

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Cenobamat (Ontozry<sup>®</sup>)*

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

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 27.05.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	11
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	12

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Übersicht der Wirkmechanismen gängiger Antikonvulsiva.....	7

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AMPA	$\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
EPSP	Exzitatorisches postsynaptisches Potential
GABA	$\gamma$ -Aminobuttersäure
GABA <sub>A</sub>	$\gamma$ -Aminobuttersäure-A-Rezeptor
GABA <sub>B</sub>	$\gamma$ -Aminobuttersäure-B-Rezeptor
ILAE	<i>International League Against Epilepsy</i>
I <sub>NaP</sub>	Persistenter Natrium-Strom
I <sub>NaT</sub>	Transienter Natrium-Strom
I <sub>Phasic</sub>	Phasischer Strom des GABA <sub>A</sub> -Rezeptors
IPSP	Inhibitorisches postsynaptisches Potential
I <sub>Tonic</sub>	Tonischer Strom des GABA <sub>A</sub> -Rezeptors
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PZN	Pharmazentralnummer
SV2A	Synaptisches Vesikelprotein 2A

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 0 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Cenobamat
<b>Handelsname:</b>	Ontozry®
<b>ATC-Code:</b>	N03AX25

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
17259297	EU/1/21/1530/001	12,5 mg Tabletten / 25 mg Filmtabletten	14 Tabletten zu 12,5 mg + 14 Filmtabletten zu 25 mg
17259305	EU/1/21/1530/002	50 mg Filmtabletten	14 Filmtabletten zu 50 mg
17259311	EU/1/21/1530/003	50 mg Filmtabletten	28 Filmtabletten zu 50 mg
17259328	EU/1/21/1530/004	50 mg Filmtabletten	84 Filmtabletten zu 50 mg
17259334	EU/1/21/1530/005	100 mg Filmtabletten	14 Filmtabletten zu 100 mg
17259340	EU/1/21/1530/006	100 mg Filmtabletten	28 Filmtabletten zu 100 mg
17259357	EU/1/21/1530/007	100 mg Filmtabletten	84 Filmtabletten zu 100 mg
17259363	EU/1/21/1530/008	150 mg Filmtabletten	14 Filmtabletten zu 150 mg
17259386	EU/1/21/1530/009	150 mg Filmtabletten	28 Filmtabletten zu 150 mg
17259400	EU/1/21/1530/010	150 mg Filmtabletten	84 Filmtabletten zu 150 mg
17259417	EU/1/21/1530/011	200 mg Filmtabletten	14 Filmtabletten zu 200 mg
17259423	EU/1/21/1530/012	200 mg Filmtabletten	28 Filmtabletten zu 200 mg
17259452	EU/1/21/1530/013	200 mg Filmtabletten	84 Filmtabletten zu 200 mg

**2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels**

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die *International League Against Epilepsy* (ILAE) definiert Epilepsie als eine Erkrankung des Gehirns, die durch wiederkehrende, nicht provozierte Anfälle gekennzeichnet ist [1]. Unter einem Anfall wird das vorübergehende Auftreten von Symptomen aufgrund einer pathologischen, exzessiven oder synchronen neuronalen Aktivität im Gehirn verstanden [1]. Eine große Heterogenität im Krankheitsbild ist zurückzuführen auf die unterschiedliche Lokalisation der zugrundeliegenden Anfälle. Diese äußern sich als motorische und sensible

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Empfindungsstörungen, als Absenzen, d. h. abrupt auftretende Bewusstseinspausen, und unwillkürliche Bewegungsstörungen der Extremitäten, als komplexe Bewegungs- und Bewusstseinsstörungen oder im schwersten Fall als tonisch-klonische Anfälle.

Die Ätiologie der Epilepsie ist mannigfaltig, sie reicht von genetischen Faktoren über immunologische Determinanten bis hin zu traumatischen Verletzungen des zentralen Nervensystems. Den zu Grunde liegenden Ursachen ist gemein, dass das Gleichgewicht zwischen neuronaler Hemmung und Erregung im Gehirn gestört ist. Eine wesentliche Rolle hierbei spielen Neurotransmitter wie  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA) und Glutamat, aber auch diverse Ionenkanäle. Durch das Ungleichgewicht kann es zu synchronen Entladungen im neuronalen Netzwerk kommen, die sich bei einer Epilepsie unkontrolliert ausbreiten. Die exzessive Erregung von neuronalen Netzwerken kann darüber hinaus sekundär neurodegenerative Prozesse auslösen, in dessen Verlauf es zum Untergang von Neuronen unter anderem durch Apoptose kommen kann [2].

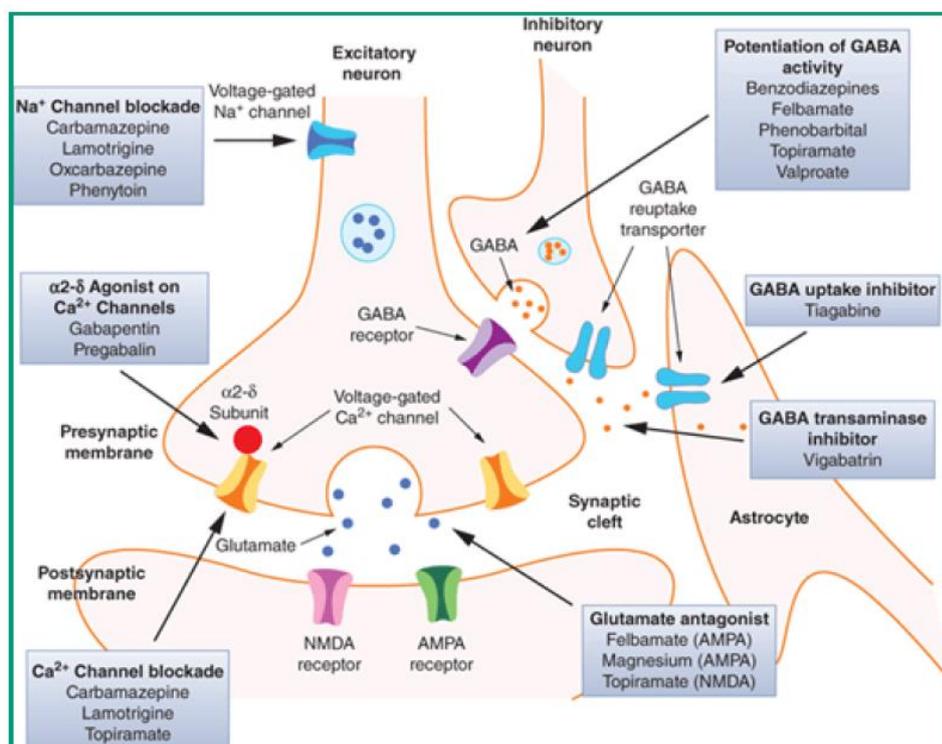


Abbildung 2-1: Übersicht der Wirkmechanismen gängiger Antikonvulsiva  
Nach Winter 2014 [3]. GABA:  $\gamma$ -Aminobuttersäure, NMDA: N-Methyl-D-Aspartat, AMPA:  $\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure

Mit den derzeit verfügbaren Therapieoptionen ist eine Heilung der Epilepsie nicht möglich. Wesentliche Ziele der Epilepsie-Therapie sind daher die Unterdrückung von Anfallsentstehung und Ausbreitung, um dem Patienten die Chance auf ein anfallsfreies Leben zu ermöglichen. Auch die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten steht im Fokus,

da nicht zuletzt durch eine Reduktion der Anfälle der Leidensdruck und das Krankheitsgefühl der Patienten gemindert wird [2].

Eine möglichst genaue Diagnose des Epilepsiesyndroms ist wichtig für die Auswahl geeigneter Antikonvulsiva. Die verschiedenen Antikonvulsiva zeigen unterschiedliche Ansatzpunkte. Zusammengefasst wirken sie entweder hemmend auf die Erregbarkeit von Neuronen, oder sie verhindern die Erregungsausbreitung. Dazu greifen Antikonvulsiva beispielsweise in die Funktion von Ionenkanälen ein, wirken auf Rezeptoren für Neurotransmitter oder Neuromodulatoren, verändern die Konzentration endogener Transmitter oder Modulatoren [2].

Die am häufigsten genutzten therapeutischen Wege sind die Modulation des GABAergen Systems, wie beispielsweise durch die GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-Modulatoren Clonazepam (Benzodiazepin) oder Phenobarbital, oder die Modulation von Na<sup>+</sup>-Ionenkanälen, durch beispielweise Carbamazepin (vgl. Abbildung 2-1). Daneben sind auch die therapeutische Modulation von Ca<sup>2+</sup>-Ionen Kanälen, AMPA-Rezeptoren und Synaptisches-Vesikelprotein-2A(SV2A)-Proteinmodulatoren möglich (Abbildung 2-1) [2-4].

### **Cenobamat**

Cenobamat ist ein neuartiges Antikonvulsivum [5], 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.

Nach derzeitigem Erkenntnisstand wirkt Cenobamat, oder ([R]-1-(2-Chlorphenyl)-2-(2H-tetrazol-2-yl)ethyl)carbammat, über einen neuartigen komplementären Wirkmechanismus, der erstens auf einer Verstärkung inhibitorischer Stimuli durch Modulation des GABA<sub>A</sub>-Rezeptors und zweitens auf einer Verringerung exzitatorischer Stimuli durch Blockade spannungsabhängiger Natriumkanäle beruht.

### **Cenobamat als positiver allosterischer GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-Modulator**

Die aus synaptischen Vesikeln freigesetzte  $\gamma$ -Aminobuttersäure ( *$\gamma$ -aminobutyric acid*, GABA) aktiviert die Liganden-gesteuerte Rezeptoren GABA<sub>A</sub> und GABA<sub>B</sub>. GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren wirken ionotrop, das heißt eine Aktivierung des Rezeptors führt zu einer erhöhten Permeabilität für Cl<sup>-</sup>-Ionen. Der Cl<sup>-</sup>-Ionen-Einstrom wiederum führt an synaptischen GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren zu einer Hyperpolarisation der synaptischen Membran und zu einem inhibitorischen postsynaptischen Potential (IPSP), das auch als transients oder phasischer Strom bezeichnet wird (*phasic current*, I<sub>Phasic</sub>). Des Weiteren können GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren durch GABA aktiviert werden, welche dann zu dem sogenannten tonischen Strom (*tonic current*, I<sub>Tonic</sub>) der GABAergen Wirkung beitragen [6, 7].

Das GABAerge System scheint Einfluss sowohl auf epileptogene als auch auf antikonvulsive Mechanismen zu haben. So konnte beispielsweise im Tiermodell gezeigt werden, dass eine Mutation, die mit Veränderungen in der GABAergen Funktion assoziiert ist, an der Entstehung einer Epilepsie beteiligt ist. Darüber hinaus kann die Verstärkung der GABAergen Wirkung zu einer Unterdrückung von Anfällen führen [4]. Des Weiteren wurden im Hirngewebe und im

Liquor von Epilepsie-Patienten verringerte GABA-Spiegel nachgewiesen [8, 9]. Die durch die verminderten GABA-Konzentrationen gestörte neuronale Inhibition wurde als kritischer epileptogener Mechanismus identifiziert [10]. Entsprechend ist davon auszugehen, dass eine Modulation der GABAergen Wirkung, wie beispielsweise durch Cenobamat, bei Patienten mit Defiziten in dieser Domäne zu einer antikonvulsiven Wirkung führen kann.

Sharma et al. [11] zeigten in tierexperimentellen Studien mit hippocampalen Neuronen, dass Cenobamat den tonischen Anteil  $I_{Tonic}$  der GABAergen Wirkung stärker beeinflusst als den transienten  $I_{Phasic}$ . Cenobamat bindet allosterisch an den GABA<sub>A</sub>-Rezeptor und hier nicht an die Benzodiazepin-Bindestelle. Der Effekt auf den GABA<sub>A</sub>-Rezeptor konnte in allen therapeutischen Cenobamat-Dosierungen von 100 mg bis 400 mg/Tag nachgewiesen werden.

### **Cenobamat als Hemmer spannungsabhängiger Natriumkanäle**

Zusätzlich zu der Modulation von GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren, beeinflusst Cenobamat spannungsabhängige Natriumkanäle. Die Aktivierung von Natriumkanälen und der damit verbundene Einstrom von Na<sup>+</sup>-Ionen in die Zelle führt zu einer Depolarisation der Zellmembran und somit zu einer Erregungsweiterleitung in Form exzitatorischer postsynaptischer Potentiale (EPSPs). Spannungsabhängige Natriumkanäle werden durch Änderungen des Membranpotentials aktiviert und können hierbei unterschiedliche Ströme generieren, zum einen den transienten (*transient Na<sup>+</sup> current*,  $I_{NaT}$ ) Strom und zum anderen den persistierenden Strom (*persistent Na<sup>+</sup> current*,  $I_{NaP}$ ). Der transiente Natrium-Strom  $I_{NaT}$  führt zu einer schnellen Aktivierung und Inaktivierung und ist somit essenziell für die Depolarisationsphase des Aktionspotentials. Kommt es zu einer unvollständigen oder sehr langsamen Inaktivierung der geöffneten Natriumkanäle, so entsteht ein persistierender Natriumstrom  $I_{NaP}$ . Dieser ist unter physiologischen Bedingungen wichtig für die repetitive Generierung mehrerer Aktionspotentiale in zentralen Neuronen [12-15].  $I_{NaP}$  ist lediglich für einen Anteil des einströmenden Natriums verantwortlich und doch kann dieser geringe Anteil bereits zu einer signifikant erhöhten Erregbarkeit der Neuronen führen. So wurden Mutationen, die zu einer Steigerung des persistenten Stroms führen, als mögliche begünstigende Entstehungs-Faktoren einer Epilepsie identifiziert [16-19]. Die Hemmung des  $I_{NaP}$  hat somit eine antikonvulsive Wirkung.

Cenobamat wirkt selektiv hemmend auf spannungsabhängige Natriumkanäle. Cenobamat scheint dabei vor allem den persistierenden Natrium-Strom  $I_{NaP}$  und somit die exzessive, repetitive Erregbarkeit zentraler Neuronen zu hemmen. Hierdurch unterscheidet sich der Wirkmechanismus von Cenobamat von anderen zugelassenen Natriumkanal-Modulatoren wie Phenytoin, Carbamazepin, Valproinsäure oder Lamotrigin, die  $I_{NaP}$  kaum oder gar nicht beeinflussen [18, 20-22]. Dagegen scheint Cenobamat nur einen geringen Einfluss auf den transienten Natriumstrom  $I_{NaT}$  zu haben [23]. Nakamura et al. konnten im Tiermodell an hippocampalen Neuronen nur geringe Veränderungen in der Maximalamplitude und der Zerfallszeitkonstante des  $I_{NaT}$  feststellen [23].

Nach derzeitigen Erkenntnisstand wirkt Cenobamat durch das oben beschriebene neuartige komplementäre Wirkprinzip, die positive allosterische Modulation von GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

und Interaktion mit spannungsabhängigen Natriumkanälen. Dieser einzigartige Wirkmechanismus ermöglicht Cenobamat ein breites Spektrum an antikonvulsiver Aktivität, welches in präklinischen und klinischen Studien in verschiedenen Anfallsmodellen bestätigt werden konnte [11, 23].

Die Vorteile des Wirkmechanismus von Cenobamat zeigen sich in den Ergebnissen der klinischen Phase-2-Studien YKP3089C013 und YKP3089C017. Die Zusatzbehandlung mit Cenobamat führte in diesen Studien zu einer signifikanten Reduktion der Anfallshäufigkeit in Epilepsie-Patienten mit unkontrollierten, therapieresistenten fokalen Anfällen und sorgte bei einem zuvor nicht erreichten Anteil dieser Patienten zu einer Anfallsfreiheit [24, 25].

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
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.	nein	26.03.2021	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Informationen entsprechen den Angaben in der Fachinformation von Ontozry<sup>®</sup> mit Stand März 2021 [26].

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

**2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete**

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.*

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Nicht zutreffend.

**2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2**

*Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Informationen zum Wirkmechanismus und Zulassungsstatus von Cenobamat wurden der Fachinformation von Ontozry<sup>®</sup> entnommen. Ergänzende Informationen wurden verschiedenen Publikationen aus wissenschaftlichen Zeitschriften sowie Lehrbüchern entnommen. Die Fachartikel wurden mit Hilfe einer orientierenden Literaturrecherche identifiziert.

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. (2014): ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*; 55(4):475-82.
2. 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/>.
3. Winter N (2014): Chapter 17: Anticonvulsants in Anesthesia. In: *Clinical Pharmacology for Anesthesiology* McGraw-Hill Education, 2014: Ken B. Johnson; 512.
4. Treiman DM (2001): GABAergic Mechanisms in Epilepsy. *Epilepsia*; 42(s3):8-12.
5. Bialer M, Johannessen SI, Levy RH, Perucca E, Tomson T, White HS (2013): Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Eleventh Eilat Conference (EILAT XI). *Epilepsy research*; 103(1):2-30.
6. Farrant M, Nusser Z (2005): Variations on an inhibitory theme: phasic and tonic activation of GABA<sub>A</sub> receptors. *Nature Reviews Neuroscience*; 6(3):215-29.
7. Semyanov A, Walker MC, Kullmann DM, Silver RA (2004): Tonically active GABA<sub>A</sub> receptors: modulating gain and maintaining the tone. *Trends in Neurosciences*; 27(5):262-9.
8. Meldrum BS (1989): GABAergic mechanisms in the pathogenesis and treatment of epilepsy. *British Journal of Clinical Pharmacology*; 27(S1):3S-11S.
9. Petroff OAC, Rothman DL, Behar KL, Mattson RH (1996): Low brain GABA level is associated with poor seizure control. *Annals of Neurology*; 40(6):908-11.
10. Cossart R, Dinocourt C, Hirsch JC, Merchan-Perez A, De Felipe J, Ben-Ari Y, et al. (2001): Dendritic but not somatic GABAergic inhibition is decreased in experimental epilepsy. *Nature Neuroscience*; 4(1):52-62.
11. Sharma R, Nakamura M, Neupane C, Jeon BH, Shin H, Melnick SM, et al. (2020): Positive allosteric modulation of GABA<sub>A</sub> receptors by a novel antiepileptic drug cenobamate. *Eur J Pharmacol*; 879:173117.
12. Bennett BD, Callaway JC, Wilson CJ (2000): Intrinsic Membrane Properties Underlying Spontaneous Tonic Firing in Neostriatal Cholinergic Interneurons. *The Journal of Neuroscience*; 20(22):8493.
13. Jackson AC, Yao GL, Bean BP (2004): Mechanism of Spontaneous Firing in Dorsomedial Suprachiasmatic Nucleus Neurons. *The Journal of Neuroscience*; 24(37):7985.
14. Taddese A, Bean BP (2002): Subthreshold Sodium Current from Rapidly Inactivating Sodium Channels Drives Spontaneous Firing of Tuberomammillary Neurons. *Neuron*; 33(4):587-600.
15. Yue C, Remy S, Su H, Beck H, Yaari Y (2005): Proximal Persistent Na<sup>+</sup> Channels Drive Spike Afterdepolarizations and Associated Bursting in Adult CA1 Pyramidal Cells. *The Journal of Neuroscience*; 25(42):9704.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

16. Hains BC, Waxman SG (2007): Sodium channel expression and the molecular pathophysiology of pain after SCI. In: Weber JT, Maas AIR: Progress in Brain Research. Elsevier; 195-203.
17. Lossin C, Wang DW, Rhodes TH, Vanoye CG, George AL (2002): Molecular Basis of an Inherited Epilepsy. *Neuron*; 34(6):877-84.
18. Stafstrom CE (2007): Persistent Sodium Current and Its Role in Epilepsy. *Epilepsy Currents*; 7(1):15-22.
19. Veeramah KR, O'Brien JE, Meisler MH, Cheng X, Dib-Hajj SD, Waxman SG, et al. (2012): De Novo Pathogenic SCN8A Mutation Identified by Whole-Genome Sequencing of a Family Quartet Affected by Infantile Epileptic Encephalopathy and SUDEP. *The American Journal of Human Genetics*; 90(3):502-10.
20. Köhling R (2002): Voltage-gated Sodium Channels in Epilepsy. *Epilepsia*; 43(11):1278-95.
21. Niespodziany I, Klitgaard H, Margineanu DG (2004): Is the persistent sodium current a specific target of anti-absence drugs? *Neuroreport*; 15(6):1049-52.
22. Spadoni F, Hainsworth AH, Mercuri NB, Caputi L, Martella G, Lavaroni F, et al. (2002): Lamotrigine derivatives and riluzole inhibit INa,P in cortical neurons. *Neuroreport*; 13(9):1167-70.
23. Nakamura M, Cho JH, Shin H, Jang IS (2019): Effects of cenobamate (YKP3089), a newly developed anti-epileptic drug, on voltage-gated sodium channels in rat hippocampal CA3 neurons. *Eur J Pharmacol*; 855:175-82.
24. Chung SS, French JA, Kowalski J, Krauss GL, Lee SK, Maciejowski M, et al. (2020): Randomized phase 2 study of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures. *Neurology*; 94(22):e2311.
25. 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.
26. Arvelle Therapeutics Netherlands B.V. (2021): Ontozry® 12,5 mg / 25 mg / 50 mg / 100 mg / 150 mg / 200 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: März 2021 [Zugriff: 30.05.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.