

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cenobamat (Ontozry®)

Angelini Pharma Deutschland GmbH als örtlicher Vertreter
des Zulassungsinhabers Arvelle Netherlands B.V.

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 27.05.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	5
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	7
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	8
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	10
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	5
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	5
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	7
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	8
Tabelle 1-7. Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Cenobamat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis des indirekten Vergleichs	10
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	22
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	23

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Alpha-ID	Alphabetisches Verzeichnis-Identifikationsnummer für Diagnosen
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSC	<i>Best Supportive Care</i>
DRESS	<i>Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i>
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	<i>International Statistical Classification of Diseases and related health problems, 10. Revision</i>
KI	Konfidenzintervall
MCID	<i>Minimal clinically important difference</i>
MWD	Mittelwertsdifferenz
PT	Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>)
PZN	Pharmazentralnummer
QOLIE	<i>Quality of Life in Epilepsy</i>
RMP	<i>Risk Management Plan</i>
RR	Relatives Risiko
SMD	Standardisierte Mittelwertsdifferenz
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Angelini Pharma Deutschland GmbH
Anschrift:	Martin-Greif-Str. 1 80336 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Arvelle Therapeutics Netherlands B.V.
Anschrift:	Zuidplein 36 1077 XV Amsterdam Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Cenobamat
Handelsname:	Ontozry®
ATC-Code:	N03AX25
Arzneistoffkatalog(ASK)-Nummer	41672
Pharmazentralnummer (PZN)	17259297, 17259305, 17259311, 17259328, 17259334, 17259340, 17259357, 17259363, 17259386, 17259400, 17259417, 17259423, 17259452
ICD-10-GM-Code	G40.00, G40.01, G40.02, G40.08, G40.09, G40.1, G40.2, G40.8, G40.9
Alpha-ID	I86785, I86788, I86791, I90702, I91514, I3557, I91470, I85634, I13852

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
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.	26.03.2021	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend	–

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Adjunktive Behandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen Epilepsie-Patienten, die trotz Vorbehandlung mit mindestens 2 Antikonvulsiva nicht ausreichend kontrolliert sind.	<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, mit einem der folgenden Wirkstoffe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brivaracetam oder • Eslicarbazepin oder • Gabapentin oder • Lacosamid oder • Lamotrigin oder • Levetiracetam oder • Oxcarbazepin oder • Perampanel oder • Pregabalin oder • Topiramat oder • Valproinsäure oder • Zonisamid

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Laut Fachinformation von Ontozry® wird Cenobamat 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“.

Im Rahmen einer Beratung gemäß § 8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G BA) die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgelegt. Die zVT für erwachsene Patienten mit Epilepsie und fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, die trotz vorangegangener Therapie mit mindestens zwei zuvor verschriebenen Antikonvulsiva nicht ausreichend kontrolliert sind, lautet:

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

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

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

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Weiter führt der G-BA aus, dass Valproinsäure für die Zusatzbehandlung fokaler Anfälle bei Frauen im gebärfähigen Alter aufgrund der Teratogenität nicht regelhaft in Frage kommt. Jedoch kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure im Rahmen einer patienten-individuellen Therapie eine mögliche Behandlungsoption darstellen.

Wie bereits im zugehörigen Beratungsantrag dargestellt, handelt es sich bei der Zielpopulation von Cenobamat um therapieresistente Patienten, die auf eine adjunktive Therapie mit den bisher verfügbaren Antikonvulsiva nur noch in Einzelfällen ansprechen. Angelini ist daher weiterhin der Überzeugung, dass die zVT im Anwendungsgebiet von Cenobamat die bestmögliche unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Erhaltung der Lebensqualität (*Best Supportive Care*, BSC) ist. Ergebnisse zum Zusatznutzen von Cenobamat gegenüber der zVT BSC sind über die Ergebnisse der Studie YKP3089C017 verfügbar, deren placebokontrolliertes Studiendesign eine geeignete Umsetzung dieser zVT ist.

Ungeachtet dessen folgt Angelini Pharma Deutschland GmbH der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der Festlegung der zVT. Ersatzweise kann der Zusatznutzen gegenüber der zVT BSC über die Ergebnisse von YKP3089C017 abgeleitet werden, die in Modul 4 als Teil des indirekten Vergleichs in den Abschnitten 4.3.2.1.3.1 bis 4.3.2.1.3.4 dargestellt sind.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Cenobamat ist zugelassen zur adjunktiven Behandlung erwachsener Epilepsie-Patienten mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, die trotz der Vorbehandlung mit mindestens 2 Antikonvulsiva nicht ausreichend kontrolliert sind. In diesem Anwendungsgebiet zeigte die Behandlung mit Cenobamat im adjustierten indirekten Vergleich statistisch signifikante Vorteile gegenüber der zVT „patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie“ in der **≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline** (Relatives Risiko (RR) [95 % Konfidenzintervall (KI)]: 1,56 [1,02; 2,39]; p = 0,042). Dem Vorteil von Cenobamat in der Nutzendimension Morbidität stehen keine klinisch relevanten Nachteile in den anderen Nutzendimensionen gegenüber.

Eine detaillierte Aufstellung aller Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Cenobamat gegenüber der zVT findet sich in der folgenden Tabelle 1-7.

Tabelle 1-7. Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Cenobamat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis des indirekten Vergleichs

Endpunkt	Effektschätzer (Cenobamat vs. patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie)	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Mortalität			
Mortalität	Keine Todesfälle in C017; wenige Todesfälle in den Studien der zVT- Wirkstoffe	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt	–
Morbidität			
Anteil der Patienten mit 100% Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline - Anfallsfreiheit	RR [95 %-KI]: 4,23 [0,23; 76,05] p = 0,328	Zusatznutzen nicht belegt	–

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer (Cenobamat vs. patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie)	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline	Studienpool 1 RR [95 %-KI]: 1,56 [1,02; 2,39] p = 0,042	Beträchtlicher Zusatznutzen	Anhaltspunkt
	<i>Sensitivitätsanalysen³</i> <i>Studienpool 1 ohne N132</i> RR [95 %-KI]: 1,70 [1,14; 2,53] p = 0,009		
	<i>Studienpool 2</i> RR [95 %-KI]: 1,48 [0,99; 2,20] p = 0,056		
Prozentuale Reduktion der Anfallshäufigkeit pro 28 Tagen gegenüber Baseline	MWD [95 %-KI]: -12,38 [-0,06; 0,14] p = 0,186	Zusatznutzen nicht belegt	–
Prozentuale Reduktion der Anfallshäufigkeit nach Anfalls-Subtyp pro 28 Tagen gegenüber Baseline	MWD [95 %-KI]: 69,76 [-12,88; 152,41] p = 0,098	Zusatznutzen nicht belegt	–
Lebensqualität			
Veränderung des QOLIE-31-P	MWD [95 %-KI]: -7,49 [-13,04; -1,94] p = 0,008	Zusatznutzen nicht belegt	–
	<i>MCID für den QOLIE-31-P</i> SMD [95 %-KI]: -0,53 [-0,98; -0,09] <i>Veränderung um $\geq 11,8$ Punkte im Gesamtscore</i>		
Nebenwirkungen			
Anteil der Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis ¹	RR [95 %-KI]: 1,09 [0,94; 1,27] p = 0,245		
Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerem unerwünschtem Ereignis	RR [95 %-KI]: 1,16 [0,35; 3,90] p = 0,808	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt	–
Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerwiegenden unerwünschtem Ereignis	RR [95 %-KI]: 0,94 [0,34; 2,60] p = 0,907	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt	–
Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	RR [95 %-KI]: 1,55 [0,60; 4,00] p = 0,366	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt	–

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer (Cenobamat vs. patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie)	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Darstellung der unerwünschten Ereignisse nach PT ² PT „Somnolenz“			
	RR [95 %-KI]: 2,18 [1,10; 4,31] p = 0,025	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt	–
<p>¹ Gesamtrate an UE nicht patientenrelevant; Darstellung erfolgt ergänzend entsprechend der Vorgaben der Nutzendossiervorlage.</p> <p>² Es werden ausschließlich PT dargestellt, bei denen im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet wurde.</p> <p>³ Bei den dargestellten Analysen handelt es sich um Sensitivitätsanalysen, welche zur zusätzlichen Untersuchung der Heterogenität (Studienpool 1 ohne N132) durchgeführt wurden oder Studien enthalten welche lediglich potentiell vergleichbar mit der relevanten Cenobamat-Studie C017 sind. Eine detaillierte Darstellung findet sich in Abschnitt 4.3.2.1.3.2.2. des Moduls 4.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MCID: minimaler klinischer relevanter Unterschied (<i>minimal clinical important difference</i>); MWD: Mittelwertdifferenz; PT: Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>); QOLIE-31-P: Quality of Life in Epilepsy Questionnaire RR: Relatives Risiko</p>			

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Adjunktive Behandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen Epilepsie-Patienten, die trotz Vorbehandlung mit mindestens 2 Antikonvulsiva nicht ausreichend kontrolliert sind.	ja
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Der Zusatznutzen von Cenobamat wurde auf Grundlage eines methodisch hochwertigen, adjustierten indirekten Vergleichs gegen die Wirkstoffe der zVT bestimmt. Sämtliche Studien, die zur Ableitung des Zusatznutzens in den indirekten Vergleich eingeschlossen wurden, sind von hoher methodischer Qualität und Aussagekraft. Insgesamt rechtfertigt die Wirksamkeit und Sicherheit von Cenobamat einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Eine detaillierte Begründung für die Bewertung des Zusatznutzens findet sich in den folgenden Abschnitten.

Mortalität

Im gesamten Behandlungsverlauf ist in der Cenobamat-Studie C017 kein Patient gestorben. In den Vergleichsstudien der zVT verstarben nur wenige Patienten.

Aufgrund der geringen Ereigniszahl war für den indirekten Vergleich ein statistisch sinnvoll interpretierbares Ergebnis nicht zu erwarten. Auf die Durchführung einer meta-analytischen Zusammenfassung der Studienergebnisse wurde daher für den Endpunkt Mortalität ebenso verzichtet wie auf die nachgelagerte Berechnung des indirekten Vergleichs.

Morbidität

Der Zusatznutzen von Cenobamat in der Nutzendimension Morbidität wurde anhand der Endpunkte zur Veränderung der Anfallshäufigkeit bewertet. Sofern nicht anders angegeben handelt es sich um bei den dargestellten Auswertungen zur Anfallshäufigkeit um alle Anfalls-Subtypen fokaler Anfälle.

Anteil der Patienten mit 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit

Bezüglich der Anfallsfreiheit, dem höchsten Therapieziel in der Behandlung der Epilepsie, zeigte sich ein deutlicher numerischer Vorteil von Cenobamat gegenüber den Wirkstoffen der zVT. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant, wobei die relative Seltenheit der Anfallsfreiheit bei diesen Patienten und das häufige Auftreten von Nullzellen in den Studien der zVT zu beachten ist. Beide Effekte haben eine verringerte Präzision der Schätzung und damit breitere Konfidenzintervalle zur Folge. Letztlich wird dadurch der Nachweis eines statistisch signifikanten Unterschieds erschwert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die beobachteten numerischen Vorteile unterstreichen den positiven Effekt von Cenobamat für die Patienten, der sich im Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline zeigt, wie im Folgenden weiter ausgeführt.

Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline

Bei den Patienten im Anwendungsgebiet von Cenobamat handelt es sich um eine Patientengruppe mit ausgeprägter Pharmakoresistenz. Für diese Patienten ist eine vollständige Anfallsfreiheit nicht regelhaft zu erreichen, so dass auch bereits die Reduktion der Anfallshäufigkeit um $\geq 50\%$ als wichtiger Therapieerfolg angesehen wird.

In dieser schwierig zu behandelnden, intensiv vortherafierten Patientenpopulation ermöglichte Cenobamat eine deutliche Verbesserung der Wahrscheinlichkeit für eine $\geq 50\%$ Reduktion der Anfallshäufigkeit. In der Zulassungsstudie C017 war das relative Risiko einer solchen Reduktion der Anfallshäufigkeit unter Cenobamat um das 2,7-fache gegenüber Placebo verbessert. Bezogen auf den adjustierten indirekten Vergleich bedeutete dies eine deutliche Erhöhung des Anteils Patienten mit einer Reduktion um $\geq 50\%$ um das 1,6-fache im Vergleich zu den Wirkstoffen der patientenindividuellen antiepileptischen Zusatztherapie.

Eine wegen der moderaten Heterogenität in Studienpool 1 durchgeführte Sensitivitätsanalyse ohne die Levetiracetam-Studie N132 sowie die Sensitivitätsanalyse in Studienpool 2 bestätigen dieses Ergebnis.

Anfälle stellen für Epilepsie-Patienten eine schwerwiegende Belastung durch ihre Erkrankung dar. Bereits die Reduktion der Anfallshäufigkeit um mindestens 50 % ist für die betroffenen Patientinnen und Patienten mit einer spürbaren Linderung der Erkrankung gleichzusetzen. Dies gilt umso mehr, als dass es sich im vorliegenden Fall um Patienten handelt, die mit den vorhandenen Therapieoptionen keine ausreichende Anfallskontrolle mehr erreichen. Bei dem hinsichtlich der 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit beobachteten Therapieeffekt durch die Zusatztherapie mit Cenobamat handelt es sich demnach um eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, was eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens darstellt.

Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tagen gegenüber Baseline

Neben dem Anteil der Patienten, die eine Reduktion um 100 % oder um $\geq 50\%$ erreichen, wurde die Veränderung der Anfallshäufigkeit auch als prozentuale Veränderung pro 28 Tage gegenüber Baseline bestimmt. Aus methodischen Gründen kommen hierfür nur Daten zur mittleren prozentualen Veränderung infrage, die für Studienpool 1 nur in der Perampanel-Studie 304 und für Studienpool 2 darüber hinaus in den Perampanel-Studien 305 und 306 vorlagen.

Konsistent zu den Beobachtungen in den Responder-Analysen war die mittlere Anfallshäufigkeit in C017 unter Cenobamat deutlich stärker reduziert als unter Placebo (MWD = $-28,13\%$). Der durch Cenobamat erreichte numerische vorteilhafte Therapieeffekt spiegelte sich auch im indirekten Vergleich gegenüber der zVT (hier: Perampanel) wider und unterstützt den in den Responderanalysen gezeigten Vorteil von Cenobamat. Bei der Interpretation dieses

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisses sollte beachtet werden, dass die statistische Power im Vergleich zur Responder-Analyse durch die geringere Anzahl an Studien, die für diesen Endpunkt in den indirekten Vergleich eingegangen sind, deutlich verringert ist.

Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit nach Anfalls-Subtyp pro 28 Tagen gegenüber Baseline

Ebenso wie die Anfallshäufigkeit über alle Anfalls-Subtypen war auch die Anfallshäufigkeit der sekundär generalisierten Anfälle (Subtyp D) in der Studie C017 unter Cenobamat deutlich stärker reduziert als unter Placebo (MWD = -33,83 %). Im indirekten Vergleich wurde hingegen eine numerisch stärkere Reduktion dieses Anfalls-Subtyps unter der zVT (hier: Perampanel) als unter Cenobamat beobachtet (MWD = 69,76 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant.

Bei der Interpretation dieses Ergebnisses sollte jedoch das auffallend schlechte Ansprechen der Placebo-Patienten in der Perampanel-Studie 304 beachtet werden. Tatsächlich verschob sich das Verhältnis zwischen den Behandlungsgruppen deutlich zu Gunsten von Cenobamat, wenn für die Analyse in Studienpool 2 die Ergebnisse der Perampanel-Studien 305 und 306 hinzugenommen wurden.

Zwischenfazit

Insgesamt ergibt sich in der Nutzendimension Morbidität eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT, die auf einer spürbaren Linderung der Erkrankung in Form der Reduktion der Anfallshäufigkeit beruht. Die Aussagekraft der Ergebnisse zur prozentualen Reduktion der Anfallshäufigkeit ist im Vergleich zu den anderen Endpunkten zur Veränderung der Anfallshäufigkeit durch die geringe Anzahl der Studien, die in den indirekten Vergleich eingegangen sind, geringer. Bei allen übrigen Endpunkten bestehen auf Endpunktebene keine Aspekte, die die Aussagekraft der Nachweise einschränken würden.

Dementsprechend ist für die Nutzendimension Morbidität von einem **Anhaltspunkt** für einen Zusatznutzen von Cenobamat auszugehen, dessen Ausmaß gemäß § 5 Abs. 7 Satz 1 Nr. 2 der AM-NutzenV als **beträchtlich** zu quantifizieren ist.

*Lebensqualität**Veränderung des QOLIE-31-P gegenüber Baseline*

In der Nutzendimension Lebensqualität wurde der Zusatznutzen von Cenobamat mit Hilfe des krankheitsspezifischen Fragebogens QOLIE-31-P bestimmt. Die Auswertung der krankheitsspezifischen Lebensqualität ergab einen statistisch signifikanten Vorteil zu Gunsten der Wirkstoffe der zVT in Bezug auf die Veränderung des Gesamtscores des QOLIE-31-P.

Es handelt sich um einen klinisch nicht relevanten Effekt. Die Betrachtung der SMD bestätigt diese Schlussfolgerung (oberer Grenzwert des 95 %-KI > -0,20). Responderanalysen mit der MCID (-11,8 Punkte) konnte nicht durchgeführt werden, da Daten der Studien der zVT hierzu fehlten. Es fällt jedoch auf, dass der Mittelwert oberhalb der MCID liegt.

Zwischenfazit

Insgesamt ergeben sich in der Nutzendimension Lebensqualität keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT. Dementsprechend ist ein **Zusatznutzen** oder ein Schaden in der Nutzendimension Lebensqualität **nicht belegt**.

Nebenwirkungen

Der Zusatznutzen von Cenobamat in der Nutzendimension Nebenwirkung wurde auf Grundlage der Gesamtraten der schweren sowie schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse sowie der Darstellung der unerwünschten Ereignisse nach PT bewertet. Die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse wird lediglich ergänzend angegeben und wird nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen, da sie sowohl patientenrelevante als auch nicht patientenrelevante Ereignisse enthält.

Anteil der Patienten mit ≥ 1 unerwünschten Ereignis

Der Anteil der Patienten mit ≥ 1 unerwünschten Ereignis war im indirekten Vergleich zwischen Cenobamat und der zVT insgesamt ausgeglichen. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant.

Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerem, schwerwiegenden unerwünschten Ereignis sowie Anteil der Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

In allen weiteren UE-Kategorien (schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse) ergaben sich auf Ebene der Gesamtraten aus den Ergebnissen des indirekten Vergleichs ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT. Ein Zusatznutzen oder ein Schaden für Cenobamat ist aufgrund der Gesamtraten dieser UE-Kategorien demnach nicht belegt.

Darstellung unerwünschter Ereignisse nach PT

Die am häufigsten in der Studie C017 unter Cenobamat auf Ebene der PT aufgetretenen unerwünschten Ereignisse waren Somnolenz, Schwindel, Fatigue, Diplopie und Kopfschmerzen. Es handelt sich bei diesen PT um unerwünschte Ereignisse, die typischerweise bei der Behandlung mit Antikonvulsiva auftreten. Dementsprechend waren diese Ereignisse auch in den Studien mit den Wirkstoffen der zVT in vergleichbarer Häufigkeit zu beobachten.

Lediglich für den PT Somnolenz zeigten die Ergebnisse des indirekten Vergleichs einen statistisch signifikanten Nachteil zu Ungunsten der Behandlung mit Cenobamat gegenüber einer Behandlung mit der zVT. Bei dem unerwünschten Ereignis Somnolenz handelt es sich um eine häufige Nebenwirkung von Antikonvulsiva, wodurch vielen Patienten der Umgang mit dieser Nebenwirkung geläufig ist. Meist wird die mögliche Beeinträchtigung durch die Somnolenz minimiert, in dem die Einnahme des Antikonvulsivums auf die Abendstunden verlegt wird. Dieses Vorgehen ist auch bei Cenobamat möglich. Bei der Somnolenz handelt es sich demnach um eine gut handhabbare Nebenwirkung.

Der Unterschied, der zwischen den Behandlungsgruppen im Hinblick auf diese nicht schwerwiegende Nebenwirkung der Behandlung mit Antikonvulsiva beobachtet wurde, liegt zudem

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

in einem für die Nutzenbewertung nicht relevanten Bereich. Ein höherer Schaden durch die Behandlung mit Cenobamat besteht aufgrund dieses PTs gegenüber der zVT dementsprechend nicht.

Zwischenfazit

Insgesamt ergaben sich in der Nutzendimension Nebenwirkungen keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT. Dementsprechend ist ein **Zusatznutzen** oder ein **Schaden** in der Nutzendimension Nebenwirkungen nicht belegt.

Fazit

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Studien der Studienpools 1 und 2 besitzen auf Studien- und Endpunktebene in aller Regel ein niedriges Verzerrungspotential und somit eine hohe Aussagekraft. Lediglich für den Endpunkt Veränderung des QOLIE-31-P besteht bei vielen der eingeschlossenen Studien durch den hohen Anteil nicht berücksichtigter Patienten ein hohes Verzerrungspotential.

Studienpool 1 erfüllt die für den adjustierten indirekten Vergleich notwendigen Kriterien Ähnlichkeit und Homogenität vollständig und kann daher für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Die Ergebnisse aus Studienpool 2 sind als Sensitivitätsanalyse in allen Endpunkten vollständig konsistent zu den Ergebnissen aus Studienpool 1.

Es wurden keine Faktoren identifiziert, die eine Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens notwendig machen und die außerhalb der üblichen, mit der Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs verbundenen Unsicherheit liegen. Insgesamt lässt sich aus den Ergebnissen des adjustierten indirekten Vergleichs ein **Anhaltspunkt** für einen Zusatznutzen für Cenobamat ableiten.

Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs belegen eine ausgeprägte Wirksamkeit von Cenobamat bei therapierefraktären Epilepsie-Patienten mit fokalen Anfällen. Insbesondere führt die Zusatzbehandlung mit Cenobamat bei einem deutlich größeren Anteil der Patienten zu einer $\geq 50\%$ Reduktion der Anfallshäufigkeit als unter der Zusatztherapie mit den Wirkstoffen der zVT. Dieser Effekt ist mit einer spürbaren Linderung der Erkrankung bzw. einer Vermeidung schwerwiegender Symptome gleichzusetzen. Demgegenüber stehen keine patientenrelevanten negativen Effekte, die zu einem höheren Schaden durch Cenobamat führen.

Des Weiteren konnten Post-hoc-Auswertungen der pivotalen Studie YKP3089C017 außerdem zeigen, dass 60 % der Patienten auch fünf Jahre nach Beginn der Therapie noch mit Cenobamat behandelt wurden. Dies belegt ein überzeugendes Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Cenobamat auch zur Langzeitbehandlung bei dieser schwierig zu behandelnden Patientenpopulation.

In der Gesamtschau der einzelnen Nutzendimensionen ist damit für die adjunktive Behandlung von Epilepsie-Patienten mit fokalen Anfällen, die trotz der Vorbehandlung mit mindestens 2 Antikonvulsiva nicht ausreichend kontrolliert sind, entsprechend § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV von einem **beträchtlichen Zusatznutzen** durch Cenobamat auszugehen.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Cenobamat ist angezeigt zur Zusatzbehandlung 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.

Demnach umschließt die Zielpopulation von Cenobamat erwachsene Patienten, die primär am fokalen Anfallstyp der Epilepsie leiden, unabhängig davon, ob eine sekundäre Generalisierung der Anfälle auftritt. Patienten mit primär generalisierender Epilepsie sind nicht Teil der Zielpopulation.

Cenobamat darf nur als Zusatzbehandlung zu einer bereits bestehenden antikonvulsiven Therapie verabreicht werden. Für die Behandlung kommen ausschließlich pharmakoresistente Epilepsie-Patienten infrage, die durch eine unzureichende Anfallskontrolle trotz Vorbehandlung mit mindestens zwei anderen Antikonvulsiva gekennzeichnet sind.

Als Zielpopulation ergibt sich demnach:

„Adjunktive Behandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen Epilepsie-Patienten, die trotz Vorbehandlung mit mindestens 2 Antikonvulsiva nicht ausreichend kontrolliert sind.“

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die Epilepsie beeinflusst das Leben der Patienten in vielerlei Hinsicht und wirkt sich auf Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und die psychische Gesundheit aus. Die Behandlung der fokalen Epilepsie erfolgt im Wesentlichen medikamentös durch die Gabe von Antikonvulsiva.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das primäre Therapieziel ist dabei, eine Anfallsfreiheit zu erreichen und dabei möglichst wenige Nebenwirkungen in Kauf nehmen zu müssen. Etwa 50 – 60 % der Patienten erreichen dieses Ziel mit der ersten Monotherapie. Nach einer erfolglosen initialen Monotherapie können noch etwa weitere 10 – 20 % der Erkrankten mit einer weiteren Therapie anfallsfrei werden. Etwa 30 % der Patienten, insbesondere jene mit fokalen Anfällen, werden derzeit weder mit der ersten Monotherapie noch mit weiteren Therapien anfallsfrei. Für diese Patienten ist auch bereits eine Reduktion der Anfallshäufigkeit als Therapieerfolg anzusehen.

Dieser Anteil refraktärer bzw. pharmakoresistenter Patienten mit fokaler Epilepsie steht aufgrund des mangelnden Therapieerfolgs unter großem Leidensdruck, verbunden mit einer verringerten Lebensqualität und einem erhöhten Mortalitätsrisiko. Eine zusätzliche Belastung stellt für diese Patienten die hohe Nebenwirkungsrate aufgrund der Anzahl der gleichzeitig verschriebenen Medikation in den Kombinationstherapien dar. Es besteht daher ein hoher Bedarf an neuen hochwirksamen Antikonvulsiva zur Behandlung pharmakoresistenter Patienten mit fokalen Anfällen, die auf die bisherigen Therapieoptionen nur noch unzureichend ansprechen.

Cenobamat verbessert die Behandlung von Patienten mit unzureichender Anfallskontrolle trotz Therapie mit mindestens zwei Antikonvulsiva, d. h. therapieresistenten Epilepsiepatienten, nachhaltig. Aufgrund des dualen Wirkmechanismus hat Cenobamat das Potential gleichzeitig die Anfallsentstehung zu verhindern und die Anfallsausbreitung zu begrenzen. Im Vergleich zu den übrigen verfügbaren Therapieoptionen erhöht Cenobamat infolgedessen die Chance die Anfallshäufigkeit statistisch signifikant um $\geq 50\%$ zu reduzieren. Außerdem werden mit Cenobamat behandelte Patienten häufiger anfallsfrei als Patienten, die mit anderen Antikonvulsiva behandelt werden.

Dabei ist Cenobamat bei verschiedenen, mit einem erhöhten Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko assoziierten Arten der fokalen Epilepsie wirksam. Post-hoc-Auswertungen der pivotalen Studie YKP3089C017 konnten außerdem zeigen, dass 60 % der Patienten auch fünf Jahre nach Beginn der Therapie noch mit Cenobamat behandelt wurden. Dies zeigt die hohe Therapietreue des Wirkstoffs und belegt das überzeugende Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Cenobamat bei dieser schwierig zu behandelnden Patientenpopulation.

Die unter der Behandlung mit Cenobamat auftretenden Nebenwirkungen ähneln denen anderer Antikonvulsiva und sind zu erwarten, vorübergehend und gut zu beherrschen. In Verbindung mit der sehr guten Wirksamkeit vermindert Cenobamat dadurch die Krankheitslast von therapieresistenten Patienten mit fokalen Epilepsien deutlich schließt damit den bisher ungedeckten therapeutischen Bedarf bei diesen Patienten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Adjunktive Behandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen Epilepsie-Patienten, die trotz Vorbehandlung mit mindestens 2 Antikonvulsiva nicht ausreichend kontrolliert sind.	49.583 – 122.105
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Adjunktive Behandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen Epilepsie-Patienten, die trotz Vorbehandlung mit mindestens 2 Antikonvulsiva nicht ausreichend kontrolliert sind.	Adjunktive Behandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen Epilepsie-Patienten, die trotz Vorbehandlung mit mindestens 2 Antikonvulsiva nicht ausreichend kontrolliert sind.	Beträchtlich	49.583 – 122.105
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Adjunktive Behandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen Epilepsie-Patienten, die trotz Vorbehandlung mit mindestens 2 Antikonvulsiva nicht ausreichend kontrolliert sind.	3.522,55 € – 7.045,11 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Adjunktive Behandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen Epilepsie-Patienten, die trotz Vorbehandlung mit mindestens 2 Antikonvulsiva nicht ausreichend kontrolliert sind.	Brivaracetam (Briviact®)	gesamte Zielpopulation	1.226,05 €
		Eslicarbazepin (Zebinix®)	gesamte Zielpopulation	2.453,65 € – 3.680,48 €
		Gabapentin (z. B. Gabapentin AbZ)	gesamte Zielpopulation	248,18 € – 988,13 €
		Lacosamid (Vimpat®)	gesamte Zielpopulation	1.920,03 € – 3.156,60 €
		Lamotrigin (z. B. Lamotrigin-TEVA®)	gesamte Zielpopulation	80,25 € – 305,54 €
		Levetiracetam (z. B. Levetiracetam-ratiopharm®)	gesamte Zielpopulation	198,25 € – 594,75 €
		Oxcarbazepin (z. B. Oxcarbazepin-ratiopharm®)	gesamte Zielpopulation	314,81 € – 1.029,30 €
		Perampanel (Fycompa®)	gesamte Zielpopulation	1.228,34 €
		Pregabalin (z. B. Pregabalin-ratiopharm®)	gesamte Zielpopulation	323,17 € – 725,69 €
		Topiramat (z. B. Topamax®)	gesamte Zielpopulation	491,80 € – 896,08 €
		Valproinsäure (z. B. Valproinsäure-ratiopharm®)	gesamte Zielpopulation	164,14 € – 301,58 €
		Zonisamid (z. B. Zonisamid-ratiopharm®)	gesamte Zielpopulation	1.617,02 € – 2.695,04 €
1) Die obere Spanne der Jahrestherapiekosten von Valproinsäure bildet sich aus der Summe der Kosten dieser beiden Packungen (301,58 €)				
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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

Anwendungsgebiet

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

Dosierung und Art der Anwendung

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

Gegenanzeigen

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

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

Überdosierung

Die Symptome einer Überdosierung entsprechen voraussichtlich den bekannten Nebenwirkungen von Ontozry – dazu gehören Somnolenz, Müdigkeit und Schwindelgefühl. Es gibt kein spezifisches Gegenmittel gegen die Wirkungen von Cenobamat. Eine allgemeine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

unterstützende Betreuung des Patienten ist angezeigt, einschließlich der Überwachung der Vitalparameter und der Beobachtung des klinischen Status des Patienten.

Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

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

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

- Risikomanagement-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Informationen zum EU-Risk-Management-Plan

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

- Wichtige identifizierte Risiken:
 - Syndrom der Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS- *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*)
- Wichtige potenzielle Risiken:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Hypersensitivität
- Suizidalität (Klasseneffekt)
- QT-Zeit-Verkürzung
- Reproduktive / embryofötale Toxizität

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

Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Bekannte Abweichungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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