitsschwere. Angelini sind keine Studienergebnisse bekannt, nach denen die Erkrankungsdauer in dieser Patientengruppe als unabhängiger Faktor mit dem Therapieerfolg, z. B. gemessen als Reduktion der Anfallshäufigkeit, korreliert. Ganz im Gegenteil, eine im letzten Jahr veröffentlichte Studie von Parviainen et al. kommt zu dem Schluss, dass eine Verzögerung der Diagnose – und damit eine längere Erkrankungsdauer – gerade keinen eigenständigen Einfluss auf den Therapieerfolg nimmt [25].</p> <p>In einer Subgruppenanalyse des Anteils der Patienten mit einer <math>\geq 50\%</math> bzw. <math>100\%</math> Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline in C017 zeigen sich dementsprechend zwischen den Subgruppen auch nur geringfügige Unterschiede in den Ansprechraten (vgl. <b>Fehler! V erweisquelle konnte nicht gefunden werden.</b> im Anhang). Die beobachteten Unterschiede können zudem durch andere Faktoren erklärt werden. Beispielsweise nimmt auch die Anzahl an AED, auf die die Patienten nicht ausreichend angesprochen haben, mit zunehmender Erkrankungsdauer ebenfalls zu.</p> <p><i>Sensitivitätsanalyse ohne die betroffenen Komparatorstudien</i></p> <p>Um den möglichen Einfluss der betroffenen Komparatorstudien auf die Ergebnisse des indirekten Vergleichs abzuschätzen, wurde zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse ohne diese Studien durchgeführt (vgl. Tab. 5 und Abb. 9 im Anhang). Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse</p> |                                                     |

Stellungnehmer: Angelini Pharma Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |                                              |                                                           |                                                           |                 |                     |                              |        |                      |       |                                               |        |                      |       |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------|---------------------|------------------------------|--------|----------------------|-------|-----------------------------------------------|--------|----------------------|-------|--|
| <p>zeigen im Hinblick auf die Reduktion der Anfallshäufigkeit konsistent zur Hauptanalyse einen signifikanten Vorteil für Cenobamat gegenüber der zVT (RR [95 % KI]: 1,80 [1,20; 2,71], p = 0,005).</p> <p>Übereinstimmende Ergebnisse wurden in einer weiteren Sensitivitätsanalyse beobachtet, in der zusätzlich die Studien ausgeschlossen wurden, die vom IQWiG hinsichtlich der Vortherapie bemängelt wurden (vgl. Stellungnahmepunkt zu (3)). Auch hier zeigte sich ein zur Hauptanalyse konsistentes Ergebnis mit einem signifikanten Vorteil für Cenobamat gegenüber der zVT (RR [95 % KI]: 1,87 [1,26; 2,78], p = 0,002) (vgl. Tab. 5 und Abb. 9 im Anhang).</p> <p><i>Tab. 5: Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einer ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Sensitivitätsanalysen zur Vortherapie und zur Krankheitsschwere</i></p> |                                                     |                                              |                                                           |                                                           |                 |                     |                              |        |                      |       |                                               |        |                      |       |  |
| <table><tr><th rowspan="2">Analyse</th><th rowspan="2">Methode der zu Grunde liegenden Meta-Analyse</th><th colspan="2">Cenobamat [+ begleitende AED] vs. PIT [+ begleitende AED]</th></tr><tr><th>RR<br/>[95 % KI]</th><th>p-Wert<sup>1</sup></th></tr><tr><td>Hauptanalyse – Studienpool 1</td><td>Random</td><td>1,56<br/>[1,02; 2,39]</td><td>0,042</td></tr><tr><td>Sensitivitätsanalyse Vortherapie<sup>2</sup></td><td>Random</td><td>1,62<br/>[0,99; 2,63]</td><td>0,053</td></tr></table>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Analyse                                             | Methode der zu Grunde liegenden Meta-Analyse | Cenobamat [+ begleitende AED] vs. PIT [+ begleitende AED] |                                                           | RR<br>[95 % KI] | p-Wert <sup>1</sup> | Hauptanalyse – Studienpool 1 | Random | 1,56<br>[1,02; 2,39] | 0,042 | Sensitivitätsanalyse Vortherapie <sup>2</sup> | Random | 1,62<br>[0,99; 2,63] | 0,053 |  |
| Analyse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                     |                                              | Methode der zu Grunde liegenden Meta-Analyse              | Cenobamat [+ begleitende AED] vs. PIT [+ begleitende AED] |                 |                     |                              |        |                      |       |                                               |        |                      |       |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | RR<br>[95 % KI]                                     | p-Wert <sup>1</sup>                          |                                                           |                                                           |                 |                     |                              |        |                      |       |                                               |        |                      |       |  |
| Hauptanalyse – Studienpool 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Random                                              | 1,56<br>[1,02; 2,39]                         | 0,042                                                     |                                                           |                 |                     |                              |        |                      |       |                                               |        |                      |       |  |
| Sensitivitätsanalyse Vortherapie <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Random                                              | 1,62<br>[0,99; 2,63]                         | 0,053                                                     |                                                           |                 |                     |                              |        |                      |       |                                               |        |                      |       |  |

Stellungnehmer: Angelini Pharma Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |        |                      |       | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------------|-------|-----------------------------------------------------|
| Sensitivitätsanalyse<br>Krankheitsschwere <sup>3</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Random | 1,80<br>[1,20; 2,71] | 0,005 |                                                     |
| Sensitivitätsanalyse<br>Vorthherapie +<br>Krankheitsschwere <sup>4</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Fixed  | 1,87<br>[1,26; 2,78] | 0,002 |                                                     |
| <div>1) p-Wert des RR, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers</div> <div>2) Studienpool 1 ohne die Studien Brivaracetam 1254, Gabapentin Yamauchi, Levetiracetam Shorvon und N01221</div> <div>3) Studienpool 1 ohne die Studien Levetiracetam N132, Shorvon und N01221 und Perampanel 335</div> <div>4) Studienpool 1 ohne die Studien Brivaracetam 1254, Gabapentin Yamauchi, Levetiracetam N132, Shorvon und N01221 und Perampanel 335</div> <div>Auswertungspopulation: mITT der Studie C017 und vergleichbare Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe</div> <div>AED: Antikonvulsiva (anti-epileptic drugs); KI: Konfidenzintervall; PIT: patientenindividuelle antiepileptische Therapie; RR: Relatives Risiko</div> |        |                      |       |                                                     |

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| S. 25f          | <p><u>Aussage des IQWiG</u></p> <p><b>„Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit unzureichender Anfallskontrolle trotz Therapie mit mindestens 2 Antikonvulsiva</b></p> <p><i>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. [2] 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.</i></p> <p><i>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</i></p> | <p>Dem Beschluss werden die Angaben aus der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers (Untergrenze) und dem Addendum des IQWiG (Obergrenze) zugrunde gelegt.</p> <p>Insgesamt ist die geschätzte Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation bei der Untergrenze aufgrund der Zuteilung der Patientinnen und Patienten zur Gruppe mit fokalen Epilepsien mit Unsicherheiten behaftet.</p> <p>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen:</p> <p>ca. 52 910 – 167 470 Patientinnen und Patienten</p> |



Stellungnehmer:

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <p><i>Prävalenz der Betroffenen mit fokalen Anfällen bis zum Jahr 2021 (siehe Tabelle 3-12 in Abschnitt 3.2 Modul 3) ausgeht.“</i></p> <p><u>Stellungnahme</u></p> <p>Angelini dankt dem IQWiG für den Hinweis auf die Ungenauigkeit in der Interpretation der Publikation von Chen et al. 2018 [2]. Wie vom IQWiG korrekt wiedergegeben, bezieht sich der Anteil der Patienten, die mit dem zweiten AED anfallsfrei werden, von 11,8 % auf die gesamte Studienpopulation. Der korrekte Wert, der sich auf die Anzahl der Patienten mit genau 2 AED bezieht, beträgt 28,0 %.</p> <p>Der Anteil der Patienten, die auf genau 2 AED unzureichend angesprochen, beträgt dementsprechend 72,0 % (100 % – 28,0 %). Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation korrigiert sich damit auf:</p> <p>49.583 – 108.651 Patienten<sup>5</sup></p> |                                                     |

<sup>5</sup> Korrigierte Berechnung der Obergrenze für Schritt E:  $((5 + 21 + 84) + 72,0 \% \times (19 + 163)) / 919 = 26,23 \%$ . Angewendet auf die Anzahl der GKV-Patienten aus Schritt D:  $414.247 \text{ Patienten} \times 26,23 \% = 108.651$  (Berechnung jeweils mit ungerundetem Excel-Modell)

Stellungnehmer:

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <p>Wird zusätzlich noch, wie vom IQWiG angeregt, bei der Berechnung die Prognose der Entwicklung der Patientenzahlen bis 2021 berücksichtigt, so ergibt sich folgende Spanne für die Größe der Zielpopulation:</p> <p>52.905 – 115.931 Patienten<sup>6</sup></p> <p>Weiterhin ist davon auszugehen, dass der tatsächliche Anteil der mit Cenobamat behandelten Patienten deutlich niedriger liegt. Laut der Publikation von Groth et al. werden neue Antiepileptika erst spät im Behandlungsablauf eines Epilepsiepatienten eingesetzt [26]. Die durchschnittliche Dauer zwischen Epilepsie-Erstdiagnose und Erstverordnung eines neuartigen antiepileptischen Wirkstoffs betrug rund 4 Jahre, und vor der Erstverordnung eines neuartigen Antiepileptikums wurden durchschnittlich 2,4 bis 5,2 andere antiepileptische Wirkstoffe verordnet.</p> |                                                     |

<sup>6</sup> Anzahl erwachsener GKV-Patienten mit fokaler Epilepsie in 2019: 414.247 Patienten; Prognostizierte Anzahl erwachsener GKV-Patienten mit fokaler Epilepsie in 2021: 442.039 Patienten; Steigerung 2021 gegenüber 2019: 6,7 %

## Literaturverzeichnis

Neben den untenstehend angegebenen Referenzen wurde auch das Nutzendossier von Cenobamat (Ontozry®) als Quelle herangezogen. Aufgrund der Größe der entsprechenden Dateien und der Tatsache, dass die genannten Dokumente dem G-BA bereits vorliegen, wurde auf eine erneute Übersendung verzichtet.

Aus dem folgenden Literaturverzeichnis handelt es sich bei den Referenzen **17, 18 und 20** um Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse. Angelini bittet um entsprechende Berücksichtigung dieser Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse im Stellungnahmeverfahren. Die entsprechenden Volltexte der betroffenen Referenzen sind zusätzlich mit dem Kürzel "BG" gekennzeichnet.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): Cenobamat (Epilepsie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A21-78. Version: 1.0. Stand: 30.08.2021. [Zugriff: 01.09.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4768/2021-06-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Cenobamat\\_D-694.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4768/2021-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Cenobamat_D-694.pdf).
2. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P (2018): Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. JAMA Neurol; 75(3):279-86.
3. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. (2010): Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia; 51(6):1069-77.
4. Thurman DJ, Logroscino G, Beghi E, Hauser WA, Hesdorffer DC, Newton CR, et al. (2017): The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. Epilepsia; 58(1):17-26.
5. Laxer KD, Trinka E, Hirsch LJ, Cendes F, Langfitt J, Delanty N, et al. (2014): The consequences of refractory epilepsy and its treatment. Epilepsy & behavior : E&B; 37:59-70.
6. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, et al. (2006): ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia; 47(7):1094-120.
7. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, et al. (2013): Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia; 54(3):551-63.
8. Westover MB, Cormier J, Bianchi MT, Shafi M, Kilbride R, Cole AJ, et al. (2012): Revising the "Rule of Three" for inferring seizure freedom. Epilepsia; 53(2):368-76.
9. Elger CE, Berkenfeld R (2017): S1-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. [Zugriff: 12.01.2021]. URL: <https://dgn.org/leitlinien/030-041-erster-epileptischer-anfall-und-epilepsien-im-erwachsenenalter-2017/>.

10. French JA (2020): Cenobamate for focal seizures - a game changer? *Nature reviews Neurology*; 16(3):133-4.
11. Gazzola DM, Balcer LJ, French JA (2007): Seizure-free outcome in randomized add-on trials of the new antiepileptic drugs. *Epilepsia*; 48(7):1303-7.
12. Schiller Y, Najjar Y (2008): Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history. *Neurology*; 70(1):54-65.
13. Sperling MR, Abou-Khalil B, Aboumatar S, Bhatia P, Biton V, Klein P, et al. (2020): Efficacy of Cenobamate for Uncontrolled Focal Seizures: Post-Hoc Analysis of a Phase 3, Multicenter, Open-Label Study. Konferenzbeitrag zum American Epilepsy Society (AES) Annual Meeting 2020.
14. Elizebath R, Zhang E, Coe P, Gutierrez EG, Yang J, Krauss GL (2021): Cenobamate treatment of focal-onset seizures: Quality of life and outcome during up to eight years of treatment. *Epilepsy & behavior : E&B*; 116:107796.
15. French JA, Chung SS, Krauss GL, Lee SK, Maciejowski M, Rosenfeld WE, et al. (2021): Long-term safety of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures: Open-label extension of a randomized clinical study. *Epilepsia*; 62(9):2142-50.
16. Sander JW, Alvarez-Baron E, Streel E, Toledo M (2020): Long-Term Cenobamate Retention in People With Focal Onset Seizures: Pooled Data from Open-Label Studies. Konferenzbeitrag zum Association of British Neurologists (ABN) Annual Meeting 2020.
17. PHMR (2021): Indirect treatment comparisons of cenobamate versus third generation anti-seizure medications and levetiracetam. Report. 1 March 2021. VERTRAULICH.
18. PHMR (2021): Bucher indirect treatment comparisons of cenobamate and third generations ASMs for the TLV submission. Report. 25 March 2021. VERTRAULICH.
19. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2020): Cenobamat - Anzeige eines Arzneimittel-Härtefallprogramms gemäß § 3 Arzneimittel-Härtefallverordnung (AMHV).
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-055. VERTRAULICH.
21. Arvelle Therapeutics Netherlands B.V. (2021): Ontozry Tabletten; Fachinformation. Stand: März 2021 [Zugriff: 30.05.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. Biton V, Bhatia P, Ferrari L, Grall M, Rosenfeld W (2020): Seizure Reduction With Adjunctive Cenobamate During Titration in the Phase 3 C021 Study. Konferenzbeitrag zum American Epilepsy Society (AES) Annual Meeting 2020.
23. European Medicines Agency (EMA) (2021): Assessment report - Ontozry. International non-proprietary name: cenobamate. Procedure No. EMEA/H/C/005377/0000. [Zugriff: 09.09.2021]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ontozry-epar-public-assessment-report .pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ontozry-epar-public-assessment-report.pdf).
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): Allgemeine Methoden - Version 6.0 vom 05.11.2020. [Zugriff: 09.09.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-6-0.pdf?rev=180500](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf?rev=180500).

25. Parviainen L, Kälviäinen R, Jutila L (2020): Impact of diagnostic delay on seizure outcome in newly diagnosed focal epilepsy. *Epilepsia Open*; 5(4):605-10.
26. Groth A, Wilke T, Borghs S, Gille P, Joeres L (2017): Real life pharmaceutical treatment patterns for adult patients with focal epilepsy in Germany: a longitudinal and cross-sectional analysis of recently approved anti-epileptic drugs. *Ger Med Sci*; 15:Doc09.
27. Krauss GL, Klein P, Brandt C, Lee SK, Milanov I, Milovanovic M, et al. (2020): Safety and efficacy of adjunctive cenobamate (YKP3089) in patients with uncontrolled focal seizures: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, dose-response trial. *The Lancet Neurology*; 19(1):38-48.
28. Rosenfeld W, Nisman A, Ferrari L (2019): Efficacy of Adjunctive Cenobamate in Patients With Uncontrolled Focal Seizures Based on Number of Concomitant Antiepileptic Drugs, Seizure Frequency, and Epilepsy Duration at Baseline. Konferenzbeitrag zum American Epilepsy Society (AES) Annual Meeting 2019.

## Zusätzliche Abbildungen und Tabellen

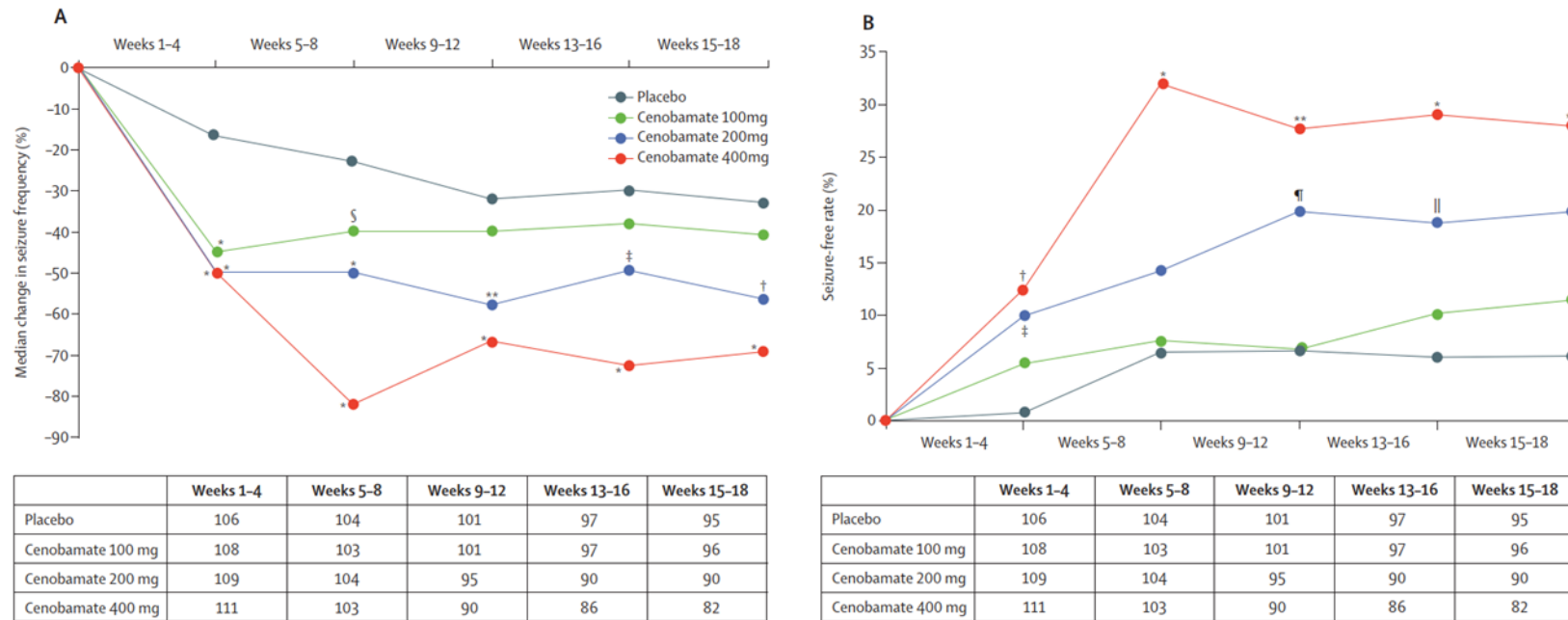


Abb. 6: Post-hoc-Analyse der medianen prozentualen Veränderung der Anfallshäufigkeit (A) und des Anteils der anfallsfreien Patienten (B)

Auswertungspopulation: mITT. Teil A: \* $p < 0,0001$ , \*\* $p = 0,0001$ , † $p = 0,0004$ , ‡ $p = 0,0011$ , § $p = 0,0461$ , jeweils Cenobamat vs. Placebo. Teil B: \* $p < 0,0001$ , \*\* $p = 0,0002$ , † $p = 0,0007$ , ‡ $p = 0,0051$ , § $p = 0,0078$ , ¶ $p = 0,0105$ , || $p = 0,0129$ , jeweils Cenobamat vs. Placebo. An Datenpunkten ohne Symbol war der Unterschied statistisch nicht signifikant. Quelle: Krauss et al. 2020 [27]

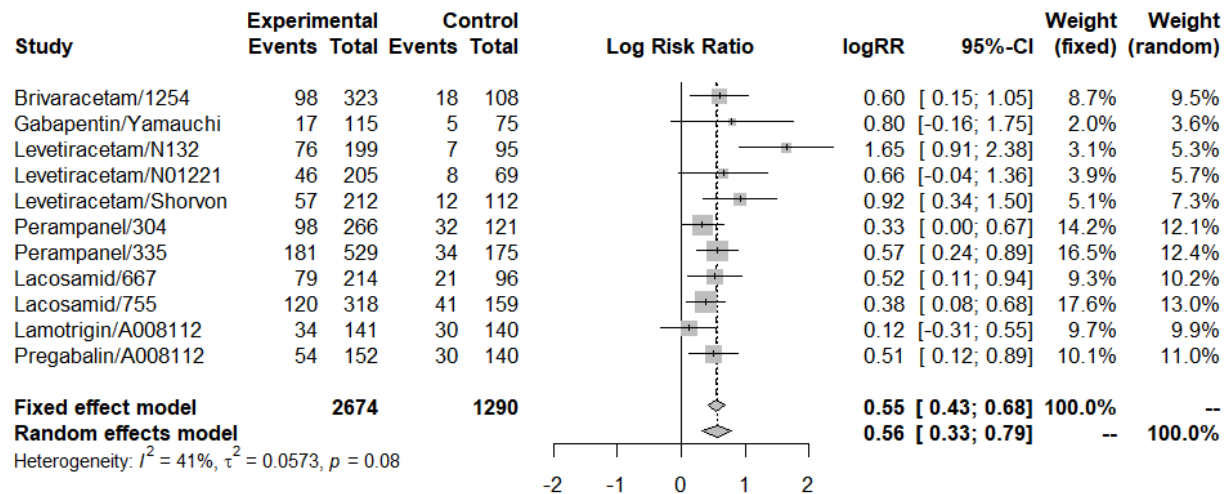


Abb. 7: Indirekter Vergleich – Meta-Analyse des Endpunkts Anteil der Patienten mit einer  $\geq 50\%$  Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline für die Studien der zVT – Studienpool 1 (Hauptanalyse)

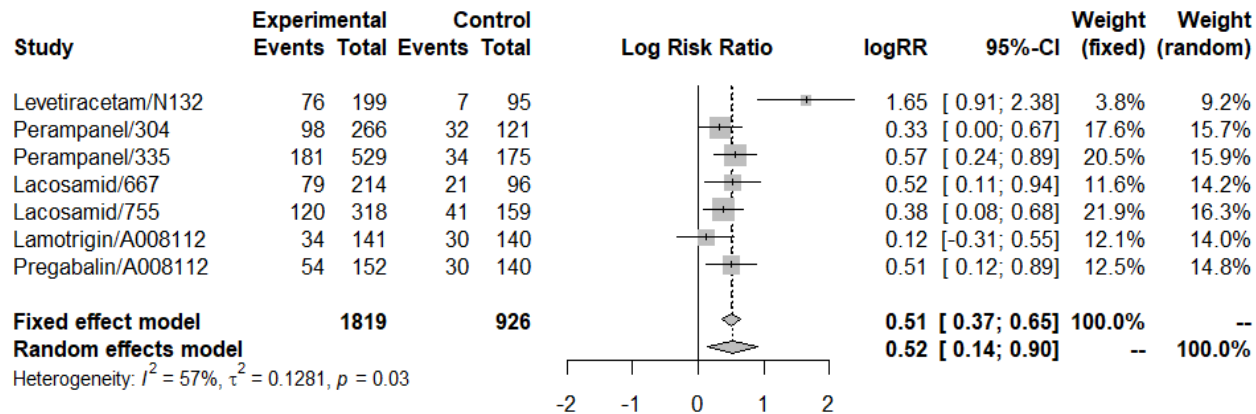


Abb. 8: Indirekter Vergleich – Meta-Analyse des Endpunkts Anteil der Patienten mit einer  $\geq 50\%$  Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline für die Studien der zVT – Studienpool 1 (Sensitivitätsanalyse Vortherapie)

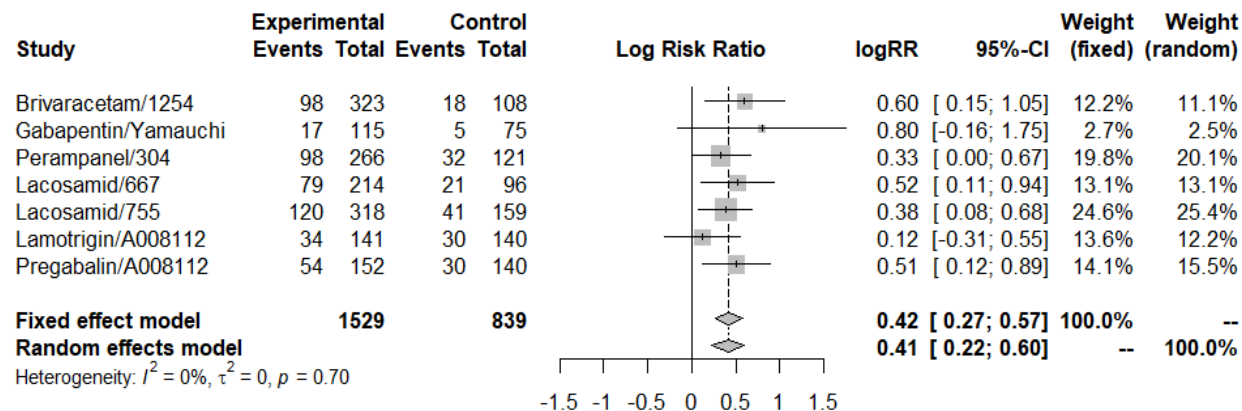


Abb. 9: Indirekter Vergleich – Meta-Analyse des Endpunkts Anteil der Patienten mit einer  $\geq 50\%$  Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline für die Studien der zVT – Studienpool 1 (Sensitivitätsanalyse Krankheitsschwere)

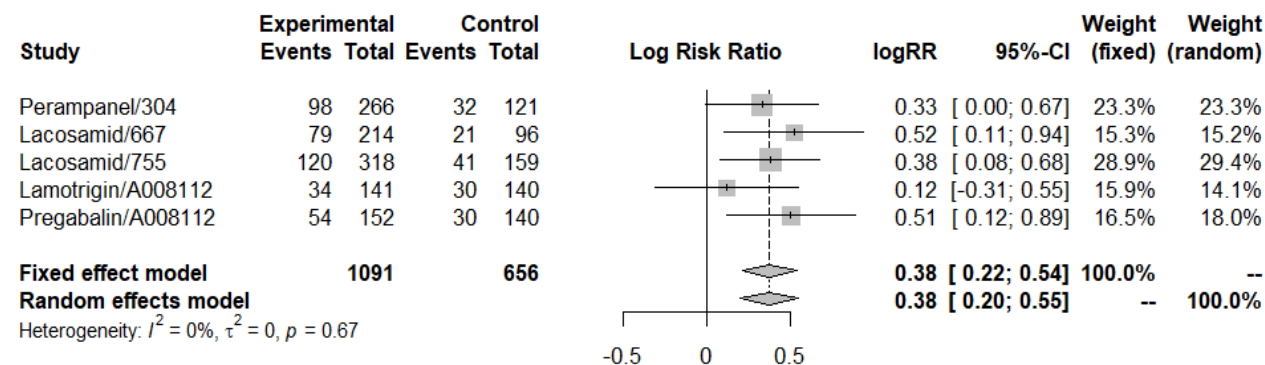


Abb. 10: Indirekter Vergleich – Meta-Analyse des Endpunkts Anteil der Patienten mit einer  $\geq 50\%$  Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline für die Studien der zVT – Studienpool 1 (Sensitivitätsanalyse Vortherapie + Krankheitsschwere)



## 5.2 Stellungnahme Sächsisches Epilepsiezentrum Radeberg

|                   |                                                                                        |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Datum             | 8.9.21                                                                                 |
| Stellungnahme zu  | Cenobamat                                                                              |
| Stellungnahme von | <i>Dr Thomas Mayer, Chefarzt des Sächsisches Epilepsiezentrum Radeberg Kleinwachau</i> |

Zusammenfassende Dokumentation

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr Thomas Mayer, Chefarzt des Sächsisches Epilepsiezentrum Radeberg Kleinwachau

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Das Verfahren des Zusatznutzens bei CNS aktiven Substanzen erscheint zur Prüfung des (Zusatz-) Nutzens nicht passend zu sein. Die Frage, ob ein Medikament einen Zusatznutzen birgt, zeigt sich in aller Regel erst im Gebrauch nach Zulassung. Das hat in der Epileptologie insbesondere damit zu tun, dass in den Zulassungsstudien (1,2,6) die schwer betroffenen oft mehrfachbehinderten Patienten, die typischerweise in den Zentren behandelt werden, gar nicht mit eingeschlossen werden dürfen, weil sie die Einschlusskriterien der Studien nicht erfüllen (insbesondere die juristische Einwilligungserklärung bei betreuten Menschen). Für Epileptologen, die wie ich mehr als 30 Jahre schwerkranke Patienten therapieren, ist das Ziel bei nahezu jedem Patienten das Erreichen der Anfallsfreiheit, denn nur damit verringert sich das Risiko an der Epilepsie zu sterben, erhöht sich die Selbständigkeit (Radfahren, Autofahren, alleine im Strassenverkehr zurechtkommen) und die soziale Prognose (Beruf, Partnerschaft, Wohnsituation)(7-9) Anders als viele andere chronische Erkrankungen betrifft Epilepsie immer die gesamte Lebenssituation und das in aller Regel lebenslang, weil Anfallsfreiheit mit Medikation eine symptomatische und nicht kausale Therapie darstellt.</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <p>In Bezug auf Cenobamat hat die amerikanische Zulassungsbehörde sehr schnell nach der 1. Zulassungstudie (1) entschieden, nicht die Wirksamkeit sondern die Verträglichkeit genauer zu untersuchen. In allen Studien war die alles entscheidende Messgröße für die Patientenfrage nach Zusatznutzen mit jeweils mehr als 20 % anfallsfreien Patienten sehr überzeugend beantwortet. Wir haben als spezialisiertes Zentrum die Substanz 6 Monate vor Zulassung in einem</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p>Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zum medizinischen Nutzen von Cenobamat, der Schwere der Erkrankung und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität kann Cenobamat für Erwachsene mit Epilepsie und fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, die trotz vorangegangener Behandlung mit mindestens zwei antiepileptischen</p> |

Stellungnehmer: Dr Thomas Mayer, Chefarzt des Sächsisches Epilepsiezentrum Radeberg Kleinwachau

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Compassionate Use Verfahren einsetzen können und genau diesen Prozentrang von anfallsfreien Patienten (22%) auch erhoben in der Anwendung an mehr als 100 therapierefraktären Patienten. In dieser Gruppe gab es mehr als 50% Patienten, die in den Zulassungsstudien nicht untersucht werden durften (Ausschlusskriterien) Eine solch hohe Zahl hat seit mehr als 30 Jahren keine andere Substanz erreicht. Die erste effektive Dosis war dabei schon 50 mg im Durchschnitt bekamen die Patienten 200 mg/d und die Verlaufsbeobachtung beträgt jetzt im Durchschnitt mehr als 4 Monaten. Dabei hatten wir anfallsfrei gewordenen Patienten, die zuvor täglich mehrfach Anfälle oft mit Sturz hatten.                                                                                              | Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind, in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen. |
| Aus ärztlicher Sicht ist der einzige und wesentliche Zusatznutzen eines neuen Medikamentes gegen Epilepsie das Erreichen von Anfallsfreiheit (7-9). Weitere Teilzeile können sein, dass bestimmte Anfallstypen nicht mehr auftreten (GM Anfälle, Anfälle mit Sturz, Anfälle mit ungezielten Handlungen). Genau dies ist der Zusatznutzen des neuen Medikamentes Cenobamat und führte schon nach der ersten Studie dazu, dass man (FDA) nur noch zur Verträglichkeit Daten forderte nicht mehr zur Wirksamkeit. Und genau so stellt sich diese Substanz im klinischen Alltag dar, nicht ganz einfach in der Handhabung aber hocheffektiv. Wesentlich für das Patientenwohl und damit der Zusatznutzen sind eben auch deshalb Anfallsfreiheit, weil nur dann die Lebensqualität sich verbessert ( 9) | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.                                                               |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung:                                                                                                                                                 |                                                     |
|                 | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung:                                                                                                                                                 |                                                     |

## Literaturverzeichnis

1. Chung SS, French JA, Kowalski J, Krauss GL, Lee SK, Maciejowski M, Rosenfeld WE, Sperling MR, Mizne S, Kamin M. Randomized phase 2 study of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures. *Neurology*. 2020;94(22):e2311-e2322.
2. French JA, Chung SS, Krauss GL, Lee SK, Maciejowski M, Rosenfeld WE, Sperling MR, Kamin M. Long-term safety of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures: Open-label extension of a randomized clinical study. *Epilepsia*. 2021;62(9):2142-2150.
3. Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, Allgulander C, Alonso J, Beghi E, Dodel R, Ekman M, Faravelli C, Fratiglioni L, Gannon B, Jones DH, Jennum P, Jordanova A, Jonsson L, Karampampa K, Knapp M, Kobelt G, Kurth T, Lieb R, Linde M, Ljungcrantz C, Maercker A, Melin B, Moscarelli M, Musayev A, Norwood F, Preisig M, Pugliatti M, Rehm J, Salvador-Carulla L, Schlehofer B, Simon R, Steinhausen HC, Stovner LJ, Vallat JM, den Bergh PV, van OJ, Vos P, Xu W, Wittchen HU, Jonsson B, Olesen J. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21: 718-779.
4. Hamer HM, Dodel R, Strzelczyk A, Balzer-Geldsetzer M, Reese JP, Schoffski O, Graf W, Schwab S, Knake S, Oertel WH, Rosenow F, Kostev K. Prevalence, utilization, and costs of antiepileptic drugs for epilepsy in Germany - a nationwide population-based study in children and adults. *J Neurol* 2012; 259: 2376-2384.
5. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010; 51: 1069-1077.
6. Sperling MR, Klein P, Aboumatar S, Gelfand M, Halford JJ, Krauss GL, Rosenfeld WE, Vossler DG, Wechsler R, Borchert L, Kamin M. Cenobamate (YKP3089) as adjunctive treatment for uncontrolled focal seizures in a large, phase 3, multicenter, open-label safety study. *Epilepsia*. 2020;61(6):1099-1108.
7. Rohit Shankar,Elizabeth J. Donner,Brendan McLean,Lina Nashef,Torbjörn Tomson Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): what every neurologist should know *Epileptic Disorders*Volume 19, Issue 1 p. 1-9 Seminar in Epileptology 2017 <https://doi.org/10.1684/epd.2017.0891>
8. Roozbeh Tarighati Rasekhi,Kathryn N. Devlin,Joely A. Mass,Mustafa Donmez,Burcu Asma,Michael R. Sperling,Maromi Nei Improving prediction of sudden unexpected death in epilepsy: From SUDEP-7 to SUDEP-3 *Epilepsia*))Volume 62, Issue 7 p. 1536-1545 <https://doi.org/10.1111/epi.16928>
9. Seizure Freedom Reduces Illness Intrusiveness and Improves Quality of Life in Epilepsy Sonia Poochikian-Sarkissian, Souraya Sidani, Richard Wennberg,an. *J. Neurol. Sci.* 2008; 35: 280-286

### 5.3 Stellungnahme Dr. Hartmut Baier Chefarzt der Abteilung für Epileptologie Epilepsiezentrum Bodensee

|                   |                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Datum             | 17.09.2021                                                                                                                                                                                            |
| Stellungnahme zu  | Cenobamat                                                                                                                                                                                             |
| Stellungnahme von | Dr. Hartmut Baier<br>Chefarzt der Abteilung für Epileptologie<br>Epilepsiezentrum Bodensee<br>ZfP Südwürttemberg<br>Weingartshofer Str. 2<br>88214 Ravensburg<br>E-Mail: Hartmut.Baier@zfp-zentrum.de |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Hartmut Baier

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Aus der Perspektive des klinisch Tätigen, auf Epileptologie spezialisierten Neurologen greift die Bewertung des IQWiG bei der Beurteilung des Cenobamat zu kurz. Das bemerkenswerte dieser Substanz ist die mit über 20 % hohe Rate von anfallsfreien Patienten und das Faktum, dass diese Anfallsfreiheit auch in den offenen Anschluss Studien Bestand gehabt hat. Bemerkenswert ist ebenfalls, dass die amerikanische Zulassungsbehörde FDA im Zulassungsverfahren auf eine klassische Phase III Studie mit einem plazebokontrollierten Arm verzichtet hat. Die FDA, der man wohl kaum ein laxes Vorgehen in der Arzneimittelprüfung vorwerfen kann, hat mit dieser Entscheidung de facto einen Zusatznutzen erkannt. Da die EMA für Europa diese Entscheidung ebenfalls übernommen hat, gibt es offensichtlich auf dieser Ebene eine Einigkeit im Hinblick auf die Bewertung des Therapiepotenzials dieser neuen Substanz.</p> <p>Die Aufgabe von Studien zum Nachweis der klinischen Wirksamkeit von Medikamenten in der Epilepsiebehandlung wird üblicherweise bei Patienten mit therapierefraktären Epilepsien als Zusatztherapie zu einer antikonvulsiven Basismedikation etablierter Medikamente in einer doppelblinden Studie mit einem Placebotherapiearm durchgeführt, um zu belegen, dass eine pharmakologische Wirkung über eine mögliche Erwartungshaltung im Rahmen der klinischen Prüfung hinaus gegeben ist. Diese Prüfungen sind dann die Grundlage für einen evidenzbasierten Einsatz eines Medikamentes. Dass durch diese Studien im Vergleich zu etablierten Standardtherapien keine Belege für einen Zusatznutzen entstehen können, ist unmittelbar einsichtig, sodass</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> |

Stellungnehmer: Dr. Hartmut Baier

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>für einen wissenschaftlich sauberen Beleg Studien eines neuen Antikonvulsivums in direktem Vergleich zu einer etablierten Standardtherapie in Monotherapie bei neu diagnostizierten Epilepsien erforderlich wären, um das Problem von Wechselwirkungen mit einer Komedikation bei Zusatztherapien auszuschalten. Vor diesem Hintergrund bleibt für eine frühe Nutzenbewertung auf der Grundlage der Zulassungsstudien nur die Suche nach Surrogatmarkern, die dann als Indiz für einen Zusatznutzen gewertet werden können. Die Bewertung des IQWiG beschränkt sich auf Bewertungen im Vergleich zu Standardtherapien, die auf den in Großbritannien entstanden SANAD-Studien basieren, unabhängige Vergleichsstudien, für die es in Deutschland leider keine Entsprechung gibt, und die für Therapieentscheidungen im klinischen Alltag eine große Bedeutung hätten. Die Rate der anfallsfrei gewordenen Patientin im Vergleich zu den Referenzsubstanzen könnte ein wesentliches Indiz für einen Zusatznutzen sein. Hätte es bei den etablierten Standardtherapien einen größeren Anteil anfallsfrei gewordener Patienten im Rahmen der Zulassungsstudien gegeben, hätten die pharmazeutischen Unternehmen dies nach Zulassung ihrer Medikamente mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit publiziert, da eine solche Zahl für die Beurteilung des Stellenwerts einer neuen Substanz von herausragender Bedeutung gewesen wäre.</p> <p>Ich selbst hatte Gelegenheit, mit Cenobamat im Rahmen des Härtefallprogramms erste Eindrücke im therapeutischen Einsatz zu gewinnen. Vor dem Hintergrund der sehr langen Halbwertszeit der Substanz und des sehr langsamen Aufdosieren in dem Therapieschema ist es zu früh, einen Eindruck von der Wirksamkeit zu formulieren. Hinzu kommt das Interaktionspotential der Substanz, das bei den von</p> | <p>Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zum medizinischen Nutzen von Cenobamat, der Schwere der Erkrankung und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität kann Cenobamat für Erwachsene mit Epilepsie und fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, die trotz</p> |



Stellungnehmer: Dr. Hartmut Baier

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| mir behandelten Patienten mit extrem schwierigen Epilepsien und daraus resultierenden hochdosierten Begleitmedikationen von besonderer Bedeutung ist. Es handelt sich um 23 Patienten mit einer mittleren Epilepsiedauer von 31,6 Jahren und durchschnittlich 14,8 Medikamenten vor Therapiebeginn mit Cenobamat. Bei einigen Patienten zeichnet sich eine positive Entwicklung im Krankheitsverlauf ab und es wäre fatal, wenn Cenobamat ähnlich wie seinerzeit Perampanel (Fycompa®) für die Behandlung deutscher Patienten nicht zur Verfügung stünde. | vorangegangener Behandlung mit mindestens zwei antiepileptischen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind, in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen. |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                               |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung:                                                                                                                                                 |                                                     |
|                 | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung:                                                                                                                                                 |                                                     |

## Literaturverzeichnis

Zusammenfassende Dokumentation

#### 5.4 Stellungnahme UCB Pharma GmbH

|                   |                        |
|-------------------|------------------------|
| Datum             | 21. September 2021     |
| Stellungnahme zu  | Cenobamat (Ontozry®)   |
| Stellungnahme von | <i>UCB Pharma GmbH</i> |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Einleitung</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. September 2021 die vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Cenobamat (Ontozry®) 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, veröffentlicht.</p> <p>Die UCB Pharma GmbH als betroffenes Unternehmen gemäß 5. Kapitel § 19 VerfO vertreibt in Deutschland die Arzneimittel Briviact® (Wirkstoff Brivaracetam), Vimpat® (Wirkstoff Lacosamid) sowie Keppra® und Levetiracetam UCB® (Wirkstoff Levetiracetam) jeweils auf Grundlage einer für die UCB Pharma S.A. beziehungsweise für die UCB Pharma GmbH erteilten Zulassung.</p> <p>Briviact® wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie (1).</p> <p>Vimpat® ist indiziert zur Monotherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie.</p> <p>Vimpat® ist indiziert zur Zusatztherapie:</p> | <p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie.</li> <li>• primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (2).</li> </ul> <p>Keppra® (sowie Levetiracetam UCB®) sind indiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zur Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie.</li> <li>• zur Zusatzbehandlung partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat mit Epilepsie. (ab 4 Jahren beim Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)</li> <li>• zur Zusatzbehandlung myoklonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit juveniler myoklonischer Epilepsie.</li> <li>• zur Zusatzbehandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (3).</li> </ul> |                                                                                                                            |
| <p><b>Anmerkung zum Bedarf neuer Therapieoptionen in der Epilepsie</b></p> <p>Epilepsie ist eine sehr individuelle Erkrankung. Ihre Behandlung wird dadurch erschwert, dass sowohl die Mechanismen der</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> |

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>Pharmakoresistenz als auch die Wirkmechanismen der Antikonvulsiva noch nicht vollständig geklärt sind (4; 5; 6). So ist unklar, warum von zwei Patienten mit der gleichen Anfallsart, ein Patient auf ein bestimmtes Antikonvulsivum anspricht, während bei dem anderen Patienten die Anfallssituation unverändert bleibt (7).</p> <p>Trotz verfügbarer Therapieoptionen, leidet etwa ein Drittel der Patienten unter einer schwer behandelbaren bzw. pharmakoresistenten Epilepsie und erreicht somit keine Anfallsfreiheit (7; 8). Es zeigt sich in Zulassungsstudien mit neuen Antikonvulsiva immer wieder, dass auch Patienten mit schwer behandelbaren Epilepsien von neuen Substanzen profitieren und teilweise sogar anfallsfrei werden können. Ein Bedarf an innovativen Antikonvulsiva, die über verbesserte pharmakokinetische und pharmakodynamische Eigenschaften oder neue Wirkmechanismen verfügen, besteht daher weiterhin.</p> <p>Die UCB Pharma GmbH ist selbst seit vielen Jahren in der Forschung und Entwicklung im Bereich der Epilepsie engagiert und möchte darauf hinweisen, dass unabhängig von den bestehenden methodischen Herausforderungen im Rahmen der Nutzenbewertung, ein großer Bedarf an neuen Therapieoptionen zur individuellen Behandlung der Epilepsie besteht. Es sollte nach gemeinsamen Lösungen gesucht werden, um neue Behandlungsoptionen für betroffene Patienten weiterhin verfügbar zu halten.</p> |                                                     |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt<br/>und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 |                                                                                                                                                                                                |                                                     |



## Literaturverzeichnis

1. UCB Pharma S.A. (2016): Briviact®; Produktinformation. Stand: Dezember 2020. [Zugriff 17.09.2021] URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/briviact-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/briviact-epar-product-information_de.pdf).
2. UCB Pharma S.A. (2008): Vimpat®; Produktinformation. Stand: Juli 2021. [Zugriff 17.09.2021] URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/vimpat-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/vimpat-epar-product-information_de.pdf).
3. UCB Pharma S.A. (2000): Keppra®; Produktinformation. Stand: September 2021. [Zugriff 17.09.2021] URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/keppra-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/keppra-epar-product-information_de.pdf).
4. Schmidt, D. & Löscher, W. 2005. Drug resistance in epilepsy: putative neurobiologic and clinical mechanisms. *Epilepsia*, 46, 858-77.
5. Schmidt, D. & Löscher, W. 2009. New developments in antiepileptic drug resistance: an integrative view. *Epilepsy Curr*, 9, 47-52.
6. Kwan, P., Schachter, S. C. & Brodie, M. J. 2011. Drug-resistant epilepsy. *The New England journal of medicine*, 365, 919-26.
7. French, J. A. 2007. Refractory epilepsy: clinical overview. *Epilepsia*, 48 Suppl 1, 3-7.
8. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2017): Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. [Zugriff 17.09.2021] URL: [https://dgn.org/wp-content/uploads/2017/04/030041\\_LL\\_Erster-epileptischer-Anfall\\_2017.pdf](https://dgn.org/wp-content/uploads/2017/04/030041_LL_Erster-epileptischer-Anfall_2017.pdf).

## 5.5 Stellungnahme Eisai GmbH

|                   |                                                                                                              |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Datum             | 22.09.2021                                                                                                   |
| Stellungnahme zu  | Cenobamat / Ontozry® (Epilepsie, fokale Anfälle, nach mind. 2 Vortherapien; Vorgangsnummer 2021-06-01-D-694) |
| Stellungnahme von | Eisai GmbH<br>Edmund-Rumpler-Straße 3<br>60549 Frankfurt am Main                                             |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b><u>Einleitung:</u></b></p> <p>Die Eisai GmbH vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen u.a. die Antiepileptika Fycompa® (Perampanel) und Zonegran® (Zonisamid) in Deutschland.</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Fycompa® lautet:</p> <p>„Fycompa (Perampanel) wird angewendet als Zusatztherapie bei</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten ab 4 Jahren.</li><li>– primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE).“ (Eisai GmbH 2021a, 2021b)</li></ul> <p>Das Anwendungsgebiet von Zonegran® lautet:</p> <p>„Zonegran wird angewendet als:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Monotherapie für die Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter Epilepsie (siehe Abschnitt 5.1);</li><li>• Zusatztherapie für die Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren.“ (Eisai GmbH 2021c)</li></ul> | <p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: Eisai GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>Das Anwendungsgebiet von Ontozry® lautet:</p> <p>„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 nichtausreichend kontrolliert sind.“ (Arvelle Therapeutics Netherlands B.V. 2021)</p> <p>Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) beinhaltet zudem Perampanel und Zonisamid.</p> <p>Aus diesem Grund sehen wir uns im Kreis der Hersteller, die von der frühen Nutzenbewertung von Cenobamat betroffen und damit stellungnahmeberechtigt sind.</p> |                                                     |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                        |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p>1) <u>Berechnung der Zielpopulation</u></p> <p>In seinem Bericht Nr. 1188 (IQWiG 2021) beschreibt das IQWiG in Abschnitt 3.1.3 „Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation“ die vier Schritte, in denen der pharmazeutische Unternehmer die Ableitung der GKV-Zielpopulation beschreibt, die demnach bei 49.583 bis 122.105 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, die trotz einer vorangegangenen Behandlung mit mindestens 2 antiepileptischen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind, liegt.</p> <p>In seiner Bewertung des Vorgehens des pharmazeutischen Unternehmers führt das IQWiG zunächst aus, dass die Angaben zur Patientenzahl weitgehend nachvollziehbar dargestellt sind, jedoch verschiedene unter- und überschätzende Einflüsse vorliegen. In der Gesamtschau geht das IQWiG von einer Unterschätzung der GKV-Zielpopulation aus und begründet dies u.a. damit, dass „der Anteil der Patientinnen und Patienten mit fokaler Epilepsie an allen Formen der Epilepsie auch höher liegen kann“.</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> |

Stellungnehmer: Eisai GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <p>Die vorliegende Begründung des IQWiG ist aus Sicht von Eisai unspezifisch und somit nicht nachvollziehbar.</p> <p>Eisai bittet den G-BA um Kenntnisnahme der obigen Ausführungen zur Charakterisierung der Zielpopulation und um entsprechende Berücksichtigung in der Beschlussfassung.</p> <p>2) <u>Kostenangaben zu Perampanel</u></p> <p>Die Kosten von Perampanel werden sowohl im Dossier des pharmazeutischen Herstellers als auch im IQWiG-Bericht nicht vollständig dargestellt. Es fehlen die Angaben zur Fycompa® 0,5 mg/ml Suspension zum Einnehmen.</p> <p>Eisai bittet den G-BA, dies zu berücksichtigen.</p> |                                                     |

## Literaturverzeichnis

1. Arvelle Therapeutics Netherlands B.V. 2021. Fachinformation Ontozry® Tabletten. Stand März 2021. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). Aufgerufen am: 21.09.2021.
2. Eisai GmbH. 2021a. Fachinformation Fycompa® Filmtabletten. Stand April 2021. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). Aufgerufen am: 21.09.2021.
3. Eisai GmbH. 2021b. Fachinformation Fycompa® 0,5 mg/ml Suspension zum Einnehmen. Stand April 2021. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). Aufgerufen am: 21.09.2021.
4. Eisai GmbH. 2021c. Fachinformation Zonegran® 25 mg/50 mg/100 mg Hartkapseln. Stand Januar 2021. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). Aufgerufen am: 21.09.2021.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2021. IQWiG-Berichte – Nr. 1188. Cenobamat (Epilepsie, fokale Anfälle, nach mind. 2 Vorthérapien) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/695/>. Aufgerufen am: 21.09.2021.

## 5.6 Stellungnahme Prof. Dr. med. Adam Strzelczyk, MHBA

|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Datum             | 22.September 2021                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Stellungnahme zu  | Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cenobamat (Epilepsie, fokale Anfälle, nach mind. 2 Vorthérapien)                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Stellungnahme von | Prof. Dr. med. Adam Strzelczyk, MHBA<br>Leitender Oberarzt Epilepsiezentrum Frankfurt Rhein-Main<br>Universitätsklinikum Frankfurt<br>Zentrum der Neurologie und Neurochirurgie<br>Klinik für Neurologie<br>Schleusenweg 2-16, Haus 95<br>60528 Frankfurt am Main<br>Telefon: +49-69-6301-5852<br>Fax: +49-69-6301-84466<br><i>Email: strzelczyk@med.uni-frankfurt.de</i> |



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Adam Strzelczyk, MHBA

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>A. Epilepsien gehören zu den häufigsten chronisch neurologischen Erkrankungen und führen zu erheblichen Folgen für die Betroffenen. Neben Verlust der Fahreignung und des Arbeitsplatzes sind häufig auch soziale Ausgrenzung und verminderte Lebensqualität die Folge.</p> <p>B. Das wichtigste Ziel jeder Therapie bei Epilepsie ist die Anfallsfreiheit, da diese als einzige die negativen Folgen der Epilepsie ausgleichen kann.</p> <p>C. Cenobamat als neues Antiepileptikum zeigt bislang noch nie erreichte Raten an Anfallsfreiheit (siehe Review Strzelczyk et al. 2020) und führt somit zu einer Verbesserung der Therapie bei fokalen Epilepsie bei. Die in den Studien gezeigten Anfallsfreiheitsraten decken sich mit den Erfahrungen des Einreichers in der klinischen Praxis.</p> <p>D.</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                            |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                            |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung:                                                                                                                                                 |                                                     |
|                 | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung:                                                                                                                                                 |                                                     |

## **Literaturverzeichnis**

Strzelczyk A, Mann C, Willems LM, Rosenow F, Bauer S. Cenobamate for the treatment of focal epilepsies. *Expert Opin Pharmacother*. 2020 Dec;21(18):2215-2223. doi: 10.1080/14656566.2020.1803830

## 5.7 Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

|                   |                                                                                                                                          |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Datum             | 22. September 2021                                                                                                                       |
| Stellungnahme zu  | Cenobamat (Epilepsie), Nr. 1188, A21-78, Version 1.0, Stand: 30.08.2021                                                                  |
| Stellungnahme von | Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> ) |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b><u>Einleitung</u></b></p> <p>Epileptische Anfälle werden in der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) definiert als „[...] ein vorübergehendes Auftreten von Anzeichen und/oder Symptomen aufgrund einer pathologisch exzessiven oder synchronen neuronalen Aktivität im Gehirn“. Bei fokalen Anfällen entsteht diese pathologische Aktivität primär in einer der beiden Hemisphären, während bei generalisierten Anfällen von Beginn an beide Hemisphären beteiligt sind. Die medikamentöse Dauertherapie der Epilepsie ist rein symptomatisch mit dem Ziel, die Anfallshäufigkeit zu reduzieren. Bei etwa der Hälfte der Patienten führt die initiale Monotherapie zu Anfallsfreiheit. Ein Therapiewechsel bzw. die Hinzunahme eines weiteren Antikonvulsivums erhöht die Chance auf Anfallsfreiheit um 10–15%. Eine Epilepsie gilt als therapieresistent, wenn trotz Therapie mit mindestens zwei antiepileptischen Arzneimitteln (AED) keine ausreichende Anfallskontrolle erreicht wird (1).</p> <p><b><u>Arzneimittel</u></b></p> <p>Der genaue Wirkmechanismus von Cenobamat ist nicht vollständig aufgeklärt. Die Wirkung beruht nach derzeitigem Kenntnisstand auf einer hemmenden Wirkung an spannungsabhängigen Natriumkanälen exzitatorischer Synapsen sowie auf einer Steigerung der inhibitorischen Neurotransmission an GABA-Rezeptoren.</p> <p>Cenobamat ist zugelassen zur Begleittherapie von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen Patienten mit</p> | <p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                          | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Epilepsie, die trotz einer vorangegangenen Behandlung mit mindestens zwei Antiepileptika nicht ausreichend kontrolliert sind. |                                                     |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile                                                                                                                                                                                                                                                             | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IQWiG<br>Dossier-<br>bewertung<br>S. 3, 7                                                                                                                                                                                                                                | <p><b><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></b></p> <p>Der Zusatznutzen von Cenobamat wird bewertet als adjunktive Behandlung bei erwachsenen Patienten mit fokalen Anfällen, deren Epilepsie trotz einer vorangegangenen Behandlung mit mindestens zwei AED nicht ausreichend kontrolliert ist.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Cenobamat</p> <table><tr><th>Indikation</th><th>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></th></tr><tr><td>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.</td><td>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.<sup>b</sup></td></tr></table> <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.<br/>b. Die Therapie soll nach Wahl der Ärztin/des Arztes in Abhängigkeit von der Basis- und den Vorthherapie(n) sowie unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen erfolgen.<br/>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss.</p> <p>Die Effektivität der genannten AED unterscheidet sich in klinischen Studien nicht relevant. Bei der Auswahl der AED sollte deshalb die individuelle Situation der Patienten berücksichtigt werden</p> | Indikation                                          | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup> | 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. <sup>b</sup> | <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene mit Epilepsie und fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, die trotz vorangegangener Behandlung mit mindestens zwei antiepileptischen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Cenobamat als adjunktive Behandlung:</b></p> <p>- Eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Auswahl von:</p> <p>Brivaracetam, Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Perampanel, Pregabalin, Topiramat, Valproinsäure und Zonisamid</p> <p>unter Berücksichtigung der Basis- und (den) Vorthherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel sowie etwaig einhergehender Nebenwirkungen.</p> |
| Indikation                                                                                                                                                                                                                                                               | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                     |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 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. <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                     |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile                                                                          | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)       |
|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
|                                                                                          | (beispielsweise Körpergewicht, Geschlecht, Komorbidität, Komedikation). Aus Sicht der AkdÄ entspricht die ZVT der klinischen Praxis, wobei Lamotrigin und Levetiracetam aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils als Mittel der ersten Wahl bei fokalen Epilepsien einzuschätzen sind (1).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                           |
| IQWiG<br>Dossier-<br>bewertung<br>S. 9<br><br>Dossier pU,<br>Modul 4A<br>S. 119–120, 223 | <p><b><u>Eingeschlossene Studien</u></b></p> <p>Die Zulassungsstudie C017 vergleicht Cenobamat gegen Placebo, ein direkter Vergleich mit einer durch den G-BA definierten ZVT findet somit nicht statt. Durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) wird deshalb ein adjustierter indirekter Vergleich der Studie C017 mit elf Vergleichsstudien vorgelegt.</p> <p><b>Studiendesign und Endpunkte der Studie C017 (2)</b></p> <p><u>Studiendesign</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• doppelblinde, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Dosisfindungsstudie (Phase II)</li> <li>• Randomisierung 1:1:1:1 zu Placebo oder Cenobamat mit einer Tagesdosis von 100 mg, 200 mg oder 400 mg, jeweils zusätzlich zu mindestens einem weiteren Antikonvulsivum</li> </ul> <p><u>Studiendauer</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Screeningphase: acht Wochen</li> <li>• Eindosierungsphase: sechs Wochen</li> <li>• Erhaltungsphase: zwölf Wochen</li> </ul> | Die Ausführungen zur Studie werden zur Kenntnis genommen. |



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <p><u>Studienpopulation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening: n = 533</li> <li>• Randomisierung: n = 437</li> <li>• mITT (modifizierte Intention-to-treat)-Analyse mit Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die Angaben zum Anfallsgeschehen nach der Screening-Phase vorlagen: n = 434</li> <li>• mITT-M (mITT-Erhaltungsphase) mit Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die Angaben zum Anfallsgeschehen in der Erhaltungsphase vorlagen: n = 397</li> </ul> <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter 18–70 Jahre</li> <li>• unkontrollierte fokale Epilepsie unter mindestens einem Antikonvulsivum</li> <li>• stabile Dosierung der Antikonvulsiva für mindestens vier Wochen vor Screening</li> <li>• in der Screeningphase <math>\geq 8</math> fokale Anfälle, davon <math>\geq 3</math> in vier Wochen, mit einem anfallsfreien Intervall <math>\leq 25</math> Tage</li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien (Auswahl)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einnahme von Diazepam, Phenytoin, Phenobarbital</li> </ul> |                                                     |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Status epilepticus &lt; 3 Monate vor Studieneinschluss</li> <li>• psychiatrische Erkrankung</li> <li>• Substanzmissbrauch</li> <li>• schwere Hypersensitivitätsreaktion in der Anamnese</li> <li>• <math>\geq 2</math> arzneimittelinduzierte Hautreaktionen auf Antikonvulsiva, die zum Behandlungsabbruch führten</li> </ul> <p><u>Dosierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Startdosis 50 mg/Tag, wöchentliche Steigerung um 50 mg/Tag bis zur Zieldosis von 100 mg bzw. 200 mg, bei Patienten mit einer Zieldosis von 400 mg wöchentliche Dosissteigerung um 100 mg/Tag ab einer erreichten Dosis von 200 mg/Tag</li> <li>• bei Unverträglichkeit Fortführung der Medikation mit der nächstgeringeren Dosis</li> <li>• Im Originalprotokoll erfolgte bei einer Startdosis von 100 mg eine Titration auf die Erhaltungsdosis in Schritten von 100 mg/Woche. Dies führte zu einer hohen Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen. Nachdem 46 Patienten (10,5 %) behandelt worden waren, wurde die Titration auf obiges Schema umgestellt.</li> </ul> <p><u>Primäre Endpunkte</u></p> |                                                     |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile                                                          | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline (durchschnittliche Anfallsrate per 28 Tage, alle Anfallssubtypen)</li> <li>• Ansprechen während der Erhaltungsphase (<math>\geq 50</math> % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline, alle Anfallssubtypen)</li> </ul> <p>Die Häufigkeit und Art der Anfälle wurden in einem Patiententagebuch erfasst.</p> <p><u>Patientencharakteristika</u></p> <p>Die Patientencharakteristika waren zwischen den Armen ausgeglichen. Mehr als die Hälfte der Patienten stammte aus Europa (58 %). Es wurden in gleicher Häufigkeit Männer und Frauen eingeschlossen. Das mediane Alter lag bei 40 Jahren. Patienten <math>\geq 65</math> Jahre machten mit zehn Patienten lediglich einen sehr kleinen Anteil der Studienpopulation aus. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer betrug bei Studieneinschluss 24 Jahre. Entsprechend dem Studienprotokoll konnten – nicht zulassungskonform – auch Patienten eingeschlossen werden, die lediglich mit einem AED vorbehandelt waren. Laut Dossier betraf dies 14 % der Patienten.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| IQWiG<br>Dossier-<br>bewertung<br>S. 9–17<br><br>Dossier pU,<br>Modul 4A | <p><b><u>Eignung der Studien zur Nutzenbewertung</u></b></p> <p>Es liegen keine direkt vergleichenden Studien vor, welche die ZVT erfüllen. Dies entspricht auch der Einschätzung des pU. Der pU führt deshalb einen adjustierten indirekten Vergleich zwischen der</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p>In der Gesamtschau wird der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich als nicht geeignet für die Bewertung des Zusatznutzens von Cenobamat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erachtet. Bei der einzigen für Cenobamat eingeschlossenen Studie C017 weicht die Titration deutlich von den Empfehlungen der Zulassung ab, so dass keine geeignete</p> |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile          | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| S. 70–80, 88,<br>160–266 | <p>Studie C017 und elf Vergleichsstudien durch. Placebo und Basistherapie fungieren dabei als Brückenkompator.</p> <p>In einer Nebenanalyse vergleicht der pU zusätzlich die Studie C017 mit einem Pool aus 16 „potenziell vergleichbaren Studien“. Diese definiert er wie folgt: „Die zur Verfügung stehenden Informationen erlauben keine abschließende Bewertung der Vergleichbarkeit hinsichtlich des untersuchten Faktors, schließen die Vergleichbarkeit der untersuchten Studie aber auch nicht aus.“ Die exakten Kriterien für die Selektion werden aus Sicht der AkdÄ nicht plausibel dargelegt.</p> <p>Mit einer Studiendauer von zwölf Wochen erfüllt die Studie C017 die Vorgaben der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA). Aus klinischer Sicht ist dieser Zeitraum zu kurz, um die Retentionsrate als aussagekräftigsten Parameter beurteilen zu können. Eine Studie mit einer Dauer von mehr als zwölf Wochen wäre allerdings schwierig durchzuführen, da während der gesamten Studiendauer die Dosierung der Basis-AED stabil gehalten werden muss. Dies ist bei Patienten mit pharmakoresistenten Epilepsien in der Regel nicht umzusetzen.</p> <p>Aus Sicht des IQWiG ist die Studie C017 ungeeignet für die Nutzenbewertung, weil keine zulassungskonforme Titration von Cenobamat erfolgte. Durch die deutlich schnellere Titration können nach Einschätzung des IQWiG nicht nur Nebenwirkungen gehäuft auftreten, sondern es wird möglicherweise auch die Anfallsreduktion überschätzt. Die AkdÄ teilt diese Einschätzung. Eine potenzielle Überschätzung der Effektivität erscheint insbesondere plausibel, da die Studie C017 eine dosisabhängige</p> | <p>Studie auf Seiten der Intervention für den indirekten Vergleich vorliegt.</p> <p>Darüber hinaus kann anhand der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden, ob die Studie C017 ausreichende Ähnlichkeit mit den Vergleichsstudien insbesondere in Bezug auf die Anfallsfrequenz bei Studienbeginn und den potentiell starken Effektmodifikator „Anzahl an Vortherapien“ aufweisen. Weiterhin bilden sowohl die Studie C017 als auch einige Vergleichsstudien die Indikation nicht angemessen ab, da auch Patientinnen und Patienten mit weniger als zwei Vortherapien eingeschlossen wurden.</p> |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <p>Beeinflussung der primären und sekundären Endpunkte gezeigt hat (3).</p> <p>Zudem war in der Studie C017 laut Protokoll auch ein Einschluss von Patienten möglich, die lediglich mit einem Antikonvulsivum vorbehandelt waren. Auch dies entspricht nicht der Zulassung von Cenobamat, die eine Behandlung nur bei Patienten vorsieht, deren Epilepsie trotz einer Vortherapie mit mindestens zwei AED unzureichend kontrolliert ist. Da die Anzahl der AED-Vorbehandlungen einen potenziell starken Effektmodifikator darstellt, ist laut IQWiG auch bei &gt; 80 % zulassungskonform behandelter Patienten die Übertragbarkeit der Studienergebnisse eingeschränkt. Aus Sicht der AkdÄ wären Subgruppenanalysen (Vorbehandlung mit 1 AED vs. Vorbehandlung mit <math>\geq 2</math> AED) erforderlich gewesen, um eine Effektmodifikation beurteilen zu können. Diese Subgruppenanalysen legt der pU jedoch nicht vor.</p> <p>In den Vergleichsstudien wurden verschiedene AED gegen Placebo getestet, die der G-BA im Rahmen der ZVT benannt hat (Brivaracetam, Gabapentin, Lamotrigin, Pregabalin, Lacosamid, Perampanel, Levetiracetam). Allerdings wurden diese Wirkstoffe nicht nach individuellen Kriterien ausgewählt (z. B. Vortherapien, Nebenwirkungen), sondern waren durch das jeweilige Studienprotokoll festgelegt. Aus Sicht des IQWiG ist deshalb die vom G-BA festgelegte ZVT in keiner der Vergleichsstudien adäquat umgesetzt worden. Zudem besteht nach Einschätzung des IQWiG keine ausreichende Ähnlichkeit zwischen den Vergleichsstudien und der Studie C017. So liegen beispielsweise bezüglich der Krankheitsschwere (operationalisiert als Anfallsfrequenz zu</p> |                                                     |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile                                  | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |                   |         |                   |  |     |         |     |         |                                               |      |      |         |        |                                                               |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------|---------|-------------------|--|-----|---------|-----|---------|-----------------------------------------------|------|------|---------|--------|---------------------------------------------------------------|
|                                               | Baseline und Erkrankungsdauer bei Studienbeginn) bei vier der elf Studien keine verwertbaren Daten vor bzw. es bestehen relevante Unterschiede zur Studie C017. Die AkdÄ stimmt dem IQWiG in beiden Punkten zu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                     |                   |         |                   |  |     |         |     |         |                                               |      |      |         |        |                                                               |
| Dossier pU, Modul 4A<br>S. 269–370,431–486    | <p><b><u>Endpunkte</u></b></p> <p><b><u>Effektivität</u></b></p> <p>Der pU führt einen adjustierten indirekten Vergleich zwischen der Studie C017 und einem als geeignet eingeschätzten Studienpool durch. In die Cenobamat-Gruppe wurden nur Patienten der mITT-Population eingeschlossen, die Cenobamat 200 mg oder 400 mg erhielten (n = 220). Dies entspricht der in der Fachinformationen beschriebenen Zieldosis.</p> <p>In Tabelle 2 sind die Ergebnisse des indirekten adjustierten Vergleichs bezüglich der beiden primären Endpunkte dargestellt. Der indirekte Vergleich zeigt ein signifikant häufigeres Ansprechen unter Cenobamat im Vergleich zu anderen AED sowie eine numerische Verringerung der Anfallshäufigkeit unter Cenobamat (siehe Tabelle 2).</p> <p>Tabelle 2: Indirekter adjustierter Vergleich zur Effektivität von Cenobamat bezüglich der beiden primären Endpunkte</p> <table><tr><th rowspan="2"></th><th colspan="2">Studie C017</th><th colspan="2">Vergleichsstudien</th></tr><tr><th>CEN</th><th>Placebo</th><th>AED</th><th>Placebo</th></tr><tr><td><b>Patienten mit ≥ 50 %<br/>Reduktion der</b></td><td>59 %</td><td>22 %</td><td>15–38 %</td><td>7–26 %</td></tr></table> |                                                     | Studie C017       |         | Vergleichsstudien |  | CEN | Placebo | AED | Placebo | <b>Patienten mit ≥ 50 %<br/>Reduktion der</b> | 59 % | 22 % | 15–38 % | 7–26 % | Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor. |
|                                               | Studie C017                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                     | Vergleichsstudien |         |                   |  |     |         |     |         |                                               |      |      |         |        |                                                               |
|                                               | CEN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Placebo                                             | AED               | Placebo |                   |  |     |         |     |         |                                               |      |      |         |        |                                                               |
| <b>Patienten mit ≥ 50 %<br/>Reduktion der</b> | 59 %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 22 %                                                | 15–38 %           | 7–26 %  |                   |  |     |         |     |         |                                               |      |      |         |        |                                                               |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile                                                                                                                                               | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |       |      |  |  |                        |                                |  |  |  |                                                                |       |       |       |      |                         |                           |  |  |  |                                                                                                                                                               |  |  |  |  |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------|------|--|--|------------------------|--------------------------------|--|--|--|----------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|------|-------------------------|---------------------------|--|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|--|
|                                                                                                                                                               | <table><tr><td><b>Anfallshäufigkeit</b><br/>gegenüber Baseline</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>RR (95 % CI)<br/>p-Wert</td><td colspan="4">1,56 (1,02; 2,39)<br/>p = 0,042</td></tr><tr><td><b>Veränderung der Anfallshäufigkeit</b><br/>gegenüber Baseline</td><td>-45 %</td><td>-17 %</td><td>-21 %</td><td>-5 %</td></tr><tr><td>MWD (95 % CI)<br/>p-Wert</td><td colspan="4">-12 (-31; 6)<br/>p = 0,186</td></tr><tr><td colspan="5">AED: Antiepileptische Medikation; CEN: Cenobamat 200 mg/ 400 mg; CI: Konfidenzintervall;<br/>MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; RR: relatives Risiko.</td></tr></table> <p><u><b>Unerwünschte Ereignisse (UE)</b></u></p> <p>In der Studie C017 traten sowohl UEs jeglichen Schweregrads als auch schwere UEs unter Cenobamat gehäuft auf (Placebo vs. Cenobamat 200 mg vs. Cenobamat 400 mg: 70 % vs. 76 % vs. 90 % bzw. 7 % vs. 10 % vs. 16 %) (3). Insgesamt steigt die Häufigkeit der UEs bei einer höheren Zieldosis.</p> <p>Die häufigsten UEs unter Cenobamat 200 mg/400 mg waren Somnolenz (29 % vs. 8 %), Schwindel (27 % vs. 14 %), Müdigkeit (21 % vs. 8 %), Diplopie (13 % vs. 2 %) und Kopfschmerz (11 % vs. 6 %). Studienabbrüche aufgrund von UEs waren unter Cenobamat mehr als dreimal häufiger als unter Placebo (17 % vs. 5 %).</p> <p>Zum Zeitpunkt der Zulassung war DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) unter Einbezug aller Daten von im EPAR ausgewerteten Studien (exponierte Probanden: n = 2564) bei insgesamt drei Probanden unter Cenobamat aufgetreten, in allen drei Fällen unter einem schnelleren Titrationsschema als es der aktuellen Zulassung entspricht (Startdosis ≥ 100 mg,</p> | <b>Anfallshäufigkeit</b><br>gegenüber Baseline      |       |      |  |  | RR (95 % CI)<br>p-Wert | 1,56 (1,02; 2,39)<br>p = 0,042 |  |  |  | <b>Veränderung der Anfallshäufigkeit</b><br>gegenüber Baseline | -45 % | -17 % | -21 % | -5 % | MWD (95 % CI)<br>p-Wert | -12 (-31; 6)<br>p = 0,186 |  |  |  | AED: Antiepileptische Medikation; CEN: Cenobamat 200 mg/ 400 mg; CI: Konfidenzintervall;<br>MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; RR: relatives Risiko. |  |  |  |  |  |
| <b>Anfallshäufigkeit</b><br>gegenüber Baseline                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                     |       |      |  |  |                        |                                |  |  |  |                                                                |       |       |       |      |                         |                           |  |  |  |                                                                                                                                                               |  |  |  |  |  |
| RR (95 % CI)<br>p-Wert                                                                                                                                        | 1,56 (1,02; 2,39)<br>p = 0,042                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                     |       |      |  |  |                        |                                |  |  |  |                                                                |       |       |       |      |                         |                           |  |  |  |                                                                                                                                                               |  |  |  |  |  |
| <b>Veränderung der Anfallshäufigkeit</b><br>gegenüber Baseline                                                                                                | -45 %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | -17 %                                               | -21 % | -5 % |  |  |                        |                                |  |  |  |                                                                |       |       |       |      |                         |                           |  |  |  |                                                                                                                                                               |  |  |  |  |  |
| MWD (95 % CI)<br>p-Wert                                                                                                                                       | -12 (-31; 6)<br>p = 0,186                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                     |       |      |  |  |                        |                                |  |  |  |                                                                |       |       |       |      |                         |                           |  |  |  |                                                                                                                                                               |  |  |  |  |  |
| AED: Antiepileptische Medikation; CEN: Cenobamat 200 mg/ 400 mg; CI: Konfidenzintervall;<br>MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; RR: relatives Risiko. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                     |       |      |  |  |                        |                                |  |  |  |                                                                |       |       |       |      |                         |                           |  |  |  |                                                                                                                                                               |  |  |  |  |  |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <p>Dosissteigerung 100 mg/Woche). Ein Studienteilnehmer starb aufgrund einer eosinophilen Myokarditis im Rahmen des DRESS (2).</p> <p><b><u>Bewertung von Effektivität und Sicherheit</u></b></p> <p>Aktuell liegen keine ausreichenden Daten vor, um die Häufigkeit der UEs bei zulassungskonformer, langsamer Titration zu beurteilen. Insgesamt scheint das Sicherheitsprofil von Cenobamat dem anderer AED zu entsprechen.</p> <p>Bezüglich der prozentualen Veränderung der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline wurde durch den pU nur eine Studie (Perampanel-Studie 304, n = 387) als vollständig vergleichbar eingestuft. Auch unabhängig von den oben beschriebenen Limitationen des indirekten Vergleichs ist hier die Datenbasis unzureichend für valide Aussagen.</p> <p>Für den indirekten Vergleich bezüglich der Häufigkeit des Ansprechens (Patienten mit <math>\geq 50\%</math> Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline) wurden elf Studien (n = 3963) berücksichtigt. Der Studienpool erscheint in der Metaanalyse des pU homogen (p = 0,08). Im adjustierten Vergleich sprachen mehr Patienten unter Cenobamat an als unter der Vergleichstherapie (RR 1,56; 95 % CI 1,02–2,39). Wie oben ausführlich dargelegt, führt der indirekte Vergleich aus Sicht der AkdÄ zu einer Überschätzung der Effektstärken von Cenobamat. Zudem ist zu bezweifeln, dass eine hinreichende Ähnlichkeit zwischen den Vergleichsstudien und der Studie C017 besteht, um valide Ergebnisse zu erhalten. Die Effektivität von Cenobamat bei zulassungskonformer Therapie und im Vergleich zu einer individuell optimierten antiepileptischen</p> |                                                     |



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | Therapie lassen sich deshalb aus den vorliegenden Daten nicht beurteilen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| I               | <p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen von Cenobamat als nicht belegt an, da der pU keine geeigneten Daten zum Vergleich mit der vom G-BA vorgegebenen ZVT vorlegen kann.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist davon auszugehen, dass durch die Studie C017 die Effektivität von Cenobamat vs. Placebo in der klinischen Praxis – d. h. mit zulassungskonformer Verordnung – überschätzt wird. So ist beispielsweise unklar, ob die gezeigten hohen Raten an Anfallsfreiheit (Placebo vs. Cenobamat 200 mg vs. Cenobamat 400 mg: 1 % vs. 11 % vs. 21 %) (3) erreicht werden könnten, wenn ausschließlich Patienten mit therapieresistenter Epilepsie behandelt würden. Der Zusatznutzen wird außerdem überschätzt durch den vorgelegten indirekten Vergleich, da die Studienteilnehmer der Vergleichsgruppe keine individuell ausgewählte antiepileptische Therapie erhielten. Auch nach Einschätzung der AkdÄ liegen deshalb für einen Vergleich von Cenobamat gegenüber derzeit etablierten AED keine geeigneten Daten für das zugelassene Anwendungsgebiet vor.</p> | <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Cenobamat wie folgt bewertet:</p> <p>Für Erwachsene mit Epilepsie und fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, die trotz vorangegangener Behandlung mit mindestens zwei antiepileptischen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind, ist der Zusatznutzen nicht belegt.</p> |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <p><b><u>Fazit</u></b></p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass der Zusatznutzen von Cenobamat als adjunktive Behandlung fokaler Anfälle bei erwachsenen Patienten mit Epilepsie, die trotz einer vorangegangenen Behandlung mit mindestens zwei antiepileptischen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind, nicht belegt ist.</p> |                                                     |

## Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-041l\\_S1\\_Erster-epileptischer-Anfall\\_Epilepsien\\_2018-05.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-041l_S1_Erster-epileptischer-Anfall_Epilepsien_2018-05.pdf) (Letzter Zugriff: 9. September 2021). Entwicklungsstufe: S1, AWMF-Registernummer 030-041, Stand: 29. Mai 2017.
2. European Medicines Agency (EMA): Ontozry® – Cenobamat: EPAR (Assessment Report): [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ontozry-epar-public-assessment-report\\_.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ontozry-epar-public-assessment-report_.pdf) (letzter Zugriff: 9. September 2021). Amsterdam, 28. Januar 2021.
3. Krauss GL, Klein P, Brandt C et al.: Safety and efficacy of adjunctive cenobamate (YKP3089) in patients with uncontrolled focal seizures: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, dose-response trial. *Lancet Neurol* 2020; 19: 38-48.

## 5.8 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

|                   |                                                                                                                                      |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Datum             | 22.09.2021                                                                                                                           |
| Stellungnahme zu  | Cenobamat (Ontozry)                                                                                                                  |
| Stellungnahme von | <i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.</i><br><i>Hausvogteiplatz 13</i><br><i>10117 Berlin</i><br>Dr. Andrej Rasch |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. September 2021 eine Nutzenbewertung des IQWiG zu Cenobamat (Ontozry) von Angelini Pharma Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>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. Die zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA wie folgt fest:</p> <p><i>„Eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Auswahl von Brivaracetam oder Eslicarbazepin oder Gabapentin oder Lacosamid oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Perampanel oder Pregabalin oder Topiramat oder Valproinsäure oder Zonisamid</i></p> <p><i>unter Berücksichtigung der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen.“</i></p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich wurde als nicht verwertbar eingestuft. Der Hersteller beansprucht hingegen einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> | <p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Es ist kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherche-strategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung:                                                                                                                                                 |                                                     |
|                 | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung:                                                                                                                                                 |                                                     |

## **Literatur:**



## 5.9 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

|                   |                                                                                                     |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Datum             | << 10.09.2021 >>                                                                                    |
| Stellungnahme zu  | << Cenobamat >>                                                                                     |
| Stellungnahme von | << Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) >> |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

*Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)*

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <p>Epilepsien sind chronische Erkrankungen mit erheblichen Folgen für die Betroffenen. Neben Führerschein- und Arbeitsplatzverlust sind häufig auch soziale Ausgrenzung die Folge. Der Umgang mit Epilepsiepatient:innen macht deshalb eine besondere Sensibilität erforderlich. Dabei stellen Epilepsien eine heterogene Gruppe sehr unterschiedlicher Erkrankungen dar. Sie unterscheiden sich in ihren Ursachen (Ätiologie), ihren Anfallsformen und in ihrem Verlauf. Daher weicht die Therapie der einzelnen Epilepsieformen und -ausprägungen gravierend voneinander ab.</p> <p>Daneben ist gut bekannt, dass Epilepsiepatient:innen sehr unterschiedlich auf die Behandlung mit Antiepileptika reagieren (auch Patient:innen, die an der gleichen Form der Epilepsie leiden). Dies betrifft sowohl die Dosis und Wirkung der Medikamente als auch deren Verträglichkeit. Aus bisher nur teilweise verstandenen Gründen sprechen manche Patient:innen auf ein bestimmtes Antiepileptikum an oder entwickeln gravierende Nebenwirkungen, während andere gar nicht reagieren.</p> <p>Das wichtigste Ziel jeder Epilepsitherapie ist und bleibt die Anfallsfreiheit. Doch bereits die deutliche Reduktion von Anfallsfrequenz und/oder der Anfallsschwere kann individuell als großer Therapieerfolg angesehen werden.</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Auch heutzutage noch sprechen ca. 1/3 aller Betroffenen nicht relevant auf die bisher verfügbaren Therapien an. Dies umfasst ein von Gruppe von ca. 200.000 Patient:innen mit Epilepsie in Deutschland. Der international gültigen Definition folgend, werden die Epilepsien als pharmakoresistent bezeichnet, die auf mehr als zwei Antikonvulsiva nicht angesprochen haben (Kwan et al. 2010). Für die Behandlung dieser Patient:innen mit pharmakoresistenten Epilepsien sind dringend neue Medikamente erforderlich.</p> <p>Die Cenobamat-Zulassungsstudie von Krauss et al. 2019 schloss 437 Patient:innen mit fokaler Epilepsie ein, die mit 1-3 Antiepileptika behandelt wurden. Die Studie umfasste 4 Arme (darunter ein Placebo-Arm). Die ‚Maintenance‘ Phase betrug 12 Wochen. Die mediane Reduktion der Anfallsfrequenz war insbesondere in den Gruppen, die mit 200mg oder 400mg Cenobamat behandelt wurden, signifikant größer als in der Placebo-Gruppe. Über 20% aller Patient:innen unter 400mg Cenobamat blieben während der ‚Maintenance‘ Phase anfallsfrei. Dies stellt ein bemerkenswertes Ergebnis da, das auch und gerade im Vergleich zu ähnlichen Studien anderer, neuerer Antiepileptika neuartig ist (Gazzola et al. 2007). Es zeigte sich eine dosisabhängige Nebenwirkungsrate von Cenobamat. Einmalig trat in einer der Verum-Gruppen ein DRESS auf.</p> <p>Ähnliche Ergebnisse zeigten weitere Studien mit Cenobamat mit hohen Retentionsraten (Chung et al. 2020; French et al. 2021; Sperling et al. 2020).</p> <p>Die vorgelegte Zulassungsstudie (Krauss et al. 2019) hat aus Sicht der DGfE im Hinblick auf die klinische Anwendbarkeit der Ergebnisse</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> |

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>kritisch zu würdigende methodische Charakteristika. Dazu gehören eine relativ kurze Studiendauer von 12 Wochen ‚Maintenance‘, die Verwendung einer 50 %igen Responderrate als ein Outcome-Parameter, Placebo als Vergleichsarm und die Bestimmung der Anfallsfrequenz auf Basis einer Anfallszählung durch den/die Patient:in selbst oder dessen/deren Umgebung (Cook et al. 2013).</p> <p>Wir stimmen dem IQWiG zu, dass die Zulassungsstudie von Krauss et al. 2019 zu einem kleinen Teil auch Patient:innen einschloss, die weniger als 2 Antiepileptika einnahmen, stellen aber fest, dass die Zulassung von Cenobamat bei Patient:innen mit fokaler Epilepsie mit mindestens 2 Vorthapien zum einen der klinischen Erfahrung entspricht, dass in den ersten Jahren nach der Zulassung neue Antiepileptika spät in der Therapiekaskade eingesetzt werden. Zum anderen adressiert die Zulassung genau die Gruppe von Patient:innen, in der neue Therapeutika am dringendsten benötigt werden.</p> <p>Prinzipiell begrüßen die DGfE und die DGN die Möglichkeit, im Rahmen der „zweckmäßigen Vergleichstherapie“ eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie zu berücksichtigen. Allerdings ist das Argument aus Sicht der DGfE/DGN wenig überzeugend, dass eine Beschränkung auf einzelne Präparate im Rahmen von Vergleichsstudien eine umfassende individuelle antiepileptische Zusatztherapie nicht ermöglicht. Es ist im Gegenteil davon auszugehen, dass zu dem Zeitpunkt, als sich Behandler und Patient:in</p> | <p>Die Ergebnisse der Studie C017 sind mit Unsicherheiten behaftet, da Patientinnen und Patienten in Diskrepanz zum vorliegenden Anwendungsgebiet mit weniger als zwei Vorthapien eingeschlossen wurden. Behandlungserfolge bei epileptischen Anfällen sind entsprechend den Ausführungen der Experten im Stellungnahmeverfahren unter anderem abhängig von der Anzahl der Vorthapien. Die Chance auf Anfallsfreiheit nimmt mit jeder erfolglosen medikamentösen Therapie ab, so dass die Anzahl der Vorthapien ein potentiell starker Effektmodifikator ist, der die Ergebnisse wesentlich beeinflussen kann. Daher wird auch ein Anteil von weniger als 20% an der Studienpopulation mit nur einer Vorthapie kritisch gesehen.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> |

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>gemeinsam und einvernehmlich entschlossen, an einer Vergleichsstudie teilzunehmen, dies eine individuelle Entscheidung darstellt zwischen der Studie und möglicherer anderer Therapieoptionen bis hin zu unveränderten Fortführung der bisherigen Medikation.</p> <p>Wie bei vielen Epilepsieformen ist auch die Add-On Therapie der fokalen Epilepsie individuell zu gestalten. Eine Hierarchisierung verschiedener zur Verfügung stehender Antiepileptika oder gar eine Standardtherapie bzw. standardisierte Therapiekaskaden lassen sich dort derzeit nicht definieren. Wirksamkeit und Nebenwirkungen der einzelnen Substanzen lassen sich bei den Betroffenen nicht von vornherein vorhersagen. Somit bleiben die DGfE und die DGN weiterhin der Meinung, dass aufgrund eines individuell sehr unterschiedlichen Ansprechens auf eine bestimmte Therapie der Zusatznutzen eines Antiepileptikums, wie auch der von Cenobamat, nicht vornehmlich über einen direkten oder indirekten head-to-head Gruppenvergleich zwischen Antiepileptika definiert werden kann. Aus unserer Sicht sollte deshalb ein Kompromiss zwischen dem formalen Vorgehen des G-BA und den Ansichten der Fachvertreter von DGfE und DGN angestrebt werden, wie man den Zusatznutzen von neuen Antiepileptika bewerten sollte, damit diese Substanzen deutschen Patienten nicht vorenthalten werden. Die DGfE hat dazu Vorschläge unterbreitet, die im Folgenden nochmals dargelegt sind.</p> <p>Als Konsequenz der individualisierten Epilepsitherapie wurden am 25.04.2013 „Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE; <a href="http://www.dgfe.org">www.dgfe.org</a>) für die Nutzenbewertung und den</p> | <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene mit Epilepsie und fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, die trotz vorangegangener Behandlung mit mindestens zwei antiepileptischen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Cenobamat als adjunktive Behandlung:</b></p> <p>- Eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Auswahl von:</p> <p>Brivaracetam, Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Perampanel, Pregabalin, Topiramat, Valproinsäure und Zonisamid</p> |

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>praktischen Einsatz neu zugelassener Antiepileptika“ veröffentlicht. Die DGfE schlägt vor, für die Bewertung neu zugelassener Antiepileptika durch das IQWiG und den G-BA einen Zusatznutzen als belegt zu betrachten, wenn die Wirksamkeit an einer bislang pharmakoresistenten Gruppe von Patienten in adäquaten Studien nachgewiesen wurde. Im Falle von Cenobamat gilt dies insbesondere angesichts der hohen Anfallsfreiheitsraten unter einer Tagesdosis von 400mg. Dabei spielt es aus wissenschaftlich gut belegten Gründen keine Rolle, welche Antiepileptika zuvor eingesetzt wurden, weil die Pharmakoresistenz unabhängig von den zuvor gegebenen Antiepileptika besteht (Kwan et al. 2010). Letztendlich können dann erst mehrjährige Beobachtungen in der unkontrollierten Postmarketing-Phase den klinischen Mehrwert hinsichtlich Wirkung und Sicherheit verlässlicher darstellen.</p> <p>Zusammenfassend ist die DGfE somit der Meinung, dass die vorgelegte Studie belegt, dass Cenobamat in der individualisierten Therapie der fokalen Epilepsie einen deutlichen klinischen Mehrwert haben kann und sieht seinen Nutzen durch die Ergebnisse der Zulassungsstudie als belegt an. Beachtenswert ist – wie bereits erwähnt - aus Sicht der DGfE insbesondere die im Vergleich zu anderen Therapiestudien in der Gruppe von Patient:innen mit pharmakoresistenter Epilepsie die hohe Rate an Anfallsfreiheit in der Studienphase, die so von keinem anderen Antiepileptikum der zweiten und dritten Generation erreicht wurde. Als Ausdruck dieser deutlichen Überlegenheit der Outcome-Daten gegenüber früheren Studien ist die Hoffnung auf einen „game changer“ in der wissenschaftlichen Diskussion.</p> | <p>unter Berücksichtigung der Basis- und (den) Vorthherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel sowie etwaig einhergehender Nebenwirkungen.</p> <p>Für Erwachsene mit Epilepsie und fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, die trotz vorangegangener Behandlung mit mindestens zwei antiepileptischen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind, liegen keine direkt vergleichenden Studien von Cenobamat gegenüber einer patientenindividuellen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie vor.</p> <p>Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zum medizinischen Nutzen von Cenobamat, der Schwere der Erkrankung und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität kann Cenobamat für Erwachsene mit Epilepsie und fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, die trotz vorangegangener Behandlung mit mindestens zwei antiepileptischen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind, in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen.</p> |

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>Nur eine kleine Gruppe von respondierenden Patient:innen wird dauerhaft auf ein neues Antiepileptikum eingestellt bleiben. Wird von einer Prävalenz der Epilepsie in Europa von 5,3/1000 (Gustavsson et al. 2011) und einer Rate an pharmakoresistenter Epilepsie von 30% ausgegangen, so steht zu erwarten, dass ein neu eingeführtes AED mit einer geschätzten Erfolgsrate von 20% zunächst lediglich für unter 30.000 Personen eine dauerhafte Therapieform darstellen wird. Arbeiten aus der Versorgungsforschung bestätigen darüber hinaus, dass sich nur sehr langsam über Jahre hinweg eine Akzeptanz von neuen Antiepileptika in Deutschland aufbaut (Hamer et al. 2012).</p> <p>Ein weiterer, aus unserer Sicht essentieller Gesichtspunkt ist, dass durch die Politik des G-BA auf dem Gebiet der Antiepileptika vordergründig zwar zunächst Medikamentenkosten gespart werden, jedoch erwiesen ist, dass insbesondere bei erzielter Anfallsfreiheit die eingesparten Kosten die Kosten der medikamentösen Therapie bei weitem übersteigen. Für Patient:innen mit pharmakoresistenter Epilepsie, denen innovative Medikamente mit der Chance auf Anfallsreduktion oder gar Anfallsfreiheit bei unzureichender und komplizierter Verfügbarkeit in Deutschland vorenthalten werden, werden im Gegenteil höhere Folgekosten entstehen primär durch weitere Notfallbehandlungen und Krankenhausaufenthalte, sekundär infolge von Führerschein- oder Arbeitsplatzverlusten.</p> <p>Die DGfE bietet erneut eine konstruktive und enge Zusammenarbeit mit dem G-BA bei der Nutzen-/Zusatznutzenbewertung neuer</p> |                                                     |

*Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)*

| Allgemeine Anmerkung                                                                             | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| epileptologischer Therapien zum Wohle der Patient:innen mit<br>pharmakoresistenten Epilepsien an |                                                     |
|                                                                                                  |                                                     |
|                                                                                                  |                                                     |



## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung:                                                                                                                                                 |                                                     |
|                 | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung:                                                                                                                                                 |                                                     |

## Literaturverzeichnis

10. Chung SS, French JA, Kowalski J, Krauss GL, Lee SK, Maciejowski M, Rosenfeld WE, Sperling MR, Mizne S, Kamin M. Randomized phase 2 study of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures. *Neurology*. 2020;94(22):e2311-e2322.
11. French JA, Chung SS, Krauss GL, Lee SK, Maciejowski M, Rosenfeld WE, Sperling MR, Kamin M. Long-term safety of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures: Open-label extension of a randomized clinical study. *Epilepsia*. 2021;62(9):2142-2150.
12. Gazzola DM, Balcer LJ, French JA. Seizure-free outcome in randomized add-on trials of the new antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2007;48;1303–1307.
13. Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, Allgulander C, Alonso J, Beghi E, Dodel R, Ekman M, Faravelli C, Fratiglioni L, Gannon B, Jones DH, Jennum P, Jordanova A, Jonsson L, Karampampa K, Knapp M, Kobelt G, Kurth T, Lieb R, Linde M, Ljungcrantz C, Maercker A, Melin B, Moscarelli M, Musayev A, Norwood F, Preisig M, Pugliatti M, Rehm J, Salvador-Carulla L, Schlehofer B, Simon R, Steinhausen HC, Stovner LJ, Vallat JM, den Bergh PV, van OJ, Vos P, Xu W, Wittchen HU, Jonsson B, Olesen J. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21: 718-779.
14. Hamer HM, Dodel R, Strzelczyk A, Balzer-Geldsetzer M, Reese JP, Schoffski O, Graf W, Schwab S, Knake S, Oertel WH, Rosenow F, Kostev K. Prevalence, utilization, and costs of antiepileptic drugs for epilepsy in Germany - a nationwide population-based study in children and adults. *J Neurol* 2012; 259: 2376-2384.
15. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010; 51: 1069-1077.
16. Sperling MR, Klein P, Aboumatar S, Gelfand M, Halford JJ, Krauss GL, Rosenfeld WE, Vossler DG, Wechsler R, Borchert L, Kamin M. Cenobamate (YKP3089) as adjunctive treatment for uncontrolled focal seizures in a large, phase 3, multicenter, open-label safety study. *Epilepsia*. 2020;61(6):1099-1108.

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Cenobamat**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 11. Oktober 2021  
von 13.17 Uhr bis 14.10 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Angelini Pharma Deutschland GmbH:**

Herr Kindling

Herr Dr. Noack-Rink

Herr Dr. Schwenke

Herr Dr. Schneider

Angemeldete Teilnehmende der Firma **UCB Pharma GmbH:**

Frau Dr. Dehmlow

Herr Dr. Brunnert

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Eisai GmbH:**

Herr Mehlig

Herr Dr. Kockelmann

Angemeldeter Teilnehmender des **Sächsischen Epilepsiezentrams Radeberg-Kleinwachau:**

Herr Dr. Mayer

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE)** und der **Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN):**

Herr Prof. Dr. Holtkamp (nicht zugeschaltet)

Herr Prof. Dr. Hamer

Angemeldeter Teilnehmender des **Epilepsiezentrams Frankfurt Rhein-Main (Uniklinik Frankfurt):**

Herr Prof. Dr. Strzelczyk

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Lempert

Herr Dr. Wille

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13:17 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, diejenigen, die neu in den Unterausschuss hinzugekommen sind, heiße ich herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Anhörung im Rahmen des §-35a-Verfahrens Cenobamat zur Behandlung fokaler Anfälle bei Erwachsenen, Markteinführung. Zunächst Entschuldigung, dass wir 17 Minuten zu spät sind, aber die vorhergehenden Anhörungen haben sich ein bisschen länger hingezogen. Dies ist die vierte, die wir heute Morgen machen.

Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. August 2021, zu der Stellungnahmen abgegeben haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Angelini Pharma Deutschland GmbH, Eisai GmbH, UCB Pharma, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Gesellschaft für Epileptologie und die Deutsche Gesellschaft für Neurologie, als Kliniker Herr Professor Dr. Strzelczyk, Leitender Oberarzt des Epilepsiezentrums Frankfurt Rhein-Main, Uniklinik Frankfurt, Herr Dr. Mayer, Sächsisches Epilepsiezentrum Radeberg-Kleinwachau, Herr Dr. Baier, Chefarzt der Abteilung für Epileptologie am Epilepsiezentrum Bodensee, und von den Verbänden der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst wieder, weil wir auch heute Wortprotokoll führen, die Anwesenheit kontrollieren. Für den pharmazeutischen Unternehmer Angelini Pharma Deutschland GmbH sind zugeschaltet Herr Kindling, Herr Dr. Noack-Rink, Herr Dr. Schwenke und Herr Dr. Schneider, Herr Dr. Mayer vom Sächsischen Epilepsiezentrum Radeberg-Kleinwachau, Herr Professor Dr. Hamer – Herr Professor Dr. Holtkamp ist nicht zugeschaltet – für die Deutsche Gesellschaft für Epileptologie und die Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Herr Professor Dr. Strzelczyk für das Epilepsiezentrum Frankfurt Rhein-Main, Herr Professor Dr. Lempert und Herr Dr. Wille für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft sowie Herr Dr. Rasch für den vfa, für UCB Pharma GmbH Frau Dr. Dehmlow und Herr Dr. Brunnert, für Eisai GmbH Herr Mehlig und Herr Dr. Kockelmann. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer zunächst die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht einführend zur Dossierbewertung und zum Wirkstoff Stellung zu nehmen. Danach gehen wir in die Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das für den pU? – Bitte schön, Herr Kindling.

**Herr Kindling (Angelini):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank, dass wir heute die Gelegenheit bekommen, die aus unserer Sicht zentralen Punkte in der Nutzenbewertung für Cenobamat benennen zu dürfen. Wenn Sie gestatten, möchte ich Ihnen ganz kurz das Team für die heutige Anhörung vorstellen. Das ist Herr Dr. Noack-Rink, der die Dossiererstellung aus medizinischer Sicht begleitet hat und Ihnen von daher heute die medizinischen Fragen beantwortet. Herrn Dr. Schwenke muss ich Ihnen, glaube ich, nicht mehr vorstellen, allseits bekannt. Er berät uns zu den methodischen Fragestellungen in der Nutzenbewertung. Herr Dr. Schneider von der Firma Ecker + Ecker war an der Dossiererstellung beteiligt und wird Ihnen Fragen zum Dossier und zum indirekten Vergleich beantworten. Mein Name ist André Kindling, und ich bin der Geschäftsführer von Angelini Pharma in Deutschland.

Bevor wir auf die inhaltlichen Aspekte eingehen, möchte ich ganz kurz die Gelegenheit ergreifen, Ihnen das Unternehmen Angelini vorzustellen. Anschließend würde ich an meinen Kollegen Herrn Dr. Noack-Rink übergeben wollen.

Der Ursprung von Angelini liegt im kleinpharmazeutischen Labor, das im Verlaufe von jetzt über 100 Jahren zu einem internationalen Familienunternehmen gewachsen ist. Der Hauptsitz von Angelini ist in Rom. Unsere deutsche Niederlassung befindet sich in München.

Angelini selbst ist ein nach vorne gerichtetes forschendes Unternehmen, immer mit dem Ziel, innovative Möglichkeiten zur Identifikation und Verbesserung von Gesundheitslösungen zu finden. Das Hauptaugenmerk liegt hier in dem Bestreben, Patienten in ihrem ungedeckten therapeutischen Bedarf zu helfen, wobei wir uns auf den therapeutischen Bereich der Gesundheit des Gehirns konzentrieren, das heißt auf psychische Erkrankungen und Erkrankungen des zentralen Nervensystems.

Genau aus dieser Motivation erklärt sich auch unser Engagement für das Antiepileptikum Cenobamat, den Wirkstoff, um den es heute in der Anhörung geht. Wir sind überzeugt, dass genau dieses Cenobamat einen wichtigen therapeutischen Beitrag für Patienten mit fokaler Epilepsie leistet, die als therapieresistent gegenüber den bisherigen Antiepileptika anzusehen sind. Die nähere inhaltliche Erläuterung hierzu würde ich gerne meinem Kollegen Dr. Noack-Rink überlassen. – Bitte schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Dr. Noack-Rink.

**Herr Dr. Noack-Rink (Angelini):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender und sehr geehrte Damen und Herren im Gemeinsamen Bundesausschuss! Auch ich bedanke mich für die Möglichkeit, hier unsere bzw. meine medizinische Einschätzung des therapeutischen Nutzens von Cenobamat zu erläutern. Vorab vielleicht ganz kurz zu meinem Hintergrund. Ich arbeite seit 1996 in der pharmazeutischen Industrie in der Indikation Epilepsie, seit 20 Jahren in unterschiedlichen Positionen innerhalb des Bereichs Medical Affairs. Deshalb kenne ich nicht nur die Studiendaten der Produkte, für die ich zuständig war, sondern auch die publizierten Daten der Wettbewerbsprodukte. Alle zusammen bilden den Pool für die zweckmäßige Vergleichstherapie von Cenobamat.

Leider – das möchte ich an dieser Stelle noch einmal betonen – hat sich in diesen 25 Jahren trotz einer Vielzahl neu eingeführter Medikamente am Therapieergebnis nichts geändert. Circa ein Drittel der Patienten mit Epilepsie werden nach wie vor nicht anfallsfrei. Die Publikation von Chen aus dem Jahre 2018 zeigt, dass in der Dekade von 1982 bis 1991 unter Verwendung vorwiegend älterer Antiepileptika 63 Prozent der Patienten in ihrer Institutsambulanz anfallsfrei wurden gegenüber 61 Prozent der Patienten in der Dekade von 2002 bis 2012, in der dann vorwiegend Antiepileptika der neueren Generation zum Einsatz kamen. Zudem bestätigt die Arbeit noch einmal, dass mit zunehmender Anzahl erfolgloser Therapieversuche die Chance auf Anfallsfreiheit für die Patienten dramatisch abnimmt. Es besteht also nach wie vor ein hoher therapeutischer Bedarf an wirksamen Antiepileptika.

Genau in diese therapeutische Lücke stößt Cenobamat mit seinen für mich beeindruckenden Wirksamkeitsdaten, und damit meine ich sowohl die 50 Prozent Responder-Raten als auch den Anteil anfallsfreier Patienten von bis zu etwa einem Fünftel der behandelten Patienten in der Doppelblindstudie C017. Das hat noch kein anderes Anfallsmedikament in vergleichbaren Studien erzielen können. Dies ist nicht nur meine Meinung, sondern auch die von Experten wie zum Beispiel Jacqueline French in ihrem Kommentar zur Publikation der Ergebnisse der C017-Studie. Frau French ist Professorin für Neurologie und Epileptologin in New York, und sie gilt weltweit als wahrscheinlich die renommierteste Expertin für Design und Methodik klinischer Studien in der Epileptologie.

Was mich allerdings besonders überzeugt hat, war die Konsistenz dieser hohen Wirksamkeit mit ähnlichen Zahlen in beiden Doppelblindstudien, in den offenen Verlängerungsstudien, einer Post-hoc-Analyse der offenen Sicherheitsstudie C021 und nicht zuletzt dem Feedback, das ich von behandelnden Ärzten im Rahmen des Arzneimittel-Härtefallprogramms mit Cenobamat bekommen habe, auf das ich gleich noch gesondert eingehen werde. Das heißt, die Studienergebnisse decken sich mit den Ergebnissen und Erfahrungen in der klinischen Praxis, und das ist alles andere als selbstverständlich.

Die Verträglichkeit von Cenobamat ist dabei vergleichbar mit der anderer Antiepileptika, und das resultiert in einer außergewöhnlich hohen Effektivität der Therapie mit Cenobamat, wie

die vergleichsweise hohen Retentionsraten der offenen Verlängerungsstudie belegen, die hier ein kombiniertes Maß für Wirksamkeit und Verträglichkeit eines Medikaments darstellen.

Abschließend komme ich noch einmal auf das Arzneimittel-Härtefallprogramm mit Cenobamat zu sprechen. Die rechtliche Grundlage bildet die Arzneimittel-Härtefall-Verordnung. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte hat als zuständige Bundesbehörde dieses Härtefallprogramm genehmigt. Dabei musste es neben formalen Aspekten entscheiden, ob die Patientengruppen, für die Cenobamat vorgesehen wurde, an einer schweren, zu einer Behinderung führenden oder lebensbedrohlichen Erkrankung leiden und mit den in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln nicht ausreichend behandelbar sind. Beides hat das BfArM für die eingereichte Population von erwachsenen Epilepsiepatienten mit fokalen Anfällen, die trotz Vorbehandlung mit drei Antiepileptika nicht anfallsfrei sind, bestätigt. Zudem hat das BfArM bestätigt, dass Cenobamat aufgrund der eingereichten Daten eine wirksamere therapeutische Option für diese Patienten darstellt und deshalb bereits vor Erteilung der Zulassung und der eigentlichen Markteinführung verfügbar sein soll. Meines Wissens ist Cenobamat das bislang einzige Antiepileptikum, für das ein Härtefallprogramm in der Indikation Zusatztherapie fokaler Epilepsien bei Erwachsenen genehmigt wurde.

Insgesamt haben an dem Cenobamat-Härtefallprogramm 23 zertifizierte Epilepsiezentren teilgenommen und im Zeitraum von September 2020 bis zum 1. Juni 2021, also der Markteinführung, 421 Patienten eingeschlossen. Dies zeigt den hohen therapeutischen Bedarf.

Zu den klinischen Erfahrungen mit Cenobamat im Rahmen des Härtefallprogramms oder auch nach der Zulassung können Ihnen sicher die hier anwesenden Experten erheblich kompetenter Auskunft geben als ich.

Mein Fazit ist: Dies alles zusammen einschließlich des indirekten Vergleichs, der im Dossier dargestellt wurde, belegt aus meiner Sicht den herausragenden therapeutischen Wert von Cenobamat in seiner zugelassenen Indikation „Zusatztherapie bei erwachsenen Epilepsiepatienten mit fokal beginnenden Anfällen nach erfolgloser Vorthherapie mit mindestens zwei Antiepileptika“, also praktisch als therapieresistent geltenden Patienten. Schlussendlich dient es damit auch unserem Gesundheitssystem.

Dies sollten erst einmal meine einleitenden Worte sein. Ich bedanke mich für die Aufmerksamkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Noack-Rink und Herr Kindling, für diese Einführung. Ich schaue in die Runde. Wer hat Fragen? Wer möchte beginnen? – Herr Kaiser, IQWiG, bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Vielen Dank erst einmal für die Einleitung. Ich möchte gleich auf einen Punkt zu sprechen kommen, weil mir aus Ihrem Dossier einfach nicht klar geworden ist, warum Sie einen bestimmten Schritt nicht gemacht haben. Vielleicht kurz zur Einordnung, weil Sie am Ende noch gesagt haben: zusätzlich der indirekte Vergleich. Wir reden hier nicht von der Zulassung, sondern wir reden von einem Vergleich mit einer zweckmäßigen Vergleichstherapie, also von der Frage: Gibt es einen Zusatznutzen? Die Frage, ob das Arzneimittel wirksam ist oder nicht, ist hier nicht Gegenstand der Betrachtung. Daher sind im Fokus vergleichende Daten und der Versuch von Ihnen, mit dem indirekten Vergleich Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzulegen. Darauf ist es jetzt konzentriert. Die konzeptionelle Diskussion ist bei Brivaracetam sehr intensiv geführt worden; Sie kennen das aus den Tragenden Gründen zu Brivaracetam. Ist ein solcher indirekter Vergleich im Falle einer patientenindividuellen Therapie aussagekräftig, ja oder nein? Da haben wir hier keine andere Situation; deswegen werde ich darauf nicht eingehen.

Ich habe tatsächlich ein, zwei Fragen, die mir wirklich nicht klar geworden sind. Sie haben gerade in Ihrer Einleitung selber gesagt – das ist völlig konsistent zu der Evidenz, zu

Leitlinien, zu dem, was Sie auch im Dossier beschrieben haben –, dass die Erfolgswahrscheinlichkeit einer Anfallsreduktion oder sogar Anfallsfreiheit mit der Anzahl der zuvor durchgeführten erfolglosen Therapieversuche drastisch abnimmt. Da haben wir offensichtlich Konsens. Ich habe mich nur gefragt, warum Sie bei der Ähnlichkeitsprüfung diesen Umstand nicht berücksichtigt haben. Sie haben bei der Ähnlichkeitsprüfung in Bezug auf die Vorbehandlung lediglich geprüft, ob eine Mindestzahl an Vorbehandlungen in den Vergleichsstudien vorlag, sprich: ob quasi eine Zulassungsindikation von Cenobamat in den Studien erst einmal abgedeckt wurde, Sie haben aber überhaupt nicht berücksichtigt, dass die Studien teilweise völlig unterschiedliche Populationen bezogen auf die Vorbehandlung eingeschlossen haben. Nehmen wir nur das Beispiel der Studie mit Lacosamid. Da haben Sie Studien eingeschlossen, bei denen 80 Prozent der Patienten eine Vorbehandlungssituation von mindestens vier erfolglosen Versuchen hatten. Da liegen Sie mit Ihrer Cenobamat-Studie erheblich darunter. Also meine Frage an dieser Stelle ist: Warum haben Sie das bei der Ähnlichkeitsprüfung gar nicht berücksichtigt, obwohl das im Grunde genommen der entscheidende Faktor ist?

Eine zweite Frage hätte ich dann noch zu Daten aus der Stellungnahme. Das würde ich dann als Zweites machen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Kaiser. Wer möchte darauf antworten? – Herr Schneider.

**Herr Dr. Schneider (Angelini):** Zu der Frage, ob wir die Anzahl der Vortherapien geprüft haben, kann man sagen: Das haben wir geprüft. Wie immer beim indirekten Vergleich – Herr Kaiser, Sie werden das wissen – ist da auch irgendwo eine Subjektivität drin, die man nie herausbekommt. Wir haben natürlich versucht, an allen Stellen, wo das irgendwie möglich ist, das so weit wie möglich zu verhindern. Wir haben zum Beispiel, wenn es um die Anfallshäufigkeit geht, oder auch allgemein versucht, uns Algorithmen zu überlegen, die die Vergleichbarkeit verbessern. Bei der Vortherapie geht das nur eingeschränkt, wobei für uns ein wichtiger Punkt ist, dass neben der Vortherapie auch noch die Begleittherapie wichtig ist. Hier haben wir also zusätzliche Informationen, die wir aufgreifen können. Alles zusammen – das ist unsere Perspektive – sagt uns, dass die Studien, die wir als vergleichbar eingestuft haben, vergleichbar sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schneider. – Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Herr Schneider, das beantwortet meine Frage leider nicht, denn in Ihrem Flussdiagramm zur Prüfung ist die Obergrenze, also wie viele erfolglose Versuche es insgesamt gab, nicht berücksichtigt, sondern das, was Sie berücksichtigt haben, ist die Untergrenze. Deswegen noch einmal die Frage: Warum haben Sie in Ihrem Algorithmus die Frage, ob sehr viele erfolglose Therapieversuche vorlagen, nicht berücksichtigt, wirklich gar nicht berücksichtigt, obwohl es dafür viel Evidenz gibt und Sie das selber auch beschreiben? Wenn man sich die Studien anschaut, die Sie eingeschlossen haben, dann sieht man eine erhebliche Nichtvergleichbarkeit. Aber Sie schließen die ein, weil Sie sich das gar nicht ansehen. Die Frage noch einmal: Warum nicht?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kaiser. – Noch einmal Herr Schneider.

**Herr Dr. Schneider (Angelini):** Ich kann mich an dieser Stelle nur wiederholen. Aus unserer Sicht sind die Studien vergleichbar. Es mag da bei mehreren Vortherapien vielleicht noch Unterschiede geben. Das wäre aber vielleicht eine Frage eher an Experten. Ich glaube, ob jetzt ein höherer Anteil an Patienten fünf Vortherapien oder vier Vortherapien hat, ist in der Erfolgswahrscheinlichkeit dann auch nicht mehr so entscheidend. Den größten Unterschied sehen wir im Prinzip nach zwei Vortherapien und dann noch einen gewissen Unterschied nach drei Vortherapien. Aber ob jemand vier oder fünf Vortherapien hat – wie gesagt, das ist hier eine Frage an die Experten –, ist am Schluss kein großer Unterschied mehr. Insofern



haben wir an dieser Stelle in den Algorithmus keine Obergrenze eingefügt, aber wir haben, wie gesagt, die Vergleichbarkeit dennoch geprüft, und aus unserer Sicht ist die gegeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Dr. Noack-Rink hat sich vom pU gemeldet. Danach würde ich die Kliniker befragen.

**Herr Dr. Noack-Rink (Angelini):** Ich wollte eigentlich nur das sagen, was Herr Schneider eben auch gesagt hat: dass es ab einer gewissen Zahl keinen Unterschied macht, wie viele Vortherapien da sind, weil die Chance auf Anfallsfreiheit dann schon so weit unten ist, dass eigentlich nur noch Zufälle die Patienten anfallsfrei machen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann fragen wir einmal die Kliniker. Herr Professor Hamer oder Herr Strzelczyk oder Herr Mayer? – Herr Strzelczyk.

**Herr Prof. Dr. Strzelczyk (Uniklinik Frankfurt):** Ich denke, es ist so, dass die ersten zwei, drei Therapien deutliche Wahrscheinlichkeit für eine Anfallsfreiheit haben, ab der vierten, fünften, sechsten Therapie sinkt das deutlich unter 10 Prozent. Es gibt zusammenfassende Systematic Reviews, die sagen: wahrscheinlich um 5 Prozent. Das heißt, das ist die Messlatte, die wir in den meisten Studien sehen. Wenn wir ein besseres Ansprechen sehen, dann sagt es uns, dass das Medikament, wenn es in einer älteren Therapie geprüft wird, schon besser ist und eine gute Chance auf eine Anfallsfreiheit hat. Aber da muss man zustimmen: Ab der vierten, fünften Therapie sehen wir keine gute Chance auf Anfallsfreiheit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann hat sich Herr Professor Lempert gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ):** Da ist sicher zuzustimmen, dass es zwischen vier, fünf und sechs Therapien keinen Unterschied mehr macht. Aber wir müssen auch auf die andere Seite schauen: die C017-Studie, wo ein Teil der Patienten – ich glaube, es waren 14 Prozent – nur *eine* Vorbehandlung hatten. Daraus wird ja deutlich, dass die Vergleichbarkeit hier nicht gegeben ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Lempert, für diesen Hinweis. – Herr Professor Dr. Hamer.

**Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE, DGN):** Genau. Ich möchte mich jetzt nicht so sehr über die Studienmethodik auslassen, sondern genau das Thema aufgreifen, das Herr Strzelczyk aus der Klinik ganz treffend behandelt hat. Es ist schon so, dass die ersten Therapien eine höhere Chance haben, Anfallsfreiheit herzustellen und zu gewährleisten, und es dann immer schlechter wird, was die Chancen angeht. Aber ich glaube, es ist nicht so – das möchte ich hier noch einmal feststellen –, als ob ein Mittel in der dritten, vierten, fünften Therapie keine Chance auf Anfallsfreiheit hätte, sondern das hat durchaus noch die 5, vielleicht 10, manche Studien sagen 15 Prozent.

Hier wurde die klinische Seite angesprochen. Ich möchte einen Punkt jenseits der Methodik machen, die gleich noch einmal Thema werden wird. Es ist weiterhin ein individuelles Ansprechen auf den einzelnen Patienten, und wenn der anspricht, ist es ihm egal, ob seine Chance 5 oder 95 Prozent gewesen ist. Es gibt weiterhin keinen Test, der das stratifizieren lässt, nach dem Mode of Action oder nach irgendwelchen anderen Vortherapien, dass das ein guter Kandidat für eine Substanz X oder eine Substanz Y wäre. Es bleibt eine individuelle Abwägung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Hamer. – Herr Dr. Mayer.

**Herr Dr. Mayer (Sächsisches Epilepsiezentrum):** Ich möchte das gerne noch einmal betonen. Wir haben bei dieser Substanz das Problem, dass sie sehr früh als hocheffektiv angesehen wurde. Deswegen gab es nur eine einzige richtig placebokontrollierte Studie. Die anderen wurden dann schon für die Verträglichkeit und die Frage genutzt, ob man mit langsamerer Aufdosierung Allergien vermeiden kann. Wir haben im Prinzip seit einem Jahr ein Härtefallprogramm und wir hier in Sachsen die meisten Patienten, die die Substanz

versuchen können, die gar keinen Zutritt zur Studie hatten, schwer mehrfach behinderte Menschen mit fokalen Epilepsien, langen Vorbehandlungen. Tatsächlich hat sich in dieser Population von über 50 Menschen genau die Zahl über 20 Prozent Anfallsfreiheit wiedergegeben, was unglaublich ist, weil wir bei solchen Patienten oft nur von Mengen von Anfällen und ein bisschen Reduktion reden und in diesem Fall Leute völlig anfallsfrei bekommen haben. Mir scheint, dass die Zulassungsdaten einfach nur darauf hinweisen, wie hocheffektiv diese Substanz ist. Wir haben unter den neuen Substanzen keine so hocheffektive Substanz bisher erlebt wie das Cenobamat. Das scheint ein zwar nebenwirkungsreiches, aber unglaublich effektives Präparat zu sein, auch in der Gruppe, die gar keinen Eingang in Studien findet, eben mehrfach behinderte Menschen oder körperlich behinderte Menschen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Mayer. – Jetzt hat sich Herr Dr. Schneider vom pU gemeldet.

**Herr Dr. Schneider (Angelini):** Ich möchte gerne auf einen Aspekt eingehen, der eben von Herrn Dr. Lempert kam. Es ist wichtig, dass wir zwei Effekte unterscheiden. Wir sehen natürlich bei den bisher verfügbaren Antiepileptika, dass es eine Abhängigkeit gibt, in welcher Therapielinie diese eingesetzt werden. Jetzt ist Cenobamat und das Therapieprinzip aber gerade so gedacht, diese Lücke zu schließen, also ein Arzneimittel zu bieten, das auch bei Patienten wirksam ist, die schon auf mehrere Antiepileptika nicht angesprochen haben. Insofern ist es dann nur logisch, dass wir keine Abhängigkeit sehen, wie viele Therapielinien vorher waren oder nicht waren. Wir haben in der Stellungnahme zum Beispiel eine Subgruppenanalyse dargestellt, bei der man klar gesehen hat, es gibt eigentlich keine wesentlichen Unterschiede bei der Vortherapie. Insofern ist das aus unserer Sicht kein verzerrender Aspekt in der C017. Es ist natürlich schon bei den Vergleichstherapien grundsätzlich zu berücksichtigen.

Ich möchte auch noch auf das eingehen, was Herr Dr. Kaiser gesagt hatte. Wir sehen in der Metaanalyse, die wir für den indirekten Vergleich gemacht haben, auch keine Homogenität. Also wenn die Vortherapie tatsächlich einen größeren Einfluss hätte und wir darunter Studien hätten, bei denen das nicht vergleichbar wäre, dann würden wir in der Metaanalyse auch eine Homogenität sehen. Die sehen wir aber quasi nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schneider. – Jetzt hat sich Herr Professor Dr. Strzelczyk gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Strzelczyk (Uniklinik Frankfurt):** Ich wollte den Punkt von Thomas Mayer bestätigen. Wir haben in Frankfurt 48 Patienten in das Compassionate-Use-Programm eingeschlossen, und die Daten sind bemerkenswert. Wir haben die Studiendaten bestätigen können, circa 15 bis 20 Prozent Anfallsfreiheit bei Patienten, die es sonst nie erreichen. Die haben schon vorher alles ausprobiert, auch die letzten zugelassenen Medikamente, Brivaracetam und Perampanel. Das ist schon ein Unterschied. Das Editorial von Jacqueline French mit dem Game Changer ist eigentlich so zu unterstützen. Das ist etwas, was wir Kliniker so nicht erwartet haben. Das haben wir eben in dem Compassionate-Use-Programm bestätigt bekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Kaiser, bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich bin zunächst – das leitet zur nächsten Frage über – bei den Vortherapien. Es geht gar nicht darum, zu sagen, dass auch noch ein Wechsel zwischen der siebten oder der achten oder der neunten Therapie einen erheblichen Einfluss hat. Was wir hier sehen – Sie haben es gerade beschrieben; zweite, dritte, gegebenenfalls auch eine vierte Therapie –, ist Folgendes. Hier wird teilweise ein Vergleich einer Studie Cenobamat gemacht, wo 30 Prozent drei oder mehr Vortherapien hatten, vs. einer Studie mit Lacosamid mit 80 Prozent der Patienten, die drei oder mehr Vortherapien hatten. Wir sind in einer ganz anderen

Situation. Es geht um die Vergleichbarkeit der Studien. Das ist an dieser Stelle der entscheidende Punkt.

Übrigens, dadurch, dass das nicht berücksichtigt wurde, sind einerseits solche eingeschlossen, auf der anderen Seite sind Studien ausgeschlossen worden, die im Brivaracetam-Verfahren als potenziell ähnlich gesehen wurden und die dann auch größere Effekte bei der Anfallsfreiheit und der Anfallsreduktion zeigen. Zum Beispiel ist in der Lacosamid-Studie, die Sie ausgeschlossen haben, die aber von der Vortherapie viel ähnlicher zur Cenobamat-Studie ist, das relative Risiko für die Anfallsreduktion numerisch sogar noch größer als die Anfallsreduktion, die Sie bei Cenobamat sehen. Das heißt, das zeigt einen ganz großen Einfluss. Wenn Sie von fehlender Heterogenität sprechen, liegt das auch daran, dass Sie bestimmte Studien ausschließen.

Jetzt aber der Punkt, weil Sie den, Herr Schneider, gerade gemacht haben: Sie zeigen ja keinen Effekt bezüglich der Anzahl der Vortherapien unter Cenobamat. – Was Sie gemacht haben, ist: Sie haben geschaut, ob bei einer Gruppe „null oder eine Vortherapie“ ein Unterschied bezüglich der Anfallsreduktion gegenüber allen anderen besteht. Das ist das, was Sie gemacht haben, um auch die Zulassungspopulation noch einmal abzugrenzen. Dazu zwei Dinge. Das eine ist: Es sind nur relativ wenige mit null und eins, Sie sehen bei den null und eins ein tendenziell besseres Ergebnis, kein statistisch signifikanter Interaktionstest, wie soll das bei solchen kleinen Populationen auch sein? Was Sie aber natürlich nicht untersucht haben, ist das, was Sie eben gesagt haben, nämlich zwei, drei, vier Therapien, wie sieht es eigentlich da aus? Das haben Sie in der Stellungnahme gar nicht vorgelegt. Das können Sie daraus also gar nicht ableiten.

Was ich mich allerdings gefragt habe, ist Folgendes, und das hat auch mit dem Dossier zu tun. Der primäre Endpunkt dieser Studie hat sich auf die Erhaltungsphase bezogen, die Auswertung der Anfallsreduktion in der Erhaltungsphase. Im Dossier haben Sie alleine die komplette Phase vorgelegt. Wir haben hier das Problem der nichtzulassungskonformen forcierten Titration. Damit verkürzen Sie den Zeitraum der Titration und geben dem nicht eine so große Bedeutung im Gegensatz zu den anderen Studien. Das ist ein ganz stark potenziell verzerrendes Element für die Wirksamkeit. In der Stellungnahme machen Sie jetzt aber Ihre Analyse zu den Vortherapien auf diese Erhaltungstherapie beschränkt. Warum machen Sie denn jetzt einen Wechsel von der gesamten Studiendauer auf die Erhaltungstherapie, oder umgekehrt gefragt: Warum machen Sie nicht von Anfang an die Erhaltungstherapie, die auch primär geplant war, wo vielleicht die forcierte Titration nicht einen so großen Einfluss hat? Denn nach den Daten aus der Erhaltungstherapie – zum Beispiel in der Brivaracetam-Studie und der Lacosamid-Studie aus dem Brivaracetam-Verfahren – sind Sie sowohl bei der Anfallsfreiheit – relatives Risiko von 15 – als auch bei der Anfallsreduktion – relatives Risiko zwischen 2 und 3 – in der exakt gleichen Größenordnung wie bei diesen Studien. Das heißt, Sie beeinflussen durch die Titration und das Berücksichtigen der sehr kurzen Titrationsphase das Ergebnis zugunsten von Cenobamat. Also: Warum sind Sie da nicht konsistent mit der Studienplanung und innerhalb Ihrer Stellungnahme?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kaiser. – Ich würde zuerst Herrn Schneider das Wort geben.

**Herr Dr. Schneider (Angelini):** Um auf den Aspekt, Herr Dr. Kaiser, einzugehen, den Sie gerade genannt haben, die Erhaltungsphase und die Titrationsphase. Letzten Endes ist es so: Das, was uns interessiert, ist: Wie schlägt sich Cenobamat im Vergleich zur Vergleichstherapie in der chronischen Therapie? Insofern ist es nicht ideal, aber man sieht es öfters nach Zulassung, dass die Titration angepasst wird, dass die Titration jetzt etwas länger ist, als sie in der Studie geplant war. Der entscheidende Punkt ist aber – das haben wir in der Stellungnahme beigelegt –: Der maximale Effekt in Bezug auf die Anfallshäufigkeit ist im Prinzip schon erreicht, bevor die eigentliche Erhaltungsphase beginnt. Die ist letztendlich

entscheidend, um darüber zu urteilen, ob Cenobamat auf längere Sicht effektiv ist oder nicht effektiv ist. Insofern sind wir der Meinung, dass die Titration gar keinen Einfluss darauf hat. Man könnte es auch anders formulieren. Wir kennen kein Beispiel für ein Arzneimittel, bei dem die Länge der Titrationsphase einen Einfluss darauf hat, ob dieses Arzneimittel mehr oder weniger wirksam ist. Natürlich erreicht es vielleicht schneller seine maximale Wirksamkeit, aber es wird dadurch, dass es schneller titriert wird, nicht wirksamer, und es wird auch nicht weniger wirksam, wenn es langsam titriert wird. – Das ist ein wichtiger Aspekt, den ich noch einmal mitgeben wollte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Herr Kaiser dazu.

**Herr Dr. Kaiser:** Umso mehr ist das das Argument dafür, dass Sie dann eigentlich in diesem Dossier die Erhaltungsphase hätten auswerten müssen, so wie es auch geplant war. Genau das war meine Frage. Das haben Sie aber nicht getan. Das, was Sie gemacht haben, ist: Sie haben in die Cenobamat-Studie die forcierte Titrationsphase hineingebracht. Wenn Sie da eine forcierte Titration mit einer eher kürzeren Beobachtungsdauer machen, ist die Wahrscheinlichkeit, dass da ein Anfall entsteht – mit der Frage Anfallsfreiheit, ja oder nein – natürlich deutlich geringer, als wenn Sie eine längere Phase machen, wo Sie erst viel später mit einer bestimmten Dosis sind, auch wenn es vor der Maximaldosis ist, sowohl zeitlich als auch von der Dosis her. Aber Sie vergleichen das mit anderen Substanzen in der adäquaten Titration.

Noch einmal gesagt: Wenn Sie die Erhaltungsphase – ich kann Ihr Argument verstehen, uns interessiert eigentlich das Dauerhafte – vergleichen und dabei auch berücksichtigen, dass die Vielzahl der ausgefallenen Patientinnen und Patienten in der Titrationsphase aufgrund zum Beispiel der Nebenwirkungen auch als Non-Responder gewertet werden, sind Sie in einem Bereich von Anfallsreduktion und Anfallsfreiheit, der nicht woanders ist als in den Studien, die mit ähnlicher Vortherapie, mit ähnlichem Risiko hier hätten in einen indirekten Vergleich eingehen können. Genau das ist mein Punkt. Sie bestätigen im Grunde genommen, dass das, was Sie im Dossier gemacht haben, fraglich ist.

Aber ich habe die Frage noch nicht beantwortet bekommen: Warum schwenken sie da im Stellungnahmeverfahren plötzlich um und gehen jetzt auf die Erhaltungspopulation, also nur noch auf die Phase der Erhaltungsdosis?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Kurz Herr Schneider dazu.

**Herr Dr. Schneider (Angelini):** Nur zur methodischen Richtigstellung. Im Dossier ist im Prinzip auch nur, wenn es um die Anfallsfreiheit geht, die Titrationsphase berücksichtigt, was einfach den Grund hat, dass die meisten Studien in der Epilepsie so ausgewertet werden. Das heißt, es hätten sehr viel weniger Studien zur Verfügung gestanden, wenn wir in diesem Fall bei der Anfallsfreiheit die Auswertungen auf die Erhaltungsphase beschränkt hätten. Wenn man – das hat man in den Stellungnahmedaten auch schon gesehen – sich auf die Erhaltungsphase beschränkt, dann ändert sich das Ergebnis nicht grundsätzlich, es sieht sogar noch ein bisschen besser für Cenobamat aus. Da sind aber, das muss man auch sagen, die Vergleichsdaten für die anderen Arzneimittel einfach weniger, weil es nicht viele Studien gibt, die so ausgewertet werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Schneider. – Dann Herr Dr. Hamer.

**Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE, DGN):** Ich möchte als Kliniker einen anderen Blick auf die Daten werfen, auch weil ich es machen muss. Wir reden jetzt viel über indirekte Vergleiche. Das ist aus meiner Sicht sehr spannend, und ich lerne immer etwas dazu. Für meine Praxis muss ich am Ende die Evidenz direkter Vergleich/indirekter Vergleich auf den individuellen Patienten anwenden. Da plötzlich gewinnt Zusatznutzen eine ganz praktische und vielleicht auch eine auf den Patienten, den Betroffenen übertragene Bedeutung. Da haben die initialen Erfahrungen mit dieser Substanz durchaus Hoffnungen geweckt. Da ist auch noch einmal wichtig: Egal welche Evidenz wir für Substanzen in kontrollierten Studien schaffen, wenn

wir – Cenobamat ist da nicht anders als Brivaracetam und Perampanel – sie in unkontrollierten klinischen Settings anwenden, dann ändern sich unter Umständen Blickwinkel, Schwerpunkte, da werden sich unter Umständen andere Erfahrungen herauskristallisieren. Das Härtefallprogramm hat einen ersten Blick darauf werfen können. Ja, das war sehr gut. Die Epileptologen, die mit dieser Substanz Erfahrungen sammeln konnten, haben gute bis sehr gute Erfahrungen gemacht. Die Hoffnung auf einen Zusatznutzen in der Praxis liegt jenseits der methodischen Differenzen, die ich hier gar nicht bewerten will. Es hat die Hoffnung und die Erwartungshaltung bei dieser Substanz durchaus geschürt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Dr. Mayer.

**Herr. Dr. Mayer (Sächsisches Epilepsiezentrum):** Ich möchte das unterstützen, was Herr Hamer sagt, aber auch noch einen anderen Punkt adressieren. Wir haben nach der ersten Studie die langsamere Aufdosierungsphase wegen der Gefahr sogenannter DRESS-Symptomatik, also allergischen Symptomen, übernehmen müssen. Wir haben dann aber festgestellt, dass in dieser langsameren Dosierung auch eine gute Chance besteht, weil diese Substanz keineswegs nur gut wirkt, wenn sie ordentlich hochdosiert wird, sondern oft schon sehr früh, bei 50 mg, Effekte eintreten und bei 100 mg in unserem Härtefallprogramm etliche Leute anfallsfrei waren. Tatsächlich ist das eine ganz neue Erfahrung und nicht unbedingt so, dass man sagen muss, dass die Titrationsphase völlig frei aus der Bewertung von Anfallsfreiheit zu sehen ist. Das bekommt man erst im klinischen Umgang mit einer solchen Substanz hin. Wir haben das natürlich gemacht, um die Nebenwirkungen zu vermeiden, aber wir haben dadurch tatsächlich auch ein Gefühl für die Substanz bekommen, die schon früh anfängt, hocheffektiv zu wirken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Mayer. – Herr Professor Dr. Lempert, haben Sie eine allgemeine Bemerkung oder haben Sie eine Frage? Weil ich jetzt entscheiden muss, ob Frau Wenzel-Seifert mit der nächsten Frage kommt oder Sie noch mit einer allgemeinen Bemerkung.

**Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ):** Ich wollte es ganz kurz kommentieren. Natürlich sammeln wir Kliniker Eindrücke, wie es unseren Patienten geht. Das ist sicher ein Ausgangspunkt, um weitere Fragen zu stellen. Aber wir können doch damit nicht zufrieden sein. Das sind alles unkontrollierte Fallserien. Auch was sich vor meinen Augen täglich mit meinen Patienten abspielt, ich glaube doch nicht dem, was ich sehe, solange ich keine Kontrollen habe. Ich glaube, wir sind immer noch in diesem alten Denken verhaftet: Ich bin der Experte, ich kenne die Krankheit, ich sehe, wie es den Leuten geht, also weiß ich, wie meine Therapie wirkt. – Das ist aber nicht evidenzbasierte Medizin. Das kann höchstens ein Ausgangspunkt sein, um zu sagen: Okay, wenn wir hier eine vielversprechende Substanz haben, dann muss sie auch eine hohe Latte überspringen. – Diese hohe Latte ist die zweckmäßige Vergleichstherapie, die der G-BA festgesetzt hat, nämlich ein direkter Vergleich mit einer individuell angepassten Therapie, so wie wir es in unserer täglichen Praxis mit diesen schwer zu therapierenden Epilepsiepatienten machen. Dann sollten wir doch auch als Kliniker die Firma stimulieren und sagen: Wir sind noch nicht zufrieden mit den Daten, sondern wir wollen es wirklich im direkten Vergleich sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Lempert. Jetzt haben Sie die sicherlich auch beabsichtigte Provokation gegenüber Herrn Professor Hamer und Herrn Professor Strzelczyk erreicht. Die würde ich jetzt noch zu Wort kommen lassen. – Herr Hamer, bitte.

**Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE, DNG):** Natürlich – da gebe ich Ihnen völlig recht, Herr Lempert – muss eine Substanz evidenzbasiert sein, und sie darf sich auch evidenzbasiert entwickeln. Natürlich sind klinische Eindrücke – da bin ich ganz bei Ihnen – Ausgangspunkt von weiteren Studienideen, weiteren Dingen. Aber eine abschließende Bewertung einer Substanz – das wissen wir beide aus der Klinik – ist sowieso erst nach mehreren Jahren möglich. Wenn wir

über kontrollierte Sicherheitsdaten reden, können wir in kontrollierten Studien keine Sicherheitsdaten haben, wenn die erst nach einem halben oder zwei, drei Jahren – Sie wissen, bei Retigabin erst nach drei bis vier Jahren – aufgetreten sind. Das ist nicht so mein Punkt. Mein Punkt ist: Was machen wir zum jetzigen Stadium mit dieser Substanz, die, soweit wir den Eindruck haben, einen klinischen Mehrwert hat? Das sind für mich zwei Dinge. Ja, sie hat derzeit für mich einen klinischen Mehrwert, ich würde sie gerne in mein Therapieportfolio aufnehmen. Aber ja, auch ich glaube, dass sich diese Substanz wie alle anderen weiterentwickeln muss und weiter Evidenz schaffen muss in einer Langzeittherapie, in Personengruppen, die vielleicht in die Studien jetzt weniger eingeschlossen worden sind. Es ist, glaube ich, beides richtig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Hamer. – Herr Strzelczyk.

**Herr Prof. Dr. Strzelczyk (Uniklinik Frankfurt):** Natürlich haben wir dazugelernt und erheben seit der Einführung von Lacosamid 2008 an den Epilepsiezentren Real-World-Daten und schauen uns einfach die ersten zwölf, sechs Monate an. Was Herr Mayer und ich hier berichten: Wir sehen ein bestimmtes Signal, dass wir eine gute Anfallsfreiheitsrate haben, und würden das Medikament, wie es Herr Hamer gerade sagte, gerne in unserem Portfolio behalten. Wir werden die Daten weiter sammeln. Wir haben vor Kurzem Brivaracetam-5-Jahres-Daten pharmakunabhängig publiziert. Wir werden hier weiter vorangehen und auch Cenobamat gerne langfristig untersuchen. Wir können das als Kliniker nur so sammeln, und wir teilen Ihnen unsere Meinung mit. Ich denke, Herr Mayer und ich sind da relativ positiv überrascht über die Anfallsfreiheitsdaten aus den ersten sechs bis zwölf Monaten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Dann ist jetzt Frau Wenzel-Seifert dran.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich möchte auf eine Bemerkung von Herrn Schneider zurückgehen, der vorhin sagte, dass eine Anpassung des Dosierungsschemas im Laufe der Zulassung öfters vorkäme. Als Pharmakologin habe ich mir auch pharmakokinetische Daten angesehen und mich schon gefragt, ob man nicht einiges hätte vorab sehen können. Beziehen Sie also pharmakokinetische Daten nicht in Ihre Planungen ein? Die Halbwertszeit von Cenobamat ist sehr lang, sodass, bis dieser Wirkstoff einen Steady State erreicht, mindestens um die 10 Tage vergehen. Man muss da ungefähr fünf Halbwertszeiten abwarten. Also hätte man von vornherein ein Dosierungsschema anwenden können, wo man alle zwei Wochen oder 10 Tage mit der Dosis hochgeht. Vorher kann man die Wirksamkeit nämlich gar nicht beurteilen, wenn sie nicht in einem Steady State ist. Warum haben Sie solche Punkte hier nicht berücksichtigt? Eben hat uns auch Professor Mayer erzählt, nach seinen Erfahrungen erreicht man bereits mit niedrigeren Dosierungen eine maximale Wirkung. Darauf weist auch die eine einarmige Studie, die Sie in Ihrer Stellungnahme zeigen, hin: dass Sie bereits mit 25 bis 50 mg die volle Wirksamkeit haben. Wenn Sie aber so forciert hochdosieren, dann springen Sie über diese Dosierung hinweg. Noch einmal: Warum sind diese Daten nicht von vornherein einbezogen worden? Dass man mit der Startdosis aufgrund der Toxizität heruntergeht, das verstehe ich. Aber warum die Pharmakokinetik hier keine Rolle gespielt hat, das finde ich schwer verständlich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer möchte vom pU antworten? – Ich sehe keinen. – Herr Schneider.

**Herr Dr. Schneider (Angelini):** Ich glaube, Herr Dr. Noack-Rink wollte noch etwas dazu sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ist mir egal. Irgendeiner sollte etwas sagen.

**Herr Dr. Noack-Rink (Angelini):** Ich kann dazu eigentlich nur sagen, ich gebe Ihnen recht. Aber die erste klinische Studie, die Zulassungsstudie, ist von dem Lizenzgeber SK-Pharma durchgeführt worden, zu einem Zeitpunkt, wo wir noch keinerlei Einfluss darauf hatten. Wir mussten quasi die Daten nehmen, wie sie waren. Deswegen: Sie haben vom pharmakologischen Standpunkt aus absolut recht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert, Nachfrage, oder nehmen wir es zur Kenntnis?

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Nein, keine weitere Nachfrage. Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich würde gerne die Punkte zur Evidenzgenerierung mit einer Frage an den Hersteller verbinden. Wir haben eben gehört, es gibt aus vereinzelt Fallserien gute Erfahrung, so ist es beschrieben. Was auch aus Fallserien für dieses Verfahren natürlich notwendig ist, ist, Vergleiche zu machen, und zwar Vergleiche, wo man auch schaut, ob ähnliche Bedingungen sind. Dies wäre ein Punkt.

Das Entscheidende für mich ist aber Folgendes. Wir haben in einer Gruppe – Herr Hamer, Sie haben das mit initiiert – darüber gesprochen, welches Defizit an klinischen Studien wir im Bereich der Zusatztherapie der Epilepsie haben, auch bedingt durch die Vorgaben der Zulassungsbehörden, die ganz offensichtlich immer noch das Entscheidende sind, und weniger das, was man für die Nutzenbewertung oder vielleicht auch für Therapieentscheidungen braucht. Das hat in einem Positionspapier gemündet, das veröffentlicht wurde, wo auch skizziert ist, wie man in der vorliegenden Situation einer Zusatztherapie und einer fortgeschrittenen Situation mehrerer nicht erfolgreicher Therapien und auch einer Situation einer individualisierten Therapie eine sinnvolle, pragmatische, randomisierte Studie planen kann. Dafür haben wir extra zusammengesessen, damit man in der Zukunft andere Studien hat. Meine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer ist: a) Kennen Sie dieses Positionspapier? b) Planen Sie, eine solche Studie aufzusetzen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer macht das für den pU? – Herr Noack-Rink.

**Herr Dr. Noack-Rink (Angelini):** Herr Kaiser, wir kennen das Positionspapier. Im Moment ist nicht geplant, eine solche Studie aufzusetzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Hamer.

**Herr Prof. Dr. Hamer (DGfE, DGN):** Ja, ganz genau. Ich bin weiterhin sehr froh, dass wir diese Gesprächsrunde gemacht haben. Ich bin auch weiterhin froh, dass wir weiter zu Ideen gekommen sind, gar keine Frage. Ich glaube aber trotzdem – so sehe ich dieses Positionspapier –, dass wir nicht zu *einer* Idee gekommen sind. Es gibt einige Möglichkeiten, wie wir überlegt haben, wie Studien in der Zukunft aussehen können. Einer der Gründe war, dass wir auch gesagt haben: Harmonisierung des Ganzen, international, national, und da Nutzen und Zusatznutzen zusammenführen. Ich weiß noch, es gab einen Teilnehmer, der ganz stark die Open-Label-Studien befürwortete, wo man die Substanz kennt, aber randomisiert zugeteilt bekommt. Es gab mehrere Aspekte. Ich finde dieses Paper weiterhin wichtig. Aber ich wollte nur den Punkt machen: Es hat nicht *eine* Lösung gehabt, es hat nicht gesagt: Das musst du jetzt machen, und sonst bist du blöd. – Vielmehr war es ein Portfolio von Ideen, die wichtig sind und zu denen wir weiter stehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Hamer. – Ich schaue, ob es weitere Fragen gibt? – Keine. Dann würde ich dem pU die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die relevanten Punkte darzustellen. Wer macht das? – Herr Kindling.

**Herr Kindling (Angelini):** Ich schaue noch einmal in die Runde, aber ich sehe auch von unserer Seite keine weiteren Meldungen dazu.

Vielen herzlichen Dank für Ihre Fragen und für die offene und richtige Diskussion, die wir an dieser Stelle auch brauchen. Mein Dank gilt auch den klärenden Beiträgen von Herrn Professor Hamer, Herrn Dr. Mayer und Herrn Professor Strzelczyk, die aus meiner Sicht sehr zu dem Verständnis für diese spezielle Therapiesituation der Patientengruppe beigetragen haben. Ich denke, es wurde heute sehr deutlich, welche große Bedeutung Cenobamat für Patienten mit therapieresistenter fokaler Epilepsie hat. Wir hatten es schon eingangs

erwähnt, Patienten in der Patientengruppe sind im Alltag hochgradig durch ihre Erkrankung belastet und haben mit den bestehenden Therapieoptionen kaum Aussicht auf Verbesserung ihrer Situation.

Durch seine aus unserer Sicht überlegene Anfallskontrolle ermöglicht Cenobamat den Patienten wieder ein geregeltes und von ihrer Erkrankung kaum belasteten Alltag und dahin zurückzukehren, und das in einem Ausmaß, wie wir es bei den bisherigen Antiepileptika nicht gesehen haben. Dieser Vorteil wird für uns insbesondere auch in dem von uns vorgelegten indirekten Vergleich deutlich, in dem Cenobamat auch in der Hauptanalyse und in allen durchgeführten Sensitivitätsanalysen bei der Anfallskontrolle einen konsistenten Vorteil gegenüber den Wirkstoffen der zVT hat. Hervorheben möchte ich aber insbesondere, dass Cenobamat die Bedingungen für ein Härtefallprogramm seitens des BfArM erfüllt hat und hier der Nutzen gegenüber anderen Antiepileptika deutlich aufgezeigt wurde.

Kurz gesagt: Cenobamat hat für Patienten mit therapieresistenter fokaler Epilepsie einen sehr hohen therapeutischen Stellenwert, und die mit Cenobamat in der Anfallskontrolle gezeigten Vorteile sind nach unserer Auffassung als beträchtlicher Zusatznutzen einzustufen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Vielen herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit und die Zusammenfassung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers. Herzlichen Dank an die klinischen Experten, auch an die Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers, dass Sie uns für die Antworten zur Verfügung gestanden haben. Wir werden das natürlich zu diskutieren und zu werten haben.

Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 14:10 Uhr



## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

# **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

## **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2020-B-055 Cenobamat**

Stand: Mai 2020

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Cenobamat

#### [Zusatzbehandlung fokaler Anfälle bei Erwachsenen mit Epilepsie]

##### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

*Siehe unter Tabelle II. – Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet.*

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

- Beschluss zu Retigabin vom 03.07.2014
- Beschluss zu Perampanel vom 06.11.2014 und 17.05.2018
- Beschluss zu Brivaracetam vom 04.08.2016
- Beschluss zu Brivaracetam vom 17.01.2019
- Beschluss zu Vigabatrin vom 19.12.2019

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

*Siehe systematische Literaturrecherche*

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| Wirkstoff<br>ATC-Code<br>Handelsname  | Anwendungsgebiet<br>(Text aus Fachinformation)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel:          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Cenobamat<br>N03AX25<br>Ontozry       | 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 anti-epileptischen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind                                                                                                                   |
| Perampanel<br>N03AX22<br>Fycompa®     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fycompa ist angezeigt als <b>Zusatztherapie</b> fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren</li> <li>- Fycompa wird angewendet als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie</li> </ul> |
| Brivaracetam<br>N03AX23<br>Briviact   | Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie.                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Oxcarbazepin<br>N03AF02               | Zur Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundär generalisierten tonisch- klonischen Anfällen.<br>Zur Monotherapie oder <b>Kombinationstherapie</b> von Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren.                                                                                                                                                                                                  |
| Eslicarbazepin<br>N03AF04<br>Zebinix® | Begleittherapie bei Erwachsenen mit partiellen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung angewendet.                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Valproinsäure<br>N03AG01              | Behandlung von <ul style="list-style-type: none"> <li>- generalisierten Anfällen in Form von Absencen, myoklonischen Anfällen und tonisch-klonischen Anfällen</li> <li>- partiellen (fokalen) Anfällen und sekundär-generalisierten Anfällen</li> </ul> sowie zur Kombinationsbehandlung, wenn diese Anfallsformen auf die übliche antiepileptische Behandlung nicht ansprechen.                        |
| Vigabatrin<br>N03AG04<br>Sabitril®    | In <b>Kombination</b> mit anderen Antiepileptika zur Behandlung von Patienten mit pharmakoresistenten fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, bei denen alle anderen adäquaten Arzneimittelkombinationen nicht ausreichend wirksam waren oder nicht vertragen wurden.                                                                                                                 |

|                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tiagabin <sup>1</sup><br>N03AG06<br>Gabitril® | <b>Zusatzbehandlung</b> bei Patienten mit partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, die mit anderen Antiepileptika nicht ausreichend behandelbar sind. Dieses Arzneimittel darf nur bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren angewendet werden.                                            |
| Lamotrigin<br>N03AX09                         | Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren:<br><b>Zusatz-</b> oder Monotherapie partieller und generalisierter Anfälle einschließlich tonisch-klonischer Anfälle<br>Kinder und Jugendliche von 2 bis 12 Jahren:<br>Zusatztherapie bei partiellen und generalisierten Anfällen einschließlich tonisch-klonischer Anfälle |
| Topiramat<br>N03AX11                          | <b>Zusatztherapie</b> bei Kindern ab 2 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung oder primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen                                                                                                                    |
| Gabapentin<br>N03AX12                         | <b>Zusatztherapie</b> bei Erwachsenen und Kindern von 6 Jahren und älter mit partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung                                                                                                                                                                              |
| Levetiracetam<br>N03AX14<br>Keppra®           | <b>Zusatzbehandlung</b><br>- partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat mit Epilepsie.<br>- primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Idiopathischer Generalisierter Epilepsie         |
| Zonisamid<br>N03AX15<br>Zonegran®             | <b>Zusatztherapie</b> für die Behandlung erwachsener Patienten mit partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung. Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Zonegran® bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht nachgewiesen.                                                                  |
| Pregabalin<br>N03AX16<br>Lyrica®              | Lyrica wird angewendet zur <b>Zusatztherapie</b> von partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung im Erwachsenenalter..                                                                                                                                                                                |
| Lacosamid<br>N03AX18<br>Vimpat®               | <b>Zusatzbehandlung</b> fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 16 Jahren.                                                                                                                                                                                                 |
| Clobazam<br>N05BA09<br>Frisium®               | <b>Zusatztherapie</b> bei Patienten mit epileptischen Anfällen, die mit einer Standardbehandlung – bestehend aus einem oder mehreren Antiepileptika – nicht anfallsfrei waren.                                                                                                                                       |
| Clonazepam<br>N03AE01<br>Clonazepam-          | - Zur Behandlung von Epilepsien - besonders fokalen Anfällen - des Erwachsenen.<br>- Zur Behandlung der Mehrheit der klinischen Formen der Epilepsie des Säuglings und des Kindes, insbesondere typischen und atypischen Petit-mal-Epilepsien, primär oder sekundär generalisierten tonisch-klonischen Krisen.       |

<sup>1</sup> Derzeit in Deutschland nicht in Verkehr (Stand: März 2020)

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| neuraxpharm®                      |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Primidon<br>N03AA03<br>Liskantin® | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Epileptische Anfälle, besonders Grand-mal-Anfälle, fokale Anfälle (Jackson-Anfälle, Adversivkrämpfe, psychomotorische Anfälle u.a.), myoklonische Anfälle des Jugendalters (Impulsiv-Petit-mal)</li> <li>- [...]</li> </ul> |

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2020-B-055 (Cenobamat)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 2. April 2020

## **Inhaltsverzeichnis**

|                                                         |    |
|---------------------------------------------------------|----|
| Abkürzungsverzeichnis .....                             | 3  |
| 1 Indikation .....                                      | 5  |
| 2 Systematische Recherche.....                          | 5  |
| 3 Ergebnisse.....                                       | 6  |
| 3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte .....                | 6  |
| 3.2 Cochrane Reviews .....                              | 9  |
| 3.3 Systematische Reviews.....                          | 26 |
| 3.4 Leitlinien.....                                     | 40 |
| 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie ..... | 46 |
| Referenzen .....                                        | 48 |



## Abkürzungsverzeichnis

|        |                                                                             |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------|
| AE     | adverse event                                                               |
| AED    | antiepileptic drug                                                          |
| AES    | American Epilepsy Society                                                   |
| ANN    | American Academy of Neurology                                               |
| AWMF   | Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften |
| CLB    | clobazam                                                                    |
| ECRI   | ECRI Guidelines Trust                                                       |
| ESL    | eslicarbazepine                                                             |
| EZG    | ezogabine                                                                   |
| FBM    | felbamate                                                                   |
| FDA    | Food and Drug Administration                                                |
| G-BA   | Gemeinsamer Bundesausschuss                                                 |
| GBP    | gabapentin                                                                  |
| GE     | generalized epilepsy                                                        |
| GIN    | Guidelines International Network                                            |
| GoR    | Grade of Recommendations                                                    |
| GTC    | generalized tonic-clonic                                                    |
| HR     | Hazard Ratio                                                                |
| IQWiG  | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen            |
| JME    | juvenile myoclonic epilepsy                                                 |
| KI     | Konfidenzintervall                                                          |
| LCM    | lacosamide                                                                  |
| LEV    | levetiracetam                                                               |
| LEV-XR | extended-release levetiracetam                                              |
| LoE    | Level of Evidence                                                           |
| LTG    | lamotrigine                                                                 |
| LTG-XR | extended-release lamotrigine                                                |
| NICE   | National Institute for Health and Care Excellence                           |

|        |                                             |
|--------|---------------------------------------------|
| OR     | Odds Ratio                                  |
| OXC    | oxcarbazepine                               |
| OXC-XR | extended-release oxcarbazepine              |
| PER    | perampanel                                  |
| PGB    | pregabalin                                  |
| PGBCR  | controlled-release pregabalin               |
| PGB-IR | immediate-release pregabalin                |
| RFN    | rufinamide                                  |
| RR     | Relatives Risiko                            |
| SIGN   | Scottish Intercollegiate Guidelines Network |
| TGB    | tiagabine                                   |
| TPM    | topiramate                                  |
| TPM-XR | extended-release topiramate                 |
| TR     | treatment-resistant                         |
| TRAPE  | treatment-resistant adult focal epilepsy    |
| TRIP   | Turn Research into Practice Database        |
| VGB    | vigabatrin                                  |
| WHO    | World Health Organization                   |
| ZNS    | zonisamide                                  |

## **1 Indikation**

zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit Epilepsie, die trotz vorangegangener Therapie mit mindestens zwei zuvor verschriebenen Antiepileptika nicht ausreichend kontrolliert sind.

## **2 Systematische Recherche**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Epilepsie durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 13.03.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 933 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 21 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte**

---

#### **G-BA, 2014 [12].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 6. November 2014 – Perampanel.

##### **Anwendungsgebiet**

Perampanel (Fycompa®) ist angezeigt als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.

##### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren ist eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie,

soweit medizinisch indiziert und falls noch keine

Pharmakoresistenz/Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe:

Eslicarbazepin<sup>1</sup> oder Gabapentin oder Lacosamid<sup>2</sup> oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin<sup>1</sup> oder Topiramat oder Valproinsäure oder Zonisamid.

Die Therapie soll nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis – und Vortherapie(en) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen erfolgen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.

##### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens**

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer individuellen antiepileptischen Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz/Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der oben benannten Wirkstoffe:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

#### **G-BA, 2014 [10].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 3. Juli 2014 – Retigabin.

##### **Anwendungsgebiet**

Retigabin (Trobalt®) ist angezeigt als Zusatztherapie für pharmakoresistente fokale älter, denen andere geeignete Arzneimittelkombinationen Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren oder unzureichend wirkten oder nicht vertragen wurden.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz/Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe: Tiagabin<sup>2</sup>, Valproinsäure\* oder Vigabatrin, ansonsten: Therapie nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.

*\*Anmerkung: Valproinsäure ist üblicherweise Bestandteil der Vortherapie, die Angemessenheit des Einsatzes als Zusatztherapie ist in Hinblick auf diese zu beurteilen (z. B. Nebenwirkungen von Valproinsäure).*

### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens**

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer individuellen antiepileptischen Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz/Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe: Tiagabin, Valproinsäure oder Vigabatrin, ansonsten: Therapie nach Wahl des Arztes:

Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

---

### **G-BA, 2016 [11].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. August 2016 – Brivaracetam.

### **Anwendungsgebiet**

Briviact wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit Epilepsie.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz / Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe:

Eslicarbazepin oder Gabapentin oder Lacosamid oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin oder Topiramat oder Valproinsäure oder Zonisamid.

Die Therapie soll nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit von der Basis- und (den) Vortherapie(en) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen erfolgen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.

### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

## **G-BA, 2019 [13].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. Januar 2019 - Brivaracetam (neues Anwendungsgebiet: Epilepsie, Patienten ab 4 Jahren).

### **Anwendungsgebiet**

Briviact® wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie.

Das neu zu bewertende Anwendungsgebiet umfasst die Patientenpopulation der Kinder und Jugendlichen von 4 bis <16 Jahren.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Kinder und Jugendliche im Alter von 4 bis <16 Jahren mit fokalen epileptischen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung in der Zusatztherapie:

Eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe:

Eslicarbazepin<sup>1</sup>, Gabapentin<sup>2</sup>, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin<sup>2</sup>, Perampanel<sup>3</sup>, Topiramat, Valproinsäure<sup>4</sup>, Zonisamid<sup>2</sup>

Die Therapie soll nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vorthherapie(en) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen erfolgen.

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

-----  
1 Zulassung für Kinder über 6 Jahre

2 Zulassung für Kinder ab 6 Jahren

3 Zulassung für Jugendliche ab 12 Jahren

4 Valproinsäure kommt für die Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis <16 Jahren aufgrund von potentiell auftretenden Leberschäden und der Teratogenität nicht regelhaft in Frage. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen.

### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

## 3.2 Cochrane Reviews

---

**Bresnahan R. et al., 2019 [1].**

Topiramate add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy.

### **Fragestellung**

To evaluate the efficacy and tolerability of topiramate when used as an add-on treatment for people with drug-resistant focal epilepsy.

### **Methodik**

#### Population:

- People of any age with drug-resistant focal epilepsy (i.e. experiencing simple focal, complex focal or secondarily generalised tonic-clonic seizures).

#### Intervention:

- The active treatment group received treatment with topiramate in addition to conventional antiepileptic drug treatment.

#### Komparator:

- The control group received a matched placebo or an alternative dose of topiramate in addition to conventional antiepileptic drug treatment.

#### Endpunkte:

- 50% or greater reduction in seizure frequency, seizure freedom, Treatment withdrawal, Adverse effects

#### Recherche/Suchzeitraum:

- For the latest update of this review we searched the following databases on 2 July 2018: Cochrane Register of Studies (CRS Web), which includes the Cochrane Epilepsy Group Specialized Register and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL); MEDLINE (Ovid, 1946- ); ClinicalTrials.gov and the WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

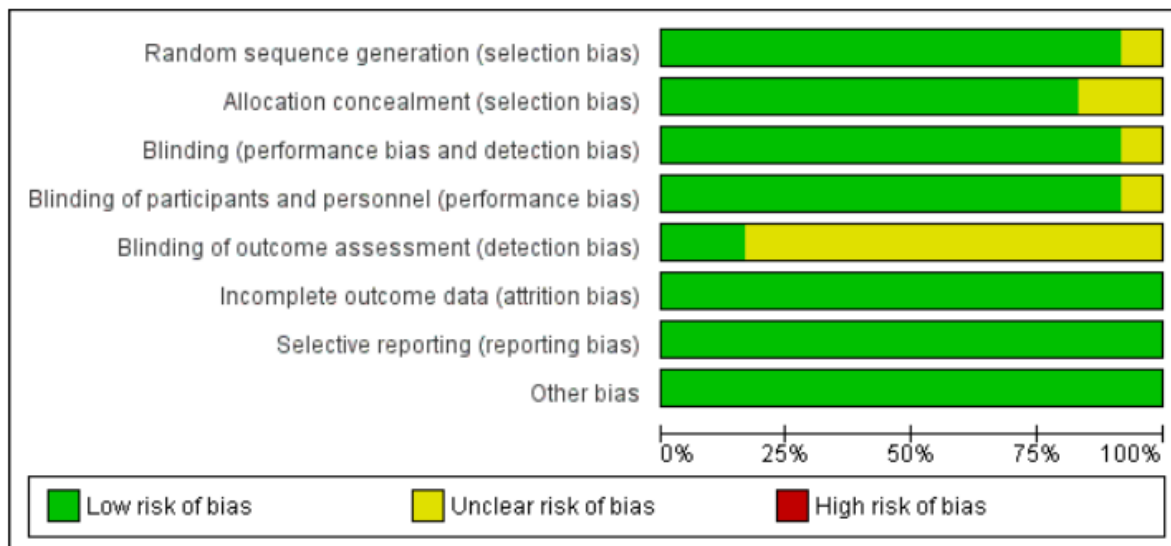
- The 12 RCTs identified by the screening process recruited a total of 1650 participants

#### Charakteristika der Population:

- Baseline phases ranged from four to 12 weeks and double-blind phases ranged from 11 to 19 weeks.

#### Qualität der Studien:

- We rated all studies included in the review as having either low or unclear risk of bias. Overall, we assessed the evidence as moderate to high certainty due to the evidence of publication bias, statistical heterogeneity and imprecision, which was partially compensated for by large effect sizes.



#### Studienergebnisse:

- The RR for a 50% or greater reduction in seizure frequency with add-on topiramate compared to placebo was 2.71 (95% CI 2.05 to 3.59; 12 studies; high-certainty evidence).
- The proportion of participants achieving seizure freedom was also significantly increased with add-on topiramate compared to placebo (RR 3.67, 95% CI 1.79 to 7.54; 8 studies; moderate-certainty evidence).
- Treatment withdrawal was significantly higher for add-on topiramate compared to placebo (RR 2.37, 95% CI 1.66 to 3.37; 12 studies; high-certainty evidence).
- The RRs for the following adverse effects indicate that they are significantly more prevalent with topiramate, compared to placebo: ataxia 2.29 (99% CI 1.10 to 4.77; 4 studies); concentration difficulties 7.81 (99% CI 2.08 to 29.29; 6 studies; moderate-certainty evidence); dizziness 1.52 (99% CI 1.07 to 2.16; 8 studies); fatigue 2.08 (99% CI 1.37 to 3.15; 10 studies); paraesthesia 3.65 (99% CI 1.58 to 8.39; 7 studies; moderate-certainty evidence); somnolence 2.44 (99% CI 1.61 to 3.68; 9 studies); 'thinking abnormally' 5.70 (99% CI 2.26 to 14.38; 4 studies; high-certainty evidence); and weight loss 3.99 (99% CI 1.82 to 8.72; 9 studies; low-certainty evidence).

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Topiramate has efficacy as an add-on treatment for drug-resistant focal epilepsy as it is almost three times more effective compared to a placebo in reducing seizures. The trials reviewed were of relatively short duration and provided no evidence for the long-term efficacy of topiramate. Short-term use of add-on topiramate was shown to be associated with several adverse events. The results of this review should only be applied to adult populations as only one study included children. Future research should consider further examining the effect of dose.



#### *Kommentare zum Review*

- Ausschließlich Placebo kontrollierte Studien

---

### **Panebianco M. et al., 2019 [19].**

Pregabalin add-on for drug-resistant focal epilepsy.

#### **Fragestellung**

To assess the efficacy and tolerability of pregabalin when used as an add-on treatment for drug-resistant focal epilepsy.

#### **Methodik**

##### Population:

- People of any age with drug-resistant focal epilepsy (i.e. experiencing simple focal, complex focal, or secondary generalised tonic-clonic seizures)

##### Intervention:

- The active-treatment group received pregabalin in addition to an existing AED regimen taken at time of randomisation.

##### Komparator:

- The control group received a matched placebo or an active comparator control in addition to an existing AED regimen taken at time of randomisation.

##### Endpunkte:

- 50% or greater reduction in seizure frequency, seizure freedom, Treatment withdrawal, Adverse effects

##### Recherche/Suchzeitraum:

- For the latest update we searched the Cochrane Register of Studies (CRS Web), which includes the Cochrane Epilepsy Group Specialized Register and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), on 5 July 2018, MEDLINE (Ovid, 1946 to 5 July 2018), ClinicalTrials.gov (5 July 2018), and the World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP, 5 July 2018), and contacted Pfizer Ltd, manufacturer of pregabalin, to identify published, unpublished, and ongoing trials.

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

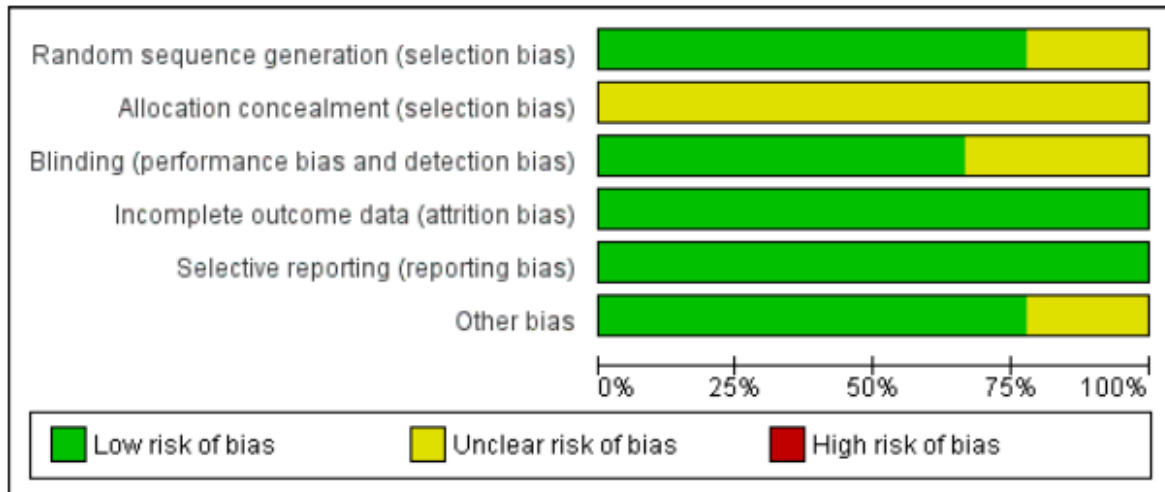
- 9 randomised controlled trials (3327 participants)
- 7 trials compared pregabalin to placebo

##### Charakteristika der Population:

-

#### Qualität der Studien:

- We rated the overall risk of bias in the included studies as low or unclear due to the possibility of publication bias and lack of methodological details provided. We rated the certainty of the evidence as very low to moderate using the GRADE approach.



#### Studienergebnisse:

- For the primary outcome, participants randomised to pregabalin were significantly more likely to attain a 50% or greater reduction in seizure frequency compared to placebo (RR 2.28, 95% CI 1.52 to 3.42, 7 trials, 2193 participants, low-certainty evidence).
- Pregabalin was significantly associated with seizure freedom (RR 3.94, 95% CI 1.50 to 10.37, 4 trials, 1125 participants, moderate-certainty evidence).
- Participants were significantly more likely to withdraw from pregabalin treatment than placebo for any reason (RR 1.35, 95% CI 1.11 to 1.65, 7 trials, 2193 participants, moderate-certainty evidence) and for adverse effects (RR 2.65, 95% CI 1.88 to 3.74, 7 trials, 2193 participants, moderate-certainty evidence).
- Three trials compared pregabalin to three active-control drugs: lamotrigine, levetiracetam, and gabapentin.
  - o Participants allocated to pregabalin were significantly more likely to achieve a 50% or greater reduction in seizure frequency than those allocated to lamotrigine (RR 1.47, 95% CI 1.03 to 2.12, 1 trial, 293 participants) but not those allocated to levetiracetam (RR 0.94, 95% CI 0.80 to 1.11, 1 trial, 509 participants) or gabapentin (RR 0.96, 95% CI 0.82 to 1.12, 1 trial, 484 participants).
  - o no significant differences between pregabalin and lamotrigine (RR 1.39, 95% CI 0.40 to 4.83) for seizure freedom, however, significantly fewer participants achieved seizure freedom with add-on pregabalin compared to levetiracetam (RR 0.50, 95% CI 0.30 to 0.85). No data were reported for this outcome for pregabalin versus gabapentin.
  - o no significant differences between pregabalin and lamotrigine (RR 1.07, 95% CI 0.75 to 1.52), levetiracetam (RR 1.03, 95% CI 0.71 to 1.49), or gabapentin (RR 0.78, 95% CI 0.57 to 1.07) for treatment withdrawal due to any reason or due to adverse effects (pregabalin versus lamotrigine: RR 0.89, 95% CI 0.53 to 1.48; versus levetiracetam: RR 1.29, 95% CI 0.66 to 2.54; versus gabapentin: RR 1.07, 95% CI 0.54 to 2.11).

- o Ataxia, dizziness, somnolence, weight gain, and fatigue were significantly associated with pregabalin.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Pregabalin, when used as an add-on drug for treatment-resistant focal epilepsy, is significantly more effective than placebo at producing a 50% or greater seizure reduction and seizure freedom. Results demonstrated efficacy for doses from 150 mg/day to 600 mg/day, with increasing effectiveness at 600 mg doses, however issues with tolerability were noted at higher doses. The trials included in this review were of short duration, and longer-term trials are needed to inform clinical decision making.

### *Kommentare zum Review*

- All studies were industry-sponsored
- 7 trials compared pregabalin to placebo

---

### **Bresnahan R. et al., 2019 [2].**

Tiagabine add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy.

### **Fragestellung**

To evaluate the efficacy and tolerability of tiagabine when used as an add-on treatment for people with drug-resistant focal seizures.

### **Methodik**

#### Population:

- People of any age with drug-resistant localisation-related (focalonset) seizures (i.e. experiencing simple focal, complex focal, or secondary generalised tonic-clonic seizures)

#### Intervention:

- treatment with tiagabine, in addition to conventional AED treatment;

#### Komparator:

- matched placebo or a different add-on AED, in addition to conventional AED treatment

#### Endpunkte:

- 50% or greater reduction in seizure frequency, Treatment withdrawal, Adverse effects, Cognitive effects, QoL

#### Recherche/Suchzeitraum:

- This is an updated Cochrane review, last published in 2014. For the latest update, we searched the following databases on 22 January 2019: Cochrane Register of Studies (CRS Web), which includes the Cochrane Epilepsy Group's Specialized Register and the Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE (Ovid, 1946 to January 21, 2019), ClinicalTrials.gov, and the WHO International Clinical Trials Registry Platform. We imposed no language restrictions. We also contacted the manufacturers of tiagabine and experts in the field to identify any ongoing or unpublished studies.

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

#### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- No further studies were added since the previous update in 2014. The review included six trials (four parallel-group and two cross-over group trials) consisting of 948 participants.
- For the main comparison, tiagabine versus placebo, all participants were aged between 12 and 77 years and the study treatment periods ranged from 12 to 22 weeks.

#### Qualität der Studien:

- We judged two of the six included studies to have low risk of bias, three studies to have an unclear risk of bias, and one study to have a high risk of bias. Methods for randomisation sequence generation were the least reported trial design factor and generated the most concerns regarding risk of bias. We rated the overall certainty of the evidence as largely moderate to high using the GRADE approach. We rated the evidence for two of the adverse effect outcomes, nausea and tremor, as low certainty.



#### Studienergebnisse:

- The overall risk ratio (RR) with 95% confidence intervals (CIs) for a 50% or greater reduction in seizure frequency (tiagabine versus placebo) was 3.16 (95% CI 1.97 to 5.07; 3 trials; 769 participants; highcertainty evidence).
- The RR for treatment withdrawal (tiagabine versus placebo) was 1.81 (95% CI 1.25 to 2.62; 3 trials, 769 participants; moderate-certainty evidence).
- Dizziness and tremor were significantly associated with tiagabine therapy.
- For cognitive and quality-of-life outcomes, the limited available data suggested no significant effects on cognition, mood, or adjustment.
- One trial comparing tiagabine with an active drug control group (tiagabine versus topiramate) found no significant differences between the two add-on drugs for a 50% or greater reduction in seizure frequency (RR 0.54, 95% CI 0.19 to 1.58; 1 trial; 41 participants) or for treatment withdrawal (RR 1.43, 95% CI 0.74 to 2.74; one trial; 41 participants).

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Tiagabine reduced seizure frequency but was associated with some adverse effects when used as an add-on treatment in people with drug-resistant focal epilepsy. The findings of the current review are mainly applicable to adults and adolescents, and may not necessarily be applicable to children as none of the trials included participants aged under 12 years. We found no significant differences between tiagabine and topiramate as add-on drugs; however, evidence was provided by a single trial and was therefore limited.

---

### **Bresnahan R. et al., 2019 [4].**

Brivaracetam add-on therapy for drug-resistant epilepsy.

#### **Fragestellung**

To evaluate the efficacy and tolerability of brivaracetam when used as add-on treatment for people with drug-resistant epilepsy.

#### **Methodik**

##### Population:

- People of any age with drug-resistant focal-onset seizures (simple focal, complex focal, or secondary generalised tonic-clonic seizures) or generalised-onset seizures.

##### Intervention:

- brivaracetam in addition to an existing antiepileptic drug regimen taken at the time of randomisation.

##### Komparator:

- a matched placebo or active comparator in addition to an existing antiepileptic drug regimen taken at the time of randomisation

##### Endpunkte:

- 50% or greater reduction in seizure frequency (responder rate), Seizure freedom, Treatment withdrawal, Adverse events

##### Recherche/Suchzeitraum:

- We searched the following databases on 9 October 2018: the Cochrane Register of Studies (CRS Web), which includes the Cochrane Epilepsy Group Specialized Register and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL); Medline (Ovid) 1946 to 8 October 2018; ClinicalTrials.gov; and the World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Originally we also searched SCOPUS as a substitute for Embase, but this is no longer necessary, because randomised and quasi-randomised controlled trials in Embase are now included in CENTRAL.

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

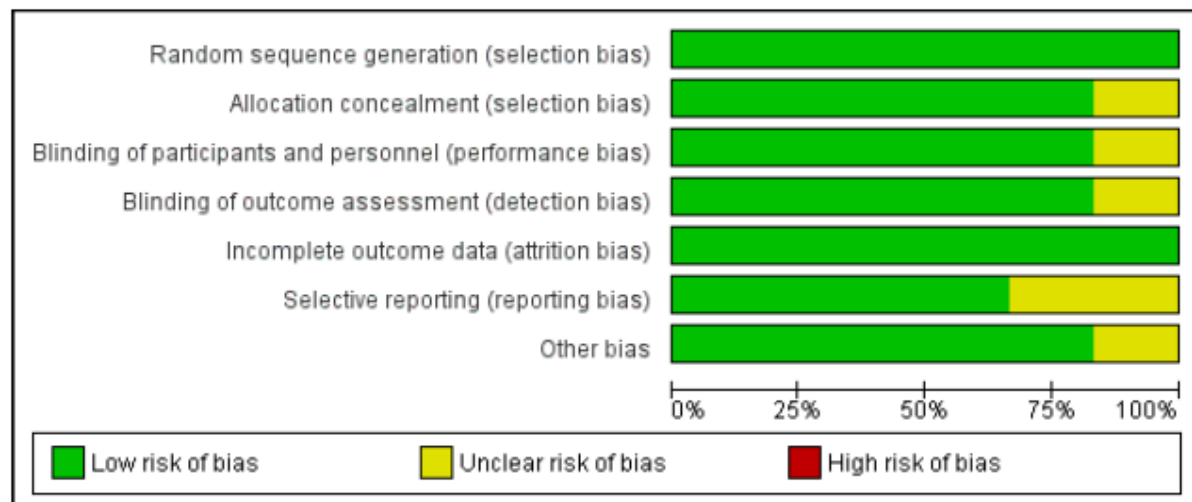
- six trials representing 2411 participants

### Charakteristika der Population:

- Only one study included participants with both focal and generalised onset seizures; the other five trials included participants with focal onset seizures only
- All six studies included adult participants between 16 and 80 years old, and treatment periods ranged from 7 to 16 weeks

### Qualität der Studien:

- We judged two studies to have low risk of bias and four to have unclear risk of bias. One study failed to provide details on the method used for allocation concealment, and one did not report all outcomes prespecified in the trial protocol. One study did not describe how blinding was maintained, and another noted discrepancies in reporting.



### Studienergebnisse:

- Participants receiving brivaracetam add-on were significantly more likely to experience a 50% or greater reduction in seizure frequency than those receiving placebo (RR 1.81, 95% CI 1.53 to 2.14; 6 studies; moderate-quality evidence).
- Participants receiving brivaracetam were also significantly more likely to attain seizure freedom (RR 5.89, 95% CI 2.30 to 15.13; 6 studies; moderate-quality evidence).
- The incidence of treatment withdrawal for any reason (RR 1.27, 95% CI 0.94 to 1.74; 6 studies; low-quality evidence), as well as the risk of participants experiencing one or more adverse events (RR 1.08, 95% CI 1.00 to 1.17; 5 studies; moderate-quality evidence), was not significantly different following treatment with brivaracetam compared to placebo.
- However, participants receiving brivaracetam did appear to be significantly more likely to withdraw from treatment specifically because of adverse events compared with those receiving placebo (RR 1.54, 95% CI 1.02 to 2.33; 6 studies; low-quality evidence).

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Brivaracetam, when used as add-on therapy for patients with drug-resistant epilepsy, is effective in reducing seizure frequency and can aid patients in achieving seizure freedom. However, add-on brivaracetam is associated with a greater proportion of treatment withdrawals due to adverse events compared with placebo. It is important to note that only one of the eligible studies included participants with generalised epilepsy. None of the studies included participants under the age of 16, and all studies were of short duration. Consequently, these findings are mainly applicable to adult patients with drug-resistant focal epilepsy. Future research should thus focus on investigating the tolerability and efficacy of brivaracetam during longer-term follow-up, and should also assess the efficacy and tolerability of add-on brivaracetam in managing other types of seizures and its use in other age groups.

### *Kommentare zum Review*

- Nur Placebo kontrollierte Studien
- Siehe auch: Lattanzi, S. et al., 2016 [16]

---

### **Bresnahan R. et al., 2019 [3].**

Clobazam add-on therapy for drug-resistant epilepsy.

### **Fragestellung**

To assess the efficacy, effectiveness and tolerability of clobazam as an add-on therapy for drug-resistant generalised-onset and focal-onset seizures, with or without secondary generalisation, in adults and children.

### **Methodik**

#### Population:

- Children (< 16 years) or adults with drug-resistant generalised or focal-onset seizures (including simple focal, complex focal or secondary generalised seizures)

#### Intervention:

- clobazam in addition to their usual antiepileptic drugs (AED) treatment

#### Komparator:

- placebo in addition to their usual AED treatment

#### Endpunkte:

- Fifty per cent or greater reduction in seizure frequency, Seizure freedom, Treatment withdrawal, treatment withdrawal due to adverse events, adverse events, Quality of life

#### Recherche/Suchzeitraum:

- For the latest update, we searched the following databases on 9 October 2018: Cochrane Register of Studies (CRS Web), which includes the Cochrane Epilepsy Group Specialized Register and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Medline (Ovid) 1946 to 8 October, 2018, ClinicalTrials.gov, and the WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). For some previous updates we also searched SCOPUS, DARE,

and BIOSIS Previews, but these are no longer needed. (SCOPUS was searched as a substitute for EMBASE, but randomised and quasi-randomised controlled trials in EMBASE are now included in CENTRAL; DARE ceased operation at the end of March 2015; BIOSIS Previews yielded no relevant items that were not found in the other databases).

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

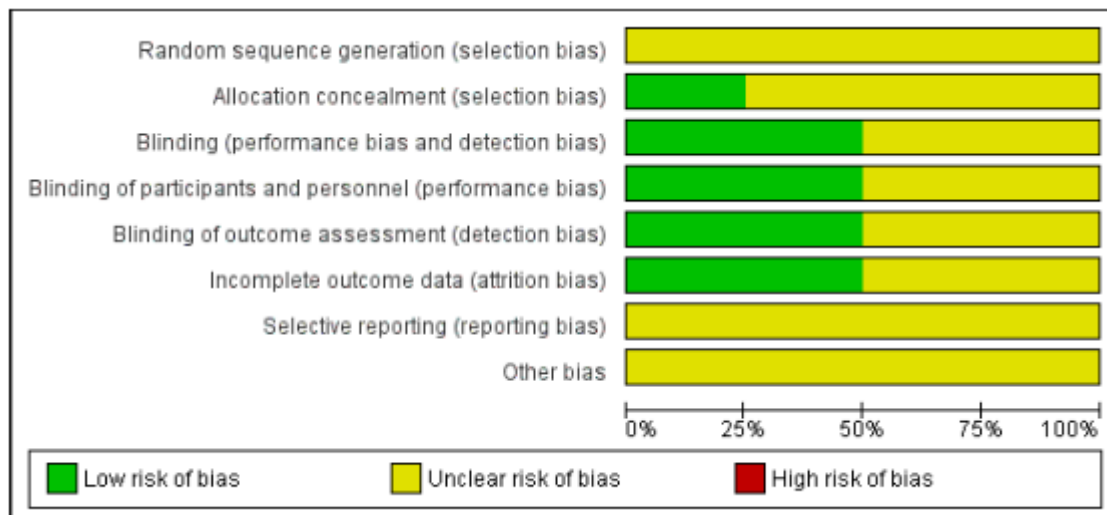
#### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4 studies / 197 people

#### Qualität der Studien:

- All four studies were of short duration. They used different methods, e.g. different lengths of treatment, and were of poor quality



#### Studienergebnisse:

- Two studies reported that more than half of the people given clobazam reached a 50% or greater reduction in the number of their seizures. Three of the studies reported how many people were seizure-free whilst taking clobazam. In total, approximately 15% of people were seizure-free when taking clobazam, compared to 0% when they were given placebo (a fake, inactive drug which should have no effect of epilepsy).
- All four studies reported how many people withdrew from treatment during the studies. Slightly more people withdrew from the studies when receiving clobazam (17 out of 197 people) than when receiving placebo (12 out of 197 people), but the rate of people withdrawing was still low overall.
- Clobazam was associated with side effects, in particular drowsiness.

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

- The results suggest that clobazam reduces seizure frequency for people with drug-resistant focal epilepsy (epilepsy that originates from one area of the brain), but there were not enough data to determine whether clobazam is as effective for generalised epilepsy (epilepsy



involving the whole brain). The very low quality of the evidence provided by the four included studies means that we are very uncertain about whether the findings are accurate and, therefore, they must be taken and applied with caution.

---

**Panebianco M. et al., 2018 [18].**

Gabapentin add-on treatment for drug-resistant focal epilepsy.

**Fragestellung**

To evaluate the efficacy and tolerability of gabapentin when used as an add-on treatment for people with drug-resistant focal epilepsy

**Methodik**

Population:

- People of any age with drug-resistant focal epilepsy (i.e. experiencing simple focal, complex focal or secondary generalised tonic-clonic seizures)

Intervention:

- gabapentin in addition to conventional AED

Komparator:

- matched placebo, different dose of gabapentin or alternative AED in addition to conventional AED

Endpunkte:

- Reduction in seizure frequency of 50% or more, Seizure freedom, Treatment withdrawal, Adverse effects

Recherche/Suchzeitraum:

- For the latest update, we searched the Cochrane Register of Studies (CRS Web, 20 March 2018), which includes the Cochrane Epilepsy Group's Specialized Register and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE (Ovid, 1946 to 20 March 2018), ClinicalTrials.gov (20 March 2018) and the World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP, 20 March 2018)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

**Ergebnisse**

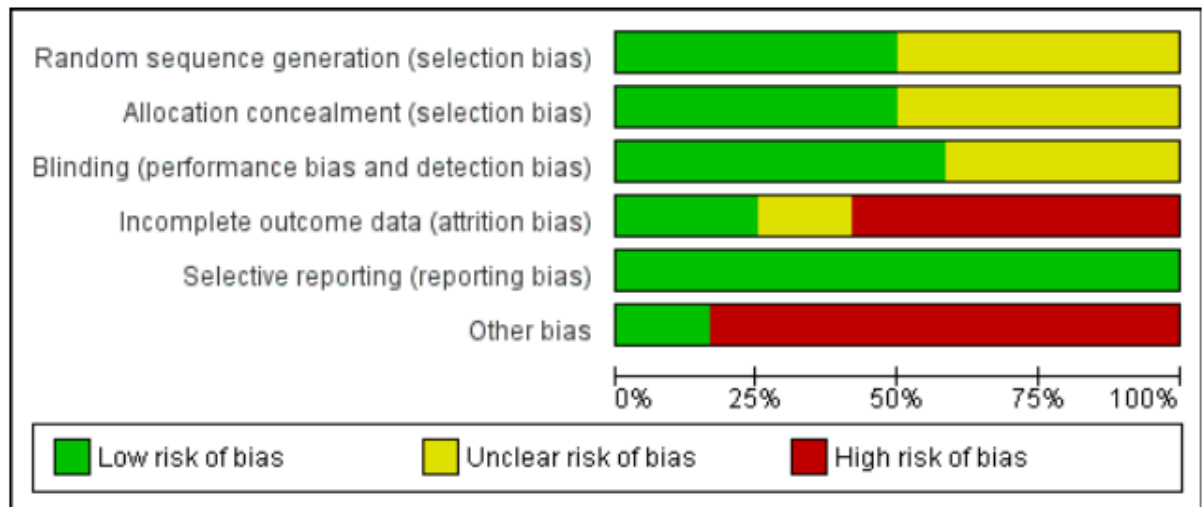
Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 trials representing 2607 randomised participants
- data from six trials in meta-analyses of 1206 randomised participants

Qualität der Studien:

- Overall, the studies were rated at low to unclear risk of bias due to information on each risk of bias domain not being available. We judged the overall quality of evidence (using the

GRADE approach) as low to moderate due to potential attrition bias resulting from missing outcome data and imprecise results with wide confidence intervals.



#### Studienergebnisse:

- Vs. Placebo:
  - o The overall RR for reduction in seizure frequency of 50% or more compared to placebo was 1.89 (95% confidence interval (CI) 1.40 to 2.55; 6 trials, 1206 participants; moderate-quality evidence).
  - o The RR for treatment withdrawal compared to placebo was 1.05 (95% CI 0.74 to 1.49; 6 trials, 1206 participants; moderate-quality evidence).
  - o Adverse effects were significantly associated with gabapentin compared to placebo. RRs were as follows: ataxia 2.01 (99% CI 0.98 to 4.11; 3 studies, 787 participants; low-quality evidence), dizziness 2.43 (99% CI 1.44 to 4.12; 6 studies, 1206 participants; moderate-quality evidence), fatigue 1.95 (99% CI 0.99 to 3.82; 5 studies, 1161 participants; low-quality evidence) and somnolence 1.93 (99% CI 1.22 to 3.06; 6 studies, 1206 participants; moderate-quality evidence). There were no significant differences for the adverse effects of headache (RR 0.79, 99% CI 0.46 to 1.35; 6 studies, 1206 participants; moderate-quality evidence) or nausea (RR 0.95, 99% CI 0.52 to 1.73; 4 trials, 1034 participants; moderate-quality evidence).
- Gabapentin versus vigabatrin: One study compared gabapentin versus vigabatrin (Lindberger 2000).
  - o Reduction in seizure frequency of 50% or more and seizure freedom: The study noted a reduction in seizure frequency of 50% or more and seizure freedom in 27/50 participants (54%) in the gabapentin group and 34/52 participants (56%) in the vigabatrin group (on an ITT basis); the 95% CIs were wide and this was not deemed statistically significant. The proportion of seizure-free participants without adverse effects was 13/50 (26%) in the gabapentin group and 18/52 (35%) participants in the vigabatrin group. This was not statistically significant. The study measured an extra variable of 'improvement rate' (proportion of participants with 50% or greater seizure reduction without adverse effects), which was 24/50 (48%) participants in the gabapentin group and 29/52 (56%) participants in the vigabatrin group. Thirteen out of 50 participants were seizure-free in the gabapentin group compared to 18/52 participants in the vigabatrin group.

- o Treatment withdrawals: There were 14 withdrawals from the study as a result of adverse effects, seven in each group. In the gabapentin group they were status epilepticus, psychiatric problems, epigastric pain, diplopia, vertigo and dizziness (three participants); in the vigabatrin group they were depression, generalised seizure, rash, numbness and dizziness (three participants).
- o Adverse effects: In the gabapentin group, three participants experienced serious adverse effects which were status epilepticus, pyelonephritis and psychiatric problems. In the vigabatrin group, four participants had serious adverse effects, which were agitation, depression, weight gain, mononucleosis and a secondary generalised seizure. Thirtyeight (76%) participants in the gabapentin group and 45 (86.5%) participants in the vigabatrin group experienced adverse effects of any type. The five most common adverse effects were similar in both groups (tiredness, dizziness, respiratory infection, headache and diarrhoea). Specific proportions of individual adverse effects were not provided.
- Gabapentin versus lamotrigine: One trial compared gabapentin versus lamotrigine (Sethi 2002).
  - o Reduction in seizure frequency of 50% or more and seizure freedom: There was a 50% or greater reduction in seizure frequency by 77.7% of participants in the gabapentin group and 92% of participants in the lamotrigine group (ITT analysis). There was complete seizure control in 8/27 (29.6%) participants in the gabapentin group; this was not specified in the lamotrigine group.
  - o Treatment withdrawals: Sethi 2002 did not report any treatment withdrawals.
  - o Adverse effects: Twenty-two out of 27 (81.5%) participants in the gabapentin group and 18/25 (72%) participants in the lamotrigine group reported adverse effects. The most common adverse effects were neurotoxic: dizziness (gabapentin: 22.2%; lamotrigine: 28%), diplopia (gabapentin: 11.11%; lamotrigine: 24%), weakness (gabapentin: 14.8%; lamotrigine: 24%), headache (gabapentin: 25.9%; lamotrigine: 20%), drowsiness (gabapentin: 14.8%; lamotrigine: 12%), tiredness (gabapentin: 14.8%; lamotrigine: 4%), amnesia (gabapentin: 11.11%; lamotrigine: 12%), tingling sensation (gabapentin: 11.11%; lamotrigine: 0%) and anorexia (gabapentin: 11.11%; lamotrigine: 8%).
  - o There were no serious adverse effects in the gabapentin group. In the lamotrigine group, there were two serious adverse effects (Steven Johnson's syndrome and anxiety neurosis (corresponding with an increase in seizure frequency)). There was an increase in the number of seizures in one participant receiving gabapentin 2400 mg/day. In the gabapentin group, there was a change of seizure type from focal seizures to myoclonic jerks or atypical seizures in five participants during treatment. In the lamotrigine group, seizure type changed to atypical absence (two participants) and pseudoseizures (two participants).
  - o Additionally, the benefit of gabapentin was more pronounced in participants with simple focal seizures with secondary generalisation than in participants with simple and complex focal seizures without secondary generalisation, whereas all subtypes of epilepsy responded similarly in the lamotrigine group.
- Gabapentin versus pregabalin: One study compared gabapentin versus pregabalin (French 2016).
  - o Reduction in seizure frequency of 50% or more and seizure freedom: There was a reduction in seizure frequency of 50% or more in 140/240 (58.3%) participants in the gabapentin group and 134/238 (56.3%) participants in the pregabalin groups (on an ITT basis); the 95% CIs were wide and this was not deemed statistically significant. The

proportion of seizure-free participants was 62/182 (34.1%) in the gabapentin group and 58/189 (30.7%) in the pregabalin group; these were not statistically significant. The study measured an extra variable of 'improvement rate' (proportion of participants with 75% or greater seizure reduction) and was 82/240 (34.2%) participants in the gabapentin group and 80/238 (33.6%) participants in the pregabalin group.

- o Treatment withdrawals: There were 123 withdrawals for any reason from the study, and 31 due to adverse effects (16 in the gabapentin group and 15 in the pregabalin group). In the gabapentin group, the adverse effects were status epilepticus, psychiatric problems, epigastric pain, diplopia, vertigo and dizziness (three participants); in the vigabatrin group, they were depression, generalised seizure, rash, numbness and dizziness (three participants).
- o Adverse effects: In the gabapentin group, 129/241 (53.5%) participants reported adverse effects and, in the pregabalin group, 142/241 (58.9%) participants reported adverse effects. Both groups had six (2.5%) participants with serious adverse effects. The five most common adverse effects were similar in both groups (somnolence, dizziness, headache, increased weight and dry mouth).

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Gabapentin has efficacy as an add-on treatment in people with drug-resistant focal epilepsy. However, the trials reviewed were of relatively short duration and provide no evidence for the long-term efficacy of gabapentin beyond a three-month period. The results cannot be extrapolated to monotherapy or to people with other epilepsy types.

---

#### **Chang XC et al., 2017 [8].**

Eslicarbazepine acetate add-on for drug-resistant focal epilepsy.

#### **Fragestellung**

To evaluate the efficacy and tolerability of ESL when used as an add-on treatment for people with drug-resistant focal epilepsy.

#### **Methodik**

##### Population:

- People of any age with drug-resistant focal epilepsy (i.e. experiencing simple focal, complex focal or secondary generalized tonic-clonic seizures).

In this review, we defined drug resistance as continued seizures despite treatment with one or more AEDs.

##### Intervention:

- ESL in addition to an existing AED regimen at the time of randomization

##### Komparator:

- matched placebo in addition to an existing AED regimen at the time of randomization

##### Endpunkte:

- 50% or greater reduction in seizure frequency, Freedom from seizures, Treatment withdrawal, Adverse effects,

#### Recherche/Suchzeitraum:

- The searches for the original review were run in November 2011. Subsequently, we searched the Cochrane Epilepsy Group Specialized Register (6 December 2016), the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL 2016, Issue 11) and MEDLINE (1946 to 6 December 2016). There were no language restrictions. We reviewed the reference lists of retrieved studies to search for additional reports of relevant studies. We also contacted the manufacturers of ESL and experts in the field for information about any unpublished or ongoing studies.

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- five trials (1799 participants)

##### Qualität der Studien:

- low risk of bias apart from a high risk of attrition bias; all studies were funded by BIAL.



##### Studienergebnisse:

- The overall risk ratio (RR) with 95% confidence interval (CI) for 50% or greater reduction in seizure frequency was 1.71 (95% CI 1.42 to 2.05).
- ESL was significantly associated with seizure freedom (RR 2.90, 95% CI 1.49 to 5.68). Participants were more likely to have ESL withdrawn for adverse effects (RR 2.66, 95% CI 1.42 to 4.96) but not for any reason (RR 1.19, 95% CI 0.86 to 1.64).
- The following adverse effects were significantly associated with ESL: dizziness (RR 2.81, 99% CI 1.86 to 4.27); nausea (RR 2.61, 99% CI 1.36 to 5.01); diplopia (RR 4.14, 99% CI 1.74 to 9.84); somnolence (RR 1.71, 99% CI 1.11 to 2.63) and vomiting (RR 3.30, 99% CI 1.34 to 8.13). Overall the quality of the evidence was rated as moderate due to a high discontinuation rate.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

ESL reduces seizure frequency when used as an add-on treatment for people with drug-resistant focal epilepsy. The trials included in this review were of short-term duration and focused on adults. One new trial has been included in this update, but the conclusions are unchanged.

### *Kommentare zum Review*

- Ausschließlich Placebo kontrollierte Studien

---

### **Brigo F. et al., 2018 [6].**

Zonisamide add-on therapy for focal epilepsy.

### **Fragestellung**

To evaluate the efficacy and tolerability of zonisamide, when used as an add-on treatment for people with focal epilepsy uncontrolled by one or more concomitant antiepileptic drugs.

### **Methodik**

#### Population:

- Participants of any age with focal epilepsy (i.e. experiencing simple focal, complex focal, or secondary generalised tonic-clonic seizures), uncontrolled by one or more concomitant antiepileptic drug.

#### Intervention:

- zonisamide in addition to conventional AED treatment

#### Komparator:

- matched placebo in addition to conventional AED treatment

#### Endpunkte:

- Proportion of participants with a 50% or greater reduction in seizure frequency in the treatment period compared to the pre-randomisation baseline period, adverse events

#### Recherche/Suchzeitraum:

- For this update, on 4 September 2017, we searched the Cochrane Epilepsy Group Specialised Register, Cochrane Register of Studies Online, MEDLINE Ovid, ClinicalTrials.gov, and the WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP. We searched SCOPUS on 13 February 2013, but this is no longer necessary, because RCTs and quasi-RCTs in Embase are now included in CENTRAL. In addition, we contacted Eisai Limited (makers and licensees of zonisamide) and experts in the field to seek any ongoing or unpublished studies.

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- eight studies (1636 participants)

### Qualität der Studien:

- Across the eight studies, we rated risk of bias domains at low or unclear risk of bias apart from two studies which we rated at high risk of attrition bias. Five of the eight studies were sponsored by the drug companies that produced zonisamide

### Studienergebnisse:

- The RR for 50% reduction in seizure frequency compared to placebo for any dose of zonisamide (100 mg to 500 mg/ day) was 1.86 (95% CI 1.60 to 2.17; 7 trials, 1429 participants; moderate-quality evidence). The number needed to treat for an additional beneficial outcome was six (95% CI 4.1 to 6.8) for this outcome.
- The CIs of the following adverse effects indicated that they were significantly associated with zonisamide: ataxia RR 3.85 (99% CI 1.36 to 10.93; 4 trials, 734 participants; low-quality evidence); somnolence RR 1.52 (99% CI 1.00 to 2.31; 8 trials, 1636 participants; moderate-quality evidence); agitation RR 2.35 (99% CI 1.05 to 5.27; 4 trials, 598 participants; low-quality evidence); and anorexia RR 2.74 (99% CI 1.64 to 4.60; 6 trials, 1181 participants; low-quality evidence).

## **Anmerkung/Fazit der Autoren**

When used as an add-on treatment in people with focal epilepsy uncontrolled by one or more concomitant antiepileptic drugs, moderatequality evidence found that zonisamide was more successful than placebo at reducing the frequency of seizures by at least 50%. We were unable to identify minimum effective and maximum tolerated doses. The included trials evaluated a maximum stable-dose phase of 18 weeks, so results cannot be used to confirm longer periods of efficacy in seizure control. The results cannot be extrapolated to monotherapy or to people with other seizure types or epilepsy syndromes

### *Kommentare zum Review*

- Ausschließlich Placebo kontrollierte Studien



### 3.3 Systematische Reviews

---

**Chen D. et al., 2019 [9].**

A meta-analysis of levetiracetam for randomized placebo-controlled trials in patients with refractory epilepsy.

#### **Fragestellung**

to investigate the efficacy and safety profile of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory epilepsy.

#### **Methodik**

##### Population:

- refractory epilepsy, regardless of age and gender

##### Intervention:

- add-on levetiracetam

##### Komparator:

- Placebo

##### Endpunkte:

- responder or seizure freedom rate, adverse events (AEs) including dropouts owing to AEs and SAEs

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Web of Science, MEDLINE (Ovid and PubMed), Cochrane Library, EMBASE, and Google Scholar from inception up to May 31, 2018

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's Risk of Bias tool

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- a total of 17 RCTs with 3,205 participants were included in the current meta-analysis

##### Charakteristika der Population:

- Fourteen trials involved adult patients and three involved children
- Of the 17 RCTs, 15 involved patients with refractory partial-onset seizures, whereas the two others were designed to assess the efficacy for patients with uncontrolled idiopathic generalized epilepsy

##### Qualität der Studien:

- Ten trials were considered as low risk of bias, because sequence generation and allocation method were described. The remaining seven trials were regarded as risk of selection bias, mainly because insufficient information for random list generation and allocation concealment were not reported. All trials were reported to be double-blind trials; however,



six trials did not describe the details of approaches applied to blind participants and personnel, then regarded as unclear for risk of bias. Most of the trials were viewed as low risk of bias concerning incomplete outcome data biases; nevertheless, three trials were considered as high risk of bias, for the number of patients reported after treatment was not consistent with the initial number. In general, the quality assessment for all included RCTs was not very high.

#### Studienergebnisse:

- Pooled estimates suggested that levetiracetam was an effective anti-epileptic drug at 1,000–3,000 mg/day (RR =2.00 for 1,000 mg/day, RR =2.68 for 2,000 mg/day, RR =2.18 for 3,000 mg/day) for adults and 60 mg/kg/day (RR =2.00) for children compared to placebo in terms of 50% reduction from baseline.
- Likewise, as for seizure freedom rate, levetiracetam had an advantage over placebo at 1,000–3,000 mg/day (RR =5.84 for 1,000 mg/day, RR =4.55 for 2,000 mg/day, RR =4.57 for 3,000 mg/day, respectively) for adults and 60 mg/kg/day (RR =4.52) for children.
- Regarding safety profile, patients treated with levetiracetam had significantly higher occurrence than placebo for somnolence, asthenia, dizziness, infection, nasopharyngitis, anxiety, and irritability; however, most studies reported that these adverse events were mild and transient.

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In summary, findings from the current meta-analysis suggested that levetiracetam at 1,000–3,000 mg/day (for children 60 mg/kg/day) is an effective AED for patients with refractory partial or generalized epilepsy, even in very young children. Moreover, levetiracetam has a favorable safety profile, and most of the AEs are mild or moderate. However, it seems that levetiracetam has a limited improvement in patients' QoL.

#### *Kommentare zum Review*

- Ausschließlich Placebo kontrollierte Studien

---

#### **Hu Q. et al., 2018 [14].**

Efficacy and safety of antiepileptic drugs for refractory partial-onset epilepsy: a network meta-analysis.

#### **Fragestellung**

...In our review, we included the newer AEDs to evaluate the comparative efficacy and safety of AEDs for the treatment of refractory partial-onset epilepsy.

#### **Methodik**

##### Population:

- patients older than 2 years of age with a clinical diagnosis of drug-resistant partial epilepsy (simple, complex, or secondarily tonic-clonic seizures)

##### Intervention / Komparator:

- placebo-controlled or active-controlled add-on trials

Endpunkte:

- seizure freedom and withdrawal rate due to treatment-emergent adverse effects

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (Cochrane Library 2017, Issue 1) from their inception to February 18, 2017.

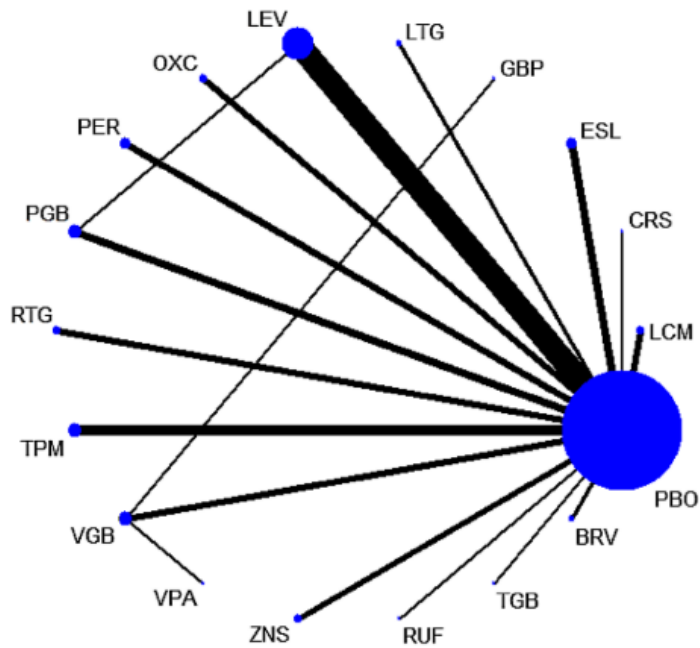
Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's risk of bias tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien & Charakteristika

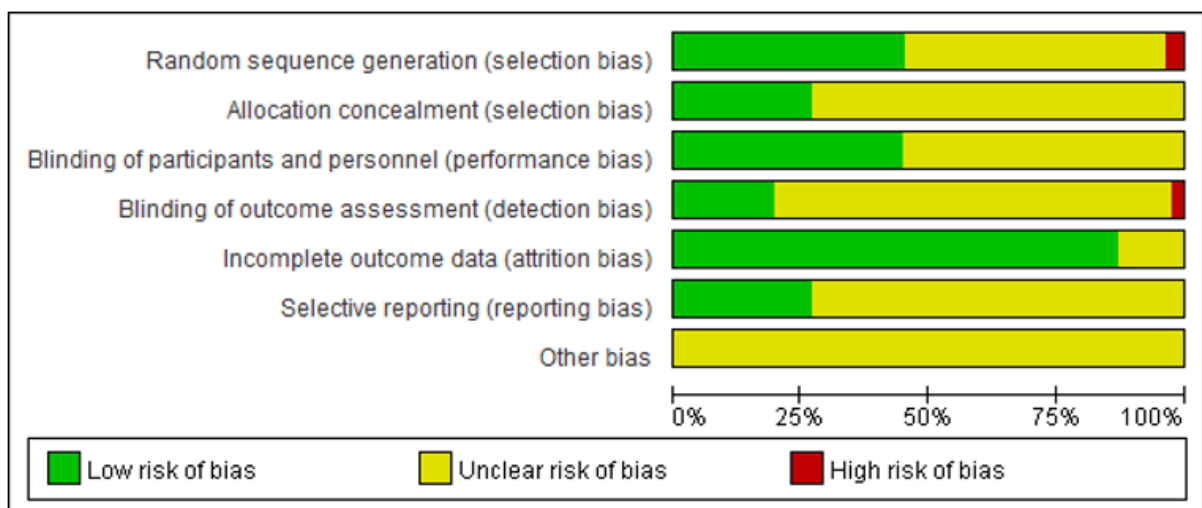
- Seventy-six RCTs with 17 AEDs and 20,711 patients
- All examined AEDs included Lacosamide (LCM), Carisbamate (CRS), ESL, GBP, LTG, LEV, OXC, PER, Pregabalin (PGB), RTG, TPM, Vigabatrin (VGB), VPA, Rufinamide (RUF), Tiagabine (TGB), and Brivaracetam (BRV)
- The number of trials per antiepileptic drug (AED) was 3 for Lacosamide (LCM), 2 for Carisbamate (CRS), 4 for Eslicarbazepine acetate (ESL), 7 for Gabapentin (GBP), 4 for Lamotrigine (LTG), 12 for Levetiracetam (LEV), 3 for Oxcarbazepine (OXC), 4 for Perampanel (PER), 7 for Pregabalin (PGB), 4 for Retigabine (RTG), 9 for Topiramate (TPM), 4 for Vigabatrin (VGB), 1 for Valproate (VPA), 6 for Zonisamide (ZNS), 1 for Rufinamide (RUF), 3 for Tiagabine (TGB) and 2 for Brivaracetam (BRV).
- Three of those trials were head-to-head studies comparing LEV with PGB, VGB with VPA and PGB with LTG. Seventy-one trials were parallel-group studies, and 5 trials were crossover studies, of which 2 analyzed LTG, 1 analyzed LEV, 1 analyzed ZNS and 1 analyzed VGB.
- Sixty-eight trials evaluated adults (range, 12 to 80 years old), and eight trials evaluated children (range, 1 to 17 years old). The duration of the double-blind treatment period (maintenance+titration) was 12 to 20 weeks.



**Fig. 1** Network plot of the efficacy of different inventions. The size of the nodes corresponds to the number of trials that study the treatments. Directly comparable treatments are linked with a line, the thickness of which corresponds to the number of trials that assess the comparison. *LCM* Lacosamide, *CRS* Carisbamate, *ESL* Eslicarbazepine acetate, *GBP* Gabapentin, *LTG* Lamotrigine, *LEV* Lev- etiracetam, *OXC* Oxcarbazepine, *PER* Perampanel, *PGB* Pregabalin, *RTG* Retigabine, *TPM* Topiramate, *VGB* Vigabatrin, *VPA* Valproate, *ZNS* Zonisamide, *RUF* Rufinamide, *TGB* Tiagabine, *BRV* Brivar- acetam, *PBO* Placebo

#### Qualität der Studien:

- 35 trials showed random sequence generation, 21 trials provided details describing an adequate allocation concealment, and 35 trials described how blinding of interventions was achieved by providing identical capsules and tablets.



### Studienergebnisse:

- Fifty-four RCTs, with a total of 15,784 patients with refractory partial-onset epilepsy, reported efficacy outcomes comparing 17 AEDs.
  - o The NMA of the 'seizure free' outcomes showed that all drugs were superior to the placebo, apart from CRS, GBP, LTG, ZNS, RUF, and TGB, which showed no statistical significance.
  - o Compared to other AEDs, TGB had the greatest likelihood of allowing patients to attain seizure freedom, and this result is consistent with the ranking probability for the SUCRA. BRV, TPM, LEV, OXC, VPA, and VGB which had a lower likelihood of efficacy for seizure freedom when compared to RUF. [BRV: OR = 12.64, 95% CI (1.57–129.61); TPM: OR = 9.93, 95% CI (5.54–79); LEV: OR = 11.44, 95% CI (2.20–73.46); OXC: OR = 14.27, 95% CI (2.01–121.09); VGB: OR = 8.76, 95% CI (1.24, 80.42); VPA: OR = 12.77, 95% CI (1.35, 163.66)].
  - o Rank probability analysis showed that TGB had the highest probability of improving seizure freedom (SUCRA = 98.5%), followed by BRV (SUCRA = 73.8%) and VPA (SUCRA = 71.5%).
- Sixty-six RCTs including 18,989 patients with refractory partial onset reported safety outcomes.
  - o LEV was associated with a lower withdrawal rate due to adverse effects than LCM [OR = 2.72, 95% CI (1.05–7.48)], ELS [OR = 2.31, 95% CI (1.02–5.48)], OXC [OR = 3.48, 95% CI (1.43–8.43)], PGB [OR = 2.16, 95% CI (1.13–4.34)], and RTG [OR = 3.27, 95% CI (1.38–7.52)].
  - o Rank probability analysis showed that PBO was best tolerated AED in terms of safety outcomes (SUCRA = 94.6%), followed by LEV (SUCRA = 84.8%), BRV (SUCRA = 70.6%), and PER (SUCRA = 58%).

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

This systematic review and Bayesian NMA provided an overview of the relative efficacy and tolerability of the most common AEDs used in patients with drug-resistant partial epilepsy. The newer AEDs—BRV, LEV, OXC, RTG, VGB, and TPM—were demonstrated to be as efficacious as the older AEDs (VPA) for the treatment of partial epilepsy, while OXC, RTG, and RUF had poorer tolerability. LEV showed the best efficacy and tolerability. However, the safety of VGB and VPA remains controversial in clinical practice. To reduce this uncertainty, it is critical to perform direct RCTs and to obtain prospective data from representative cohort studies.

---

### **Li-Na Z. et al., 2018 [17].**

Indirect comparison of third-generation antiepileptic drugs as adjunctive treatment for uncontrolled focal epilepsy.

### **Fragestellung**

to indirectly compare overall efficacy and tolerability between third-generation AEDs in uncontrolled focal epilepsy.

## **Methodik**

### Population:

- Adult participants diagnosed with partial-onset epilepsy

### Intervention/Komparator:

- ESL, LAC, PER, BRV vs. placebo as an add-on treatment for uncontrolled focal epilepsy

### Endpunkte:

- 50% responder rate, seizure-free rate, treatment-emergent adverse events (TEAEs), withdrawal rates due to adverse events (AEs), and serious adverse events (SAEs)

### Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed, Embase, Cochrane from the establishment of each database to July 30th, 2017.

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- Nineteen randomized, double-blind, placebo controlled trials (5 with ESL, 4 with LAC, 4 with PER and 6 with BRV) were carefully evaluated and included in our analysis
- a total of 7245 patients: 5282 of whom were randomized to active drug and 1963 to placebo
- 5 studies performed with ESL, 1183 subjects were treated with ESL and 545 with placebo. 1296 subjects were treated with LAC and 542 with placebo in the LAC study. 1088 subjects were treated with PER and 492 with placebo in the PER study. Finally, in the BRV group, 1715 participants were randomized to active drug and 684 to placebo. All studies included patients with uncontrolled partial onset seizure and treated with at least 1 or 2 other AEDs at the baseline phase

### Qualität der Studien:

- All studies included in our analysis were considered to have low or unclear bias risks

### Studienergebnisse:

- Conventional meta-analysis
  - o Efficacy: All drugs showed higher 50% responder rate than placebo, regardless of dose. Moreover, all of these drugs were associated with better seizure free rate than placebo except for the minimum effective doses of LAC and BRV and the highest effective recommended dose for PER.
  - o Tolerability: For BRV, there were significant higher risk of withdrawal rates due to AEs at all doses combined compared to placebo. For ESL, we found statistically significant higher rates of TEAEs and withdrawal rates due to AEs at all dose levels compared to placebo. The highest effective recommended dose of LAC also presented more TEAEs, higher withdrawal rates due to AEs and more SAEs. Finally, PER was associated with a greater number of TEAEs and higher withdrawal rates due to AEs when used at highest dose and all doses combined. High heterogeneity in LAC studies was mainly ascribed to Hong's

study, in which the race was clearly different to others. We didn't find other obvious causes leading to the high heterogeneity, which might be mainly due to statistical heterogeneity.

- Common reference-based indirect comparisons
  - o Efficacy: The indirect comparisons found no significant differences in 50% responder rates or seizure freedom rates between any of the four third-generation AEDs.
  - o Tolerability: Indirect comparisons showed ESL [RD 0.10, 95% CI (0.025, 0.175)] and PER [RD 0.07, 95% CI (0.003, 0.137)] had a statistically significant higher risk of TEAEs compared to BRV at all doses combined.

According to the indirect evidence, there were significantly higher risks for withdrawal rate due to AEs in LAC [RD 0.08, 95% CI (0.027, 0.133)] and PER treatment [RD 0.11, 95% CI (0.042, 0.178)] compared to BRV at the highest effective recommended daily dosages. AE-related withdrawals in ESL [RD 0.06, 95% CI (0.001, 0.119)] and LAC treatment [RD 0.08, 95% CI (0.007, 0.153)] were higher than that of BRV when all doses were combined.

- o Serious adverse events (SAEs) were reported in all trials. The number of SAEs was 89/1715 (5.2%) for subjects randomized to BRV treatment, 71/1296 (5.5%) for subjects randomized to LAC, 45/1133 (4.0%) for subjects randomized to ESL and 57/1037 (5.5%) for subjects randomized to PER respectively. Common reference-based indirect comparisons showed that the risk of experiencing AEs did not differ between these newer AEDs at any dose.

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In this meta-analysis, we found no significant differences in efficacy between third-generation AEDs at all any dose in uncontrolled focal epilepsy. Our study might suggest BRV may have the best tolerability profile and the other newer AEDs carry higher risks for intolerable adverse events. The results from these indirect comparisons should be confirmed through future trials designed to compare these drugs directly.

---

#### **Zhang L. et al., 2016 [21].**

Levetiracetam vs. brivaracetam for adults with refractory focal seizures: A meta-analysis and indirect comparison.

#### **Fragestellung**

to compare the efficacy and tolerability of levetiracetam (LEV) and brivaracetam (BRV) in adults with refractory focal seizures.

#### **Methodik**

##### Population:

- patients with RFS

##### Intervention/Komparator:

- LEV vs. BRV indirectly

##### Endpunkte:

- 50% responder rate, seizure-free rate, and adverse effects

### Recherche/Suchzeitraum:

- Medline, Embase, and the Cochrane Library on November 6, 2015

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

### **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 trials that met our criteria, including 8 studies in LEV and 5 trials in BRV comparing with placebo
- In total, 8 studies in LEV and 5 studies in BRV included 1765 patients (Table 1) and 1919 patients, respectively

### Charakteristika der Population:

Characteristics of the included studies of levetiracetam.

| LEV study        | Design | Inclusion criteria of patients                                                                                               | Groups (mg/d)              | LEV No. (ITT) | Males, %                 | Age, y. (mean, SD)                                               | Titration, w | Treatment duration, w | Duration of epilepsy, y                                   | BSF, n/w median     |
|------------------|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------|--------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------|
| Ben-Menachem [1] | RDBPCT | Having at least 2 partial seizures per month during baseline despite treatment with 1 AED                                    | Placebo 3000               | 105 181       | 49 48                    | 37 (12) 36 (12)                                                  | 4            | 16                    | 19 (12) 19 (11)                                           | 1.8 1.7             |
| Cereghino [13]   | RDBPCT | Having partial seizures occurring monthly during baseline despite treatment with at least 2 AEDs                             | Placebo 1000 3000          | 95 98 101     | 52.6 63.3 65.3           | 38 (11) 38 (11) 38 (11)                                          | 4            | 18                    | – – –                                                     | 1.8 2.5 2.0         |
| Shorvon [16]     | RDBPCT | Having seizures that persisted for at least the previous 2 years despite treatment with 1 or 2 AEDs                          | Placebo 1000 2000          | 112 106 106   | 49 48 48                 | 37 (12) 36 (10) 37 (12)                                          | 4            | 12                    | 23.2 (11.0) 23.8 (12.3) 23.6 (13.3)                       | 2.5 2.8 2.6         |
| Peltola [15]     | RDBPCT | Having recurrent partial seizures despite receiving 1–3 AEDs                                                                 | Placebo 1000               | 79 79         | 59.5 65.8                | 32.38 (12.60) 33.97 (13.41)                                      | Without      | 12                    | 6.43 (11.9) 13.11 (10.8)                                  | – –                 |
| Tsai [17]        | RDBPCT | Having partial seizures that were treatment resistant with at least 2 classic AEDs                                           | Placebo 2000               | 47 47         | 53.2 36.2                | 31.7 (8.2) 32.8 (10.5)                                           | 2            | 12                    | 18.7 (10.7) 18.6 (8.5)                                    | 1.6 2.0             |
| Wu [18]          | RDBPCT | Having treatment-resistant partial seizures on 1 or 2 AEDs                                                                   | Placebo 3000               | 100 102       | 54.0 50.0                | 32.8 (11.9) 32.7 (13.4)                                          | 4            | 16                    | 17.3 (12.1) 16.5 (12.7)                                   | 1.8 1.8             |
| Xiao [19]        | RDBPCT | Having at least 4 seizures per month despite therapy with other AEDs                                                         | Placebo 3000               | 28 28         | 42.9 42.9                | 32.8 (11.2) 32.5 (11.2)                                          | 4            | 16                    | 14.1 (9.4) 16.1 (12.5)                                    | – –                 |
| Inoue [14]       | RDBPCT | Experiencing partial seizures at least twice per month when taking 1–3 AEDs, with a history of partial seizures for >2 years | Placebo 500 1000 2000 3000 | 70 71 70 70   | 50.0 49.3 41.4 50.0 52.9 | 34.9 (12.56) 33.2 (10.64) 32.8 (10.90) 30.4 (10.06) 33.1 (11.72) | 4            | 12                    | 16.3 (11.9) 16.4 (10.9) 14.5 (8.9) 13.8 (9.6) 15.2 (10.3) | 3.0 2.7 2.7 3.2 2.7 |

LEV, levetiracetam; ITT, intent-to-treat; SD, standard deviation; BSF, baseline seizure frequency; RDBPCT, randomized, double-blind, placebo-controlled trial; AEDs, antiepileptic drugs.

Characteristics of the included studies of brivaracetam.

| BRV study  | Design | Inclusion criteria of patients                                                | Group (mg/d)      | BRV No. (ITT) | Patients who use LEV | Males, %            | Age, y. (mean, SD)                              | Titration, w | Treatment duration, w | Duration of epilepsy, y                         | BSF, n/w median |
|------------|--------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------|----------------------|---------------------|-------------------------------------------------|--------------|-----------------------|-------------------------------------------------|-----------------|
| Biton [4]  | RDBPCT | Having partial seizures that are uncontrolled by 1–2 AEDs                     | Placebo 5 25 50   | 98 97 100 101 | <20%                 | 43.9 50.5 52.0 50.5 | 37.5 (12.6) 38.9 (11.6) 37.3 (13.3) 38.9 (12.3) | Without      | 12                    | 24.3 (12.2) 22.2 (12.1) 22.9 (14.0) 26.2 (12.0) | 2.6 2.4 2.2 2.9 |
| French [5] | RDBPCT | Experiencing at least 4 PS during the baseline period when taking 1 or 2 AEDs | Placebo 5 20 50   | 54 50 52      | <20%                 | 44.4 60.0 53.8      | 33.6 (11.3) 32.7 (12.2) 35.3 (13.7)             | Without      | 7                     | 21.7 (13.0) 16.0 (11.5) 22.9 (13.5)             | 2.2 2.2 2.3     |
| Klein [6]  | RDBPCT | Having uncontrolled FS despite treatment with 1 or 2 AEDs                     | Placebo 100 200   | 259 252 249   | 0                    | 51.0 40.3 53.2      | 39.8 (12.5) 39.1 (13.4) 39.8 (12.8)             | Without      | 12                    | 22.7 (13.3) 22.2 (13.3) 23.4 (14.6)             | 2.5 2.3 2.3     |
| Ryvlin [7] | RDBPCT | Having ≥2 focal seizures per month and 8 or more FSs during baseline          | Placebo 20 50 100 | 100 99 99 100 | <20%                 | 54.0 61.6 54.5 58.0 | 36.4 (13.0) 35.7 (12.5) 38.9 (13.6) 38.0 (13.1) | Without      | 12                    | 20.4 (12.3) 22.1 (13.6) 22.3 (13.0) 22.1 (12.8) | 2.0 1.9 1.8 2.0 |
| Van [8]    | RDBPCT | Experiencing ≥4 PS during baseline despite treatment with 1 or 2 AEDs         | Placebo 50 150    | 52 53 52      | <25%                 | 48.1 45.3 40.4      | 40.0 (11.7) 38.2 (12.1) 34.4 (10.1)             | 3            | 7                     | 21.0 (12.9) 25.1 (14.8) 19.8 (11.6)             | 2.3 1.8 2.9     |

BRV, brivaracetam; ITT, intent-to-treat; SD, standard deviation; BSF, baseline seizure frequency; RDBPCT, randomized, double-blind, placebo-controlled trial; AEDs, antiepileptic drugs; FS, focal seizures.



#### Qualität der Studien:

- All of the enrolled RCTs were of high quality because the result with low risk was over 50%.

#### Studienergebnisse:

- The indirect comparison between LEV-treated vs. BRV-treated RFS patients shows that there were no statistical differences at all dose levels. However, most RRs at three dose levels were >1 for 50% response proportions (smallest P value 0.08).
- Adverse events
  - o Adverse withdrawal events of LEV at the middle-dose level (2000 mg) and somnolence in the low- and middle-dose levels (1000–2000 mg) exhibited statistically significant differences.
  - o Adverse withdrawal events of BRV at the middle-dose level (100 mg), at least one treatment-emergent adverse event at the middle-dose level (100 mg), dizziness at the high-dose level (150–200 mg), somnolence at middle- and high-dose levels (100–200 mg), and asthenia at low- and middle-dose levels (20–100 mg) exhibited statistically significant differences.
  - o The indirect comparison between LEV-treated and BRV treated RFS patients showed that only two AEs, including headache (RR 0.41, 95%CI 0.12–1.37, P = 0.02) and dizziness (RR 0.38, 95%CI 0.18–0.83, P = 0.03), exhibited statistically significant differences at the high-dose level, which is possibly because BRV had a higher incidence of headache and dizziness
  - o We also found that the overall RRs of headache was 0.67 (95%CI 0.40, 1.12; P = 0.04). Nevertheless, the RRs of headache included the null value of 1, which might indicate no statistically significant difference regarding headache. There were no statistically significant differences in other AEs at the middle- and low-dose levels.

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Our results suggest that LEV may have a slightly higher efficacy with a lower probability of dizziness compared with BRV for patients with refractory focal seizures. The majority of statistically significant differences in the AE of LEV and BRV were found at high and middle-dose levels. Therefore, the dose of LEV and BRV should be carefully selected. Further RCTs with large samples are needed to determine these findings.

---

#### **Brigo F. et al., 2016 [7].**

A common reference-based indirect comparison meta-analysis of eslicarbazepine versus lacosamide as add on treatments for focal epilepsy.

#### **Fragestellung**

to indirectly compare the efficacy of ESL and LCM used as add-on treatments in patients with focal epilepsy using common reference-based indirect comparison meta-analysis.

#### **Methodik**

##### Population:

- patients from any age group and diagnosed with focal epilepsy (simple focal, complex focal or secondary generalized tonic-clonic seizures)



#### Intervention/Komparator:

- add-on ESL or LCM versus placebo in the treatment of focal epilepsy

#### Endpunkte:

- Proportion of 50% or greater reduction in seizure frequency in the maintenance phase compared to baseline; Proportion of patients achieving seizure freedom; Proportion of patients with treatment withdrawal for any reason; Proportion of patients with 25% or greater increase in seizure frequency in the maintenance phase compared to baseline

#### Recherche/Suchzeitraum:

- on 18th February 2016

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- eight studies: 5 comparing ESL with placebo and 3 comparing LCM with placebo

#### Charakteristika der Population:

Characteristics of included studies.

| Study                                                                                   | Age, range (years) | Number of concomitant AEDs | Interventions                                       | Starting dose        | Titration                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------|
| <i>Double-blind randomized controlled trials comparing eslicarbazepine with placebo</i> |                    |                            |                                                     |                      |                                                           |
| <a href="#">Elger et al., 2007</a>                                                      | 18–65              | 1–2                        | Placebo<br>ESL                                      | 400 mg/d             | Target dose of 800 or 1200 mg achieved in 4 w             |
| <a href="#">Elger et al., 2009</a>                                                      | 18–76              | 1–2                        | Placebo<br>ESL 400 mg<br>ESL 800 mg<br>ESL 1200 mg  | 400 mg/d             | Target dose achieved in 2 w                               |
| <a href="#">Gil-Nagel et al., 2009</a>                                                  | 17–77              | 1–2                        | Placebo<br>ESL 800 mg once/d<br>ESL 1200 mg once/d  | 400 mg/d or 600 mg/d | Target dose achieved in 2 w                               |
| <a href="#">Ben-Menachem et al., 2010</a>                                               | 18–69              | 1–3                        | Placebo<br>ESL 400 mg<br>ESL 800 mg<br>ESL 1200 mg  | 400 or 800 mg/d      | Patients allocated to 1200 mg/d achieved this dose in 2 w |
| <a href="#">Sperling et al., 2015</a>                                                   | 16–71              | 1–3                        | Placebo<br>ESL 800 mg/d<br>ESL 1200 mg/d            | 400 or 800 mg/d      | Target dose achieved in 1 w                               |
| <i>Double-blind randomized controlled trials comparing lacosamide with placebo</i>      |                    |                            |                                                     |                      |                                                           |
| <a href="#">Ben-Menachem et al., 2007</a>                                               | 18–65              | 1–2                        | Placebo<br>LCM 200 mg/d<br>LCM 400 mg/d<br>600 mg/d | 100 mg/d             | Titration rate of 100 mg/w until target dose              |
| <a href="#">Halász et al., 2009</a>                                                     | 16–70              | 1–3                        | Placebo<br>LCM 200 mg/d<br>LCM 400 mg/d             | 100 mg/d             | Titration rate of 100 mg/w until target dose              |
| <a href="#">Chung et al., 2010a,b</a>                                                   | 16–70              | 1–3                        | Placebo<br>LCM 400 mg/d<br>LCM 600 mg/d             | 100 mg/d             | Titration rate of 100 mg/w until target dose              |

Abbreviations: d: day; ESL: eslicarbazepine acetate; LCM: lacosamide; w: week(s).

#### Qualität der Studien:

- All studies were double-blind RCT adopting adequate random sequence generation and allocation concealment (low risk of selection bias). Performance and detection bias were also low in each included study. No incomplete outcomes were reported in all studies (low risk of attrition bias), except one with high proportion of missing data (11/47 from the placebo group, 8/50 from the ESL once daily group, and 12/37 from the ESL twice daily group; unclear risk of attrition bias, due to lack of reasons for missing data)

### Studienergebnisse:

- Conventional meta-analysis per AED  
Eslicarbazepine acetate versus placebo
  - o Proportion of responders: Higher proportions of responders were found in patients treated with ESL at any dose compared with those receiving placebo (OR 2.00; 95% CI 1.56–2.55).
  - o Seizure freedom: Higher proportions of seizure free patients were found in patients treated with ESL at any dose compared with those receiving placebo (OR 2.94; 95% CI 1.24–7.01).
  - o Worsening of seizure frequency: A higher proportion of patients who received placebo experienced an exacerbation of seizure frequency  $\geq 25\%$  than patients treated with ESL. The difference was statistically significant for ESL at any dose (OR 0.56; 95%CI 0.38–0.82)
  - o No statistical significant differences were found in treatment withdrawal (for any reason) between patients treated with ESL at any dose and those receiving placebo
- Common reference-based indirect comparisons by combining meta-analyses of AEDs
  - o showed no difference for responder rate and seizure freedom, and lower withdrawal rates in patients receiving ESL than in those treated with LCM (OR 0.56; 95% CI 0.35–0.90) (Table 2).
  - o showed no difference between ESL and LCM for responder rate and seizure freedom both at minimum and at highest effective recommended daily dosages.
  - o Similarly, withdrawal rates adjusted for dose-effect also did not show any difference between the two drugs.
  - o Only one study was available for evaluating worsening of seizures with LCM, therefore we did not carry the indirect comparison with ESL out.

#### Lacosamide versus placebo

- o Higher proportions of responders were found in patients treated with LCS at any dose compared with those receiving placebo (OR 2.11; 95% CI 1.58–2.82).
- o No difference in proportion of seizure free patients was found in patients treated with LCM at any dose compared with those receiving placebo.
- o No difference in proportion of patients with 25% or greater increase in seizure frequency versus baseline was found in patients treated with LCM at any dose compared with those receiving placebo.
- o Higher withdrawal rates compared to placebo were found for LCM at any dose (OR 2.14, 95% CI 1.42–3.23).

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Our results failed to demonstrate a significant difference in efficacy between ESL and LCM, after dose-adjustments. Direct head-to-head clinical trials comparing ESL with LCM as add-on antiepileptic treatment are nonetheless required to confirm results of indirect comparisons carried out in our study. However, it is unlikely that RCTs directly comparing novel AEDs will be conducted, as drug companies would not carry the risk of performing a comparison which may prove unfavourable for the own test AED. Apart from possible differences in efficacy, other aspects including frequency of administration (unlike LCM, ESL can be administered only once

daily), pharmacokinetic properties with risk of drug interactions, tolerability profile (e.g. higher rates of hyponatremia with ESL), and patients preferences should all be taken into account when choosing between ESL and LCM. Since there is no single AED representing the “right drug” for all patients, the choice should rely on individual considerations.

---

**Brigo F. et al., 2016 [5].**

Efficacy and tolerability of brivaracetam compared to lacosamide, eslicarbazepine acetate, and perampanel as adjunctive treatments in uncontrolled focal epilepsy: Results of an indirect comparison meta-analysis of RCTs.

**Fragestellung**

To compare BRV with the other add-on AEDs in patients with uncontrolled focal epilepsy, estimating their efficacy and tolerability through an adjusted, common-reference based indirect comparison meta-analysis.

**Methodik**Population:

- Patients from any age group and diagnosed with focal epilepsy (simple focal, complex focal or secondary generalized tonic-clonic seizures)

Intervention/Komparator:

- Add-on BRV, LCM, ESL or PER versus placebo

Endpunkte:

- 50% responder rate, defined as the proportion of patients with 50% or greater reduction in seizure frequency in the treatment period compared to the pre-randomization baseline period (“responders”);
- Proportion of patients achieving seizure freedom during treatment period;
- Proportion of patients experiencing any TEAE during treatment period;
- Proportion of patients with TEAEs leading to study/treatment discontinuation

Recherche/Suchzeitraum:

- on 13th March 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

**Ergebnisse**Anzahl eingeschlossener Studien:

- 17 studies with a total of 4971 patients

## Charakteristika der Population:

Characteristics of included studies.

| Study                                                                            | Age, range (years)                   | Number of concomitant AEDs                                | Interventions                                            | Starting dose   | Titration                                                 | Treatment maintenance period (weeks) |
|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Double-blind randomized controlled trials comparing brivaracetam with placebo    |                                      |                                                           |                                                          |                 |                                                           |                                      |
| French et al. [21]                                                               | 30.9 ± 11.6 to 35.3 ± 13.7           | 1 AED (35%)<br>2 AED (59%)<br>≥ 3 AED (6%)                | Placebo<br>BRV 5 mg/d<br>BRV 20 mg/d<br>BRV 50 mg/d      | No titration    | No titration                                              | 7                                    |
| Van Paesschen et al. [22]                                                        | 34.4 ± 10.1 to 40 ± 11.7 (16.5–65.6) | 1 AED (18%)<br>2 AED (75%)<br>≥ 3 AED (6%)                | Placebo<br>BRV 50 mg/d<br>BRV 150 mg/d                   | 25 mg/d         | 25mg/w or 50 mg/w                                         | 7                                    |
| Biton et al. [23]                                                                | 37.3 ± 13.3 to 38.9 ± 12.3           | 1 AED (14%)<br>2 AED (78%)<br>≥ 3 AED (7%)                | Placebo<br>BRV 5 mg/d<br>BRV 20 mg/d<br>BRV 50 mg/d      | No titration    | No titration                                              | 12                                   |
| Ryvlin et al. [24]                                                               | 37.2 ± 13.1 (NR)                     | 1 AED (17%)<br>2 AED (79%)<br>≥ 3 AED (4%)                | Placebo<br>BRV 20 mg/d<br>BRV 50 mg/d<br>BRV 100 mg/d    | No titration    | No titration                                              | 12                                   |
| Klein et al. [25]                                                                | 39.1 ± 13.4 to 39.8 ± 12.8           | 1 AED (28%)<br>2 AED (71%)<br>≥ 3 AED (0.5%)              | Placebo<br>BRV 100 mg/d<br>BRV 200 mg/d                  | No titration    | No titration                                              | 12                                   |
| Double-blind randomized controlled trials comparing perampanel with placebo      |                                      |                                                           |                                                          |                 |                                                           |                                      |
| French et al. [27]                                                               | 36 ± 14.5 (12–77)                    | 1 AED (16%)<br>2 AED (56%)<br>3 AED (29%)<br>>3 AED (0)   | Placebo<br>PER 8 mg/d<br>PER 12 mg/d                     | 2 mg/d          | 2 mg/w                                                    | 13                                   |
| Krauss et al. [28]                                                               | 33.4 ± 12.6 to 34.6 ± 12.8 (NR)      | 1 AED (15%)<br>2 AED (48%)<br>3 AED (37%)<br>>3 AED (0)   | Placebo<br>PER 2 mg/d<br>PER 4 mg/d<br>PER 8 mg/d        | 1 mg/d          | 2 mg/w                                                    | 13                                   |
| French et al. [29]                                                               | 34.4 ± 14.4 to 36.7 ± 14.4 (NR)      | 1 AED (11%)<br>2 AED (51%)<br>3 AED (39%)<br>>3 AED (0)   | Placebo<br>PER 8 mg/d<br>PER 12 mg/d                     | 2 mg/d          | 2 mg/w                                                    | 13                                   |
| Krauss et al. [30]                                                               | 40.7 ± 11.99 to 45.5 ± 12.05 (NR)    | 1 AED (4%)<br>2 AED (65%)<br>3 AED (31%)<br>>3 AED (0)    | Placebo<br>PER 12 mg/d                                   | 2 mg/d          | 2 mg/2 w                                                  | 4                                    |
| Double-blind randomized controlled trials comparing eslicarbazepine with placebo |                                      |                                                           |                                                          |                 |                                                           |                                      |
| Elger et al. [31]                                                                | 39.3 ± 11.4 to 40.4 ± 10.8 (19–61)   | 1 AED (NR)<br>2 AED (NR)                                  | Placebo<br>ESL 800 mg/d<br>ESL 1200 mg/d                 | 400 mg/d        | Target dose of 800 or 1200 mg achieved in 4 w             | 16                                   |
| Elger et al. [32]                                                                | 37 ± 11.9 to 41.3 ± 12 (18–76)       | 1 AED (36%)<br>2 AED (64%)<br>3 AED (0.4%)<br>>3 AED (0)  | Placebo<br>ESL 400 mg/d<br>ESL 800 mg/d<br>ESL 1200 mg/d | 400 mg/d        | Target dose achieved in 2 w                               | 12                                   |
| Gil Nagel et al. [33]                                                            | 36 ± 11.4 to 37.7 ± 12.1 (17–77)     | 1 AED (20%)<br>2 AED (74%)<br>3 AED (6%)<br>>3 AED (0.4%) | Placebo<br>ESL 800 mg/d<br>ESL 1200 mg/d                 | 400 mg/d        | Target dose achieved in 2 w                               | 12                                   |
| Ben-Menachem et al. [34]                                                         | 35 ± NR (18–69)                      | 1 AED (18%)<br>2 AED (72%)<br>3 AED (37%)<br>>3 AED (1%)  | Placebo<br>ESL 400 mg/d<br>ESL 800 mg/d<br>ESL 1200 mg/d | 400 or 800 mg/d | Patients allocated to 1200 mg/d achieved this dose in 2 w | 14                                   |
| Sperling et al. [35]                                                             | 48 ± NR to 39 ± NR (16–71)           | 1 AED (28%)<br>2 AED (71%)<br>≥ 3 AED (0)                 | Placebo<br>ESL 800 mg/d<br>ESL 1200 mg/d                 | 400 or 800 mg/d | Target dose achieved in 1 w                               | 12                                   |
| Double-blind randomized controlled trials comparing lacosamide with placebo      |                                      |                                                           |                                                          |                 |                                                           |                                      |
| Ben-Menachem et al. [36]                                                         | 39.9 ± 11.3 (18–65)                  | 1 AED (16%)<br>2 AED (84%)<br>3 AED (0)<br>>3 AED (0)     | Placebo<br>LCM 200 mg/d<br>LCM 400 mg/d<br>600 mg/d      | 100 mg/d        | Titration rate of 100 mg/w until target dose              | 12                                   |
| Halász et al. [37]                                                               | 37.8 ± 11.9 (16–70)                  | 1 AED (13%)                                               | Placebo                                                  | 100 mg/d        |                                                           | 12                                   |

#### Qualität der Studien:

- All studies were double-blind RCT adopting adequate random sequence generation and allocation concealment (low risk of selection bias). Performance and detection bias were also low in each included study. No study except one reported incomplete outcomes (low risk of attrition bias). In the one study, however, there was a high proportion of missing data (11/47 from the placebo group, 8/50 from the ESL once daily group, and 12/37 from the ESL twice daily group; unclear risk of attrition bias, due to lack of reasons for missing data).

#### Studienergebnisse:

- Indirect comparison reference-based meta-analysis
  - o 50% responder rate: no difference between BRV and LCM, ESL or PER both at minimum and at highest effective recommended daily dosages.
  - o Seizure freedom: no difference between BRV and LCM, ESL or PER both at minimum and at highest effective recommended daily dosages.
  - o Treatment-emergent adverse events: statistically significant lower risk of TEAEs for BRV 50 mg compared to PER 8 mg, and for BRV 200 mg compared to ESL 1200 mg or PER 12 mg. No difference was found between BRV 200 mg and LCM 400 mg and between BRV 50 mg and LCM 200 mg or ESL 800 mg.
  - o Treatment-emergent adverse events leading to study/treatment discontinuation: no difference between BRV and LCM, ESL or PER both at minimum and at highest effective recommended daily dosages in terms of TEAEs leading to study/ treatment discontinuation.
- Sensitivity analysis → to evaluate the effect of clinical heterogeneity in terms of number of concomitant AEDs.
  - o All the 5 included RCTs on BRV enrolled <10% of patients on ≥3 AEDs. We therefore conducted a sensitivity analysis excluding seven trials (four PER, one ESL, and two LCM enrolling >10% of patients on ≥3 AEDs. Sensitivity analysis showed no difference between BRV and LCM or PER both at minimum and at highest effective recommended daily dosages in 50% responder rate, in seizure freedom, and in TEAEs. Brivaracetam 200 mg was associated with lower TEAEs overall, and with lower TEAEs leading to discontinuation than ESL 1200 mg; this difference was not demonstrated at minimum effective recommended daily dosage (BRV 50 mg/day versus ESL 800 mg/day).

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In conclusion, indirect comparison meta-analysis do not demonstrate a significant difference in efficacy between BRV compared to LCM, ESL or PER, and might suggest a better tolerability than ESL, and possibly also PER, when these drugs are used at the highest effective recommended dose. Although we found no clinically or methodologically relevant discrepancies or significant statistical heterogeneity across included trials, our results are based on indirect evidence which provides higher grade of uncertainty than that from direct comparison. Ideally, future direct head-to-head trials directly comparing these AEDs should be conducted to draw definite conclusions on comparative efficacy and tolerability of BRV with LCM, ESL, or PER. However, it is unlikely that RCTs directly comparing novel AEDs will be conducted, as drug companies would not carry the risk of performing a comparison which may prove unfavorable for the own test AED.

### 3.4 Leitlinien

---

#### **Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2015 [20].**

*Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*

Diagnosis and management of epilepsy in adults.

#### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

This guideline updates SIGN 70: Diagnosis and management of epilepsy in adults to reflect the most recent evidence.

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Medline, Embase, Cinahl, PsycINFO and the Cochrane Library. The year range covered was 2001–2013.
- In September 2018, this guideline was updated to take account of new drug safety advice from the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), published in April 2018, relating to use of valproate medicines in women and girls of childbearing potential. Warnings have been inserted where relevant in sections 4 and 5 to reflect this advice.

## LoE/GoR

| KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND GRADES OF RECOMMENDATIONS                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| LEVELS OF EVIDENCE                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 1 <sup>++</sup>                                                                                                                                                                           | High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias                                                                                                                                                                                                                                  |
| 1 <sup>+</sup>                                                                                                                                                                            | Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias                                                                                                                                                                                                                                             |
| 1 <sup>-</sup>                                                                                                                                                                            | Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                                                                                                                                           | High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 2 <sup>++</sup>                                                                                                                                                                           | High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal                                                                                                                                                                                |
| 2 <sup>+</sup>                                                                                                                                                                            | Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal                                                                                                                                                                               |
| 2 <sup>-</sup>                                                                                                                                                                            | Case-control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal                                                                                                                                                                                             |
| 3                                                                                                                                                                                         | Non-analytic studies, eg case reports, case series                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 4                                                                                                                                                                                         | Expert opinion                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| GRADES OF RECOMMENDATION                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Note: The grade of recommendation relates to the strength of the evidence on which the recommendation is based. It does not reflect the clinical importance of the recommendation.</i> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>A</b>                                                                                                                                                                                  | At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1 <sup>++</sup> , and directly applicable to the target population; <i>or</i><br>A body of evidence consisting principally of studies rated as 1 <sup>+</sup> , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results |
| <b>B</b>                                                                                                                                                                                  | A body of evidence including studies rated as 2 <sup>++</sup> , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; <i>or</i><br>Extrapolated evidence from studies rated as 1 <sup>++</sup> or 1 <sup>+</sup>                                                                    |
| <b>C</b>                                                                                                                                                                                  | A body of evidence including studies rated as 2 <sup>+</sup> , directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; <i>or</i><br>Extrapolated evidence from studies rated as 2 <sup>++</sup>                                                                                        |
| <b>D</b>                                                                                                                                                                                  | Evidence level 3 or 4; <i>or</i><br>Extrapolated evidence from studies rated as 2 <sup>-</sup>                                                                                                                                                                                                                                |
| GOOD PRACTICE POINTS                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| ✓                                                                                                                                                                                         | Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group                                                                                                                                                                                                                                 |

## Sonstige methodische Hinweise

- First published May 2015 Updated September 2018

## Recommendations

### MANAGEMENT OF DRUG-RESISTANT EPILEPSY

Drug-resistant epilepsy has been defined as failure to achieve sustained seizure freedom after trials of two tolerated and appropriate AED schedules (whether as monotherapies or in combination). The majority of patients with newly-diagnosed epilepsy respond well to AEDs. Failure to do so may be due to:

- an incorrect diagnosis of epilepsy<sup>3, 103</sup>
- an inappropriate choice of AED for the epilepsy syndrome<sup>103, 104</sup>
- failure to take the prescribed AED
- an underlying cerebral neoplasm, metabolic condition, or immune process
- concurrent drug or alcohol misuse.

1<sup>++</sup>  
2<sup>+</sup>  
4



Given a correct diagnosis of epilepsy, failure to control seizures completely with the first well-tolerated AED is a predictor of drug-resistant epilepsy.<sup>85, 105</sup> The choice of adjunctive AED will depend on a number of factors including sex, reproductive potential, age, concomitant medications, pre-existing or comorbid conditions, other medical or psychiatric conditions and adverse effect profiles.

2+

Once two AEDs have failed as monotherapy the chance of seizure freedom with further monotherapy is low.<sup>85</sup> Improvement in seizure control may be obtained by combining AEDs.<sup>106, 107</sup>

2++  
2+  
4

Once the decision has been made to use combination therapy, the patient should be established on the best combination at the optimal dose, ie one that produces best efficacy with fewest adverse effects.<sup>108</sup> A range of different AEDs appropriate to the epilepsy syndrome should be added as necessary in sequence, increasing the dose of each slowly to obtain the best response. Deciding on the best combination may be a matter of trial and error, although some evidence exists for enhanced efficacy of lamotrigine/sodium valproate<sup>109</sup> and lacosamide/non-sodium channel blocking drug.<sup>110</sup>

2+  
4

Use of sodium valproate must take into account MHRA safety advice, issued in April 2018, on use of valproate medicines in women and girls of childbearing potential and the conditions of the Pregnancy Prevention Programme (*see section 5.2.0*).<sup>454</sup>

The aim should be seizure freedom on the lowest number of drugs. With good response, consideration should be given to withdrawal of the baseline AED. Where an encouraging but suboptimal effect is obtained with a particular combination, it may be worthwhile trying the addition of a small dose of a third AED.

The law of diminishing returns may require patient and doctor to accept the persistence of some seizures once a range of treatment options has failed and where surgery is not an option (*see section 4.9*). Adequacy of seizure control must be balanced with optimal quality of life. Little will be lost by carefully reducing the drug burden in a patient with continuing seizure activity aiming for the most effective combination of two or at most three AEDs. Producing less intrusive episodes, abolishing tonic-clonic seizures, preventing falls and decreasing automatisms can be acceptable end points for some patients.

- C** Failure to respond to appropriate antiepileptic drugs should prompt a review of the diagnosis of epilepsy and adherence to medication.
- D** Combination therapy should be considered when treatment with two first-line antiepileptic drugs has failed or when improved control occurs during the process of phased substitution.
- A** Carbamazepine, gabapentin, lacosamide, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, perampanel, pregabalin, topiramate, sodium valproate and zonisamide may be used in the adjunctive treatment of focal epilepsy.
- A** Lamotrigine, levetiracetam, ethosuximide, sodium valproate and topiramate may be used in the adjunctive treatment of generalised epilepsy.
- B** The choice of drugs in combination should be matched to the patient's seizure type(s) and should, where possible, be limited to two or at most three antiepileptic drugs.
- ✓ Sodium valproate should not be used in women and girls of childbearing potential unless there is no suitable alternative and a Pregnancy Prevention Programme is in place.



---

**Kanner A. M. et al., 2018 [15].**

*American Academy of Neurology (AAN)*

Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society.

### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

To update the 2004 American Academy of Neurology guideline for managing treatment resistant (TR) epilepsy with second- and third-generation antiepileptic drugs (AEDs).

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, Scientific Citation Index (using Web of Science), and Cochrane databases. An initial search was conducted from January 2004 to March 2009 for the 8 AEDs reviewed in the 2004 guidelines and the newer AEDs approved since the 2004 publications. A second search was conducted to include studies published to November 2015. For CLB and VGB, a search was conducted from 1980 to 2014.

#### LoE/GoR

- **Class I** A randomized controlled clinical trial of the intervention of interest with masked or objective outcome assessment, in a representative population. Relevant baseline characteristics are presented and substantially equivalent among treatment groups or there is appropriate statistical adjustment for differences. The following are also required:
  - a. concealed allocation
  - b. primary outcome(s) clearly defined
  - c. exclusion/inclusion criteria clearly defined
  - d. adequate accounting for dropouts (with at least 80% of enrolled subjects completing the study) and crossovers with numbers sufficiently low to have minimal potential for bias.
  - e. For noninferiority or equivalence trials claiming to prove efficacy for one or both drugs, the following are also required\*: 1. The authors explicitly state the clinically meaningful difference to be excluded by defining the threshold for equivalence or noninferiority. 2. The standard treatment used in the study is substantially similar to that used in previous studies establishing efficacy of the standard treatment (e.g., for a drug, the mode of administration, dose and dosage adjustments are similar to those previously shown to be effective). 3. The

inclusion and exclusion criteria for patient selection and the outcomes of patients on the standard treatment are comparable to those of previous studies establishing efficacy of the standard treatment. 4. The interpretation of the results of the study is based upon a per-protocol analysis that takes into account dropouts or crossovers.

- **Class II** A randomized, controlled clinical trial of the intervention of interest in a representative population with masked or objective outcome assessment that lacks one criteria a–e above (see Class I) or a prospective matched cohort study with masked or objective outcome assessment in a representative population that meets b–e above (see Class I). Relevant baseline characteristics are presented and substantially equivalent among treatment groups or there is appropriate statistical adjustment for differences.
- **Class III** All other controlled trials (including well-defined natural history controls or patients serving as own controls) in a representative population, where outcome is independently assessed, or independently derived by objective outcome measurement.\*\*
- **Class IV** Studies not meeting Class I, II, or III criteria, including consensus or expert opinion.  
\* Note that numbers 1–3 in Class Ie are required for Class II in equivalence trials. If any one of the three is missing, the class is automatically downgraded to Class III. \*Objective outcome measurement: an outcome measure that is unlikely to be affected by an observer's (patient, treating physician, investigator) expectation or bias (e.g., blood tests, administrative outcome data).

#### Classification of recommendations

A = Established as effective, ineffective, or harmful (or established as useful/predictive or not useful/predictive) for the given condition in the specified population. (Level A rating requires at least two consistent Class I studies.)\*

B = Probably effective, ineffective, or harmful (or probably useful/predictive or not useful/predictive) for the given condition in the specified population. (Level B rating requires at least one Class I study or two consistent Class II studies.)

C = Possibly effective, ineffective, or harmful (or possibly useful/predictive or not useful/predictive) for the given condition in the specified population. (Level C rating requires at least one Class II study or two consistent Class III studies.)

U = Data inadequate or conflicting; given current knowledge, treatment (test, predictor) is unproven. \*In exceptional cases, one convincing Class I study may suffice for an "A" recommendation if 1) all criteria are met, 2) the magnitude of effect is large (relative rate improved outcome > 5 and the lower limit of the confidence interval is > 2).

#### **Recommendations**

For adult patients with TR focal epilepsy, are these AEDs effective as adjunctive therapy in reducing seizure frequency?

- For TRAFE, immediate-release PGB and PER are established as effective to reduce seizure frequency (Level A). LCM, ESL, and TPM-XR use should also be considered to decrease seizure frequency in this population (Level B). VGB and RFN should be considered established as effective for decreasing seizure frequency in TRAFE (Level A) but are not first-line agents (retinopathy risk with VGB and modest benefit with RFN). EZG use should be considered to decrease seizure frequency in this population (Level B) but carries a serious

risk of skin and retinal discoloration. CLB and OXC-XR use may be considered to decrease seizure frequency in TRAFE (Level C).

For adult patients with TR focal epilepsy, are these AEDs effective in reducing seizure frequency when used as monotherapy?

- ESL use may be considered to decrease seizure frequency as monotherapy for TRAFE (Level C).
- Data are insufficient to recommend the use of second- and the other third-generation AEDs as monotherapy in TRAFE (Level U).

For adult and pediatric patients with TR GE, are these AEDs effective in reducing seizure frequency when used as adjunctive therapy (compared with no adjunctive therapy)?

- For add-on therapy for GE, immediate-release and LTG-XR use should be considered as add-on therapy to decrease seizure frequency in treating adults with TR GTC seizures secondary to GE (Level B). Levetiracetam use should be considered to decrease seizure frequency as add-on therapy for TR GTC seizures and for TR JME (Level B).

For adult and pediatric patients with LGS, are these AEDs effective as adjunctive therapy in reducing seizure frequency (compared with no adjunctive therapy)?

- For LGS, RUF use should be considered established as effective to decrease seizure frequency as add-on therapy (Level A), and CLB use should be considered (Level B).

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 1 of 12, January 2020) am 09.03.2020**

| # | Suchfrage                                                           |
|---|---------------------------------------------------------------------|
| 1 | [mh epilepsy]                                                       |
| 2 | [mh "epilepsies, partial"]                                          |
| 3 | [mh "drug resistant epilepsy"]                                      |
| 4 | (epilep* OR seizure* OR antiepilep*):ti                             |
| 5 | #1 or #2 or #3 or #4                                                |
| 6 | #5 with Cochrane Library publication date from Mar 2015 to Mar 2020 |

**Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 11.03.2020**

| # | Suchfrage                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | epilepsies, partial[mh]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 2 | drug resistant epilepsy[mh]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 3 | epilep*[tiab] OR seizure*[tiab]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 4 | partial[tiab] OR focal[tiab] OR (benign[tiab] AND occipital[tiab]) OR gelastic[tiab] OR amygdalo-hippocampal[tiab] OR rhinencephalic[tiab] OR "occipital lobe"[tiab] OR "temporal lobe"[tiab] OR "lateral temporal"[tiab] OR "frontal lobe"[tiab] OR cingulate[tiab] OR opercular[tiab] OR "orbito frontal"[tiab] OR "supplementary motor"[tiab] OR abdominal[tiab] OR digestive[tiab] OR subclinical[tiab] OR uncinate[tiab] OR "localization related"[tiab] OR "localisation related"[tiab] OR psychomotor[tiab] OR versive[tiab] OR sensory[tiab] OR gustatory[tiab] OR olfactory[tiab] OR vertiginous[tiab] OR "secondarily generalized"[tiab] OR "secondarily generalised"[tiab]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 5 | drug resistan*[tiab] OR medication resistan*[tiab] OR treatment resistan*[tiab] OR intractable[tiab] OR pharmacoresistan*[tiab] OR refractory[tiab] OR "inadequately controlled"[tiab] OR uncontrolled[tiab] OR FBTCS[tiab]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 6 | #3 AND (#4 OR #5)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 7 | #1 OR #2 OR #6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 8 | (#7) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])))) OR (((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab])))))))) |
| 9  | (#8) AND ("2015/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 10 | (#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 11 | (#10) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 12 | (#11) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

#### Leitlinien in Medline (PubMed) am 11.03.2020

| #  | Suchfrage                                                                                                                                                                                           |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | epilepsy[mh]                                                                                                                                                                                        |
| 2  | epilepsies, partial[mh]                                                                                                                                                                             |
| 3  | drug resistant epilepsy[mh]                                                                                                                                                                         |
| 4  | (epilep*[ti] OR seizure*[ti] OR antiepilep*[ti] OR convuls*[ti])                                                                                                                                    |
| 5  | #1 OR #2 OR #3 OR #4                                                                                                                                                                                |
| 6  | (#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i> ) |
| 7  | (#6) AND ("2015/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])                                                                                                                                                        |
| 8  | (#7) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp])                                                                                                                                                          |
| 9  | (#8) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))                                                                                                                             |
| 10 | (#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])                                                                                                                             |

## Referenzen

1. **Bresnahan R, Hounscome J, Jette N, Hutton JL, Marson AG.** Topiramate add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2019(10):Cd001417. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001417.pub4>.
2. **Bresnahan R, Martin-McGill KJ, Hutton JL, Marson AG.** Tiagabine add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2019(10):Cd001908. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001908.pub4>.
3. **Bresnahan R, Martin-McGill KJ, Williamson J, Michael BD, Marson AG.** Clobazam add-on therapy for drug-resistant epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2019(10):Cd004154. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004154.pub5>.
4. **Bresnahan R, Panebianco M, Marson AG.** Brivaracetam add-on therapy for drug-resistant epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2019(3):Cd011501. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011501.pub2>.
5. **Brigo F, Bragazzi NL, Nardone R, Trinka E.** Efficacy and tolerability of brivaracetam compared to lacosamide, eslicarbazepine acetate, and perampanel as adjunctive treatments in uncontrolled focal epilepsy: results of an indirect comparison meta-analysis of RCTs. *Seizure* 2016;42:29-37.
6. **Brigo F, Lattanzi S, Igwe SC, Behzadifar M, Bragazzi NL.** Zonisamide add-on therapy for focal epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2018(10):Cd001416. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001416.pub4>.
7. **Brigo F, Trinka E, Bragazzi NL, Nardone R, Milan A, Grillo E.** A common reference-based indirect comparison meta-analysis of eslicarbazepine versus lacosamide as add on treatments for focal epilepsy. *Epilepsy Res* 2016;127:12-18.
8. **Chang XC, Yuan H, Wang Y, Xu HQ, Hong WK, Zheng RY.** Eslicarbazepine acetate add-on for drug-resistant focal epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2017(10):Cd008907. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008907.pub3>.
9. **Chen D, Bian H, Zhang L.** A meta-analysis of levetiracetam for randomized placebo-controlled trials in patients with refractory epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2019;15:905-917.
10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 3. Juli 2014 - Retigabin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 17.03.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-100/2014-07-03\\_Geltende-Fassung\\_Retigabin\\_D-098.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-100/2014-07-03_Geltende-Fassung_Retigabin_D-098.pdf).
11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. August 2016 - Brivaracetam [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 17.03.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-218/2016-08-04\\_Geltende-Fassung\\_Brivaracetam\\_D-208.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-218/2016-08-04_Geltende-Fassung_Brivaracetam_D-208.pdf).
12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 6. November 2014 - Perampanel [online].

- Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 17.03.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-115/2014-11-06\\_Geltende-Fassung\\_Perampanel\\_D-106.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-115/2014-11-06_Geltende-Fassung_Perampanel_D-106.pdf).
13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. Januar 2019 - Brivaracetam (neues Anwendungsgebiet: Epilepsie, Patienten ab 4 Jahren) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 17.03.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-378/2019-01-17\\_Geltende-Fassung\\_Brivaracetam-nAWG\\_D-371.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-378/2019-01-17_Geltende-Fassung_Brivaracetam-nAWG_D-371.pdf).
  14. **Hu Q, Zhang F, Teng W, Hao F, Zhang J, Yin M, et al.** Efficacy and safety of antiepileptic drugs for refractory partial-onset epilepsy: a network meta-analysis. *J Neurol* 2018;265(1):1-11.
  15. **Kanner AM, Ashman E, Gloss D, Harden C, Bourgeois B, Bautista JF, et al.** Practice guideline update summary: efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment-resistant epilepsy: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2018;91(2):82-90.
  16. **Lattanzi S, Cagnetti C, Foschi N, Provinciali L, Silvestrini M.** Brivaracetam add-on for refractory focal epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2016;86(14):1344-1352.
  17. **Li-Na Z, Deng C, Hai-Jiao W, Da X, Ge T, Ling L.** Indirect comparison of third-generation antiepileptic drugs as adjunctive treatment for uncontrolled focal epilepsy. *Epilepsy Res* 2018;139:60-72.
  18. **Panebianco M, Al-Bachari S, Weston J, Hutton JL, Marson AG.** Gabapentin add-on treatment for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2018(10):Cd001415. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001415.pub3>.
  19. **Panebianco M, Bresnahan R, Hemming K, Marson AG.** Pregabalin add-on for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2019(7):Cd005612. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005612.pub4>.
  20. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Diagnosis and management of epilepsy in adults [online]. Edinburgh (SCT): SIGN; 2015. [Zugriff: 12.03.2020]. (National Clinical Guidelines; Band 143). URL: [https://www.sign.ac.uk/assets/sign143\\_2018.pdf](https://www.sign.ac.uk/assets/sign143_2018.pdf).
  21. **Zhang L, Li S, Li H, Zou X.** Levetiracetam vs. brivaracetam for adults with refractory focal seizures: a meta-analysis and indirect comparison. *Seizure* 2016;39:28-33.