

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cenobamat (Ontozry®)

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

Modul 3 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*

**Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung**

Stand: 27.05.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	38
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	48
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	49
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	51
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	54
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	54
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	58
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	62
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	69
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	73
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	75
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	76
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	77
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	79
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	79
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	87
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	87
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	88
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	92
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	93
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	93
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	94
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	95

Tabellenverzeichnis**Seite**

Tabelle 3-1: Anzahl der Versicherten in der DADB und in der GKV sowie Bevölkerungsstand der erwachsenen Personen (≥ 18 Jahre) in Deutschland für die Berichtsjahre 2014 – 2019.....	27
Tabelle 3-2: Prävalenz der Epilepsie (G40.-) bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) für die Berichtsjahre 2014 – 2019 auf Basis von ICD-10-Codes (Analyse der DADB-Daten)	27
Tabelle 3-3: Prävalenz der fokalen (G40.0 – G40.2) und generalisierten Epilepsie (G40.3 – 40.7) bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) für die Berichtsjahre 2014 – 2019 auf Basis der Analyse der DADB-Daten.....	29
Tabelle 3-4: Prävalenz der sonstigen (G40.8 – G40.9) und nicht eindeutigen Epilepsie (Mischgruppe) bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) für die Berichtsjahre 2014 – 2019 auf Basis der Analyse der DADB-Daten.....	29
Tabelle 3-5: Ein- und ausgeschlossene Medikamente zur Differenzierung der Patienten mit sonstiger (G40.8 – G40.9) und nicht eindeutiger Epilepsie (Mischgruppe)	30
Tabelle 3-6: Prävalenz der fokalen Epilepsie bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) für die Berichtsjahre 2014 – 2019 auf Basis der ICD-10-Codes (G40.0 – G40.2) oder anhand entsprechender Medikation	33
Tabelle 3-7: Prävalenz der fokalen Epilepsie bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) für die Berichtsjahre 2014 – 2019 nach alters- und geschlechtsspezifischer Adjustierung.....	34
Tabelle 3-8: Inzidenz der Epilepsie (G40.-) bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) für die Berichtsjahre 2014 – 2019 auf Basis von ICD-10-Codes (Kassendatenanalyse)	35
Tabelle 3-9: Inzidenz der fokalen (G40.0 – G40.2) und generalisierten Epilepsie (G40.3 – 40.7) bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) für die Berichtsjahre 2014 – 2019 auf Basis der Analyse der DADB-Daten.....	35
Tabelle 3-10: Inzidenz der sonstigen (G40.8 – G40.9) und nicht eindeutigen Epilepsie (Mischgruppe) bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) für die Berichtsjahre 2014 – 2019 auf Basis der Analyse der DADB-Daten.....	36
Tabelle 3-11: Inzidenz der fokalen Epilepsie bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) für die Berichtsjahre 2014 – 2019 auf Basis der ICD-10-Codes (G40.0 – G40.2) oder ausschließlich entsprechender Medikation.....	37
Tabelle 3-12: Änderung der Anzahl prävalenter Patienten mit fokaler Epilepsie basierend auf der Bevölkerungsvorausberechnung innerhalb der nächsten 5 Jahren	38
Tabelle 3-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	39
Tabelle 3-14: Herleitung der Zielpopulation von Cenobamat (Ontozry®) im Anwendungsgebiet fokale Epilepsie – Schritt A.....	42
Tabelle 3-15: Herleitung der Zielpopulation von Cenobamat (Ontozry®) im Anwendungsgebiet fokale Epilepsie – Schritt B.....	43
Tabelle 3-16: Herleitung der Zielpopulation von Cenobamat (Ontozry®) im Anwendungsgebiet fokale Epilepsie – Schritt C.....	44

Tabelle 3-17: Herleitung der Zielpopulation von Cenobamat (Ontozry®) im Anwendungsgebiet fokale Epilepsie – Schritt D.....	45
Tabelle 3-18: Herleitung der Zielpopulation von Cenobamat (Ontozry®) im Anwendungsgebiet fokale Epilepsie – Schritt E	47
Tabelle 3-19: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	48
Tabelle 3-20: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-21: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	57
Tabelle 3-22: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-23: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	63
Tabelle 3-24: Arzneimittelkosten pro Jahr	68
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	70
Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	71
Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	72
Tabelle 3-28: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	73
Tabelle 3-29: Empfohlene Dosierung bei Erwachsenen mit fokalen Anfällen bei Epilepsie ..	80
Tabelle 3-30: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung entsprechend dem EPAR.....	89
Tabelle 3-31: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	94

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Klassifikation der Epilepsie	15
Abbildung 3-2: Algorithmus zur Vorgehensweise bei einem ersten epileptischen Anfall	17
Abbildung 3-3: Algorithmus zur therapeutischen Vorgehensweise bei fokaler Epilepsie	20
Abbildung 3-4: Algorithmus zur Pharmakoresistenz	21
Abbildung 3-5: Flowchart zur Bestimmung der Prävalenz der fokalen Epilepsie.....	32
Abbildung 3-6: Flowchart zur Herleitung der Prävalenz der Zielpopulation.	41

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMRL	Arzneimittel-Richtlinie
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikations-system
AVP	Apothekenverkaufspreis
BAS	Bundesamt für Soziale Sicherung
DADB	Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
DBS	Tiefe Hirnstimulation (<i>Deep Brain Stimulation</i>)
DGfE	Deutsche Gesellschaft für Epilepsie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DMP	Disease-Management-Programm
DRESS	<i>Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i>
DRG	Diagnosebezogene Fallgruppe (<i>Diagnosis-Related Group</i>)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EEG	Elektroenzephalogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EURAP	<i>International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy</i>
FB	Festbetrag
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GfL	Gesundheitsforen Leipzig
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HRDS	<i>Health Risk Data Set</i>
ICD	<i>International Classification of Diseases</i>
ILAE	<i>International League Against Epilepsy</i>
IU	International Unit
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MRT	Magnetresonanztomographie
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
OPS	Operationen-und-Prozeduren-Schlüssel

Abkürzung	Bedeutung
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte, kontrollierte Studie
REM	<i>Rapid Eye Movement</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
STROSA	Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdaten Analysen
SUDEP	<i>Sudden unexpected death in epilepsy</i>
URL	<i>Uniform Resource Locator</i>
VNS	Vagusnervstimulation
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)
ZNS	Zentrales Nervensystem

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes, zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

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“ [1].

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 [2]. 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 [3], 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.

Umsetzung der zVT im vorliegenden Nutzendossier

Die Informationsbeschaffung in Modul 4 ergab keine direkt vergleichenden Studien zwischen Cenobamat und der zVT. Es konnten auch grundsätzlich keine randomisierten, kontrollierten

Studien (RCT) identifiziert werden, bei denen sämtliche Wirkstoffe der zVT im Sinne einer patientenindividuellen antiepileptischen Zusatztherapie in einer Studie untersucht wurden.

Für eine möglichst umfassende Aussage zum Zusatznutzen wurde daher ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt, in den auf Seiten der zVT eine meta-analytische Zusammenfassung aller vergleichbaren Studien mit mindestens einem der oben genannten Wirkstoffe einging (siehe auch Modul 4).

Unter den gegebenen Umständen handelt sich hierbei um die bestverfügbare Evidenz gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Arvelle hatte am 28.02.2020 eine Beratung gemäß § 8 AM-NutzenV beim G-BA beantragt. Das Beratungsgespräch hatte am 07.05.2020 als Videokonferenz mit der Geschäftsstelle des G-BA in Berlin stattgefunden und wird unter der Vorgangsnummer 2020-B-055 geführt [2].

Eine ausführliche Beschreibung der Ergebnisse des Beratungsgesprächs ist bereits in Abschnitt 3.1.1 erfolgt. Auf eine Wiederholung in diesem Abschnitt wird verzichtet.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend. Angelini folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Das Anwendungsgebiet von Cenobamat wurde der Fachinformation von Ontozry® mit Stand vom März 2021 entnommen.

Die Angaben zur Festlegung der zVT durch den G-BA entstammen der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 07.05.2020 (Vorgangsnummer: 2020-B-055).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. Arvelle Therapeutics Netherlands B.V. (2021): Ontozry Tabletten; Fachinformation. Stand: März 2021 [Zugriff: 30.05.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-055. VERTRAULICH.
3. Arvelle Therapeutics International GmbH (2020): Cenobamat: Anlage I zum 5. Kapitel – Anforderungsformular für eine Beratung. 28.02.2020. VERTRAULICH.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Überblick über die Erkrankung

Epilepsie ist eine häufige chronische Erkrankung des Gehirns, die in jedem Lebensalter auftreten kann. Kennzeichen der Epilepsie sind eine abnorme Hirnaktivität und das wiederholte Auftreten nicht provozierter epileptischer Anfälle [1]. Die aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) definiert epileptische Anfälle als „[...] ein vorübergehendes Auftreten von Anzeichen und / oder Symptomen aufgrund einer pathologisch exzessiven oder synchronen neuronalen Aktivität im Gehirn“ [2].

Die Symptome der Epilepsie hängen vom Ausgangsort und der Ausprägung der epileptischen Anfälle ab. Das Spektrum reicht hierbei von leichten Symptomen bis hin zu komplexen Bewegungs- und Bewusstseinsstörungen. Bei der Epilepsie können je nach Schweregrad kurze motorische und sensible Phänomene, unwillkürliche Bewegungsstörungen der Extremitäten, abrupt auftretende Bewusstseinsverluste (Absencen) oder klassische tonisch-klonische Anfälle¹ mit Störungen und Einschränkungen des gesamten Körpers des Patienten auftreten [2]. Im Allgemeinen dauern epileptische Anfälle nicht länger als 2 Minuten. Eine Ausnahme hiervon bildet der Status epilepticus, in dem der Patient einen länger anhaltenden Anfall erleidet oder zwischen einer Abfolge mehrerer Anfälle die Bewusstseinslage und weitere Körperfunktionen nicht vollständig wiedererlangt.

Ein epileptischer Anfall gliedert sich in drei Phasen: die iktale, die postiktale und die interiktale Phase. Den Zustand während des epileptischen Anfalls bezeichnet man als iktalen Zustand. In der darauf folgenden Nachphase (postiktale Phase), welche vor allem im höheren Lebensalter 24 Stunden oder länger anhalten kann, kommt es nicht mehr zu synchronen exzessiven neuronalen Entladung [2]. Allerdings ist der Patient in dieser Phase weiterhin durch verschiedene Symptome beeinträchtigt. Dazu zählen neben Vigilanzstörungen (Bewusstseinsstörungen mit Beeinträchtigung der Wachheit, Aufmerksamkeit und Reaktionsbereitschaft), Sprachstörungen, Lähmungen und Gedächtnisstörungen auch psychische Störungen wie Depressionen oder in seltenen Fällen psychotischen Episoden oder

¹ Tonisch-klonische Anfälle laufen in zwei Phasen ab: In der tonischen Phase sind alle Muskeln extrem angespannt, in der klonischen Phase hingegen kommt es zu krampfartigen Zuckungen.

aggressive Zustände [2]. Nach dem Abklingen der Symptome der postiktalen Phase schließt sich die interiktale Phase an, die den Zeitraum bis zum nächsten epileptischen Anfall definiert. Auch in dieser Phase können kognitive und psychische Symptome auftreten, z. B. Aufmerksamkeitsstörungen oder Stimmungsschwankungen, welche durch die zugrunde liegende Erkrankung hervorgerufen werden können [2].

Neben direkten Einschränkungen durch die Anfälle bringt eine Epilepsie für den Patienten häufig auch weitere, indirekte Beeinträchtigungen der Lebensqualität, wie z. B. psychosoziale Belastungen, mit sich. Diese Probleme werden durch die Anfallssymptome und die Häufigkeit der epileptischen Anfälle beeinflusst. Epilepsie-Patienten leiden häufig an Komorbiditäten, einem erhöhten Verletzungsrisiko und psychischen Störungen wie Depressionen oder Angsterkrankungen [2, 3]. Zudem ist die Lebenserwartung der Patienten im Vergleich zur gesunden Bevölkerung verkürzt [3].

Definition

Die aktuelle Leitlinie der DGN definiert Epilepsie folgendermaßen [2]:

„Epilepsie ist eine Erkrankung des Gehirns, die durch eine der folgenden Bedingungen definiert ist:

- Mindestens zwei nicht provozierte Anfälle oder Reflexanfälle, die im Abstand von mehr als 24 Stunden auftreten.
- Ein nicht provozierter Anfall oder Reflexanfall verbunden mit einer Wahrscheinlichkeit, während der nächsten 10 Jahre weitere Anfälle zu erleiden, die vergleichbar ist mit dem allgemeinen Rückfallrisiko (mindestens 60 %) nach zwei nicht provozierten Anfällen.
- Diagnose eines Epilepsie-Syndroms.“

Klassifikation

Die Epilepsie wurde in der Vergangenheit differential-ätiologisch in symptomatische, idiopathische und kryptogene Epilepsien eingeteilt [4]. Die International League Against Epilepsy (ILAE) hat 1981 und 1989 Klassifikationen der Epilepsie veröffentlicht, welche aus therapiepragmatischen Gründen zum Teil noch heute verwendet werden [2]. In diesem Dossier ist die 2017 von der ILAE überarbeitete und veröffentlichte Klassifikation und Terminologie der Anfälle und Epilepsien maßgeblich [5, 6]. Diese wurden zudem zur Klassifikation in den klinischen Studien von Cenobamat verwendet (siehe auch Modul 4). Diese neue Klassifikation umfasst eine dreistufige Unterteilung der Epilepsie, welche in Abbildung 3-1 dargestellt ist.

Stufe 1: Anfallsart

Zunächst wird die Anfallsart anhand der Lokalisierung des Anfalls im Gehirn bestimmt. Man unterscheidet dabei fokale und generalisierte Anfälle. Bei fokalen Anfällen entsteht die pathogene synchrone neuronale Entladung in einer der beiden Hemisphäre und kann diskret lokalisiert oder auf größere Hirnareale verteilt sein [5]. Die Symptome hängen bei der fokalen Epilepsie vom betroffenen Areal ab. Bei generalisierten Anfällen sind hingegen von Beginn an

beide Hemisphären involviert [5]. Generalisierten Anfälle gehen häufiger mit Bewusstseinsverlusten einher als fokale Anfälle. Es existieren außerdem Anfälle mit unbekannter Lokalisation, welche dadurch weder als fokale noch als generalisierte Anfälle identifiziert werden können [5].

Stufe 2: Epilepsietyp

In der zweiten Stufe wird die Art der Epilepsie bestimmt. Hierbei erfolgt die Unterteilung in fokale, generalisierte, kombiniert fokale und generalisierte sowie unklassifizierte Epilepsien. Ein Epilepsietyp kann dabei mehrere Anfallsarten enthalten [5]. Die Epilepsietypen werden folgendermaßen definiert [6]:

- Fokal: unifokale und multifokale Anfälle mit Beteiligung einer Hemisphäre. Das Elektroenzephalogramm (EEG) zeigt typischerweise fokale epileptiforme Entladungen und die Diagnose erfolgt in der Regel aufgrund der klinischen Präsentation (unterstützt durch EEG-Befunde).
- Generalisiert: Typischerweise zeigt sich eine generalisierte Spike-Wave-Aktivität, d. h. Komplexe aus Spitze und langsamer Welle verschiedener Frequenz und Amplitude im EEG. Die Diagnose wird in der Regel anhand der klinischen Präsentation und der EEG-Befunde gestellt.
- Kombiniert fokal und generalisiert: Patienten mit fokalen und generalisierten Anfällen. EEGs können sowohl generalisierte Spike-Wave- als auch fokale epileptiforme Entladungen zeigen, jedoch ist eine epileptiforme Aktivität für die Diagnose nicht erforderlich. Beispiele hierfür sind das Dravet-Syndrom und das Lennox-Gastaut-Syndrom.
- Unklassifiziert: Patienten mit Epilepsie, bei denen eine Bestimmung des Epilepsietyps nicht möglich ist, z. B. ohne EEG oder bei unauffälligem EEG-Befund.

Stufe 3: Epilepsiesyndrom

Zuletzt wird (sofern möglich) das Epilepsiesyndrom bestimmt. Dabei handelt es sich um eine typische Kombination von Symptomen und Befunden, wobei neben der Anfallsart, dem EEG und Bildbefunden oft auch das Erkrankungsalter berücksichtigt wird [6]. Beispiele hierfür sind das West-Syndrom, das Lennox-Gastaut-Syndrom und die benigne Neugeborenenkrämpfe [7].

Ätiologie

Die Ursachen der Epilepsie lassen sich gemäß der aktuellen Klassifikation folgendermaßen einteilen [2, 6]:

- Strukturell: Epilepsie bedingt durch Veränderungen, Narben und Fehlbildungen von Hirngewebe. Derartige strukturelle Veränderungen können mittels Bildgebung (z. B. Magnetresonanztomographie) visualisiert werden. Strukturelle Anomalien können durch Schlaganfall, Trauma, Infektion oder genetische Anomalien während der kortikalen Entwicklung verursacht werden.

- Genetisch bzw. idiopathisch: Epilepsie ohne strukturelle Hirnschädigung oder andere neurologische Symptome, vermutlich verursacht durch (poly-)genetische Veränderungen (z. B. an Ionenkanälen oder Transmitterzeptoren). Genetische Ursachen spielen beispielsweise beim Dravet-Syndrom eine Rolle, bei dem 80 % der Patienten eine *Loss-of-function*-Mutation des SCN1A-Gens haben.
- Infektiös: Epilepsie aufgrund einer Infektion, z. B. Neurozystizerkose oder Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus.
- Metabolisch: Epilepsie aufgrund einer Stoffwechselerkrankung, z. B. Porphyrrie oder Urämie.
- Immunvermittelt: Epilepsie bedingt durch eine Immunerkrankung, zumeist resultierend aus einer autoimmunvermittelten Entzündung des zentralen Nervensystems (z. B. Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis).
- Unbekannt: Die Ursache der Epilepsie ist noch nicht bestimmt (oft wegen mangelnder Verfügbarkeit von Ressourcen).

Die Ursachen können einzeln oder aber auch kombiniert auftreten (z.B. strukturelle und genetische Ursachen bei Epilepsie in Folge von tuberöser Sklerose) [6].

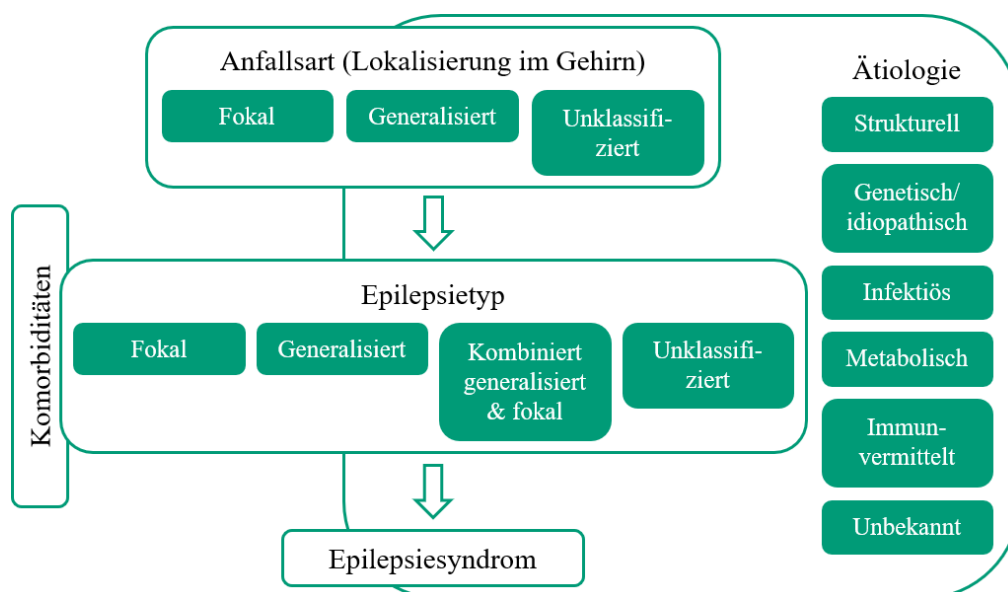


Abbildung 3-1: Klassifikation der Epilepsie
Modifiziert nach Scheffer 2017 [6].

Natürlicher Verlauf und Progression

In den westlichen Industrienationen ist der natürliche Verlauf der Epilepsie nur noch sehr selten zu beobachten, da die Mehrheit der Patienten, bei denen eine Epilepsie diagnostiziert wird, frühzeitig mit den verfügbaren Antikonvulsiva behandelt werden [8, 9].

Daten zum natürlichen Verlauf der unbehandelten Epilepsien stammen hauptsächlich aus ressourcenarmen Ländern. Dabei handelt es sich um retrospektive Erhebungen, wobei zu beachten ist, dass die verwendeten Falldefinitionen nicht zwingend den internationalen Richtlinien entsprechen und die Klassifizierung aufgrund fehlender Untersuchungsverfahren fast ausschließlich symptomatisch erfolgt [9]. Aufgrund dieser Einschränkungen können die Resultate daher lediglich als Hypothesengrundlage betrachtet werden. Bei 20 – 30 % der Patienten mit neu diagnostizierter Epilepsie konnte dabei eine Spontanremission der Epilepsie ohne Antikonvulsiva-Therapie beobachtet werden [9]. Aussagen über den natürlichen Verlauf schwerwiegender nicht therapierter Epilepsien ohne Spontanremission gestalten sich aufgrund fehlender Daten, variabler Ursachen und verschiedener Epilepsieformen schwierig.

Diagnostik

Vor Beginn der Behandlung muss durch eine sorgfältige Diagnostik geklärt werden, ob es sich tatsächlich um einen epileptischen Anfall handelt. Häufig sind bei einem ersten epileptischen Anfall nur wenige Informationen für die Diagnose verfügbar, sodass charakteristische Symptome, postiktale Phänomene und technische Untersuchungen herangezogen werden [2].

Das Vorgehen bei der Diagnose eines ersten epileptischen Anfalls hängt von mehreren Faktoren ab (Abbildung 3-2). Wenn mit hoher Sicherheit ein epileptischer Anfall vorliegt, wird ein EEG oder MRT zum Nachweis epilepsietypischer Veränderungen bzw. epileptogener Läsionen angefertigt [2]. Hat ein Patient keine derartigen Veränderungen oder Läsionen, so erfolgt meist keine Epilepsitherapie. Wenn Veränderungen oder Läsionen vorliegen, wird als nächstes die mögliche Zuordnung zu einem Epilepsiesyndrom überprüft. Wenn der Patient hierbei die Diagnose für ein Epilepsiesyndrom erhält, wird er mit einem spezifischen Antikonvulsivum behandelt. Wenn dies nicht möglich ist, wird anschließend überprüft, ob es sich um einen fokalen oder einen generalisierten / unklassifizierbaren Anfall handelt und ein entsprechendes Antikonvulsivum ausgewählt [2].

Wenn bei einem ersten Anfall hohe Unsicherheiten bestehen, ob es sich überhaupt um einen epileptischen Anfall handelt, sollte der Patient für die weitere Diagnostik in eine Spezialklinik überwiesen werden [2].

Zu den wichtigsten Differentialdiagnosen im Zusammenhang mit einem epileptischen Anfall zählen psychogene, nicht epileptische Anfälle (dissoziative Anfälle), (konvulsive) Synkopen, (Non)-REM-Schlaf-Verhaltensstörungen, transiente globale Amnesien, paroxysmale Bewegungsstörungen und transiente ischämische Attacken [2].

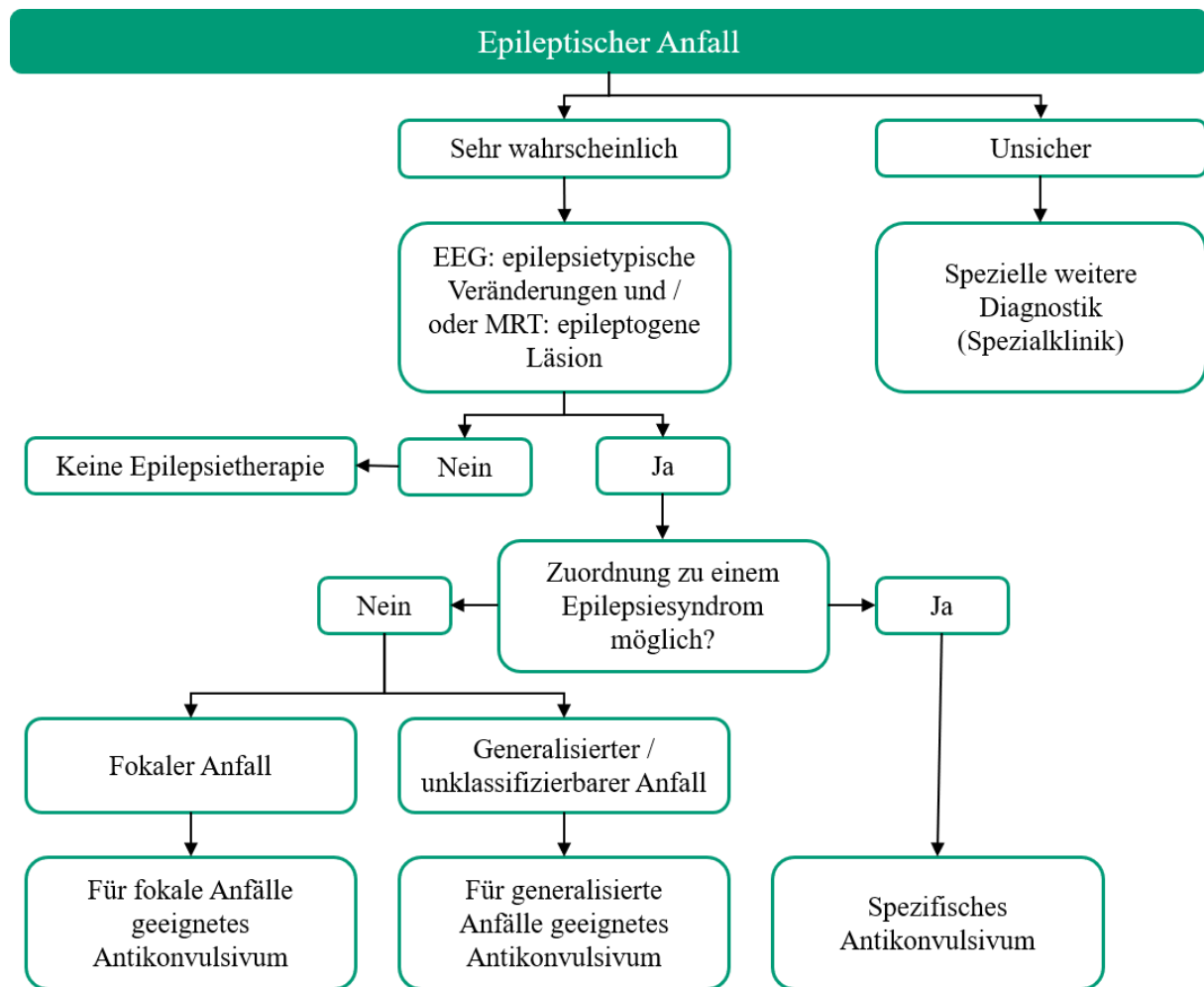


Abbildung 3-2: Algorithmus zur Vorgehensweise bei einem ersten epileptischen Anfall
Modifiziert nach DGN 2017 [2]. EEG: Elektroenzephalogramm, MRT: Magnetresonanztomographie

Geschlechtsspezifische Besonderheiten

Bei Epilepsien sind einige geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der Anfallsarten und Epilepsieformen bekannt. Beispielsweise treten das West-Syndrom, die Rolando-Epilepsie und die Aufwach-Grand-mal-Epilepsie etwas häufiger bei männlichen Patienten als bei weiblichen Patientinnen auf. Generell erkranken Männer etwas häufiger an Epilepsien als Frauen, was möglicherweise durch die unterschiedliche Verteilung der häufigsten Risikofaktoren für Epilepsien begründet werden kann [10].

Bei jungen Patientinnen mit Epilepsie müssen Wechselwirkungen von Antikonvulsiva und oralen Kontrazeptiva berücksichtigt werden [2]. Beispielsweise bedingen orale Kontrazeptiva eine erhöhte Clearance von Lamotrigin und infolgedessen eine verminderte Wirksamkeit, wodurch Anfälle erneut auftreten können.

Des Weiteren sollte bei einer Schwangerschaft die Therapie mit Antikonvulsiva mit den Patientinnen besprochen und eventuell angepasst werden [2]. Im zweiten und dritten Trimester

können die Serumkonzentrationen von vorrangig Lamotrigin, Levetiracetam und Oxcarbazepin aufgrund einer erhöhten Clearance zu gering sein und dadurch zu einer Zunahme von Anfällen führen.

Die Therapie mit Antikonvulsiva kann zudem teratogene Effekte nach sich ziehen. Diese sind bei Valproinsäure besonders hoch, weshalb Valproinsäure zur Behandlung von Frauen und Mädchen im gebärfähigen Alter nur eingesetzt wird, wenn andere Therapie nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden [11, 12]. Die geringsten Missbildungsraten werden bei Monotherapie mit Levetiracetam, Lamotrigin, Gabapentin oder Oxcarbazepin beobachtet [2].

Altersspezifische Besonderheiten

Die Inzidenz der Epilepsie ist altersabhängig und folgt einem U-förmigen Verlauf mit Maxima im Kleinkindalter und im höheren Lebensalter [2]. In der Kindheit ist die Inzidenz der Epilepsie im ersten Lebensjahr am höchsten (0,09 %). Im Laufe der Jugend nähert sich die Inzidenz dem Erwachsenenlevel (ca. 0,03 % in der Altersgruppe von 30 – 59 Jahren) [10]. Ab dem 50. – 60. Lebensjahr steigt sie wieder deutlich an, wodurch im höheren Lebensalter die höchsten altersadjustierten Inzidenzen zu beobachten sind [2]. Am höchsten ist die Inzidenz mit 0,18 % in der Altersgruppe über 85 Jahre [10].

In Laufe der letzten Jahrzehnte hat die Inzidenz der Epilepsie in den jüngeren Altersgruppen abgenommen [10]. Als wahrscheinliche Ursachen hierfür gelten Verbesserungen in der perinatalen Versorgung, bessere sanitäre Einrichtungen und eine bessere Kontrolle von Epilepsie auslösenden Infektionskrankheiten [10]. Bei älteren Menschen hat die Inzidenz der Epilepsie hingegen zugenommen, wahrscheinlich aufgrund einer längeren Lebenserwartung in Kombination mit einer gleichzeitigen Zunahme von altersbezogenen epileptogenen Erkrankungen wie Schlaganfällen, Tumoren und neurodegenerativen Erkrankungen [10].

Die Behandlung der Epilepsie gestaltet sich im höheren Lebensalter schwieriger als bei jungen Patienten, da aufgrund der veränderten Pharmakokinetik und Pharmakodynamik häufiger Nebenwirkungen bei älteren Patienten beobachtet werden [2]. Des Weiteren haben viele Patienten Komorbiditäten und werden aufgrund dessen mit anderen Medikamenten behandelt, was wiederum bei der Auswahl der Antikonvulsiva berücksichtigt werden muss.

Therapie

Eine medikamentöse Therapie der Epilepsie kann gemäß der aktuellen Leitlinie der DGN bereits nach dem ersten Anfall begonnen werden [2]. Spätestens nach mehreren Anfällen ist eine Therapie dringend empfohlen, da dann eine chronische Anfallsdisposition angenommen werden muss und das Rezidivrisiko ohne Therapie steigt [2]. Bleibt es bei einem einzigen epileptischen Anfall ohne Zusatzbefund, wird eine Therapie nur auf Wunsch des Patienten begonnen. Ebenso ist eine Therapie bei sehr seltenen Anfällen oder solchen, die vom Patienten als nicht belastend empfunden werden, nicht zwingend indiziert [2].

Medikamentöse Therapie

Hauptziel einer medikamentösen Therapie der Epilepsie ist die Reduktion der Anfallshäufigkeit durch Unterdrückung von Anfallsentstehung und Ausbreitung der Anfälle, um dem Patienten

im Idealfall dadurch ein anfallsfreies Leben zu ermöglichen [2]. Daneben steht die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Fokus, da eine Reduktion der Anfälle nicht zuletzt auch den Leidensdruck und das Krankheitsgefühl der Patienten mindert. Die medikamentöse Therapie der Epilepsie ist damit rein symptomatisch und entfaltet keine kurative Wirkung [2]. Die Therapieziele in der Epilepsie sollen bei bestmöglicher Verträglichkeit der ZNS-gängigen Medikamente erreicht werden.

Bei der Auswahl der geeigneten Medikation spielt vor allem die individuelle Situation des Patienten eine Rolle. Neben der kognitiven Leistungsfähigkeit sind hier insbesondere potentielle Interaktionen mit Komedikationen sowie mögliche Komorbiditäten von Bedeutung.

Die Bedeutung der Komedikationen ergibt sich aus der Tatsache, dass die meisten Patienten auf eine lebenslange Therapie angewiesen sind, weshalb Arzneimittel mit geringem Interaktionspotential verwendet werden sollten, um Interaktionen mit ihrer Komedikation möglichst zu vermeiden [2]. Im Laufe der Erkrankung stellen sich bei vielen Patienten zudem zunehmend Komorbiditäten ein, die ebenfalls einer Pharmakotherapie bedürfen und dadurch das Interaktionsrisiko zusätzlich erhöhen.

Im Folgenden wird die Darstellung der medikamentösen Therapie auf die fokale Epilepsie, d. h. das Anwendungsgebiet von Cenobamat, beschränkt:

Fokale Epilepsien

Derzeit sind in Deutschland mehr als 20 Arzneistoffe zur Behandlung fokaler Epilepsien in Mono- und / oder Zusatztherapie zugelassen. Lamotrigin und Levetiracetam werden bevorzugt für den ersten Monotherapie-Versuch bei neu diagnostizierten Epilepsien mit fokalen Anfällen empfohlen (siehe auch Abbildung 3-3). Beide Wirkstoffe weisen neben einer guten Wirksamkeit und einer guten Verträglichkeit nur wenig Interaktionen mit anderen Medikamenten auf [2, 13].

Weitere Alternativen mit Zulassung für die Therapie der fokalen Epilepsie sind Carbamazepin, Gabapentin, Lacosamid, Oxcarbazepin, Topiramat, Valproinsäure oder Zonisamid [2]. Hierbei sind das unterschiedlich stark ausgeprägte Interaktionspotential und entsprechende Anwendungsbeschränkungen zu berücksichtigen. Letzteres ist vor allem für Frauen im gebärfähigen Alter aufgrund des nachgewiesenen teratogenen Potentials einiger Antikonvulsiva, wie Valproinsäure, zu beachten [2].

Die initiale Monotherapie führt bei 50 – 60 % der Patienten mit fokaler Epilepsie zu Anfallsfreiheit [14, 15]. Sollte die initiale Monotherapie trotz guter Adhärenz jedoch keine Wirkung zeigen oder nicht tolerierbare Nebenwirkungen auftreten, wird ein weiterer Monotherapie-Versuch mit einem Antikonvulsivum gestartet [2]. Zeigt die initiale Monotherapie hingegen eine partielle Wirkung, kann eine Kombinationstherapie mit weiteren Antikonvulsiva in Erwägung gezogen werden, welche für den Patienten allerdings immer mit einem höheren Risiko für Unverträglichkeiten einhergehen [2]. Zeigt die Kombinationstherapie Wirkung, so kann erwogen werden, das initiale Antikonvulsivum in der Dosis zu reduzieren um Nebenwirkungen zu vermeiden [2].

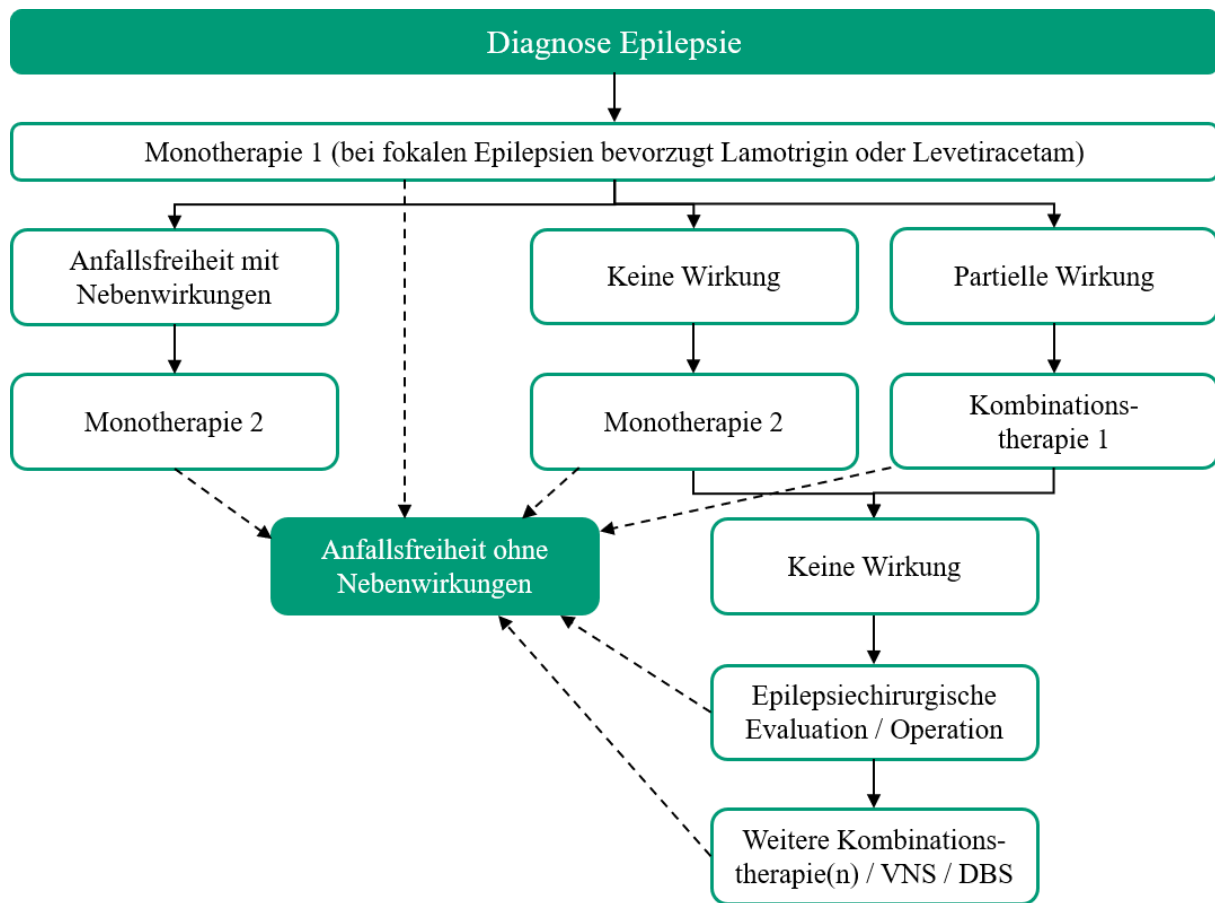


Abbildung 3-3: Algorithmus zur therapeutischen Vorgehensweise bei fokaler Epilepsie
Modifiziert nach DGN 2017 / DGfE 2013 [2, 13]. VNS: Vagusnervstimulation, DBS: tiefe Hirnstimulation (*Deep Brain Stimulation*)

Pharmakoresistenz

Nach der international anerkannten Definition der ILAE gilt ein Patient als pharmakoresistent, wenn nach zwei Therapieversuchen mit adäquat ausgewählten und eingesetzten Antikonvulsiva in Mono- oder Kombinationstherapie keine anhaltende Anfallsfreiheit erreicht wird [16]. In solchen Fällen sollte das weitere Vorgehen anhand des Algorithmus für Pharmakoresistenz von Schiller und Najjar [17] ermittelt werden (siehe auch Abbildung 3-4). Ein pharmakoresistenter Patient sollte in spezialisierten Epilepsiezentren weiter behandelt werden. Zu den in Frage kommenden Behandlungsoptionen zählen, je nach Eignung des Patienten, neben weiteren pharmakologischen Interventionen auch epilepsiechirurgische Eingriffe. Zu den kurativen epilepsiechirurgischen Verfahren mit dem Ziel der Anfallsfreiheit zählen u.a. die selektive Amygdala-Hippokampektomie und die Temporallappenresektion [2]. Des Weiteren sind palliative operative Verfahren möglich, bei denen eine Senkung des Risikos für Sturzanfälle im Vordergrund steht [2].

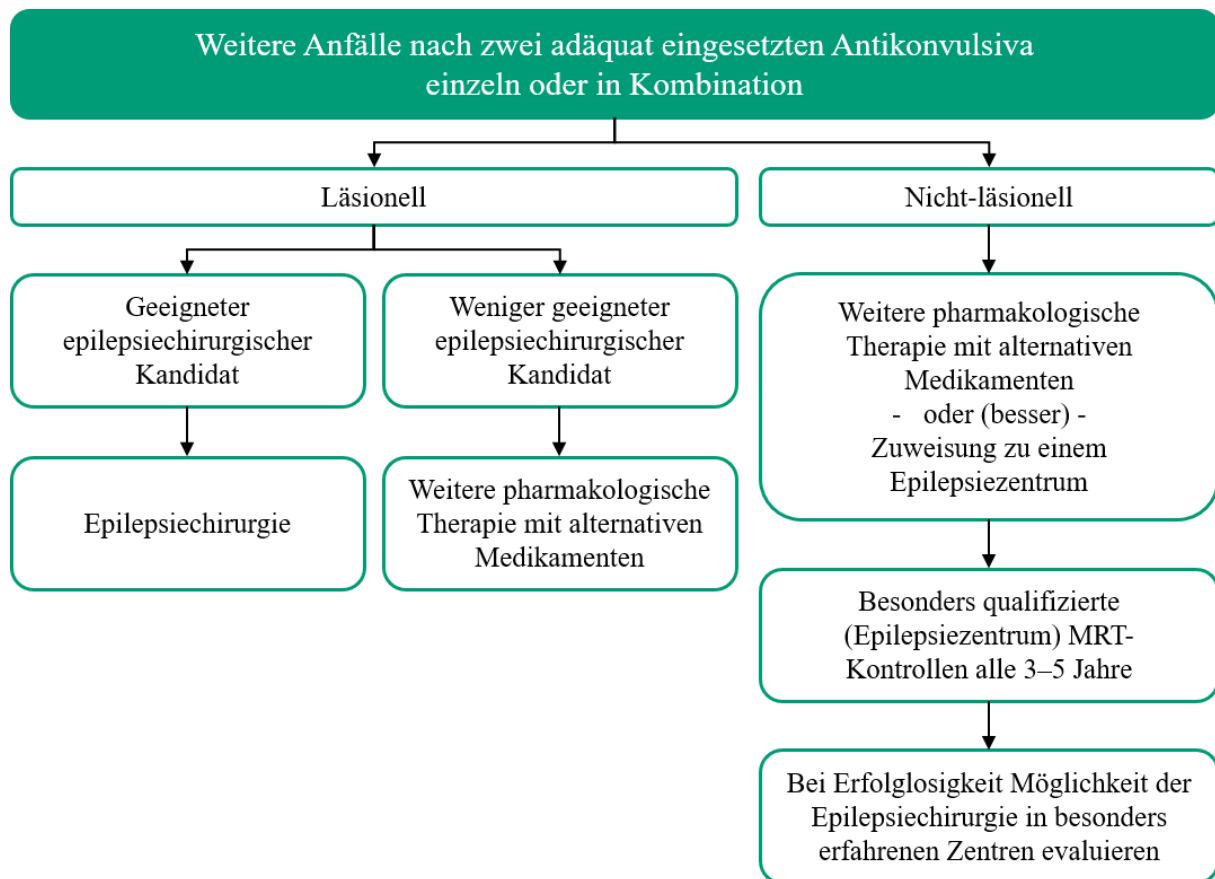


Abbildung 3-4: Algorithmus zur Pharmakoresistenz

Modifiziert nach DGN 2017 [2, 17]. MRT: Magnetresonanztomographie

Charakterisierung der Zielpopulation

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 [18].

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.“

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Therapieziele

Die Epilepsie beeinflusst das Leben der Patienten in vielerlei Hinsicht und wirkt sich auf Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und die psychische Gesundheit aus. Das allgemeine Sterberisiko ist bei Menschen mit Epilepsie 1,6- bis 3-mal höher als in der Allgemeinbevölkerung, während das Risiko des Ertrinkens aufgrund eines epileptischen Anfalls 10- bis 19-mal höher ist als in der Allgemeinbevölkerung [19, 20]. Die Anzahl der Menschen, die an einem plötzlichen Tod aufgrund einer Epilepsie sterben (sog. SUDEP-Fälle, *sudden unexpected death in epilepsy*), werden bei neu diagnostizierten Patienten mit einer Inzidenz von 0,81 Fällen pro 100 000 Personen in der Gesamtbevölkerung und von 1,16 Fällen pro 1000 Patienten mit bekannter Epilepsie berichtet [21]. Epilepsie-Patienten haben neben einem erhöhten Risiko für Unfälle und Verletzungen einen schlechteren allgemeinen Gesundheitszustand und weisen geistige und körperliche Beeinträchtigungen auf. Zudem sind sie häufiger arbeitslos oder arbeitsunfähig und verfügen über ein niedrigeres jährliches Haushaltseinkommen.

Das primäre Therapieziel bei der Behandlung der Epilepsie ist daher, Anfallsfreiheit in Kombination mit möglichst geringen Nebenwirkungen zu erreichen [2]. Dieses Ziel wird für etwa 50 – 60 % der Patienten mit der ersten Monotherapie erreicht [14, 15]. Nach einer erfolglosen initialen Monotherapie können noch etwa weitere 10 – 20 % der Erkrankten eine Anfallsfreiheit erreichen. Dies führt dazu, dass etwa 30 % der Patienten, insbesondere jene mit fokalen Anfällen, keine Anfallsfreiheit erreichen und somit nur unzureichend behandelt werden können. Der Anteil refraktärer Patienten von etwa 30 % wurde durch eine Reihe von Untersuchungen bestätigt [22, 23]. Patienten, bei denen keine Anfallsfreiheit erreicht wird, profitieren dennoch von einer Reduktion der Anfallshäufigkeit und -schwere, da bereits die Reduktion die Krankheitslast für den Patienten merkbar senkt und die Lebensqualität verbessert [24].

Nicht medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten

Die medikamentöse Behandlung mit Antikonvulsiva ist die Standardtherapie zur Behandlung der Epilepsie [2]. Bei Patienten mit unzureichender Anfallskontrolle kommen mehrere nicht medikamentöse Verfahren als Zusatzbehandlung in Betracht, allerdings liegt meist keine Evidenz aus kontrollierten Studien vor. Folgende alternative Behandlungsmethoden stehen zur Verfügung [2]:

- Ketogene Diät: Die Wirksamkeit der ketogenen Diät ist durch Studien im Kindesalter belegt.
- Biofeedback-Therapie
- Akupunktur
- Epilepsiechirurgischer Eingriff: Kurative epilepsiechirurgische Verfahren (z.B. Temporallappenresektion) zielen auf Anfallsfreiheit ab. Des Weiteren existieren palliative chirurgische Verfahren, bei denen eine Senkung des Risikos für Sturzanfälle im Vordergrund steht.
- Vagus-Nerv-Stimulation: Die Vagusnerv-Stimulation kommt als Zusatzbehandlung bei pharmakoresistenten Patienten, die nicht für eine Operation geeignet sind, in Frage (siehe auch Abschnitt 3.2.1, Abbildung 3-3).
- Tiefe Hirnstimulation: Die tiefe Hirnstimulation kommt bei pharmakoresistenten Patienten, die nicht für eine Operation geeignet sind, in Frage (siehe auch Abschnitt 3.2.1, Abbildung 3-3).

Die genannten nicht medikamentösen Verfahren kommen nur für wenige Patienten in Betracht, weshalb weiterhin neue Wirkstoffe mit hoher Wirksamkeit und guter Verträglichkeit zur Behandlung pharmakoresistenter Patienten benötigt werden.

Medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten

Die Behandlung der fokalen Epilepsie erfolgt im Wesentlichen medikamentös durch die Gabe von Antikonvulsiva. Dabei haben die Antikonvulsiva keinen Einfluss auf die Epileptogenität, d.h. die Neigung, Anfälle zu entwickeln, können aber die Entstehung und Ausbreitung der Anfälle unterdrücken. Für etwa 50 – 60 % der neu diagnostizierten Epilepsie-Patienten ist zu erwarten, dass eine Anfallsfreiheit mit der ersten Antikonvulsiva-Monotherapie erreicht werden kann [14, 15]. Wenn die erste Monotherapie nicht zur Anfallsfreiheit führt oder nicht tolerierbare Nebenwirkungen auftreten, kann eine zweite Monotherapie oder eine Kombinationstherapie gegeben werden, welche bei 10 – 20 % der Patienten zur Anfallsfreiheit führt. Etwa 30 % der Patienten, insbesondere jene mit fokalen Anfällen, erreichen keine Anfallsfreiheit und können somit nur unzureichend behandelt werden.

Chen et. al. beschreiben in der Auswertung einer 30-jährigen longitudinalen Kohortenstudie, dass die Chance refraktärer Patienten, Anfallsfreiheit zu erreichen, mit jedem weiteren erfolglosen Therapieversuch drastisch abnimmt [22]. Die Studie zeigte, dass nur 11,6 % der Patienten anfallsfrei wurden, wenn sie aufgrund einer erfolglosen initialen Monotherapie mit

einem zweiten Antikonvulsivum behandelt werden mussten. Wenn die Behandlung mit einem dritten Antikonvulsivum nötig ist, sinkt die Erfolgswahrscheinlichkeit weiter auf 4,4 % und nimmt im darauffolgenden Versuch auf marginale 2,1 % ab.

Der Großteil der eingeschlossenen Patienten in der Kohortenstudie von Chen et. al. war an Epilepsie mit fokalen Anfällen erkrankt (etwa 79 %) [22]. Bei der Nachuntersuchung der Patienten zeigte sich, dass Patienten mit fokaler Epilepsie signifikant seltener anfallsfrei wurden als Patienten mit primär generalisierten Anfällen (62,5 % vs. 68,1 %, $p = 0,04$). Dies unterstreicht die schlechte Prognose bei refraktären Patienten mit fokalen Anfällen.

Die schlechte Prognose dieser Patienten wird von einer Meta-Analyse von Beyenburg et. al. untermauert, in der mehrere randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien zur Bestimmung der Wirksamkeit der Zusatzbehandlung mit neueren Antikonvulsiva bei refraktären Patienten zusammengefasst wurden [25]. Die Autoren kamen hier ebenfalls zu dem Schluss, dass die Wahrscheinlichkeit einer Anfallsfreiheit bei refraktären Patienten mit den derzeit verfügbaren Arzneimitteln gering sei [25]. Auch in der DGN-Leitlinie wird auf die abnehmende Erfolgschance mit steigender Anzahl an Therapieversuchen eingegangen [2]. In der Leitlinie wird ebenfalls davon ausgegangen, dass die Chance auf einen Therapieerfolg mit den ersten zwei Arzneimitteln am höchsten ist, und fortan stetig abnimmt. Neuere, kleine Studien weisen auf eine geringe Chance für jedoch nur passagere Anfallsfreiheit hin [2].

Die oben beschriebenen Veröffentlichungen zeigen konsistent, dass mit den derzeit verfügbaren Medikamenten zur antikonvulsiven Zusatzbehandlung eine Anfallsfreiheit nur bei einem sehr geringen Anteil der refraktären bzw. pharmakoresistenten Patienten mit fokaler Epilepsie erreicht werden kann. Diese Patienten stehen aufgrund des mangelnden Therapieerfolgs unter großem Leidensdruck, haben eine verringerte Lebensqualität und ein erhöhtes Mortalitätsrisiko. Zudem leiden pharmakoresistente Patienten aufgrund der Anzahl der gleichzeitig verschriebenen Medikation in den Kombinationstherapien häufig unter den Nebenwirkungen ihrer Medikation [26]. Es besteht daher ein hoher therapeutischer Bedarf an neuen hochwirksamen Antikonvulsiva zur Behandlung pharmakoresistenter Patienten mit fokalen Anfällen, die auf die bisherigen Therapieoptionen nur unzureichend ansprechen [27].

Cenobamat deckt den bestehenden therapeutischen Bedarf zur Behandlung von therapieresistenten Epilepsie-Patienten

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 außerdem die Anfallsausbreitung zu begrenzen (siehe auch Modul 2) [28-31]. Verglichen mit den bisher verfügbaren Therapieoptionen erhöht Cenobamat die Chance auf eine 50 %-ige Reduktion der Anfallshäufigkeit in statistisch signifikanter Weise. Außerdem werden mit Cenobamat behandelte Patienten häufiger anfallsfrei als Patienten, die mit anderen Antikonvulsiva behandelt werden (siehe auch Modul 4).

Dabei ist Cenobamat bei verschiedenen, mit einem erhöhten Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko assoziierten Arten der fokalen Epilepsie wirksam. Dadurch trägt Cenobamat erheblich zur Verbesserung der Lebensqualität dieser Patienten bei. 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 [32]. Dies legt ein überzeugendes Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Cenobamat bei dieser schwierig zu behandelnden Patientenpopulation nahe.

Die unter der Behandlung mit Cenobamat auftretenden Nebenwirkungen ähneln denen anderer Antikonvulsiva und sind vorhersehbar, vorübergehend und gut beherrschbar. Insgesamt kann Cenobamat die Krankheitslast von therapieresistenten Patienten mit fokalen Epilepsien deutlich verringern.

Neben den unmittelbaren Folgen der unzureichenden Anfallskontrolle für die Patienten entstehen auch hohe direkt und indirekte Kosten, welche wiederum eine erhebliche Belastung sowohl für die Gesundheitssysteme als auch für die Gesellschaft darstellen. Durch die Verringerung der Anfallshäufigkeit kann Cenobamat zur Reduktion dieser Kosten beitragen.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die Epilepsie zählt zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen und betrifft weltweit etwa 50 Millionen Menschen [1]. In den Industrieländern liegt die Prävalenz der Epilepsie bei 5 – 9/1000 Einwohnern [2]. Die Abschätzung der Prävalenz der Epilepsie im Allgemeinen und der fokalen Epilepsie im Besonderen erfolgt für das vorliegende Dossier mithilfe von Routinedaten (Krankenkassenabrechnungsdaten) der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) [33]. Methodik und Ergebnisse der Kassendatenanalyse werden im Folgenden kurz zusammengefasst. Eine ausführliche Beschreibung der Datenquellen sowie der verwendeten Methodik findet sich in Abschnitt 3.2.6; zudem ist der Ergebnisbericht dem Dossier als Quelle beigelegt [33].

Kassendatenanalyse

Datenbasis

Die Kassendatenanalyse basiert auf Daten der Deutschen Analysedatenbank für Versorgungsforschung und Evaluation (DADB) der Gesundheitsforen Leipzig GmbH über einen Zeitraum vom 01.01.2014 bis 31.12.2019 [33]. Diese Datenbank greift auf pseudonymisierte Abrechnungsinformationen von mehreren Krankenkassen aus dem Bereich der Betriebs-, Innungs- und Ersatzkrankenkassen mit insgesamt mehr als 3 Mio. GKV-Versicherten im Zeitraum von 2012 bis 2019 zurück (Stand: 04.11.2020).

Um einen Einblick in die aktuelle Epidemiologie und Versorgungssituation der Patienten mit fokaler Epilepsie in Deutschland zu gewinnen, wurden u. a. Hospitalisierungen, Komorbiditäten und Komedikation, sowie Patientenbiographien mit individuellen Therapielinien ermittelt. Als Vorbeobachtungszeitraum wurde jeweils 1 Jahr vor dem Berichtsjahr (2014–2019) definiert. Die Daten der DADB ermöglichen eine longitudinale Betrachtung der Versicherten über bis zu fünf Jahre. Ausschlaggebender Grund für die Wahl der DADB als Datenbasis ist die Aktualität ihrer Daten im Vergleich zu den anderen verfügbaren Datenquellen.

Die Reliabilität und Validität der DADB wird jährlich auf der Basis verfügbarer Informationen des Bundesamtes für Soziale Sicherung (BAS) im Rahmen des Ausgleichsverfahrens des Risikostrukturausgleichs überprüft. Dabei werden Alters- und Geschlechtsverteilung, Morbidität (auf Basis von ICD-10-Codes) sowie Mortalität mit der Gesamtpopulation der GKV abgeglichen. Es zeigt sich, dass sich die Verteilung dieser Parameter sehr ähnlich zur GKV-Population darstellt, sodass von einer Repräsentativität der GKV-Stichprobe ausgegangen werden kann. Dies ermöglicht eine Hochrechnung der Analyseergebnisse auf die gesamte GKV-Population. Um eventuell verbleibende Abweichungen der DADB- und der GKV-Patienten auszugleichen, wurde eine alters- und geschlechtsspezifische Hochrechnung durchgeführt.

Methodik zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der fokalen Epilepsie

Die auswertungsrelevante Patientenpopulation für die Bestimmung der Prävalenz der fokalen Epilepsie in den Jahren 2014 – 2019 basiert dem Anwendungsgebiet entsprechend auf erwachsenen Patienten. Die Patienten mussten im Vorbeobachtungs- und Analysezeitraum in der Datenbank vollbeobachtbar sein. Patienten, die im Berichtsjahr verstarben, wurden nicht von der Analyse ausgeschlossen. Alle Patienten wurden berichtsjahresweise selektiert. Für die Herleitung der Inzidenz durfte im Vorjahr für die Patienten keine Epilepsie-relevante Diagnose kodiert gewesen sein. Neben den Stammdaten der Patienten, wie beispielsweise dem Alter, wurden für die Darstellung der Prävalenz und Inzidenz insbesondere Angaben zur Diagnose anhand der International-Classification-of-Diseases(ICD)-10-Kodierung herangezogen.

Prävalente Patienten mit gesicherter Diagnose Epilepsie

Zunächst wurde die Jahresprävalenz der Epilepsie innerhalb der DADB basierend auf dem ICD-10-Code G40.- bestimmt. Die so ermittelten Häufigkeiten wurden anschließend auf die GKV-Versicherten sowie auf die erwachsene Bevölkerung Deutschlands hochgerechnet, um

die Prävalenzrate der Epilepsie zu ermitteln. Dabei erfolgte die Hochrechnung auf die GKV-Versicherten nach der Systematik des Risikostrukturausgleichs [33]. Die Hochrechnung auf die erwachsene Bevölkerung Deutschlands erfolgte auf Basis der Statistik zur Fortschreibung des Bevölkerungsstandes des Statistischen Bundesamtes [34].

Tabelle 3-1: Anzahl der Versicherten in der DADB und in der GKV sowie Bevölkerungsstand der erwachsenen Personen (≥ 18 Jahre) in Deutschland für die Berichtsjahre 2014 – 2019

Berichts-jahr	Anzahl der Versicherten in der DADB	Anzahl der Versicherten in der GKV	Anzahl der Personen in Deutschland ^a
2014	2.126.371	58.946.423	68.085.517
2015	2.131.157	59.309.192	68.850.007
2016	2.190.747	59.833.314	69.051.391
2017	2.243.151	60.450.893	69.254.205
2018	2.292.763	60.898.830	69.421.785
2019	2.319.340	60.996.102	69.488.809
Quelle: Auswertung anhand der GfL-Datenbank (DADB) [33]			
a: Daten des Statistischen Bundesamtes (Stichtag jeweils 31.12.) [34]			

Tabelle 3-2: Prävalenz der Epilepsie (G40.-) bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) für die Berichtsjahre 2014 – 2019 auf Basis von ICD-10-Codes (Analyse der DADB-Daten)

Berichts-jahr	Anzahl der Patienten mit G40.- in der DADB	Anzahl der Patienten mit G40.- in der GKV (Hochrechnung)	Anzahl der Patienten mit G40.- in der Gesamtbevölkerung (Hochrechnung ^a)
2014	24.253	672.332	776.571
2015	24.941	694.097	805.754
2016	26.573	725.757	837.569
2017	27.489	740.804	848.685
2018	28.510	757.263	863.245
2019	29.287	770.216	877.456
Quelle: Auswertung anhand der GfL-Datenbank (DADB) [33]			
a: Hochrechnungen basieren auf Daten des Statistischen Bundesamtes (Stichtag jeweils 31.12.) [34]			

Von den in die Analyse eingeflossenen Personen hatten 29.287 Patienten eine gesicherte Epilepsie-Diagnose nach ICD-10 und damit laut der oben beschriebenen Methodik eine Epilepsie im aktuellsten Berichtsjahr 2019. Hochgerechnet auf die GKV-Versicherten bzw. die erwachsene deutsche Bevölkerung entspricht dies 770.216 bzw. 877.456 prävalenten Patienten.

Differenzierung der prävalenten Epilepsie-Patienten nach ICD-10-Code

Die Bestimmung der Prävalenz der fokalen Epilepsie erfolgte in mehreren Schritten. Zunächst erfolgte die Differenzierung anhand der ICD-10-Codes für fokale Epilepsie (G40.0 – G40.2), generalisierte Epilepsie (G40.3 – G40.7) sowie sonstige Epilepsie (G40.8 – G40.9). Patienten, welche ausschließlich eine Diagnose für fokale, generalisierte oder sonstiger Epilepsie innerhalb eines Berichtsjahrs basierend auf den entsprechenden ICD-10-Codes erhielten, wurden jeweils der Gruppe mit fokaler, generalisierter oder sonstiger Epilepsie zugeordnet. Patienten mit einer Diagnose für sonstige Epilepsie in Kombination mit mindestens einer Diagnose für fokale Epilepsie im Berichtsjahr wurden zur Gruppe der fokalen Epilepsie gezählt (außer bei Vorliegen einer Diagnose für generalisierte Epilepsie). Gleichmaßen wurden Patienten, welche die Diagnosen G40.8 oder G40.9 in Kombination mit mindestens einer Diagnose für generalisierte Epilepsie im Berichtsjahr erhielten, zur Gruppe der generalisierten Epilepsie gezählt (außer bei Vorliegen einer Diagnose für fokale Epilepsie). Patienten, welche sowohl Diagnosen für fokale Epilepsie als auch Diagnosen für generalisierte Epilepsie innerhalb eines Berichtsjahrs erhielten, wurden als Patienten mit nicht eindeutiger Epilepsie gewertet und in einer Mischgruppe zusammengefasst.

Zusammenfassend ergibt sich dabei folgende Zuordnung der Patienten:

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

Tabelle 3-3: Prävalenz der fokalen (G40.0 – G40.2) und generalisierten Epilepsie (G40.3 – G40.7) bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) für die Berichtsjahre 2014 – 2019 auf Basis der Analyse der DADB-Daten

Berichts- jahr	Patienten mit fokaler Epilepsie (G40.0 – G40.2)			Patienten mit generalisierter Epilepsie (G40.3 – G40.7)		
	DADB	GKV	Deutsch- land ^a	DADB	GKV	Deutsch- land ^a
2014	5.480	151.914	175.467	6.372	176.642	204.029
2015	5.619	156.374	181.530	6.526	181.616	210.832
2016	6.140	167.695	193.530	6.960	190.090	219.376
2017	6.408	172.690	197.838	7.090	191.069	218.894
2018	6.888	182.954	208.559	7.308	194.110	221.276
2019	7.022	184.671	210.383	7.604	199.977	227.820
Quelle: Auswertung anhand der GfL-Datenbank (DADB) [33]						
a: Hochrechnungen basieren auf Daten des Statistischen Bundesamtes (Stichtag jeweils 31.12.) [34]						

Tabelle 3-4: Prävalenz der sonstigen (G40.8 – G40.9) und nicht eindeutigen Epilepsie (Mischgruppe) bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) für die Berichtsjahre 2014 – 2019 auf Basis der Analyse der DADB-Daten

Berichts- jahr	Patienten mit sonstiger Epilepsie (G40.8 – G40.9)			Patienten mit nicht eindeutiger Epilepsie (Mischgruppe)		
	DADB	GKV	Deutsch- land ^a	DADB	GKV	Deutsch- land ^a
2014	10.190	282.483	326.280	2.211	61.292	70.795
2015	10.529	293.018	340.154	2.267	63.090	73.239
2016	11.049	301.768	348.260	2.424	66.204	76.403
2017	11.444	308.405	353.318	2.547	68.639	78.635
2018	11.735	311.697	355.320	2.579	68.502	78.089
2019	11.986	315.219	359.108	2.675	70.350	80.145
Quelle: Auswertung anhand der GfL-Datenbank (DADB) [33]						
a: Hochrechnungen basieren auf Daten des Statistischen Bundesamtes (Stichtag jeweils 31.12.) [34]						

Die obigen Angaben unterliegen gewissen Unsicherheiten. Dazu gehört die Zuordnung von Patienten zur Gruppe mit fokaler Epilepsie, wenn die Patienten eine G40.8- oder G40.9-Diagnose in Kombination mit einer Diagnose für fokale Epilepsie (G40.0 – G40.2), aber keine Diagnose für generalisierte Epilepsie (G40.3 – G40.7) innerhalb eines Berichtsjahrs erhalten haben. Da es sich bei den ICD-10-Codes G40.8 und G40.9 um nicht näher spezifizierte Epilepsien handelt, kann eine versehentliche Erfassung von Patienten mit gleichzeitig fokalen und generalisierten Epilepsien nicht ausgeschlossen werden, welche eigentlich als Patienten mit

nicht eindeutiger Epilepsie (Mischgruppe) gezählt werden. Nichtsdestotrotz hat diese Ungenauigkeit einen vernachlässigbaren Effekt, da die vorliegende Diagnose für fokale Epilepsie (G40.0 – G40.2) dafürspricht, dass es sich bei der nicht näher spezifizierten Diagnose (G40.8 – G40.9) ebenfalls um eine Diagnose der fokalen Epilepsie handelt. Dies gilt analog für Patienten mit G40.8 oder G40.9 und mindestens einer Diagnose für generalisierte Epilepsie (G40.3 – G40.7), aber keiner Diagnose für fokale Epilepsie (G40.0 – G40.2) innerhalb eines Berichtsjahrs. Des Weiteren kann davon ausgegangen werden, dass nicht alle Patienten mit fokaler Epilepsie mit den eindeutigen ICD-10-Codes für fokale Epilepsie (G40.0 – G40.2) verschlüsselt werden. Diese Patienten werden stattdessen der Gruppe mit sonstiger oder nicht eindeutiger Epilepsie (Mischgruppe) zugeordnet. Deshalb ist eine nähere Charakterisierung der Patienten mit sonstiger oder nicht eindeutiger Epilepsie (Mischgruppe) nötig, welche im nächsten Schritt zur Abschätzung der Prävalenz erfolgt.

Prävalente Patienten mit fokaler Epilepsie (ICD-10 G40.0 – G40.2 oder sonstige / nicht eindeutige Epilepsie mit eindeutiger Medikation)

Patienten mit sonstiger (G40.8 – G40.9) oder nicht eindeutiger Epilepsie (Mischgruppe) wurden anschließend anhand der Medikation näher charakterisiert. Hierfür wurden die verordneten Arzneimittel anhand des ATC-Codes (Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem) betrachtet (Tabelle 3-5). Dabei wurden Therapien mit Wirkstoffen, die ausschließlich für fokale Epilepsie zugelassen sind, eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden Medikamente, welche nur für generalisierte Epilepsie zugelassen sind oder nicht ausschließlich zur Behandlung der fokalen Epilepsie eingesetzt werden oder hauptsächlich bei Kindern und Jugendlichen zum Einsatz kommen.

Tabelle 3-5: Ein- und ausgeschlossene Medikamente zur Differenzierung der Patienten mit sonstiger (G40.8 – G40.9) und nicht eindeutiger Epilepsie (Mischgruppe)

Eingeschlossene Medikamente für fokale Epilepsie		Ausgeschlossene Medikamente	
ATC-Code	Wirkstoff	ATC-Code	Wirkstoff
N03AB02	Phenytoin	N03AX11 in Kombination mit N03AG01	Topiramat in Kombination mit Valproinsäure
N03AF01	Carbamazepin		
N03AF02	Oxcarbazepin		
N03AF04	Eslicarbazepin	N03AX22 in Kombination mit N03AG01	Perampanel in Kombination mit Valproinsäure
N03AG06	Tiagabin		
N03AX09	Lamotrigin		
N03AX12	Gabapentin	N03AA02	Phenobarbital
N03AX14	Levetiracetam	N03AX03	Sultiam
N03AX15	Zonisamid	N03AX10	Felbamat
N03AX16	Pregabalin	N03AD01	Ethosuximid
N03AX18	Lacosamid	N03AX21	Kaliumbromid

Eingeschlossene Medikamente für fokale Epilepsie		Ausgeschlossene Medikamente	
ATC-Code	Wirkstoff	ATC-Code	Wirkstoff
N03AX21	Retigabin		
N03AX23	Brivaracetam		
N05BA09	Clobazam		
Quelle: Kassendatenanalyse der GfL [33]			

Patienten mit sonstiger (G40.8 – G40.9) oder nicht eindeutiger Epilepsie (Mischgruppe) wurden dann als Patienten mit fokaler Epilepsie gewertet, wenn sie im Berichtsjahr ausschließlich Medikamente erhalten hatten, die zur Behandlung der fokalen Epilepsie zugelassen sind (Tabelle 3-5). Patienten mit sonstiger (G40.8 – G40.9) oder nicht eindeutiger Epilepsie (Mischgruppe), die anhand ihrer Medikation nicht eindeutig als Patienten mit fokaler Epilepsie identifiziert werden konnten, verblieben in ihrer entsprechenden Gruppe.

Die Differenzierung anhand der Medikation erfolgte lediglich, um eine Zuordnung der Patienten mit sonstiger (G40.8 – G40.9) oder nicht eindeutiger Epilepsie (Mischgruppe) zur Gruppe mit fokaler Epilepsie zu ermöglichen. Eine weitergehende Zuordnung zur Gruppe mit generalisierter Epilepsie wurde nicht vorgenommen. Des Weiteren wurden in diesem Schritt lediglich Patienten mit sonstiger (G40.8 – G40.9) oder nicht eindeutiger Epilepsie (Mischgruppe) näher betrachtet, nicht jedoch Patienten mit fokaler oder generalisierter Epilepsie, welche bereits im vorangegangenen Schritt eindeutig identifiziert und zugeordnet werden konnten.

Zusammenfassend ergibt sich dabei folgende erweiterte Zuordnung der Patienten, welche zuvor zur Gruppe mit sonstiger (G40.8 – G40.9) oder nicht eindeutiger Epilepsie (Mischgruppe) gezählt wurden (siehe auch Abbildung 3-5):

Zuordnung zur Gruppe mit fokaler Epilepsie, wenn die Patienten:

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

Keine Zuordnung zur Gruppe mit fokaler Epilepsie, wenn die Patienten:

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

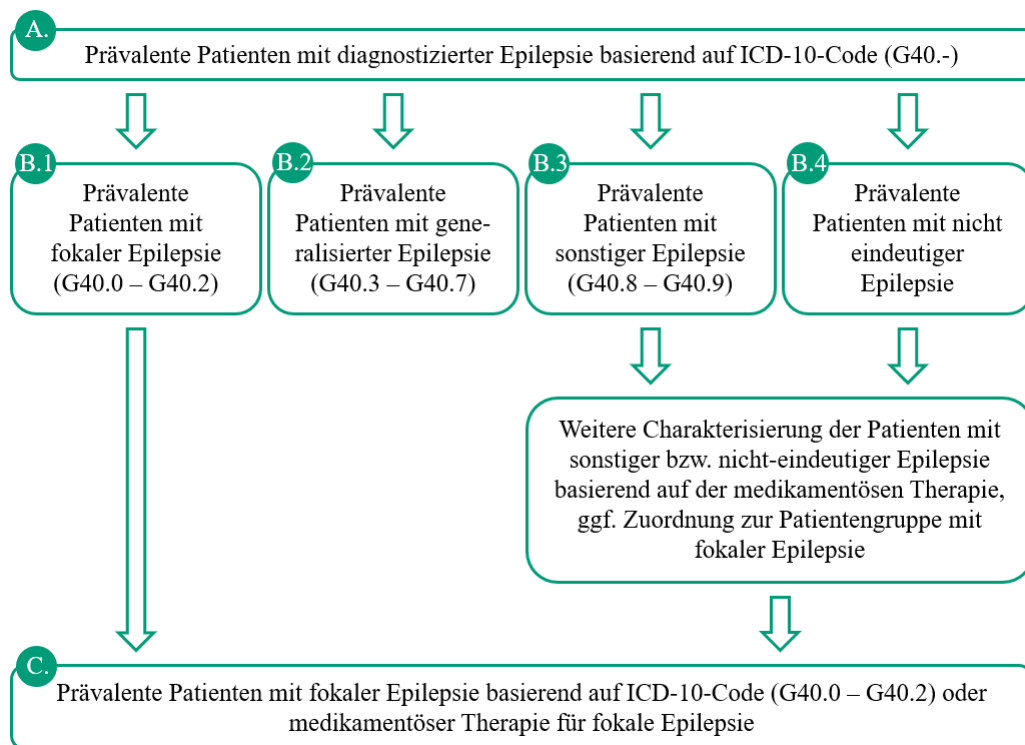


Abbildung 3-5: Flowchart zur Bestimmung der Prävalenz der fokalen Epilepsie.

ICD-10: International Classification of Disease and Related Health Problems, Version 10

Nach der erweiterten Zuordnung sind in der Gruppe mit fokaler Epilepsie die Patienten enthalten, welche eins der folgenden Kriterien aufweisen:

- Patienten mit ausschließlicher Diagnose für fokale Epilepsie (G40.0 – G40.2)
- Patienten mit G40.8 oder G40.9 und mindestens einer Diagnose für fokale Epilepsie (G40.0 – G40.2), aber keiner Diagnose für generalisierte Epilepsie (G40.3 – G40.7)
- Patienten mit sonstiger (G40.8 – G40.9) oder nicht eindeutiger Epilepsie (Mischgruppe), welche ausschließlich Medikamente zur Therapie der fokalen Epilepsie erhalten haben, aber keine Medikamente, welche auch zur Therapie der generalisierten Epilepsie zugelassen sind bzw. eingesetzt werden oder hauptsächlich bei Kindern und Jugendlichen zum Einsatz kommen

Tabelle 3-6: Prävalenz der fokalen Epilepsie bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) für die Berichtsjahre 2014 – 2019 auf Basis der ICD-10-Codes (G40.0 – G40.2) oder anhand entsprechender Medikation

Berichts- jahr	Patienten mit fokaler Epilepsie		
	DADB	GKV	Deutschland ^a
2014	11.409	316.276	365.311
2015	11.761	327.304	379.956
2016	12.771	348.799	402.536
2017	13.330	359.231	411.545
2018	14.035	372.788	424.961
2019	14.470	380.545	433.530
Quelle: Auswertung anhand der GfL-Datenbank (DADB) [33]			
a: Hochrechnungen basieren auf Daten des Statistischen Bundesamtes (Stichtag jeweils 31.12.) [34]			

Für das aktuellste Berichtsjahr 2019 konnten in der Kassendatenanalyse 14.470 Patienten identifiziert werden, welche entweder eine Diagnose für fokale Epilepsie hatten oder anhand ihrer Medikation als Patienten mit fokaler Epilepsie bestimmt werden konnten. Hochgerechnet auf die GKV-Versicherten entspricht dies 380.545 Patienten. Betrachtet man weiterhin die Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands für das Jahr 2019, ergibt dies 433.530 Patienten mit fokaler Epilepsie.

Die obigen Angaben unterliegen gewissen Unsicherheiten, da nicht alle Patienten in Übereinstimmung mit den Zulassungen der Antikonvulsiva bzw. den Leitlinien behandelt werden. Dies kann zu Verzerrungen der Patientenzahlen führen (Unter- oder Überschätzung). Dabei ist die Richtung dieser Verzerrung unklar.

Prävalente Patienten mit fokaler Epilepsie nach alters- und geschlechtsspezifischer Adjustierung

Um eventuell verbleibende Abweichungen der DADB- und der GKV-Patienten hinsichtlich Alters- und Geschlechtsverteilung auszugleichen, wurde eine entsprechende Hochrechnung der Prävalenz durchgeführt. Dies gewährleistet die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Analog wurde mit den Ergebnissen für die erwachsene deutsche Gesamtbevölkerung verfahren (detaillierte Rechnung siehe STROSA-Bericht und Excel-Modell [33, 35]).

Tabelle 3-7: Prävalenz der fokalen Epilepsie bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) für die Berichtsjahre 2014 – 2019 nach alters- und geschlechtsspezifischer Adjustierung

Berichts- jahr	Patienten mit fokaler Epilepsie			
	DADB	GKV	Deutschland ^a	Prävalenzrate in der Gesamtbevölkerung (Hochrechnung ^a)
2014	11.409	356.858	412.826	0,61 %
2015	11.761	367.552	427.319	0,62 %
2016	12.771	385.978	447.784	0,65 %
2017	13.330	394.252	455.384	0,66 %
2018	14.035	407.469	469.028	0,68 %
2019	14.470	414.247	476.935	0,69 %
Quelle: Auswertung anhand der GfL-Datenbank (DADB) [33]				
a: Hochrechnungen basieren auf Daten des Statistischen Bundesamtes (Stichtag jeweils 31.12.) [34]				

Für das aktuellste Berichtsjahr 2019 konnten somit nach der alters- und geschlechtsspezifischen Adjustierung 414.247 GKV-Patienten ermittelt werden, welche entweder eine Diagnose für fokale Epilepsie hatten oder anhand ihrer Medikation als Patienten mit fokaler Epilepsie bestimmt werden konnten. Hochgerechnet auf die erwachsene Gesamtbevölkerung Deutschlands für das Jahr 2019 entspricht dies 476.935 Patienten. Bezogen auf die insgesamt 69.488.809 erwachsenen Personen zum Stichtag vom 31.12.2019 [34] lässt sich eine Prävalenz von rund 0,69 % ableiten.

Inzidente Patienten mit gesicherter Diagnose Epilepsie

Die Bestimmung der Jahresinzidenz der Epilepsie innerhalb der DADB erfolgte analog zur Bestimmung der Prävalenz auf Basis des ICD-10-Codes G40.-. Inzidente Patienten mussten im Vorjahr diagnosefrei für alle Epilepsie-Diagnosen sein. Die so ermittelten Häufigkeiten wurden anschließend auf die GKV-Versicherten sowie auf die erwachsene Bevölkerung Deutschlands hochgerechnet, um die Inzidenzrate der Epilepsie zu ermitteln.

Tabelle 3-8: Inzidenz der Epilepsie (G40.-) bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) für die Berichtsjahre 2014 – 2019 auf Basis von ICD-10-Codes (Kassendatenanalyse)

Berichts-jahr	Anzahl der Patienten mit G40.- in der DADB	Anzahl der Patienten mit G40.- in der GKV (Hochrechnung)	Anzahl der Patienten mit G40.- in der Gesamtbevölkerung (Hochrechnung ^a)
2014	5.169	151.918	165.509
2015	4.964	145.328	160.369
2016	4.951	144.977	156.053
2017	4.926	141.175	152.083
2018	4.946	139.062	149.758
2019	4.945	136.232	148.155
Quelle: Auswertung anhand der GfL-Datenbank (DADB) [33]			
a: Hochrechnungen basieren auf Daten des Statistischen Bundesamtes (Stichtag jeweils 31.12.) [34]			

4.945 Patienten hatten unter Berücksichtigung des diagnosefreien Vorbeobachtungsjahres im Jahr 2019 erstmalig eine Epilepsie-Diagnose. Hochgerechnet auf die GKV-Versicherten bzw. auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland entspricht dies 136.232 bzw. 148.155 inzidenten Patienten.

Differenzierung der inzidenten Epilepsie-Patienten nach ICD-10-Code

Die Differenzierung der inzidenten Patienten erfolgte analog zur Bestimmung der Prävalenz auf Basis der ICD-10-Codes für fokale Epilepsie (G40.0 – G40.2), generalisierte Epilepsie (G40.3 – G40.7) und sonstige Epilepsie (G40.8 – G40.9). Patienten mit mehreren unterschiedlichen Epilepsie-Diagnosen innerhalb eines Berichtsjahrs (z.B. G40.0 und G40.3) wurden in der Gruppe mit nicht eindeutiger Epilepsie (Mischgruppe) zusammengefasst.

Tabelle 3-9: Inzidenz der fokalen (G40.0 – G40.2) und generalisierten Epilepsie (G40.3 – 40.7) bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) für die Berichtsjahre 2014 – 2019 auf Basis der Analyse der DADB-Daten

Berichts-jahr	Patienten mit fokaler Epilepsie (G40.0 – G40.2)			Patienten mit generalisierter Epilepsie (G40.3 – G40.7)		
	DADB	GKV	Deutsch-land ^a	DADB	GKV	Deutsch-land ^a
2014	1.300	38.207	41.625	1.390	40.852	44.507
2015	1.293	37.854	41.772	1.339	39.201	43.258
2016	1.329	38.916	41.890	1.338	39.180	42.173
2017	1.368	39.206	42.235	1.354	38.805	41.803
2018	1.389	39.053	42.057	1.325	37.254	40.119

Berichts- jahr	Patienten mit fokaler Epilepsie (G40.0 – G40.2)			Patienten mit generalisierter Epilepsie (G40.3 – G40.7)		
	DADB	GKV	Deutsch- land ^a	DADB	GKV	Deutsch- land ^a
2019	1.405	38.707	42.095	1.371	37.770	41.076
Quelle: Auswertung anhand der GfL-Datenbank (DADB) [33]						
a: Hochrechnungen basieren auf Daten des Statistischen Bundesamtes (Stichtag jeweils 31.12.) [34]						

Tabelle 3-10: Inzidenz der sonstigen (G40.8 – G40.9) und nicht eindeutigen Epilepsie (Mischgruppe) bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) für die Berichtsjahre 2014 – 2019 auf Basis der Analyse der DADB-Daten

Berichts- jahr	Patienten mit sonstiger Epilepsie (G40.8 – G40.9)			Patienten mit nicht eindeutiger Epilepsie (Mischgruppe)		
	DADB	GKV	Deutsch- land ^a	DADB	GKV	Deutsch- land ^a
2014	2.054	60.368	65.768	425	12.491	13.608
2015	1.894	55.450	61.188	438	12.823	14.150
2016	1.813	53.089	57.145	471	13.792	14.846
2017	1.750	50.154	54.029	454	13.011	14.017
2018	1.771	49.793	53.624	461	12.961	13.958
2019	1.707	47.027	51.143	462	12.728	13.842
Quelle: Auswertung anhand der GfL-Datenbank (DADB) [33]						
a: Hochrechnungen basieren auf Daten des Statistischen Bundesamtes (Stichtag jeweils 31.12.) [34]						

Inzidente Patienten mit fokaler Epilepsie (ICD-10 G40.0 – G40.2 oder sonstiger / nicht eindeutiger Epilepsie mit eindeutiger Medikation)

Für die Patienten mit sonstiger (G40.8 – G40.9) und nicht eindeutiger Epilepsie (Mischgruppe) wurde, wie zuvor für die Prävalenz beschrieben, eine nähere Charakterisierung basierend auf den verordneten Arzneimitteln vorgenommen. Hierfür wurden die ATC-Codes der verordneten Arzneimittel betrachtet (siehe auch Tabelle 3-5). Dabei wurden Therapien mit Wirkstoffen, die ausschließlich für fokale Epilepsie zugelassen sind, eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden Medikamente, welche nur für generalisierte Epilepsie zugelassen sind oder nicht ausschließlich zur Behandlung der fokalen Epilepsie eingesetzt werden oder hauptsächlich bei Kindern und Jugendlichen zum Einsatz kommen.

Tabelle 3-11: Inzidenz der fokalen Epilepsie bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) für die Berichtsjahre 2014 – 2019 auf Basis der ICD-10-Codes (G40.0 – G40.2) oder ausschließlich entsprechender Medikation

Berichts- jahr	Patienten mit fokaler Epilepsie			
	DADB	GKV	Deutschland ^a	Inzidenzrate in der Gesamtbevölkerung (Hochrechnung ^a)
2014	2.205	64.806	70.603	0,10 %
2015	2.196	64.291	70.945	0,10 %
2016	2.247	65.797	70.824	0,10 %
2017	2.244	64.311	69.280	0,10 %
2018	2.295	64.526	69.490	0,10 %
2019	2.253	62.069	67.501	0,10 %
Quelle: Auswertung anhand der GfL-Datenbank (DADB) [33]				
a: Hochrechnungen basieren auf Daten des Statistischen Bundesamtes (Stichtag jeweils 31.12.) [34]				

Bei 2.253 Patienten wurde im Jahr 2019 erstmalig eine fokale Epilepsie diagnostiziert. Hochgerechnet auf die GKV-Versicherten entspricht dies 62.096 Patienten bzw. auf die erwachsene deutsche Bevölkerung 67.501 Patienten. Bezogen auf die insgesamt 69.488.809 erwachsenen Personen in Deutschland zum Stichtag vom 31.12.2019 [34] lässt sich daraus eine Inzidenzrate von 0,10 % ableiten.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Es existieren keine gesicherten publizierten Daten zur Entwicklung der Prävalenz der fokalen Epilepsie in Deutschland, welche die Beurteilung der epidemiologischen Fortentwicklung erlauben. Pfäfflin (2020) gibt an, dass die Anzahl der Epilepsiepatienten gestiegen ist, was vermutlich mit verbesserter Diagnostik, einer verstärkten ärztlichen Aufmerksamkeit und der demographischen Entwicklung in Zusammenhang gebracht werden kann [36].

Die Kassendatenanalyse der GfL zeigt für den Analysezeitraum von 2014 – 2019 eine leichte Steigerung der Prävalenz der fokalen Epilepsie in der erwachsenen deutschen Bevölkerung von 0,61 % im Jahr 2014 auf 0,69 % im Jahr 2019 (Tabelle 3-6). Dahingegen lag die Inzidenz der fokalen Epilepsie von 2014–2019 gleichbleibend bei 0,10 % (Tabelle 3-7).

Ausgehend von einer linearen Steigerung über die kommenden Jahre, könnte zum Jahr 2025 von einer Prävalenz der fokalen Epilepsie von 0,79 % ausgegangen werden.

Nachfolgend ist in Tabelle 3-12 die erwartete Entwicklung der Prävalenz der fokalen Epilepsie innerhalb der nächsten 5 Jahre beschrieben. Grundlage hierfür bilden die zuvor beschriebene,

anzunehmenderweise lineare Steigerung der Prävalenzrate sowie die Entwicklung der erwachsenen deutschen Gesamtbevölkerung nach der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung 2019, Hauptvariante 2 [37].

Tabelle 3-12: Änderung der Anzahl prävalenter Patienten mit fokaler Epilepsie basierend auf der Bevölkerungsvorausberechnung innerhalb der nächsten 5 Jahren

Jahr	Patienten mit fokaler Epilepsie			
	Erwachsene Gesamtbevölkerung ^a	Prävalenzrate ^b	Anzahl der Patienten in der GKV (Hochrechnung ^c)	Anzahl der Patienten in der Gesamtbevölkerung (Hochrechnung ^d)
2020	69.653.000	0,71 %	431.726	491.837
2021	69.698.000	0,72 %	442.039	503.585
2022	69.726.000	0,74 %	452.255	515.224
2023	69.708.000	0,76 %	462.173	526.523
2024	69.658.000	0,77 %	471.870	537.570
2025	69.600.000	0,79 %	481.497	548.538

a: Die Zahlen basieren auf der Hauptvariante 2 („Moderate Entwicklung der Fertilität, Lebenserwartung und Wanderung“) der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung 2019 [37].

b: Die Prävalenz ergibt sich aus der Extrapolation der Jahresprävalenz der für dieses Dossier durchgeführten Kassendatenanalyse (siehe auch Tabelle 3-6).

c: Dargestellt ist die Anzahl der Patienten der GKV-Zielpopulation für fokale Epilepsie. Dazu wurde der für das Jahr 2019 bestimmte Anteil der GKV-Versicherten von 87,8 % zugrunde gelegt [33].

d: Dargestellt ist die Patientenzahl der Gesamtbevölkerung inklusive nicht in der GKV versicherter Patienten für fokale Epilepsie. Die Hochrechnungen basieren auf Daten des Statistischen Bundesamtes (Stichtag jeweils 31.12.) [34].

Aus der vorausberechneten Steigerung der Prävalenz der fokalen Epilepsie und der Bevölkerungsvorausberechnung ergibt sich für das Jahr 2025 eine prognostizierte Anzahl von 453.926 erwachsenen Patienten mit fokaler Epilepsie in der GKV-Population und von 517.128 Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung. Dieser Anstieg der Prävalenz der fokalen Epilepsie wurde bereits in der Literatur beschrieben und auf eine verlängerte Lebenserwartung in Kombination mit einer gleichzeitigen Zunahme von altersbezogenen epileptogenen Erkrankungen zurückgeführt [10].

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation

kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^a	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^a
Cenobamat (Ontozry®)	57.087 – 140.583	49.583 – 122.105

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Bestimmung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

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 [18].

Die auswertungsrelevante Patientenpopulation für die Herleitung der Zielpopulation von Cenobamat (Ontozry®) in dem hier relevanten Anwendungsgebiet basiert auf erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre). Zur Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde die Kassendatenanalyse der Gesundheitsforen Leipzig aus dem Berichtsjahr 2019 herangezogen [33]. Dabei wurden Patienten betrachtet, die im Vorbeobachtungs- und Analysezeitraum in der Datenbank DADB vollbeobachtbar und im Berichtsjahr vollversichert waren. Neben den Stammdaten der Patienten wie Alter und Geschlecht wurden insbesondere Angaben zur Epilepsie-Diagnose sowie zur Medikation und den Therapielinien herangezogen.

Die Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Cenobamat (Ontozry®) beruht auf fünf aufeinander folgenden Schritten (A–E), die in Abbildung 3-6 bzw. Tabelle 3-18 zusammenfassend gezeigt und im Folgenden erläutert werden. Die Herleitung der Schritte A – D ist deckungsgleich mit den entsprechenden Schritten zur Abschätzung der Prävalenz im vorangegangenen Abschnitt 3.2.3. Da die Herangehensweise zur Bestimmung dort bereits

ausführlich beschrieben wurde, erfolgt in diesem Abschnitt nur eine zusammenfassende Darstellung.

Ausgangspunkt der Schätzung ist die Bestimmung der Anzahl der erwachsenen Patienten mit fokaler Epilepsie in Deutschland basierend auf der Kassendatenanalyse der GfL [33]. Hierfür wird zunächst die Anzahl der Patienten mit einer diagnostizierten Epilepsie bestimmt (**Schritt A**). Anschließend wird die Erkrankung mittels ICD-10-Codes in fokale, generalisierte und sonstige Epilepsie eingeteilt. Patienten mit nicht eindeutiger Epilepsie werden in einer Mischgruppe zusammengefasst (**Schritt B**). **Schritt C** dient einer weiteren Charakterisierung der Patienten mit sonstiger bzw. nicht eindeutiger Epilepsie basierend auf der medikamentösen Therapie, welche gegebenenfalls die Zuordnung zur fokalen Epilepsie ermöglicht. Im nachfolgenden **Schritt D** erfolgt eine alters- und geschlechtsspezifische Adjustierung der Patientenzahlen, um eventuell verbleibende Abweichungen der DADB- und der GKV-Patienten auszugleichen. Die Schritte A bis D sind deckungsgleich mit der Herleitung der Prävalenz der fokalen Epilepsie in Abschnitt 3.2.3.

In **Schritt E** schließlich wird der Anteil der prävalenten Patienten mit fokaler Epilepsie und unzureichender Anfallskontrolle trotz Therapie mit mindestens 2 Antikonvulsiva und damit die Zielpopulation von Cenobamat bestimmt.

Die ermittelten absoluten Häufigkeiten wurden für jeden Analyseschritt auf die erwachsenen GKV-Versicherten sowie auf die erwachsene Gesamtbevölkerung Deutschlands hochgerechnet. Dabei erfolgte die Hochrechnung auf die GKV-Versicherten nach der Systematik des Risikostrukturausgleichs [33]. Die Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands erfolgte auf Basis der Statistik zur Fortschreibung des Bevölkerungsstandes des Statistischen Bundesamtes [34].

Alle Berechnung erfolgten ungerundet mithilfe von Microsoft® Excel [35], wobei die Ergebnisse der einzelnen Berechnungsschritte zur besseren Darstellung im Dossier auf ganze Zahlen gerundet wurden.

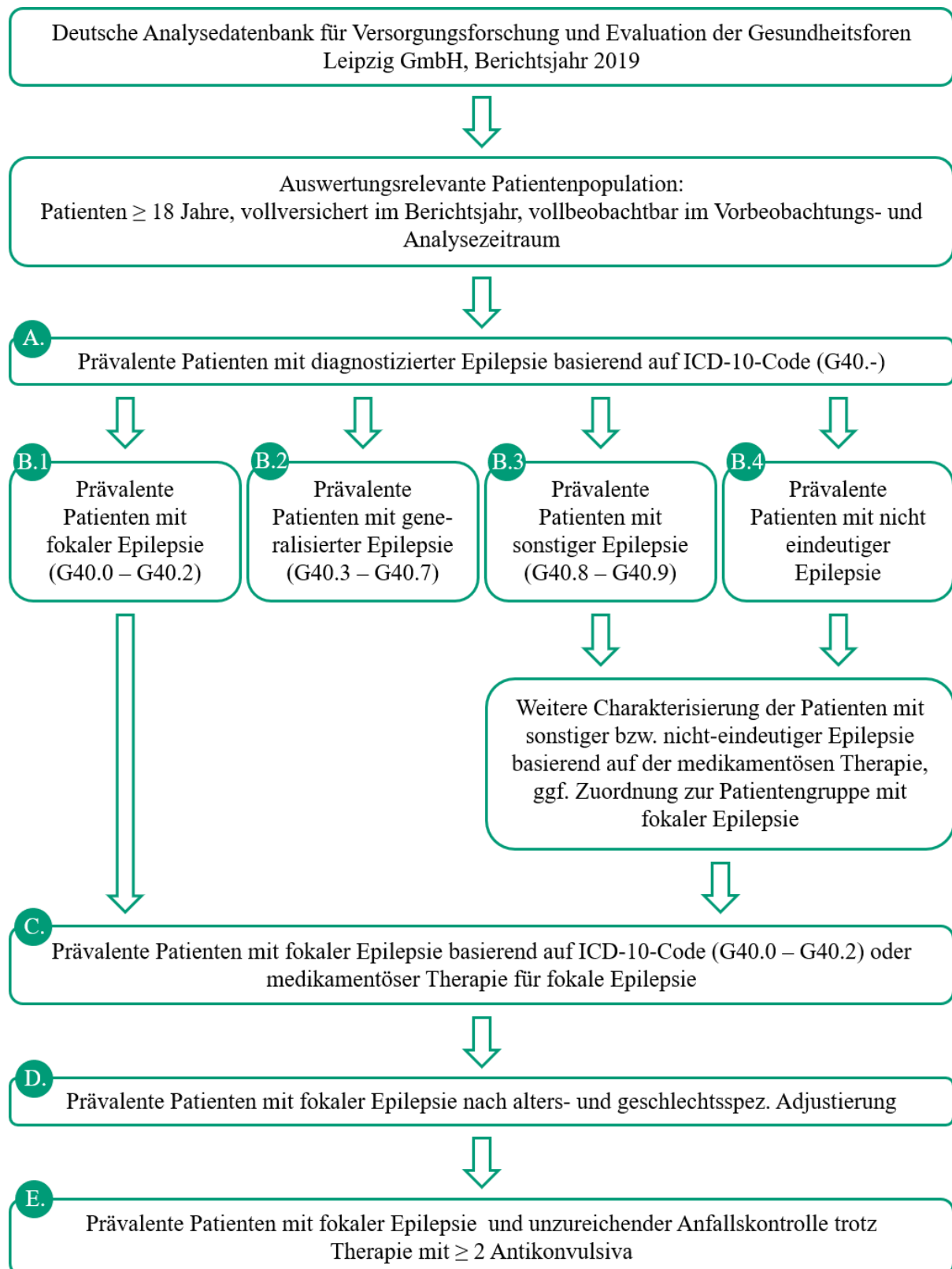


Abbildung 3-6: Flowchart zur Herleitung der Prävalenz der Zielpopulation.

ICD-10: International Classification of Disease and Related Health Problems, Version 10

A. Prävalente Patienten mit diagnostizierter Epilepsie

Schritt A der Herleitung der Zielpopulation von Cenobamat ist deckungsgleich mit dem ersten Teilschritt zur Abschätzung der Prävalenz der fokalen Epilepsie im vorangegangenen Abschnitt 3.2.3. Da die Herangehensweise zur Bestimmung dort bereits ausführlich beschrieben wurde, erfolgt in diesem Abschnitt nur eine zusammenfassende Darstellung.

Die Jahresprävalenz der Gesamterkrankung Epilepsie wurde basierend auf dem ICD-10-Code G40.- bestimmt und anschließend auf die GKV-Versicherten sowie auf die erwachsene Bevölkerung Deutschlands hochgerechnet. Es ergab sich dabei ein Anteil von **770.216 GKV-Patienten** bzw. 877.456 Patienten innerhalb der erwachsenen Gesamtbevölkerung Deutschlands, die im Berichtsjahr 2019 eine diagnostizierte Epilepsie aufwiesen.

Tabelle 3-14: Herleitung der Zielpopulation von Cenobamat (Ontozry®) im Anwendungsgebiet fokale Epilepsie – Schritt A

Schritt	Bezeichnung	Anzahl der Patienten in der Datenbank	Anzahl der Patienten in der GKV (Hochrechnung)	Anzahl der Patienten in der Gesamtbevölkerung (Hochrechnung)
A.	Prävalente Patienten mit diagnostizierter Epilepsie basierend auf ICD-10-Code (G40.-)	29.287	770.216	877.456
Quelle: Auswertung anhand der GfL-Datenbank (DADB), Berichtsjahr 2019 [33]				

B. Prävalente Patienten mit fokaler Epilepsie anhand des ICD-10-Codes

Schritt B ist deckungsgleich mit dem zweiten Schritt zur Abschätzung der Prävalenz der fokalen Epilepsie im vorangegangenen Abschnitt 3.2.3.

In Schritt B wurde die Erkrankung der in Schritt A ermittelten Patienten mittels ICD-10-Codes in fokale (G40.0 – G40.2), generalisierte (G40.3 – G40.7) und sonstige Epilepsie (G40.8 – G40.9) aufgeteilt. Patienten mit nicht eindeutiger Epilepsie (d. h. mit Diagnose-Codes für fokale und generalisierte Epilepsie im Auswertungszeitraum) wurden in einer Mischgruppe zusammengefasst. Es ergab sich dabei ein Anteil von **184.671 GKV-Patienten** bzw. 210.383 Patienten innerhalb der erwachsenen Gesamtbevölkerung Deutschlands, die im Berichtsjahr 2019 an einer fokalen Epilepsie (G40.0 – G40.2) litten. Diese Zahlen unterliegen gewissen Unsicherheiten, welche bereits in Abschnitt 3.2.3 thematisiert wurden und vernachlässigbar sind.

Tabelle 3-15: Herleitung der Zielpopulation von Cenobamat (Ontozry®) im Anwendungsgebiet fokale Epilepsie – Schritt B

Schritt	Bezeichnung	Anzahl der Patienten in der Datenbank	Anzahl der Patienten in der GKV (Hochrechnung)	Anzahl der Patienten in der Gesamtbevölkerung (Hochrechnung)
A.	Prävalente Patienten mit diagnostizierter Epilepsie basierend auf ICD-10-Code (G40.-)	29.287	770.216	877.456
B.1	Prävalente Patienten mit fokaler Epilepsie (G40.0 – G40.2)	7.022	184.671	210.383
B.2	Prävalente Patienten mit generalisierter Epilepsie (G40.3 – G40.7)	7.604	199.977	227.820
B.3	Prävalente Patienten mit sonstiger Epilepsie (G40.8 – G40.9)	11.986	315.219	359.108
B.4	Prävalente Patienten mit nicht eindeutiger Epilepsie	2.675	70.350	80.145
Quelle: Auswertung anhand der GfL-Datenbank (DADB), Berichtsjahr 2019 [33]				

C. Prävalente Patienten mit fokaler Epilepsie (ICD-10 G40.0 – G40.2 oder sonstige / nicht eindeutige Epilepsie mit eindeutiger Medikation)

Schritt C ist deckungsgleich mit dem dritten Schritt zur Abschätzung der Prävalenz der fokalen Epilepsie im vorangegangenen Abschnitt 3.2.3.

In diesem Schritt wurden Patienten, die anhand der kodierten Diagnosen nicht eindeutig der fokalen oder generalisierten Epilepsie zugerechnet werden konnten (sonstige und nicht eindeutige Epilepsie), anhand ihrer Medikation näher charakterisiert. Dabei wurden Therapien mit Wirkstoffen, die ausschließlich für fokale Epilepsie zugelassen sind, eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden Medikamente, welche nur für generalisierte Epilepsie zugelassen, nicht ausschließlich zur Behandlung der fokalen Epilepsie eingesetzt werden oder hauptsächlich bei Kindern und Jugendlichen zum Einsatz kommen (siehe auch Tabelle 3-5).

Patienten mit sonstiger Epilepsie sowie Patienten der Mischgruppe wurden der Patientengruppe mit fokaler Epilepsie zugeordnet, wenn sie im Berichtsjahr ausschließlich Medikamente zur Behandlung der fokalen Epilepsie erwachsener Patienten erhalten haben. Basierend auf den ICD-10-Codes und der Zuordnung sonstiger und nicht eindeutiger Epilepsien über die Medikation ergab sich ein Anteil von **380.545 GKV-Patienten** bzw. 433.530 Patienten innerhalb der erwachsenen Gesamtbevölkerung Deutschlands, die im Berichtsjahr 2019 an einer fokalen Epilepsie litten. Diese Zahlen unterliegen gewissen Unsicherheiten, welche bereits in Abschnitt 3.2.3 thematisiert wurden und vernachlässigbar sind.

Tabelle 3-16: Herleitung der Zielpopulation von Cenobamat (Ontozry®) im Anwendungsgebiet fokale Epilepsie – Schritt C

Schritt	Bezeichnung	Anzahl der Patienten in der Datenbank	Anzahl der Patienten in der GKV (Hochrechnung)	Anzahl der Patienten in der Gesamtbevölkerung (Hochrechnung)
A.	Prävalente Patienten mit diagnostizierter Epilepsie basierend auf ICD-10-Code (G40.-)	29.287	770.216	877.456
B.1	Prävalente Patienten mit fokaler Epilepsie (G40.0 – G40.2)	7.022	184.671	210.383
B.2	Prävalente Patienten mit generalisierter Epilepsie (G40.3 – G40.7)	7.604	199.977	227.820
B.3	Prävalente Patienten mit sonstiger Epilepsie (G40.8 – G40.9)	11.986	315.219	359.108
B.4	Prävalente Patienten mit nicht eindeutiger Epilepsie	2.675	70.350	80.145
C.	Prävalente Patienten mit fokaler Epilepsie basierend auf ICD-10-Code (G40.0 – G40.2) oder medikamentöser Therapie für fokale Epilepsie	14.470	380.545	433.530
Quelle: Auswertung anhand der GfL-Datenbank (DADB), Berichtsjahr 2019 [33]				

D. Prävalente Patienten mit fokaler Epilepsie nach alters- und geschlechtsspezifischer Adjustierung

Schritt D ist deckungsgleich mit dem letzten Schritt zur Abschätzung der Prävalenz der fokalen Epilepsie im vorangegangenen Abschnitt 3.2.3.

Um eventuell verbleibende Abweichungen der DADB- und der GKV-Patienten hinsichtlich Alters- und Geschlechtsverteilung auszugleichen, wurde eine entsprechend adjustierte Hochrechnung der Prävalenz durchgeführt. Dies gewährleistet die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Analog wurde mit den Ergebnissen für die erwachsene deutsche Gesamtbevölkerung verfahren. Es ergab sich dabei ein Anteil von **414.247 GKV-Patienten** bzw. 476.935 Patienten innerhalb der erwachsenen Gesamtbevölkerung Deutschlands, bei denen im Berichtsjahr 2019 eine fokale Epilepsie dokumentiert wurde.

Tabelle 3-17: Herleitung der Zielpopulation von Cenobamat (Ontozry®) im Anwendungsgebiet fokale Epilepsie – Schritt D

Schritt	Bezeichnung	Anzahl der Patienten in der Datenbank	Anzahl der Patienten in der GKV (Hochrechnung)	Anzahl der Patienten in der Gesamtbevölkerung (Hochrechnung)
A.	Prävalente Patienten mit diagnostizierter Epilepsie basierend auf ICD-10-Code (G40.-)	29.287	770.216	877.456
B.1	Prävalente Patienten mit fokaler Epilepsie (G40.0 – G40.2)	7.022	184.671	210.383
B.2	Prävalente Patienten mit generalisierter Epilepsie (G40.3 – G40.7)	7.604	199.977	227.820
B.3	Prävalente Patienten mit sonstiger Epilepsie (G40.8 – G40.9)	11.986	315.219	359.108
B.4	Prävalente Patienten mit nicht eindeutiger Epilepsie	2.675	70.350	80.145
C.	Prävalente Patienten mit fokaler Epilepsie basierend auf ICD-10-Code (G40.0 – G40.2) oder medikamentöser Therapie für fokale Epilepsie	14.470	380.545	433.530
D.	Prävalente Patienten mit fokaler Epilepsie nach alters- und geschlechtsspezifischer Adjustierung		414.247	476.935
Quelle: Auswertung anhand der GfL-Datenbank (DADB), Berichtsjahr 2019 [33]				

E. Prävalente Patienten mit fokaler Epilepsie und unzureichender Anfallskontrolle trotz Therapie mit mindestens zwei Antikonvulsiva

Circa 50 – 60 % der Epilepsie-Patienten werden unter der initialen Therapie anfallsfrei [38]. Wenn die erste Therapie nicht erfolgreich ist, kommen weitere Therapieregime zum Einsatz, wobei die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens mit jeder Therapielinie sinkt (siehe auch Abschnitt 3.2.2). Dies führt dazu, dass eine ausreichende Anfallsfreiheit nicht erreicht wird und die Patienten trotz Medikation weiterhin durch Anfälle beeinträchtigt sind. 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 [18].

Die Bestimmung des Anteils dieser Patientengruppe ausschließlich über die Analyse der DADB ist nicht möglich, da die DADB keine unmittelbaren Angaben zur Wirksamkeit oder Verträglichkeit der verordneten Arzneimittel enthält.

Der Anteil der Patienten mit unzureichender Anfallskontrolle trotz Therapie mit mindestens zwei Antikonvulsiva wird daher näherungsweise auf die folgende Weise bestimmt:

- Anhand der Patienten in der DADB, die mit drei oder mehr Antikonvulsiva behandelt wurden. Bei diesen Patienten ist mit hinreichender Sicherheit davon auszugehen, dass eine Anfallskontrolle mit zwei Antikonvulsiva nicht möglich war.
- Anhand des von Chen *et al.* publizierten Anteils der Patienten mit ausreichender Anfallskontrolle durch das zweite Antikonvulsivum [22]. Der Kehrwert dieses Anteils, der dem Anteil an Patienten mit unzureichender Anfallskontrolle durch das zweite Antikonvulsivum entspricht, wird auf die Gesamtzahl aller Patienten mit fokaler Epilepsie in der DADB angelegt, die genau zwei Antikonvulsiva in ihrer Vorgeschichte haben.

Zur Bestimmung der Patientenanzahl mit unzureichender Anfallskontrolle trotz Therapie mit mindestens zwei Antikonvulsiva wurde eine Spanne basierend auf der Kassendatenanalyse der GfL ermittelt [33]. Es wurden folgenden Definitionen festgelegt (detaillierte Rechnung siehe Excel-Modell [35]):

- Die Untergrenze wird definiert als Patienten, welche mindestens drei Antikonvulsiva erhalten haben.

$$\frac{5 + 21 + 84}{919} = 11,97 \%$$

- Die Obergrenze wird definiert als die Summe der bei der Untergrenze berechneten Patienten und den Patienten, welche genau zwei Antikonvulsiva erhalten haben und weiterhin Anfälle haben. Es kann davon ausgegangen werden, dass 88,4 % dieser Patienten unter unzureichender Anfallskontrolle leiden, da laut Chen *et al.* nur bei 11,6 % der Patienten eine ausreichende Anfallskontrolle durch das zweite Antikonvulsivum erreicht wird [22].

$$\frac{(5 + 21 + 84) + 88,4 \% \times (19 + 163)}{919} = 29,48 \%$$

Insgesamt ergab sich dadurch ein Anteil von **49.583 – 122.105 GKV-Patienten** bzw. 57.087 – 140.583 Patienten innerhalb der erwachsenen Gesamtbevölkerung Deutschlands, bei denen eine fokale Epilepsie mit unzureichender Anfallskontrolle trotz Therapie mit mindestens zwei Antikonvulsiva dokumentiert wurde.

Tabelle 3-18: Herleitung der Zielpopulation von Cenobamat (Ontozry®) im Anwendungsgebiet fokale Epilepsie – Schritt E

Schritt	Bezeichnung	Anzahl der Patienten in der Datenbank	Anzahl der Patienten in der GKV (Hochrechnung)	Anzahl der Patienten in der Gesamtbevölkerung (Hochrechnung)
A.	Prävalente Patienten mit diagnostizierter Epilepsie basierend auf ICD-10-Code (G40.-)	29.287	770.216	877.456
B.1	Prävalente Patienten mit fokaler Epilepsie (G40.0 – G40.2)	7.022	184.671	210.383
B.2	Prävalente Patienten mit generalisierter Epilepsie (G40.3 – G40.7)	7.604	199.977	227.820
B.3	Prävalente Patienten mit sonstiger Epilepsie (G40.8 – G40.9)	11.986	315.219	359.108
B.4	Prävalente Patienten mit nicht eindeutiger Epilepsie	2.675	70.350	80.145
C.	Prävalente Patienten mit fokaler Epilepsie basierend auf ICD-10-Code (G40.0 – G40.2) oder medikamentöser Therapie für fokale Epilepsie	14.470	380.545	433.530
D.	Prävalente Patienten mit fokaler Epilepsie nach alters- und geschlechtsspezifischer Adjustierung		414.247	476.935
E.	Prävalente Patienten mit fokaler Epilepsie und unzureichender Anfallskontrolle trotz ≥ 2 Antikonvulsiva	-	49.583 – 122.105	57.087 – 140.583
Quelle: Auswertung anhand der GfL-Datenbank (DADB), Berichtsjahr 2019 [33]				

Die Zielpopulation umfasst damit **49.583 – 122.105 GKV-Patienten** im Jahr 2019. Für die Gesamtbevölkerung ergibt sich eine Größe der Zielpopulation von 57.087 – 140.583 Patienten im Jahr 2019.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Cenobamat (Ontozry®)	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
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entspricht der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl von gesetzlich versicherten Patienten in der Zielpopulation von Cenobamat. Eine weitere Aufteilung der Zielpopulation erfolgte nicht, da sich aus den in Modul 4 dargestellten Daten keine Hinweise auf einen zwischen Patientengruppen unterschiedlichen Zusatznutzen ergeben hatten. Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen entspricht damit den Angaben in Tabelle 3-13.

Als Zusatznutzen wird, wie in Abschnitt 4.4.2 des Dossiers hergeleitet, ein „Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen“ beansprucht.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für die Beschreibung des Krankheitsbildes wurde medizinisch-wissenschaftliche Fachliteratur herangezogen. Informationen zu einzelnen Wirkstoffen wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Zudem wurden internationale und national anerkannte Leitlinien herangezogen.

Zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der fokalen Epilepsie in Deutschland wurde eine orientierende Literaturrecherche in der Datenbank MEDLINE (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) als Freitextsuche durchgeführt. Die Auswahl der Publikationen erfolgte nach Abschätzung des Informationsgehaltes in Bezug auf die epidemiologischen Angaben; eine systematische Selektion der auf diese Weise gefundenen Treffer anhand vorab definierter Ein- oder Ausschlusskriterien war nicht geplant und wurde auch nicht durchgeführt. Epidemiologische Kennzahlen für die fokale Epilepsie für Deutschland, insbesondere für Patienten mit zwei oder mehr Vortherapien und unkontrollierter Symptomatik, zum Zweck einer ausreichend sicheren Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz sowie der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation im Rahmen dieses Dossiers waren nicht verfügbar. Daher wurde eine Analyse von Routinedaten (Krankenkassenabrechnungsdaten) der GKV beauftragt. Ziel

des Projektes war es, aktuelle epidemiologische Daten zur fokalen Epilepsie sowie deren reale Versorgungssituation in Deutschland zu ermitteln. Neben Prävalenz und Inzidenz, sollten Patientenbiographien erstellt werden, welche die ambulante und stationäre Versorgung der Patienten mit Epilepsie widerspiegeln. Zudem sollte die potenzielle Patientenpopulation für Cenobamat quantifiziert und charakterisiert werden.

Als Datenbasis diente die Deutsche Analysedatenbank für Versorgungsforschung und Evaluation (DADB) der Gesundheitsforen Leipzig GmbH, welche pseudonymisierte Abrechnungsinformationen von mehreren Krankenkassen mit insgesamt ca. 3 Mio. GKV-Versicherten im Zeitraum von 2012 bis 2019 enthält. In der Analysedatenbank stehen Stammdaten (Alter, Geschlecht, Versichertentage, Disease-Management-Programm(DMP)-Tage, Personengruppe etc.), zeitbezogene Diagnosen (ambulante und stationäre ICD-Codes), Verschreibungen (PZN) sowie Kosteninformationen der Hauptleistungsbereiche für die Versicherten zur Verfügung. Zusätzlich sind für alle Versicherten Prozeduren/OPS-Codes, diagnosebezogenen Fallgruppen (Diagnosis-Related Groups, DRG), sonstige Leistungen, EBM- sowie Arbeitsunfähigkeitsinformationen im Health-Risk-Data-Set(HRDS)-Format vorhanden.

Die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien wurden genutzt, um Patienten mit einer gesicherten Diagnose für fokale Epilepsie in der Analysedatenbank zu erfassen:

- Analysezeitraum: 2013 – 2019
- Vorbeobachtungszeitraum jeweils 1 Jahr vor dem Analysefenster (Berichtsjahr)
- Patienten mussten im Vorbeobachtungs- und Analysezeitraum in der Datenbank vollbeobachtbar sein. Patienten, die im Berichtsjahr verstarben, wurden nicht von der Analyse ausgeschlossen.
- Alter: ≥ 18 Jahre
- Selektion einer gesicherten fokalen Epilepsie-Diagnose im Analysefenster:
 - mind. eine stationäre oder gesicherte ambulante Diagnose für fokale Epilepsie (G40.0- G40.2)
 - Personen mit einer sonstigen oder nicht näher bezeichneten Epilepsie-Diagnose (G40.8/ G40.9) wurden zusätzlich hinsichtlich ihrer Medikation betrachtet. Personen, welche im jeweiligen Berichtsjahr ausschließlich für fokale Epilepsie zugelassene Wirkstoffe erhielten, wurden der Gruppe der Patienten mit fokaler Epilepsie zugeordnet.
 - Patienten mit einer generalisierten Epilepsie oder nicht eindeutig zuordenbarer Diagnose wurden nicht weiter berücksichtigt.
- Alle Patienten wurden berichtsjahresweise selektiert.

Aufgrund ihrer Vollständigkeit bot diese Datenbasis die Möglichkeit, Daten zur Therapie sowie Komedikationen von Patienten mit fokaler Epilepsie über insgesamt 5 Jahre zu analysieren. Auch die Aktualität der Daten befürwortete die Wahl der Datenbasis. Die Reliabilität und Validität der Analysedatenbankdaten wird zudem jährlich auf der Basis verfügbarer

Informationen des Bundesamtes für Soziale Sicherung (BAS) im Rahmen des Ausgleichsverfahrens des Risikostrukturausgleichs überprüft. Dabei werden Alters- und Geschlechtsverteilung, Morbidität (auf Basis von ICD-10-Kapiteln) sowie Mortalität mit der Gesamtpopulation der GKV abgeglichen. Es zeigt sich, dass sich die Verteilung dieser Parameter sehr ähnlich zur GKV-Population darstellt, sodass von einer Repräsentativität der GKV-Stichprobe ausgegangen werden kann. Dies ermöglichte eine Hochrechnung der Analyseergebnisse auf die gesamtdeutsche GKV-Population.

Als Analysezeitraum für das Cenobamat-Projekt wurden die Berichtsjahre mit höchster Aktualität gewählt: 2013–2019. Als Vorbeobachtungszeitraum zur validen Beurteilung einer Vorbehandlung wurde 1 Jahr vor dem jeweiligen Analysezeitraum definiert. Therapien wurden für derzeit in Deutschland zugelassene Antikonvulsiva zur Behandlung der fokalen Epilepsie ermittelt. Analysen wurden sowohl berichtsjahresweise als auch longitudinal zur Ermittlung von Therapielinien durchgeführt. Zur Analyse der Fragestellungen wurden Methoden der deskriptiven Statistik genutzt. Hypothesengetriebenen Verfahren kamen nicht zum Einsatz. Details zur Kassendatenanalyse befinden sich im angehängten STROSA-Bericht [33].

Zur Hochrechnung der Zielpopulation und der Berechnung des Anteils an GKV-Patienten an der Zielpopulation wurden Daten des Statistischen Bundesamtes zur Gesamtbevölkerung in Deutschland verwendet.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. World Health Organization (WHO) (2019): Epilepsy: a public health imperative. [Zugriff: 12.01.2021]. URL: https://www.who.int/mental_health/neurology/epilepsy/report_2019/en/.
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. Sperling MR (2004): The consequences of uncontrolled epilepsy. CNS spectrums; 9(2):98-101, 6-9.
4. International League Against Epilepsy (ILAE) (1989): Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Epilepsia; 30(4):389-99.
5. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. (2017): Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. Epilepsia; 58(4):531-42.

6. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. (2017): ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*; 58(4):512-21.
7. Stodberg T, Tomson T, Barbaro M, Stranneheim H, Anderlid BM, Carlsson S, et al. (2020): Epilepsy syndromes, etiologies, and the use of next-generation sequencing in epilepsy presenting in the first 2 years of life: A population-based study. *Epilepsia*; 61(11):2486-99.
8. Beghi E, Giussani G, Sander JW (2015): The natural history and prognosis of epilepsy. *Epileptic Disord*; 17(3):243-53.
9. Kwan P, Sander JW (2004): The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 75(10):1376-81.
10. Beghi E (2020): The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*; 54(2):185-91.
11. Ratiopharm (2000): Valproinsäure-ratiopharm® 300 Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Januar 2021 [Zugriff: 26.04.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. Ratiopharm (2000): Valproinsäure-ratiopharm® 600 Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Januar 2021 [Zugriff: 26.04.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) (2013): Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) zur medikamentösen Behandlung fokaler Epilepsien im Erwachsenenalter, ergänzend zu den Leitlinien ‚Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter‘ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) von 2012. [Zugriff: 23.02.2021]. URL: http://www.dgfe.org/cweb2/cgi-bin-noauth/cache/VAL_BLOB/5038/5038/1355/Therapieempfehlungen%20Fokale%20Epilepsi.
14. European Medicines Agency (EMA) (2018): Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders - Draft. [Zugriff: 24.02.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-epileptic-disorders-revision-3_en.pdf.
15. Brodie MJ, Barry SJE, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P (2012): Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*; 78(20):1548-54.
16. 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.
17. Schiller Y, Najjar Y (2008): Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history. *Neurology*; 70(1):54-65.
18. Arvelle Therapeutics Netherlands B.V. (2021): Ontozry Tabletten; Fachinformation. Stand: März 2021 [Zugriff: 30.05.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
19. Bell GS, Gaitatzis A, Bell CL, Johnson AL, Sander JW (2008): Drowning in people with epilepsy: how great is the risk? *Neurology*; 71(8):578-82.
20. Bain E, Keller AE, Jordan H, Robyn W, Pollanen MS, Williams AS, et al. (2018): Drowning in epilepsy: A population-based case series. *Epilepsy research*; 145:123-6.
21. Patel AD, Baca C, Franklin G, Herman ST, Hughes I, Meunier L, et al. (2018): Quality improvement in neurology: Epilepsy Quality Measurement Set 2017 update. *Neurology*; 91(18):829-36.
22. 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.

23. Kwan P, Brodie MJ (2000): Early Identification of Refractory Epilepsy. *N Engl J Med*; 342(5):314-9.
24. Taylor RS, Sander JW, Taylor RJ, Baker GA (2011): Predictors of health-related quality of life and costs in adults with epilepsy: a systematic review. *Epilepsia*; 52(12):2168-80.
25. Beyenburg S, Stavem K, Schmidt D (2010): Placebo-corrected efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*; 51(1):7-26.
26. Beghi E (2016): Addressing the burden of epilepsy: Many unmet needs. *Pharmacol Res*; 107:79-84.
27. Younus I, Reddy DS (2018): A resurging boom in new drugs for epilepsy and brain disorders. *Expert Review of Clinical Pharmacology*; 11(1):27-45.
28. Guignet M, Campbell A, White HS (2020): Cenobamate (XCOPRI): Can preclinical and clinical evidence provide insight into its mechanism of action? *Epilepsia*; 61(11):2329-39.
29. Anderson LL, Thompson CH, Hawkins NA, Nath RD, Petersohn AA, Rajamani S, et al. (2014): Antiepileptic activity of preferential inhibitors of persistent sodium current. *Epilepsia*; 55(8):1274-83.
30. Stafstrom CE (2007): Persistent Sodium Current and Its Role in Epilepsy. *Epilepsy Currents*; 7(1):15-22.
31. Vreugdenhil M, Hoogland G, van Veelen CW, Wadman WJ (2004): Persistent sodium current in subicular neurons isolated from patients with temporal lobe epilepsy. *The European journal of neuroscience*; 19(10):2769-78.
32. French J, Chung SS, Krauss GL, Lee SK, Maciejowski M, Rosenfeld WE, et al. (2019): Long-term safety of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures: Open-label extension of a randomized clinical study. *Präsentiert während: SK life sciences AES Special Scientific Exhibit and Posters, Baltimore 2019.*
33. Gesundheitsforen Leipzig GmbH (GfL) (2020): STandardisierte BerichtsROutine für Sekundärdaten Analysen (STROSA Version 2) zum Projekt Epidemiologie und Behandlung von Patienten mit fokaler Epilepsie in Deutschland.
34. Statistisches Bundesamt (2021): GENESIS Online Datenbank, Statistik zur Fortschreibung des Bevölkerungsstandes (EVAS-Nr. 12411). [Zugriff: 21.01.2021]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0005&bypass=true&levelindex=1&levelid=1611664394377#abreadcrumb>.
35. Angelini Pharma Deutschland (2021): Excel-Modell zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation in der Nutzenbewertung von Cenobamat (Ontozry®).
36. Pfäfflin M, Stefan H, May TW (2020): Wie viele Patienten mit Epilepsie gibt es in Deutschland, und wer behandelt sie? *Zeitschrift für Epileptologie*; 33(3):218-25.
37. Statistisches Bundesamt (2019): Bevölkerung Deutschlands bis 2060 Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Hauptvariante 2. [Zugriff: 25.01.2021]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=12421-0002&sachmerkmal=BEVPR1&sachschluessel=BEV-VARIANTE-02#abreadcrumb>.
38. Hogan RE, Birnbaum AK (2018): Drug Resistant Epilepsy and New AEDs: Two Perspectives. *Epilepsy currents*; 18(5):304-7.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-20: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Cenobamat (Ontozry®)	gesamte Zielpopulation	Kontinuierlich 1-mal täglich	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Brivaracetam (Briviact®)	gesamte Zielpopulation	Kontinuierlich 2-mal täglich	365	1
Eslicarbazepin (Zebinix®)	gesamte Zielpopulation	Kontinuierlich 1-mal täglich	365	1
Gabapentin (z. B. Gabapentin AbZ)	gesamte Zielpopulation	Kontinuierlich 3-mal täglich	365	1
Lacosamid (Vimpat®)	gesamte Zielpopulation	Kontinuierlich 2-mal täglich	365	1
Lamotrigin (z. B. Lamotrigin-TEVA®)	gesamte Zielpopulation	Kontinuierlich 1- oder 2-mal täglich	365	1
Levetiracetam (z. B. Levetiracetam-ratiopharm®)	gesamte Zielpopulation	Kontinuierlich 2-mal täglich	365	1
Oxcarbazepin (z. B. Oxcarbazepin-ratiopharm®)	gesamte Zielpopulation	Kontinuierlich 2-mal täglich	365	1
Perampanel (Fycompa®)	gesamte Zielpopulation	Kontinuierlich 1-mal täglich	365	1
Pregabalin (z. B. Pregabalin-ratiopharm®)	gesamte Zielpopulation	Kontinuierlich 2- oder 3-mal täglich	365	1
Topiramat (z. B. Topamax®)	gesamte Zielpopulation	Kontinuierlich 2-mal täglich	365	1
Valproinsäure (z. B. Valproinsäure-ratiopharm®)	gesamte Zielpopulation	Kontinuierlich 2- bis 4-mal täglich	365	1
Zonisamid (z. B. Zonisamid-ratiopharm®)	gesamte Zielpopulation	Kontinuierlich 1-mal täglich	365	1
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-20 weist die Angaben zu den Behandlungsmodi des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT aus. Die Informationen wurden dabei stets den aktuellen Fachinformationen der Arzneimittel entnommen.

Da für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie jeweils keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, wird für alle dargestellten Therapieoptionen rechnerisch eine Behandlungsdauer von einem Jahr bzw. 365 Tagen angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich sein kann. Auf die gesonderte Darstellung der ggf. erforderlichen Titrationsphasen wurde verzichtet, da es sich bei der antikonvulsiven Therapie in der Regel um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell unterschiedlich erfolgt.

Zu bewertendes Arzneimittel

Cenobamat (Ontozry®)

Cenobamat ist gemäß Fachinformation für die kontinuierliche Dauertherapie der Epilepsie indiziert [1]. Aufgrund der täglichen Gabe ergeben sich pro Jahr pro Patient demnach 365 Behandlungstage mit Cenobamat.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie

Alle Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden gemäß der entsprechenden Fachinformationen kontinuierlich in Dauertherapie verabreicht [2-15]. Für alle betroffenen Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich somit pro Jahr pro Patient 365 Behandlungstage.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-20). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Cenobamat (Ontozry®)	gesamte Zielpopulation	Kontinuierlich 1-mal täglich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Brivaracetam (Briviact®)	gesamte Zielpopulation	Kontinuierlich 2-mal täglich	365
Eslicarbazepin (Zebinix®)	gesamte Zielpopulation	Kontinuierlich 1-mal täglich	365
Gabapentin (z. B. Gabapentin AbZ)	gesamte Zielpopulation	Kontinuierlich 3-mal täglich	365
Lacosamid (Vimpat®)	gesamte Zielpopulation	Kontinuierlich 2-mal täglich	365
Lamotrigin (z. B. Lamotrigin-TEVA®)	gesamte Zielpopulation	Kontinuierlich 1- oder 2-mal täglich	365
Levetiracetam (z. B. Levetiracetam- ratiopharm®)	gesamte Zielpopulation	Kontinuierlich 2-mal täglich	365
Oxcarbazepin (z. B. Oxcarbazepin- ratiopharm®)	gesamte Zielpopulation	Kontinuierlich 2-mal täglich	365
Perampanel (Fycompa®)	gesamte Zielpopulation	Kontinuierlich 1-mal täglich	365
Pregabalin (z. B. Pregabalin- ratiopharm®)	gesamte Zielpopulation	Kontinuierlich 2- oder 3-mal täglich	365
Topiramat (z. B. Topamax®)	gesamte Zielpopulation	Kontinuierlich 2-mal täglich	365
Valproinsäure (z. B. Valproinsäure- ratiopharm®)	gesamte Zielpopulation	Kontinuierlich 2- bis 4-mal täglich	365
Zonisamid (z. B. Zonisamid- ratiopharm®)	gesamte Zielpopulation	Kontinuierlich 1-mal täglich	365
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Cenobamat (Ontozry®)	gesamte Zielpopulation	365	200 mg – 400 mg (1 – 2 Tabletten à 200 mg)	73.000 mg – 146.000 mg (365 – 730 Tabletten)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Brivaracetam (Briviact®)	gesamte Zielpopulation	365	50 mg – 200 mg (2 Filmtabletten à 25 mg – 100 mg)	18.250 mg – 73.000 mg (730 Filmtabletten)
Eslicarbazepin (Zebinix®)	gesamte Zielpopulation	365	800 mg – 1.200 mg (1 – 1,5 Tabletten à 800 mg)	292.000 mg – 438.000 mg (365 – 547,5 Tabletten)
Gabapentin (z. B. Gabapentin AbZ)	gesamte Zielpopulation	365	900 mg – 3.600 mg (1,5 – 4,5 Filmtabletten à 600 mg – 800 mg)	328.500 mg – 1.314.000 mg (547,5 – 1.642,5 Filmtabletten)
Lacosamid (Vimpat®)	gesamte Zielpopulation	365	200 mg – 400 mg (2 Filmtabletten à 100 mg – 200 mg)	73.000 mg – 146.000 mg (730 Filmtabletten)
Lamotrigin (z. B. Lamotrigin-TEVA®)	gesamte Zielpopulation	365	100 mg – 400 mg (1 – 2 Tabletten à 100 mg – 200 mg)	36.500 mg – 146.000 mg (365 – 730 Tabletten)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Levetiracetam (z. B. Levetiracetam-ratiopharm®)	gesamte Zielpopulation	365	1.000 mg – 3.000 mg (1 – 3 Filmtabletten à 1.000 mg)	365.000 mg – 1.095.000 mg (365 – 1.095 Filmtabletten)
Oxcarbazepin (z. B. Oxcarbazepin-ratiopharm®)	gesamte Zielpopulation	365	600 mg – 2.400 mg (2 – 4 Filmtabletten à 300 mg – 600 mg)	219.000 mg – 876.000 mg (730 – 1.460 Filmtabletten)
Perampanel (Fycompa®)	gesamte Zielpopulation	365	4 mg – 12 mg (1 Filmtablette à 4 mg – 12 mg)	1.460 mg – 4.380 mg (365 Filmtabletten)
Pregabalin (z. B. Pregabalin-ratiopharm®)	gesamte Zielpopulation	365	150 mg – 600 mg (2 Hartkapseln à 75 mg – 300 mg)	54.750 mg – 219.000 mg (730 Hartkapseln)
Topiramat (z. B. Topamax®)	gesamte Zielpopulation	365	200 mg – 400 mg (2 Filmtabletten à 100 mg – 200 mg)	73.000 mg – 146.000 mg (730 Filmtabletten)
Valproinsäure (z. B. Valproinsäure-ratiopharm®)	gesamte Zielpopulation	365	1.200 mg – 2.100 mg (2 Filmtabletten à 600 mg – 3 Filmtabletten à 600 mg + 1 Filmtablette à 300 mg)	438.000 mg – 766.500 mg (730 – 1.460 Filmtabletten)
Zonisamid (z. B. Zonisamid-ratiopharm®)	gesamte Zielpopulation	365	300 mg – 500 mg (3 – 5 Hartkapseln à 100 mg)	109.500 mg – 182.500 mg (1.095 – 1.825 Hartkapseln)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Bei der Berechnung des Jahresverbrauchs pro Patient wurde sich sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch der zVT an den Dosierungsangaben in den jeweils gültigen Fachinformationen und den G-BA-Beschlüssen zu den Verfahren von Perampanel (D-106) und Brivaracetam (D-208) orientiert [16, 17]. Der Verbrauch der Arzneimittel wurde unter Angabe der Anzahl an Tabletten ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen für die Dauertherapie als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Wenn möglich und sinnvoll, wurden dabei auch teilbare Tabletten herangezogen.

Wie unter 3.3.1 beschrieben, bleiben initiale Induktionsschemata generell unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt. Da Antikonvulsiva in der Praxis in Form von Tabletten, Filmtabletten bzw. Hartkapseln gegeben werden, wird auf die Darstellung anderer Darreichungsformen in diesem Abschnitt verzichtet.

Zu bewertendes Arzneimittel

Cenobamat (Ontozry®)

Gemäß Fachinformation beträgt die Erhaltungsdosis für Cenobamat zwischen 200 und 400 mg einmal täglich (entspricht ein bis zwei Tabletten à 200 mg). 200 mg entsprechen dabei der Zieldosis, jedoch können einige Patienten, die keine optimale Anfallskontrolle erreichen, von Dosen über 200 mg bis zu einem Maximum von 400 mg täglich profitieren (erhöht in Schritten von 50 mg/Tag alle zwei Wochen) [1]. Pro Jahr ergibt sich demnach ein Verbrauch zwischen 73.000 und 146.000 mg Cenobamat. Die ersten vier Wochen der Behandlung mit Cenobamat bestehen aus einer niedrigdosierten Initialtherapie. In Woche fünf bis zehn erfolgt eine Titrationsphase. Aufgrund der Dauertherapie von Cenobamat werden diese zeitlich beschränkten Phasen zu Behandlungsbeginn, wie beschrieben, hier vernachlässigt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie

Brivaracetam

Die Fachinformation empfiehlt für Brivaracetam eine tägliche Dosis von 50 bis 200 mg (entspricht jeweils zwei Filmtabletten à 25 mg bis 100 mg) [2]. Bezogen auf ein Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 18.250 bis 73.000 mg.

Eslicarbazepin

Eslicarbazepin wird laut Fachinformation täglich in Form von 800 bis 1.200 mg verabreicht. Dabei kann die Tablette gemäß Fachinformation in gleiche Dosen geteilt werden (entspricht

einer bis eineinhalb Tabletten à 800 mg) [3]. Damit beträgt der jährliche Verbrauch zwischen 292.000 und 438.000 mg.

Gabapentin

Die täglich empfohlene Dosis von Gabapentin beträgt laut Fachinformation zwischen 900 und 3.600 mg. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden (entspricht eineinhalb bis viereinhalb Filmtabletten à 600 mg bis 800 mg) [4]. Pro Jahr beträgt der Verbrauch damit zwischen 328.500 und 1.314.000 mg.

Lacosamid

Für Lacosamid sieht die Fachinformation eine Erhaltungsdosis von 200 bis 400 mg vor (entspricht jeweils zwei Filmtabletten à 100 mg bis 200 mg) [5]. Es ergibt sich ein Jahresverbrauch von 73.000 bis 146.000 mg.

Lamotrigin

Lamotrigin wird laut Fachinformation in der Dauertherapie täglich in Form von 100 bis 400 mg verabreicht (entspricht ein bis zwei Tabletten à 100 mg bis 200 mg) [6]. Bezogen auf ein Jahr beträgt der Verbrauch von Lamotrigin zwischen 36.500 und 146.000 mg.

Levetiracetam

Die Fachinformation von Levetiracetam empfiehlt für die Erhaltungsdosis eine tägliche Gabe zwischen 1.000 und 3.000 mg (entspricht jeweils ein bis drei Filmtabletten à 1.000 mg. Die Filmtabletten können gemäß Fachinformation in gleiche Dosen geteilt werden) [7]. Pro Jahr ergibt sich demnach ein Verbrauch zwischen 365.000 und 1.095.000 mg.

Oxcarbazepin

In der Erhaltungsdosis werden gemäß Fachinformation zwischen 600 und 2.400 mg Oxcarbazepin empfohlen (entspricht zwei bis vier Filmtabletten à 300 mg bis 600 mg) [8, 15]. Es ergibt sich damit ein Jahresverbrauch von 219.000 bis 876.000 mg.

Perampanel

Laut Fachinformation beträgt die tägliche Dosis Perampanel in Dauertherapie zwischen 4 und 12 mg (entspricht jeweils einer Filmtablette à 4 mg oder 12 mg) [9]. Bezogen auf ein Jahr ergibt sich damit ein Verbrauch zwischen 1.460 und 4.380 mg.

Pregabalin

Die empfohlene Erhaltungsdosis Pregabalin entspricht gemäß der Fachinformation 150 bis 600 mg täglich (entspricht jeweils zwei Hartkapseln à 75 mg bis 300 mg) [10]. Der jährliche Verbrauch beträgt damit 54.750 bis 219.000 mg.

Topiramat

Für Topiramat empfiehlt die Fachinformation eine Erhaltungsdosis zwischen 200 und 400 mg täglich (entspricht jeweils 2 Filmtabletten à 100 mg bis 200 mg) [14]. Es ergibt sich somit ein Jahresverbrauch zwischen 73.000 und 146.000 mg.

Valproinsäure

In der Dauertherapie empfiehlt die Fachinformation für Valproinsäure eine tägliche Gabe von 1.200 bis 2.100 mg (entspricht zwei Filmtabletten à 600 mg bis drei Filmtabletten à 600 mg und eine Filmtablette à 300 mg) [11, 12]. Bezogen auf ein Jahr beträgt der Verbrauch demnach von 438.000 bis 766.500 mg.

Zonisamid

Die Fachinformation von Zonisamid sieht für die Dauertherapie eine Gabe zwischen 300 und 500 mg vor (entspricht drei bis fünf Hartkapseln à 100 mg) [13]. Damit ergibt sich für Zonisamid ein jährlicher Verbrauch zwischen 109.500 und 182.500 mg.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-23 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-23: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Cenobamat (Ontozry®)	PZN: 17259452 200 mg, Tabletten, 84 Stück AVP: 859,41 €	810,67 € [1,77 € ¹ ; 46,97 € ²]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Brivaracetam (Briviact®)	PZN: 12482524 25 mg, Filmtabletten, 168 Stück AVP: 299,92 €	282,16 € [1,77 € ¹ ; 15,99 € ²]
	PZN: 12482636 100 mg, Filmtabletten, 168 Stück AVP: 299,92 €	282,16 € [1,77 € ¹ ; 15,99 € ²]
Eslicarbazepin (Zebinix®)	PZN: 6940477 800 mg, Tabletten, 90 Stück AVP: 641,70 €	605,01 € [1,77 € ¹ ; 34,92 € ²]
Gabapentin (z. B. Gabapentin AbZ)	PZN: 1027538 600 mg, Filmtabletten, 200 Stück FB: 99,42 €	90,66 € [1,77 € ¹ ; 6,99 € ³]
	PZN: 1027567 800 mg, Filmtabletten, 200 Stück FB: 131,63 €	120,32 € [1,77 € ¹ ; 9,54 € ³]
Lacosamid (Vimpat®)	PZN: 3688072 100 mg, Filmtabletten, 168 Stück AVP: 468,99 €	441,87 € [1,77 € ¹ ; 25,35 € ²]
	PZN: 1174185 200 mg, Filmtabletten, 168 Stück AVP: 770,25 €	726,45 € [1,77 € ¹ ; 42,03 € ²]
Lamotrigin (z. B. Lamotrigin-TEVA®)	PZN: 81033 100 mg, Tabletten, 200 Stück FB: 48,72 €	43,97 € [1,77 € ¹ ; 2,98 € ³]
	PZN: 83799 200 mg, Tabletten, 200 Stück FB: 91,87 €	83,71 € [1,77 € ¹ ; 6,39 € ³]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Levetiracetam (z. B. Levetiracetam- ratiopharm®)	PZN: 8814340 1.000 mg, Filmtabletten, 200 Stück FB: 118,93 €	108,63 € [1,77 € ¹ ; 8,53 € ³]
Oxcarbazepin (z. B. Oxcarbazepin- ratiopharm®)	PZN: 5048224 300 mg, Filmtabletten, 200 Stück AVP: 91,86 €	86,25 € [1,77 € ¹ ; 3,84 € ²]
	PZN: 6055261 600 mg, Filmtabletten, 200 Stück AVP: 149,33 €	141,00 € [1,77 € ¹ ; 6,56 € ²]
Perampanel (Fycompa®)	PZN: 10709633 4 mg, Filmtabletten, 98 Stück AVP: 350,36 €	329,80 € [1,77 € ¹ ; 18,79 € ²]
	PZN: 10709739 12 mg, Filmtabletten, 98 Stück AVP: 350,36 €	329,80 € [1,77 € ¹ ; 18,79 € ²]
Pregabalin (z. B. Pregabalin- ratiopharm®)	PZN: 10328865 75 mg, Hartkapseln, 100 Stück FB: 49,05 €	44,27 € [1,77 € ¹ ; 3,01 € ³]
	PZN: 10328983 300 mg, Hartkapseln, 100 Stück FB: 108,92 €	99,41 € [1,77 € ¹ ; 7,74 € ³]
Topiramat (z. B. Topamax®)	PZN: 753952 100 mg, Filmtabletten, 200 Stück FB: 147,29 €	134,74 € [1,77 € ¹ ; 10,78 € ³]
	PZN: 753969 200 mg, Filmtabletten, 200 Stück FB: 267,56 €	245,50 € [1,77 € ¹ ; 20,29 € ³]
Valproinsäure (z. B. Valproinsäure- ratiopharm®)	PZN: 7260709 300 mg, Filmtabletten, 200 Stück FB: 33,92 €	30,34 € [1,81 € ¹ ; 1,07 € ³]
	PZN: 7260738 600 mg, Filmtabletten, 200 Stück FB: 49,81 €	44,97 € [1,77 € ¹ ; 3,07 € ³]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zonisamid (z. B. Zonisamid- ratiopharm®)	PZN: 11077603 100 mg, Hartkapseln, 196 Stück FB: 315,27 €	289,44 € [1,77 € ¹ ; 24,06 € ³]
AVP: Apothekenverkaufspreis FB: Festbetrag PZN: Pharmazentralnummer 1) Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V 2) Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers bzw. 6 % für nicht festbetragsgeregelte Produkte) 3) Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (10 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-23 zeigen die derzeit aktuellen Apothekenverkaufspreise bzw. Festbeträge der ausgewählten Packungen, die zum 01.05.2021 der Lauer-Taxe entnommen wurden. Es wurde jeweils diejenige Packung ausgewählt, die im Hinblick auf den benötigten Verbrauch (siehe Tabelle 3-22) die wirtschaftlichste Alternative darstellt. Packungen, die nicht im Vertrieb oder nur für den Einsatz im Krankenhaus zugelassen sind oder (re-)importiert wurden, werden hierbei nicht berücksichtigt. Sofern Festbeträge vorhanden sind, werden diese angegeben und für die standardisierte Kostenberechnung herangezogen. Die folgenden gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten vom jeweiligen Apothekenverkaufspreis bzw. Festbetrag abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 Euro für verschreibungspflichtige Präparate),
- Herstellerrabatt bzw. Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (10 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel, es wird dem bisherigen Vorgehen des G-BA gefolgt, indem bei generischen Festbetragsarzneimitteln der Rabatt von 10 % auf den Herstellerabgabepreis abgezogen wird, auch wenn dieser für einige Arzneimittel in der Realität entfällt oder höher bzw. niedriger ist),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers, 6 % für nicht festbetragsgeregelte Produkte).

Zu bewertendes Arzneimittel*Cenobamat (Ontozry®)*

Der Apothekenverkaufspreis von Cenobamat (Ontozry®) beträgt für die herangezogene Wirkstärke von 200 mg in der größten Packung mit 84 Stück 859,41 €. Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 1 SGB V (46,97 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich Kosten von 810,67 € pro Packung zu Lasten der GKV.

Zweckmäßige Vergleichstherapie***Patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie****Brivaracetam*

Der Apothekenverkaufspreis der beiden herangezogenen Wirkstärken Brivaracetam (Briviact®) (25 und 100 mg) mit jeweils 168 Stück beträgt 299,92 €. Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 1 SGB V (15,99 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich Kosten von 282,16 € zu Lasten der GKV.

Eslicarbazepin

Für die benötigte Wirkstärke von 800 mg Eslicarbazepin (Zebinix®) beträgt der Apothekenverkaufspreis für 90 Stück 641,70 €. Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 1 SGB V (34,92 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich Kosten von 605,01 € zu Lasten der GKV.

Gabapentin

Der Festbetrag für Gabapentin (z. B. Gabapentin AbZ) beläuft sich bei der niedrigeren Wirkstärke von 600 mg auf 99,42 € und bei der höheren von 800 mg auf 131,63 € (jeweils 200 Stück). Somit betragen die Kosten für die GKV nach Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 3b SGB V (6,99 € bzw. 9,54 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (jeweils 1,77 €) 90,66 € bzw. 120,32 € pro Packung.

Lacosamid

Für 100 mg Lacosamid (Vimpat®) beträgt der Apothekenverkaufspreis für 168 Stück 468,99 €. Für die höhere Wirkstärke von 200 mg und ebenfalls 168 Stück beträgt er 770,25 €. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte von 25,35 € bzw. 42,03 € (§ 130a Abs. 1 SGB V) und jeweils 1,77 € (§ 130 Abs. 1 SGB V) ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV von 441,87 € bzw. 726,45 €.

Lamotrigin

Der Festbetrag für Lamotrigin (z. B. Lamotrigin-TEVA®) beläuft sich bei der niedrigeren Wirkstärke von 100 mg auf 48,72 € und bei der höheren von 200 mg auf 91,87 € (jeweils 200 Stück). Somit betragen die Kosten für die GKV nach Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 3b SGB V (2,98 € bzw. 6,39 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (jeweils 1,77 €) 43,97 € bzw. 83,71 € pro Packung.

Levetiracetam

Für die benötigte Wirkstärke von 1.000 mg Levetiracetam (z. B. Levetiracetam-ratiopharm®) beläuft sich der Festbetrag für 200 Stück auf 118,93 €. Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 3b SGB V (8,53 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) betragen die tatsächlichen Kosten für die GKV 108,63 € pro Packung.

Oxcarbazepin

Für 300 mg Oxcarbazepin (z. B. Oxcarbazepin-ratiopharm®) beträgt der Apothekenverkaufspreis für 200 Stück 91,86 €. Für die höhere Wirkstärke von 600 mg und ebenfalls 200 Stück beträgt er 149,33 €. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte von 3,84 € bzw. 6,56 € (§ 130a Abs. 1 SGB V) und jeweils 1,77 € (§ 130 Abs. 1 SGB V) ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV von 86,25 € bzw. 141,00 €.

Perampanel

Der Apothekenverkaufspreis der beiden herangezogenen Wirkstärken Perampanel (Fycompa®) (4 und 12 mg) mit jeweils 98 Stück beträgt 350,36 €. Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 1 SGB V (18,79 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich Kosten von 329,80 € zu Lasten der GKV.

Pregabalin

Der Festbetrag für Pregabalin (z. B. Pregabalin-ratiopharm®) beläuft sich bei der niedrigeren Wirkstärke von 75 mg auf 49,05 € und bei der höheren von 300 mg auf 108,92 € (jeweils 100 Stück). Somit betragen die Kosten für die GKV nach Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 3b SGB V (3,01 € bzw. 7,74 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (jeweils 1,77 €) 44,27 € bzw. 99,41 € pro Packung.

Topiramat

Für die niedrigere herangezogene Wirkstärke von 100 mg Topiramat (z. B. Topamax®) beläuft sich der Festbetrag für 200 Stück auf 147,29 €. Die höhere Wirkstärke von 200 mg mit ebenfalls 200 Stück hat einen Festbetrag von 267,56 €. Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 3b SGB V (10,78 € bzw. 20,29 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (jeweils 1,77 €) betragen die tatsächlichen Kosten für die GKV 134,74 € bzw. 245,50 €.

Valproinsäure

Der Festbetrag für Valproinsäure (z. B. Valproinsäure-ratiopharm®) beläuft sich bei der niedrigeren Wirkstärke von 300 mg auf 33,92 € und bei der höheren von 600 mg auf 49,81 € (jeweils 200 Stück). Somit betragen die Kosten für die GKV nach Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 3b SGB V (1,81 € bzw. 3,07 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (jeweils 1,77 €) 30,34 € bzw. 44,97 € pro Packung.

Zonisamid

Für die benötigte Wirkstärke von 100 mg Zonisamid (z. B. Zonisamid-ratiopharm®) beträgt der Festbetrag für 196 Stück 315,27 €. Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 3b

SGB V (24,06 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich Kosten von 289,44 € zu Lasten der GKV.

Zusammenfassung der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Im Folgenden werden die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT unter Berücksichtigung des (ungerundeten) Jahresdurchschnittsverbrauchs in Packungen dargestellt. Die Anzahl der benötigten Packungen ergibt sich aus dem Jahresdurchschnittsverbrauch laut Tabelle 3-22 dividiert durch die Anzahl der Tabletten/Filmtabletten/Hartkapseln in der jeweiligen Packung. Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl benötigter Packungen multipliziert mit den Kosten pro Packung (nach Abzug der gesetzlichen Rabatte).

Tabelle 3-24: Arzneimittelkosten pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung	Kosten pro Packung (nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro)	Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen (ggf. Spanne)	AM-Kosten pro Patient pro Jahr ¹
Zu bewertendes Arzneimittel				
Cenobamat (Ontozry®)	859,41 €	810,67 €	365/84 – 730/84	3.522,55 € – 7.045,11 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Brivaracetam (Briviact®)	299,92 €	282,16 €	730/168	1.226,05 €
	299,92 €	282,16 €	730/168	
Eslicarbazepin (Zebinix®)	641,70 €	605,01 €	365/90 – 547,5/90	2.453,65 € – 3.680,48 €
Gabapentin (z. B. Gabapentin AbZ)	99,42 €	90,66 €	547,5/200	248,18 € – 988,13 €
	131,63 €	120,32 €	1642,5/200	
Lacosamid (Vimpat®)	468,99 €	441,87 €	730/168	1.920,03 € – 3.156,60 €
	770,25 €	726,45 €	730/168	
Lamotrigin (z. B. Lamotrigin-TEVA®)	48,72 €	43,97 €	365/200	80,25 € – 305,54 €
	91,87 €	83,71 €	730/200	
Levetiracetam (z. B. Levetiracetam-ratiopharm®)	118,93 €	108,63 €	365/200	198,25 € – 594,75 €
	118,93 €	108,63 €	1.095/200	
Oxcarbazepin (z. B. Oxcarbazepin-ratiopharm®)	91,86 €	86,25 €	730/200	314,81 € – 1.029,30 €
	149,33 €	141,00 €	1.460/200	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung	Kosten pro Packung (nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro)	Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen (ggf. Spanne)	AM-Kosten pro Patient pro Jahr ¹
Perampanel (Fycompa®)	350,36 €	329,80 €	365/98	1.228,34 €
	350,36 €	329,80 €	365/98	
Pregabalin (z. B. Pregabalin-ratiopharm®)	49,05 €	44,27 €	730/100	323,17 € – 725,69 €
	108,92 €	99,41 €	730/100	
Topiramat (z. B. Topamax®)	147,29 €	134,74 €	730/200	491,80 € – 896,08 €
	267,56 €	245,50 €	730/200	
Valproinsäure (z. B. Valproinsäure-ratiopharm®)	49,81 €	44,97 €	730/200	164,14 € – 301,58 € ¹
	49,81 €	44,97 €	1.095/200	
	33,92 €	30,34 €	365/200	
Zonisamid (z. B. Zonisamid-ratiopharm®)	315,27 €	289,44 €	1.095/196 – 1.825/196	1.617,02 € – 2.695,04 €
1) Die obere Spanne der Jahrestherapiekosten von Valproinsäure bildet sich aus der Summe der Kosten der beiden Packungen in den unteren beiden Zeilen				

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf

einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Cenobamat (Ontozry®)	gesamte Zielpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	0	0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Brivaracetam (Briviact®)	gesamte Zielpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	0	0
Eslicarbazepin (Zebinix®)	gesamte Zielpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	0	0
Gabapentin (z. B. Gabapentin AbZ)	gesamte Zielpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	0	0
Lacosamid (Vimpat®)	gesamte Zielpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	0	0
Lamotrigin (z. B. Lamotrigin-TEVA®)	gesamte Zielpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	0	0
Levetiracetam (z. B. Levetiracetam-ratiopharm®)	gesamte Zielpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	0	0
Oxcarbazepin (z. B. Oxcarbazepin-ratiopharm®)	gesamte Zielpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	0	0
Perampanel (Fycompa®)	gesamte Zielpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	0	0

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Pregabalin (z. B. Pregabalin-ratiopharm®)	gesamte Zielpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	0	0
Topiramat (z. B. Topamax®)	gesamte Zielpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	0	0
Valproinsäure (z. B. Valproinsäure-ratiopharm®)	gesamte Zielpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	0	0
Zonisamid (z. B. Zonisamid-ratiopharm®)	gesamte Zielpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	0	0

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Als Grundlage zur Bestimmung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dienen die aktuellen Fachinformationen der entsprechenden Arzneimittel. Bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT entstehen entsprechend der Fachinformationen der einzelnen Wirkstoffe keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen [1-15]. Demnach bestehen auch keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-25 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT entsprechend der Fachinformationen keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu erheben.

Geben Sie in Tabelle 3-27 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-25 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-26 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Cenobamat (Ontozry®)	gesamte Zielpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Brivaracetam (Briviact®)	gesamte Zielpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	0 €
Eslicarbazepin (Zebinix®)	gesamte Zielpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	0 €
Gabapentin (z. B. Gabapentin AbZ)	gesamte Zielpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	0 €
Lacosamid (Vimpat®)	gesamte Zielpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	0 €
Lamotrigin (z. B. Lamotrigin-TEVA®)	gesamte Zielpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	0 €
Levetiracetam (z. B. Levetiracetam-ratiopharm®)	gesamte Zielpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	0 €
Oxcarbazepin (z. B. Oxcarbazepin-ratiopharm®)	gesamte Zielpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	0 €
Perampanel (Fycompa®)	gesamte Zielpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	0 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Pregabalin (z. B. Pregabalin-ratiopharm®)	gesamte Zielpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	0 €
Topiramat (z. B. Topamax®)	gesamte Zielpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	0 €
Valproinsäure (z. B. Valproinsäure-ratiopharm®)	gesamte Zielpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	0 €
Zonisamid (z. B. Zonisamid-ratiopharm®)	gesamte Zielpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	0 €
Brivaracetam (Briviact®)	gesamte Zielpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	0 €

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-28 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-28: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cenobamat (Ontozry®)	gesamte Zielpopulation	3.522,55 € – 7.045,11 €	0 €	0 €	3.522,55 € – 7.045,11 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Brivaracetam (Briviact®)	gesamte Zielpopulation	1.226,05 €	0 €	0 €	1.226,05 €
Eslicarbazepin (Zebinix®)	gesamte Zielpopulation	2.453,65 € – 3.680,48 €	0 €	0 €	2.453,65 € – 3.680,48 €
Gabapentin (z. B. Gabapentin AbZ)	gesamte Zielpopulation	248,18 € – 988,13 €	0 €	0 €	248,18 € – 988,13 €
Lacosamid (Vimpat®)	gesamte Zielpopulation	1.920,03 € – 3.156,60 €	0 €	0 €	1.920,03 € – 3.156,60 €
Lamotrigin (z. B. Lamotrigin-TEVA®)	gesamte Zielpopulation	80,25 € – 305,54 €	0 €	0 €	80,25 € – 305,54 €
Levetiracetam (z. B. Levetiracetam-ratiopharm®)	gesamte Zielpopulation	198,25 € – 594,75 €	0 €	0 €	198,25 € – 594,75 €
Oxcarbazepin (z. B. Oxcarbazepin-ratiopharm®)	gesamte Zielpopulation	314,81 € – 1.029,30 €	0 €	0 €	314,81 € – 1.029,30 €
Perampanel (Fycompa®)	gesamte Zielpopulation	1.228,34 €	0 €	0 €	1.228,34 €
Pregabalin (z. B. Pregabalin-ratiopharm®)	gesamte Zielpopulation	323,17 € – 725,69 €	0 €	0 €	323,17 € – 725,69 €
Topiramat (z. B. Topamax®)	gesamte Zielpopulation	491,80 € – 896,08 €	0 €	0 €	491,80 € – 896,08 €
Valproinsäure (z. B. Valproinsäure-ratiopharm®)	gesamte Zielpopulation	164,14 € – 301,58 €	0 €	0 €	164,14 € – 301,58 €
Zonisamid (z. B. Zonisamid-ratiopharm®)	gesamte Zielpopulation	1.617,02 € – 2.695,04 €	0 €	0 €	1.617,02 € – 2.695,04 €

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungsanteil innerhalb des Anwendungsgebiets

Cenobamat (Ontozry®) wird angewendet zur Zusatztherapie 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 [1].

Auf Basis der in Abschnitt 3.2.4 ermittelten Patientenzahlen sollen in diesem Abschnitt zu erwartende Versorgungsanteile für den Einsatz von Cenobamat dargestellt werden. Da Cenobamat noch nicht auf dem deutschen Markt verfügbar ist, liegen noch keine konkreten Verordnungsdaten vor, sodass eine quantitative Aussage zu den Versorgungsanteilen schwierig ist. Im Folgenden wird daher qualitativ diskutiert, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebietes zu erwarten sind.

Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation ist Cenobamat in den folgenden Fällen kontraindiziert:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Familiäres Short-QT-Syndrom

Von einem gehäuften Auftreten von Unverträglichkeiten gegenüber dem Wirkstoff oder den in den Kontraindikationen beschriebenen Therapiesituationen ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht auszugehen, sodass durch diese Kontraindikationen keine relevante Einschränkung der Anwendungshäufigkeit zu erwarten ist.

Therapieabbrüche

Aus dem deutschen Versorgungskontext stehen keine Daten zur Verfügung, welche eine Abschätzung der Therapieabbrüche ermöglichen. Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse traten während der Behandlung mit Cenobamat in der pivotalen Studie YKP3089C017 in ähnlicher Häufigkeit auf wie bei anderen bekannten Antikonvulsiva (siehe auch Modul 4). Circa 13,6 % bzw. 19,8 % der Patienten brachen ihre Behandlung mit 200 bzw. 400 mg Cenobamat wegen eines unerwünschten Ereignisses ab. Aufgrund der geringen numerischen Bedeutung und der fehlenden Übertragbarkeit von der Studien- auf die

Versorgungssituation ist dieser Aspekt zur Prognose der Versorgungsanteile von Cenobamat vernachlässigbar.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Bei der fokalen Epilepsie handelt es sich um eine chronische Erkrankung, die eine kontinuierliche Therapie notwendig macht. Die Behandlung der fokalen Epilepsie findet regelhaft im ambulanten Versorgungsbereich statt. Der Anteil der Patienten, die im stationären Bereich mit Cenobamat behandelt werden, wird als vernachlässigbar eingeschätzt.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.3 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aus den oben genannten Gründen, lässt sich eine Abschätzung des Versorgungsanteils von Cenobamat nicht vornehmen, sodass sich keine Änderungen in der geschätzten Größe der Zielpopulation gemäß Abschnitt 3.2.4 ergeben. Eine Abschätzung zur Änderung der Jahrestherapiekosten ist daher ebenfalls nicht möglich.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die relevanten Informationen zu Dosierungen und Therapieschemata, um Behandlungsdauer und Verbrauch bestimmen zu können, wurden den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels (Ontozry®) und der zVT entnommen.

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT der Lauer-Taxe entnommen, zuletzt abgefragt am 01.05.2021. Die Kosten wurden nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte unter Berücksichtigung der Vorgaben in den Paragraphen § 130 SGB V und § 130a SGB V bestimmt. Die Angaben im Abschnitt zu den Jahrestherapiekosten (siehe Abschnitt 3.3.5) resultieren aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

Darüber hinaus wurden Informationen aus Dokumenten bestehender Beschlüsse des G-BA zur frühen Nutzenbewertung von Perampanel (D-106) und Brivaracetam (D-208) herangezogen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. Arvelle Therapeutics Netherlands B.V. (2021): Ontozry Tabletten; Fachinformation. Stand: März 2021 [Zugriff: 30.05.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. UCB Pharma (2016): Briviact® Filmtabletten; Fachinformation. Stand: November 2020 [Zugriff: 26.04.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. BIAL (2009): Zebinix® 200 mg/800 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: April 2020 [Zugriff: 26.04.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. AbZ Pharma (2017): Gabapentin AbZ 600 mg, 800 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Mai 2020 [Zugriff: 26.04.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. UCB Pharma (2008): Vimpat® 50 mg / 100 mg / 150 mg / 200 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Dezember 2020 [Zugriff: 26.04.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. TEVA (2007): Lamotrigin-TEVA® Tabletten; Fachinformation. Stand: Dezember 2020 [Zugriff: 26.04.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Ratiopharm (2011): Levetiracetam-ratiopharm® Filmtabletten; Fachinformation. Stand: März 2020 [Zugriff: 26.04.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Mylan (2007): Oxcarbazepin dura 150/300/600 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juni 2020 [Zugriff: 26.04.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Eisai (2012): Fycompa® Filmtabletten; Fachinformation. Stand: November 2020 [Zugriff: 26.04.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Ratiopharm (2015): Pregabalin-ratiopharm® Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Dezember 2020 [Zugriff: 26.04.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. Ratiopharm (2000): Valproinsäure-ratiopharm® 300 Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Januar 2021 [Zugriff: 26.04.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. Ratiopharm (2000): Valproinsäure-ratiopharm® 600 Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Januar 2021 [Zugriff: 26.04.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Ratiopharm (2015): Zonisamid-ratiopharm® 25 mg, 50 mg, 100 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: März 2021 [Zugriff: 26.04.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

14. Janssen-Cilag GmbH (1998): Topamax® 25 mg / 50 mg / 100 mg / 200 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: November 2019 [Zugriff: 28.04.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. Ratiopharm (2008): Oxcarbazepin-ratiopharm® Filmtabletten; Fachinformation. Stand: März 2020 [Zugriff: 28.04.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Perampanel. [Zugriff: 18.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2091/2014-11-06_AM-RL-XII_Perampanel_2014-05-15-D-106_BAnz.pdf.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Brivaracetam. [Zugriff: 18.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2675/2016-08-04_AM-RL-XII_Brivaracetam_D-208_BAnz.pdf.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

Dosierung

Erwachsene

Die empfohlene Anfangsdosis von Cenobamat 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.

Der empfohlene Titrationsplan ist in Tabelle 3-29 angegeben. Dieser sollte wegen des Potenzials für schwerwiegende Nebenwirkungen nicht überschritten werden.

Tabelle 3-29: Empfohlene Dosierung bei Erwachsenen mit fokalen Anfällen bei Epilepsie

Behandlungsphase	Dosis (pro Tag, oral)	Dauer
Einleitung der Behandlung	12,5 mg	Wochen 1 und 2
	25 mg	Wochen 3 und 4
Titration	50 mg	Wochen 5 und 6
	100 mg	Wochen 7 und 8
	150 mg	Wochen 9 und 10
Zieldosis	200 mg	Wochen 11 und 12 und danach
Dosisoptimierung	Einige Patienten, die keine optimale Anfallskontrolle erreichen, können von Dosen über 200 mg (erhöht in Schritten von 50 mg/Tag alle zwei Wochen) bis zu einem Maximum von 400 mg täglich profitieren.	

Versäumte Dosen

Wenn Patienten eine Dosis versäumen, wird empfohlen, eine Einzeldosis einzunehmen, sobald sie sich daran erinnern, es sei denn, der Zeitraum bis zur nächsten regulär geplanten Dosis beträgt weniger als 12 Stunden.

Behandlungsabbruch

Es wird empfohlen, die Behandlung schrittweise (d. h. über mindestens 2 Wochen) abzusetzen, um das Potenzial für Rebound-Anfälle zu minimieren, es sei denn, Sicherheitsbedenken erfordern ein abruptes Absetzen.

Ältere Personen (65 Jahre und älter)

Die Anzahl von Probanden ab dem Alter von 65 Jahren in klinischen Studien mit Cenobamat war nicht ausreichend, um festzustellen, ob sie anders ansprechen als jüngere Patienten. Es wurde berichtet, dass bei älteren Patienten, die antiepileptische Arzneimittel einnehmen, häufiger unerwünschte Reaktionen wie Ermüdung, Gangstörung, Sturz, Ataxie, Gleichgewichtsstörung, Schwindel und Somnolenz auftreten. Im Allgemeinen sollte die Dosisauswahl für einen älteren Patienten vorsichtig erfolgen, in der Regel beginnend am unteren Ende des Dosierungsbereichs, um die größere Häufigkeit von verminderter Leber- oder Nierenfunktion und von Begleiterkrankungen sowie die möglichen Wechselwirkungen bei Patienten mit Polypharmazie zu berücksichtigen.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer (Kreatinin-Clearance 30 bis < 90 ml/min) oder schwerer (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) Nierenfunktionsstörung sollte Cenobamat mit Vorsicht angewendet werden, und es kann eine Reduzierung der Zieldosis erwogen werden. Die maximal empfohlene Dosis bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung beträgt 300 mg/Tag. Cenobamat sollte bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz oder bei Patienten, die sich einer Hämodialyse unterziehen, nicht angewendet werden.

Leberfunktionsstörung

Die Exposition gegenüber Cenobamat war bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung erhöht. Eine Änderung der Anfangsdosis ist nicht erforderlich; eine Verringerung der Zieldosen um bis zu 50 % muss jedoch gegebenenfalls in Betracht gezogen werden. Die maximal empfohlene Dosis bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Leberfunktionsstörung beträgt 200 mg/Tag. Cenobamat sollte nicht bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cenobamat bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 Monaten bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Cenobamat sollte in der Regel einmal täglich zu einem beliebigen Zeitpunkt als orale Einzeldosis eingenommen werden. Es sollte jedoch vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Zeit eingenommen werden. Es kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Die Tablette sollte mit einem Glas Wasser eingenommen werden. Die Tabletten können nicht genau geteilt werden, da es keine Bruchlinie gibt und die Genauigkeit der Dosis nicht gewährleistet werden kann.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Familiäres Short-QT-Syndrom.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Suizidgedanken

Suizidgedanken und suizidales Verhalten wurden bei Patienten berichtet, die mit Antiepileptika bei verschiedenen Indikationen behandelt wurden. Eine Metaanalyse randomisierter placebokontrollierter Studien mit Antiepileptika hat ebenfalls ein geringfügig erhöhtes Risiko für Suizidgedanken und -verhalten gezeigt. Der Mechanismus dieses Risikos ist nicht bekannt, und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos für Cenobamat nicht aus. Daher sollten die Patienten auf Anzeichen suizidaler Gedanken und

Verhaltensweisen überwacht werden und eine angemessene Behandlung sollte erwogen werden.

Patienten (und Betreuern von Patienten) sollte geraten werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn Anzeichen für suizidale Gedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

Syndrom der Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

Eine Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein kann, wurde in Verbindung mit Cenobamat berichtet, wenn mit höheren Dosen begonnen und schnell titriert wurde (wöchentliche oder schnellere Titration). Als Cenobamat mit 12,5 mg/Tag begonnen und alle zwei Wochen titriert wurde, wurden in einer offenen Sicherheitsstudie mit 1.340 Epilepsiepatienten keine Fälle von DRESS gemeldet.

Zum Zeitpunkt der Verordnung sollten die Patienten über die Anzeichen und Symptome von DRESS informiert und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Zu den Symptomen von DRESS gehören typischerweise, wenn auch nicht ausschließlich, Fieber, Hautausschlag in Verbindung mit einer Beteiligung anderer Organsysteme, Lymphadenopathie, Anomalien der Leberfunktionstests und Eosinophilie. Es ist wichtig zu beachten, dass es frühe Manifestationen von Überempfindlichkeit, wie Fieber oder Lymphadenopathie, geben kann, auch wenn ein Ausschlag nicht evident ist. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hindeuten, sollte Cenobamat sofort abgesetzt und (gegebenenfalls) eine alternative Behandlung erwogen werden.

QT-Zeit-Verkürzung

Unter Cenobamat wurde eine dosisabhängige Verkürzung des QTcF-Intervalls beobachtet. Reduktionen des QTcF-Intervalls unter 340 ms wurden nicht beobachtet. In klinischen Studien gab es keine Hinweise darauf, dass die Kombination von Cenobamat mit anderen Antiepileptika zu einer weiteren QT-Zeit-Verkürzung führte. Ärzte sollten bei der Verordnung von Cenobamat in Kombination mit anderen Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie die QT-Zeit verkürzen, Vorsicht walten lassen.

Das familiäre Short-QT-Syndrom ist ein seltenes genetisches Syndrom, das mit einem erhöhten Risiko für plötzlichen Tod und ventrikuläre Arrhythmien, insbesondere Kammerflimmern, verbunden ist. Cenobamat darf bei Patienten mit familiärem Short-QT-Syndrom nicht angewendet werden.

Enthält Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Cenobamat wird in großem Umfang metabolisiert, hauptsächlich durch Glucuronidierung und in geringerem Maße durch Oxidation.

Cenobamat kann die Exposition von Arzneimitteln verringern, die hauptsächlich von CYP3A4 und 2B6 metabolisiert werden. Cenobamat kann die Exposition von Arzneimitteln erhöhen, die hauptsächlich von CYP2C19 metabolisiert werden. Wenn die Behandlung mit Cenobamat begonnen oder abgebrochen oder die Dosis geändert wird, kann es 2 Wochen dauern, bis das neue Niveau der Enzymaktivität erreicht ist.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

ZNS-Depressiva

Die gleichzeitige Einnahme von Cenobamat mit anderen ZNS-Depressiva, einschließlich Alkohol, Barbituraten und Benzodiazepinen, kann das Risiko neurologischer Nebenwirkungen erhöhen. Daher müssen die Dosen von Barbituraten und Benzodiazepinen bei gleichzeitiger Anwendung mit Cenobamat auf der Grundlage des individuellen Ansprechens möglicherweise reduziert werden, wie klinisch angemessen.

Wechselwirkungen mit anderen Antiepileptika

Phenytoin

In einer Studie an gesunden Probanden verringerte die gleichzeitige Anwendung von Cenobamat 200 mg/Tag und Phenytoin 300 mg/Tag die Cenobamat-Exposition leicht ($C_{\max}$ um -27 %, AUC um -28 %) und erhöhte die Phenytoin-Exposition ($C_{\max}$ um 67 %, AUC um 84 %). Eine Dosisanpassung von Cenobamat ist nicht erforderlich. Die Phenytoinkonzentrationen sollten während der Titration von Cenobamat überwacht werden, und je nach individueller Reaktion muss die Phenytoindosis möglicherweise reduziert werden.

Phenobarbital

In einer Studie an gesunden Probanden bewirkte die gleichzeitige Gabe von Cenobamat 200 mg/Tag und Phenobarbital 90 mg/Tag keine klinisch bedeutsamen Veränderungen der Cenobamat-Exposition, führte jedoch zu einer erhöhten Phenobarbital-Exposition ($C_{\max}$ um 34 % und AUC um 37 %). Eine Dosisanpassung von Cenobamat ist nicht erforderlich. Die Phenobarbitalkonzentrationen sollten während der Titration von Cenobamat überwacht werden, und je nach individueller Reaktion muss die Phenobarbitaldosis möglicherweise reduziert werden.

Clobazam

Pharmakometrische Analysen der Daten von gesunden Probanden und Patienten zeigen, dass Clobazam die Cenobamat-Exposition leicht erhöht (um 24 %). Eine Dosisanpassung von Cenobamat ist nicht erforderlich.

Aufgrund einer möglichen Erhöhung der Exposition des aktiven Metaboliten von Clobazam (N-Desmethyloclobazam), die mit der Induktion von CYP3A4 (Bildung) und der Hemmung von CYP2C19 (Elimination) zusammenhängt, muss die Dosis von Clobazam möglicherweise reduziert werden.

Lamotrigin

Pharmakometrische Analysen von Daten gesunder Probanden und Patienten zeigten, dass die gleichzeitige Anwendung von Cenobamat mit Lamotrigin keinen Einfluss auf die Cenobamat-Exposition hatte, jedoch zu dosisabhängigen Verringerungen der Lamotrigin-Konzentrationen führte (um -21 %, -35 % und -52 % bei Cenobamat 100, 200 und 400 mg/Tag). Basierend auf Subpopulationsanalysen von Patienten, die gleichzeitig Lamotrigin einnehmen, können höhere Dosen (200–400 mg/Tag) von Cenobamat für die Wirksamkeit erforderlich sein, wenn es zusammen mit Lamotrigin angewendet wird. Je nach individuellem Ansprechen muss die Dosis von Cenobamat möglicherweise erhöht werden.

Carbamazepin

In einer Studie an gesunden Probanden zeigte die gleichzeitige Anwendung von Cenobamat 200 mg einmal täglich und Carbamazepin 200 mg zweimal täglich keine signifikante Veränderung der Cenobamat-Exposition, die Carbamazepin-Exposition war jedoch leicht reduziert ($C_{\max}$ um 23 %, AUC um 24 % reduziert). Bei Subpopulationsanalysen von Patienten, die gleichzeitig Carbamazepin einnahmen, wurden keine klinisch bedeutsamen Wirkungsverluste beobachtet. Daher sind keine Dosisanpassungen erforderlich.

Valproinsäure

In einer Studie an gesunden Probanden zeigte die gleichzeitige Anwendung von Cenobamat 150 mg einmal täglich und Valproinsäure 1.000 mg einmal täglich keine signifikanten Veränderungen in der Exposition beider Arzneimittel.

Pharmakometrische Analysen der Daten von gesunden Probanden und Patienten zeigten, dass die gleichzeitige Anwendung von Cenobamat mit Valproinsäure die Cenobamat-Exposition nicht beeinflusste und keine klinisch relevanten Verringerungen der Valproinsäurekonzentration aufwies. Es sind keine Dosisanpassungen erforderlich.

Lacosamid, Levetiracetam und Oxcarbazepin

Pharmakometrische Analysen von Daten gesunder Probanden und Patienten zeigten, dass die gleichzeitige Anwendung von Lacosamid, Levetiracetam oder Oxcarbazepin keinen Einfluss auf die Exposition von Cenobamat hatte und dass Cenobamat keine klinisch relevante Wirkung auf die Exposition von Lacosamid, Levetiracetam oder Oxcarbazepin hatte. Für Cenobamat, Lacosamid, Levetiracetam oder Oxcarbazepin sind keine Dosisanpassungen erforderlich.

Andere Arzneimittel

Orale Kontrazeptiva

Cenobamat zeigte eine dosisabhängige Induktion von CYP3A4 und reduzierte mit Cenobamat 200 mg/Tag bei gesunden Probanden die Exposition (AUC) des CYP3A4-Substrats, Midazolam 2 mg um 72 %. Da hormonale Kontrazeptiva ebenfalls durch CYP3A4 metabolisiert werden können, kann ihre Wirksamkeit durch die gleichzeitige Anwendung mit Cenobamat reduziert werden. Daher sollten Frauen im gebärfähigen Alter, die

gleichzeitig orale Kontrazeptiva anwenden, zusätzliche oder alternative nicht-hormonelle Verhütungsmaßnahmen praktizieren.

CYP3A4-Substrate

In einer Studie an gesunden Probanden reduzierte die gleichzeitige Anwendung von Cenobamat 100 und 200 mg einmal täglich die Exposition (AUC) des CYP3A4-Substrats Midazolam 2 mg um 27 % bzw. 72 %. Eine Erhöhung der Dosis der von CYP3A4 metabolisierten Arzneimittel kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Cenobamat erforderlich sein.

CYP2B6-Substrate

In einer Studie an gesunden Probanden reduzierte die gleichzeitige Anwendung von Cenobamat 200 mg einmal täglich die Exposition des CYP2B6-Substrats, Bupropion 150 mg ($C_{\max}$ um 23 %, AUC um 39 % reduziert). Eine Erhöhung der Dosis der von CYP2B6 metabolisierten Arzneimittel kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Cenobamat erforderlich sein.

CYP2C19-Substrate

In einer Studie an gesunden Probanden erhöhte die gleichzeitige Anwendung von Cenobamat 200 mg einmal täglich die Exposition des CYP2C19-Substrats, Omeprazol 20 mg ($C_{\max}$ -Erhöhung um 83 %, AUC-Erhöhung um 107 %). Eine Dosisreduzierung von Arzneimitteln, die durch CYP2C19 metabolisiert werden, kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Cenobamat erforderlich sein.

OAT3-Substrate

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Cenobamat OAT3 hemmt, einen Transporter, der hauptsächlich an der Elimination bestimmter Arzneimittel beteiligt ist (z. B. Baricitinib, Cefaclor, Empagliflozin, Benzylpenicillin, Ritobegron und Sitagliptin). Daher kann die gleichzeitige Anwendung von Cenobamat und Arzneimitteln, die mit OAT3 transportiert werden, zu einer höheren Exposition dieser Arzneimittel führen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter und Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Die Anwendung von Cenobamat bei gebärfähigen Frauen, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Frauen im gebärfähigen Alter, die gleichzeitig orale Kontrazeptiva anwenden, müssen während der Behandlung mit Cenobamat und bis zu 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige zusätzliche oder alternative nicht-hormonelle Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Risiken im Zusammenhang mit Epilepsie und Antiepileptika im Allgemeinen

Es hat sich gezeigt, dass bei den Nachkommen von behandelten Frauen mit Epilepsie die Prävalenz von Missbildungen zwei- bis dreimal so hoch ist wie in der Allgemeinbevölkerung

mit etwa 3 %. In der behandelten Population wurde bei Polytherapie eine Zunahme der Missbildungen festgestellt; es ist jedoch nicht geklärt, inwieweit die Behandlung und/oder die Grunderkrankung dafür verantwortlich ist. Ein Abbruch der antiepileptischen Behandlung kann zu einer Verschlimmerung der Krankheit führen, was für die Mutter und den Fötus schädlich sein könnte.

Risiken im Zusammenhang mit Cenobamat

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Ontozry bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Cenobamat die Plazenta von Ratten passiert. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität bei Spiegeln unterhalb der klinischen Exposition gezeigt. Ontozry darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Cenobamat aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Cenobamat und bis zu 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Cenobamat oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen.

Studien an Ratten zeigten, dass Cenobamat in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Aus Vorsichtsgründen soll das Stillen während der Behandlung mit Ontozry unterbrochen werden.

Fertilität

Die Auswirkungen von Cenobamat auf die menschliche Fertilität sind unbekannt. Aufgrund der Exposition unterhalb des klinischen Niveaus sind tierexperimentelle Daten unzureichend.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ontozry hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Cenobamat kann Schläfrigkeit, Schwindelgefühl, Müdigkeit, Sehstörungen und andere Symptome im Zusammenhang mit dem ZNS verursachen, die die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen können. Den Patienten wird empfohlen, kein Fahrzeug zu führen, keine komplexen Maschinen zu bedienen oder anderen potenziell gefährlichen Tätigkeiten nachzugehen, bis bekannt ist, ob Cenobamat ihre Fähigkeit zur Ausführung dieser Aufgaben beeinträchtigt.

Überdosierung

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

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

Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer

Es sind keine Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikationen der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer in der Fachinformation beschrieben.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im EPAR wird im Annex IIb „Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch“ darauf hingewiesen, dass Cenobamat (Ontozry®) der Verschreibungspflicht unterliegt [2].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

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

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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 [2]:

- Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) 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).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans (EU-RMP) [3] und im EPAR [4] beschriebenen Maßnahmen zur Risikominimierung sind nachfolgend tabellarisch beschrieben:

Tabelle 3-30: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung entsprechend dem EPAR

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung ¹	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Syndrom der Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS- <i>Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i>)	Routine-Risikokommunikation in Fach- und Gebrauchsinformation Fachinformation: Abschnitt 4.8 Gebrauchsinformation: Abschnitt 4 Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Adressierung des Risikos vorsehen Abschnitt 4.2 der Fachinformation weist Hinweise zum empfohlenen Titrationsschema auf, von dem aufgrund des Potenzials für schwerwiegende unerwünschte Wirkungen nicht abgewichen werden darf. Abschnitt 4.4 der Fachinformation beinhaltet eine Warnung, welche die behandelnden Ärzte darauf hinweist, dass auf das Auftreten von DRESS bei den Patienten zu achten ist. Cenobamat soll sofort abgesetzt werden, wenn Anzeichen und Symptome von DRESS bemerkt werden. Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation enthält eine Warnung, dass folgende Symptome auftreten können: • schwerwiegende Hautreaktionen einschließlich hohem Fieber und anderen grippeähnlichen Symptomen • Ausschlag im Gesicht • Ausschlag, der sich auf andere Körperteile ausbreitet • geschwollene Drüsen • Bluttests, die erhöhte Werte von Leberenzymen und einer Art weißer Blutkörperchen zeigen. Weitere Routinemaßnahmen außerhalb der Produktinformation Keine Rechtlicher Status Cenobamat unterliegt der Verschreibungspflicht.	Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen, die über das Melden von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen Follow-up-Fragebogen zu DRESS Zusätzliche Pharmakovigilanz-Maßnahmen Keine
Wichtige potenzielle Risiken		
Hypersensitivität	Routine-Risikokommunikation in Fach- und Gebrauchsinformation Fachinformation: Abschnitt 4.8 Gebrauchsinformation: Abschnitt 4 Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Adressierung des Risikos vorsehen Abschnitt 4.2 der Fachinformation weist Hinweise zum empfohlenen Titrationsschema auf, von dem aufgrund	Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen, die über das Melden von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Maßnahmen Keine

Sicherheits- bedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung ¹	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	des Potenzials für schwerwiegende unerwünschte Wirkungen nicht abgewichen werden darf. Kontraindikationen für Patienten mit einer Hypersensitivität gegen den Wirkstoff oder Hilfsstoffe sind im Abschnitt 4.3 der Fachinformation enthalten. Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation enthält eine Warnung, dass Patienten Cenobamat nicht einnehmen dürfen, wenn sie allergisch gegen Cenobamat oder einen anderen Inhaltsstoff der Medizin sind. Weitere Routinemaßnahmen außerhalb der Produktinformation Keine Rechtlicher Status Cenobamat unterliegt der Verschreibungspflicht.	
Suizidalität (Klasseneffekt)	Routine-Risikokommunikation in Fach- und Gebrauchsinformation Fachinformation: Abschnitt 4.4 Gebrauchsinformation: Abschnitt 2 Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Adressierung des Risikos vorsehen Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthält eine Warnung für Patienten, dass auf Anzeichen von Suizidgedanken und -verhaltensweisen zu achten und eine angemessene Behandlung in Betracht zu ziehen ist. Patienten (und ihre Betreuer) werden in Abschnitt 4.4 der Fachinformation darauf hingewiesen, Anzeichen von Suizidgedanken und -verhaltensweisen einen Arzt aufzusuchen. Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation enthält eine Warnung, dass Patienten mit ihrem Arzt oder Apotheker sprechen sollen bevor sie Cenobamat einnehmen, wenn die an Selbstverletzung oder Selbsttötung denken. Weitere Routinemaßnahmen außerhalb der Produktinformation Keine Rechtlicher Status Cenobamat unterliegt der Verschreibungspflicht.	Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen, die über das Melden von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Maßnahmen Keine
QT-Zeit- Verkürzung	Routine-Risikokommunikation in Fach- und Gebrauchsinformation Fachinformation: Abschnitt 5.1 Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Adressierung des Risikos vorsehen Kontraindikationen für Patienten mit einem familiären Short-QT-Syndrom sind im Abschnitt 4.3 der Fachinformation enthalten. Abschnitt 4.4 der Fachinformation beinhaltet eine Warnung zur Vorsicht bei gleichzeitiger Verschreibung	Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen, die über das Melden von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen Follow-up-Fragebogen zu Herzrhythmusstörungen Zusätzliche Pharmakovigilanz-Maßnahmen Keine

Sicherheits- bedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung ¹	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	von Cenobamat mit anderen QT-Zeit-verkürzenden Medikamenten. Kontraindikationen für Patienten mit angeborenen Herzfehlern und mit Veränderungen in der elektrischen Aktivität des Herzens im Zusammenhang mit dem familiären Short-QT-Syndrom sind im Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation enthalten. Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation enthält eine Warnung, dass Patienten ihren Arzt über die Einnahme anderer Medikamente informieren sollen, wenn sie wissen, dass diese Medikamente die elektrische Aktivität des Herzens verändern können. Weitere Routinemaßnahmen außerhalb der Produktinformation Keine Rechtlicher Status Cenobamat unterliegt der Verschreibungspflicht.	
Reproduktive/ embryofötale Toxizität	Routine-Risikokommunikation in Fach- und Gebrauchsinformation Fachinformation: Abschnitte 4.6 und 5.3 Gebrauchsinformation: Abschnitt 2 Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Adressierung des Risikos vorsehen Abschnitt 4.5 der Fachinformation beinhaltet eine Warnung, dass die Wirkung hormoneller Kontrazeptiva bei gleichzeitiger Anwendung von Cenobamat reduziert werden kann. Frauen im gebärfähigen Alter, die orale Kontrazeptiva einnehmen, sollen deshalb zusätzliche oder alternative, nicht hormonelle Verhütungsmethoden anwenden. Abschnitt 4.6 der Fachinformation und Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation enthalten eine Warnung für Frauen im gebärfähigen Alter, dass eine effektive Verhütungsmethode während und vier Wochen nach der Behandlung mit Cenobamat zu verwenden ist. Frauen, die orale Kontrazeptiva einnehmen, sollen zusätzliche, nicht hormonelle Verhütungsmethoden anwenden. Eine Warnung, dass Cenobamat nicht in der Schwangerschaft angewendet werden darf, außer der klinische Zustand der Frau erfordert die Behandlung mit Cenobamat, ist in Abschnitt 4.6 der Fachinformation enthalten. Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation enthält eine Warnung, dass Patienten ihren Arzt oder Apotheker vor der Einnahme von Cenobamat um Rat bitten sollen, wenn sie: • schwanger sind oder • vermuten, schwanger zu sein oder • einen Kinderwunsch haben.	Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen, die über das Melden von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Maßnahmen EURAP (<i>International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy</i>)

Sicherheits- bedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung ¹	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Zudem beinhaltet Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation eine Warnung für Patienten, dass sie Cenobamat während der Schwangerschaft nur einnehmen sollen, wenn sie gemeinsam mit dem behandelnden Arzt entscheiden, dass die Behandlung mit Cenobamat unvermeidbar ist. Weitere Routinemaßnahmen außerhalb der Produkt-information Keine Rechtlicher Status Cenobamat unterliegt der Verschreibungspflicht.	
Fehlende Informationen		
Keine	-	-
DRESS: Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms; EURAP: International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gegenwärtig sind keine von der Fachinformation oder dem EPAR abweichenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Cenobamat bekannt [1, 4].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Dem Abschnitt 3.4 liegen als Quellen die Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers aus dem zentralen Zulassungsverfahren der EMA zugrunde. Hierzu gehören insbesondere die Fachinformation und der EPAR einschließlich des darin enthalten Risk-Management-Plans.

Zur besseren Leserbarkeit wurden bei der Übernahme von Textpassagen aus den Quelldokumenten die Verweise auf andere Abschnitte innerhalb dieser Dokumente i. d. R. nicht übernommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. Arvelle Therapeutics Netherlands B.V. (2021): Ontozry Tabletten; Fachinformation. Stand: März 2021 [Zugriff: 30.05.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency (EMA) (2021): Assessment report - Ontozry. International non-proprietary name: cenobamate. Procedure No. EMEA/H/C/005377/0000. Anhänge I - III. [Zugriff: 12.04.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ontozry-epar-product-information_en.pdf.
3. European Medicines Agency (EMA) (2021): Summary of risk management plan for Ontozry (cenobamate). [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/ontozry-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf.
4. European Medicines Agency (EMA) (2021): Assessment report - Ontozry. International non-proprietary name: cenobamate. Procedure No. EMEA/H/C/005377/0000. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ontozry-epar-public-assessment-report_.pdf.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-31 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-31 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-31: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
-	-	-	-

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation für Cenobamat (Ontozry®) ist März 2021 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-31, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-31 bei.

Es liegen keine derartigen zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen vor.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Es liegen keine derartigen zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen vor.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Es liegen keine derartigen zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen vor.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Arvelle Therapeutics Netherlands B.V. (2021): Ontozry Tabletten; Fachinformation. Stand: März 2021 [Zugriff: 30.05.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.