



(21363) ONTOZRY, Arvelle Therapeutics International GmbH

Befristete Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Oktober 2022

1 Zulassung Swissmedic

ONTOZRY wurde von Swissmedic per 2. November 2021 mit folgender Indikation zugelassen:

„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.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen befristet wirksam:

Wirkmechanismus

Cenobamat ist ein kleines Molekül mit einem dualen Wirkmechanismus. Es ist ein positiver allosterischer Modulator von Subtypen des γ -Aminobuttersäure-(GABAA-)-Ionenkanals, der nicht an die Benzodiazepin-Bindungsstelle bindet. Es konnte auch gezeigt werden, dass Cenobamat das wiederholte neuronale Feuern reduziert, indem es die Inaktivierung von Natriumkanälen verstärkt und die persistente Komponente des Natriumstroms hemmt. Der genaue Wirkmechanismus, mit dem Cenobamat seine therapeutische Wirkung bei Patienten mit fokalen Anfällen ausübt, ist unbekannt.

Standard of Care

ONTOZRY ist indiziert «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.»

Krankheitsbild

«Fast ein Prozent der Bevölkerung ist von Epilepsie betroffen – in der Schweiz sind das rund 80'000 Menschen, davon etwa 15'000 Kinder und Jugendliche. Rund zwei Drittel sind dank Medikamenten anfallsfrei. Bei einem Drittel bleibt die Epilepsie schwer behandelbar. [...]

Bei einem epileptischen Anfall kommt es zu einer vorübergehenden Funktionsstörung des Gehirns. Es gibt zahlreiche Formen epileptischer Anfälle. Die Zeichen reichen von isolierten Bewusstseinsstörungen bei Absencen (kleinen generalisierten Anfällen, früher auch Petit mal genannt) über kurze unwillkürliche Zuckungen bei erhaltenem Bewusstsein (Myoklonien) bis hin zu «grossen» Krampfanfällen mit Bewusstseinsverlust (Grand mal)» [www.epi.ch,2022]

«Die Mechanismen im Gehirn, welche Epilepsie hervorrufen, sind nach wie vor unbekannt und erfordern intensive Forschungsarbeit. Epilepsie ist mit zahlreichen Risikofaktoren assoziiert, einschliesslich komplizierten Schwangerschaften und Geburten, Entwicklungs- und Lernverzögerungen, Fieberkrämpfen, Gehirnerschütterungen, vorausgegangener Meningoenzephalitis usw. In den meisten Fällen ist die jeweilige Ursache der Patienten unbekannt. Ist sie bekannt, kann die Ursache aufgrund genetischer bzw. metabolischer im Magnetresonanztomogramm (MRT) nicht sichtbarer Veränderungen

entweder «mikroskopischer» Natur oder aufgrund kongenitaler (z.B. perinataler Schädigungen, Fehlbildungen des Gehirns) bzw. erworbener Läsionen (z.B. posttraumatische Gehirnschäden, Zustand nach Schlaganfall, Infektionen oder aufgrund von Autoimmunprozessen), welche wiederum häufig im MRT sichtbar sind, «makroskopischer» Natur sein. Epilepsie wird als «generalisierte Epilepsie» bezeichnet, wenn alle thalamokortikalen Bahnen von den Anfällen betroffen sind. Wenn eine kortikale Störung vorliegt und der Anfall in einem bestimmten Gehirnlappen beginnt, wird dies als «fokale Epilepsie» bezeichnet. Ferner kann sich ein zunächst fokal beginnender Anfall weiter ausbreiten und so zu einem «sekundär generalisierten Anfall» werden.».

[swiss Medical Forum, 2020]

Behandlungen

Es gibt mehrere Arten von Antiepileptika, die nach ihrer Wirkungsweise unterteilt werden, obwohl bei vielen Medikamenten der genaue Wirkungsmechanismus nicht bekannt ist oder mehrere Wirkungen vermutet werden. Die Wirkungsmechanismen können sein:

- Wirkung auf Natriumkanäle
- Wirkung auf GABA-Rezeptoren
- Wirkung auf Kalziumkanäle
- Membranprotein SV2A
- Carboanhydrase-Inhibitor
- GABA-Aufnahme-Hemmer
- Glutamatblockade (NMDA oder AMPA/Kainat)

In der Schweiz gibt es über 20 Antiepileptika.

« En général, les MAE récents n'ont pas pu démontrer dans les études d'efficacité significativement supérieure aux MAE plus anciens; en revanche, le profil de tolérabilité et d'EI ainsi que le potentiel d'interactions se sont améliorés, permettant de proposer aux patients un traitement moins grevé d'EI. [...]

Malgré l'augmentation du nombre de MAE disponibles, la proportion de patients avec épilepsie pharmacorésistante, définie comme la persistance de crises malgré l'essai de deux MAE appropriés, soit en monothérapie, soit en combinaison, ne change pas significativement au fil du temps et reste de l'ordre d'un tiers des patients.

[...]

Le choix d'un MAE doit donc être individualisé en fonction de nombreux facteurs, du type de crise et de syndrome épileptiques d'une part, mais aussi de l'âge, du genre (grossesse potentielle chez les femmes ?), des comorbidités, de la réaction aux MAE déjà reçus dans le passé, du contexte de vie, psychologique, social et professionnel. Certains facteurs particuliers doivent être considérés, entre autres les âges extrêmes, les patients en situation de DI, avec comorbidités oncologiques, psychiques, cardiaques ou autres, avec certaines comédications, ou problématique de poids.

[...]

Certains MAE dits à large spectre [...] sont efficaces pour les crises généralisées d'emblée et focales, avec ou sans généralisation secondaire, comme le valproate, la lamotrigine, le lévétiracétam, le topiramate, le zonisamide, le phénobarbital. D'autres MAE tels que la carbamazépine, l'oxcarbazépine, la prégabaline, etc. sont utilisés dans les crises focales mais ne sont pas efficaces dans les épilepsies généralisées, voire peuvent aggraver certains types de crises (comme la carbamazépine dans certaines épilepsies généralisées génétiques). Certains MAE, par exemple le stiripentol, le felbamate ou la tiagabine, ont un profil d'utilisation plus restreint, en raison soit de leur efficacité particulière dans certains syndromes, soit de leurs effets secondaires rares mais potentiellement graves. [...] »

[revue médicale suisse, 2019]

Studienlage

Studie 1: (C017) – Krauss et al., Safety and efficacy of adjunctive cenobamate (YKP3089) in patients with uncontrolled focal seizures: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, dose-response trial. Lancet Neurol. 2020; 19: 38-48

Die Wirksamkeit von Cenobamat als Begleittherapie bei fokal einsetzenden Anfällen wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Doppelblindstudie an erwachsenen Patienten mit fokaler Epilepsie untersucht, die trotz einer Antiepileptika--Behandlung in der Vorgeschichte nicht ausreichend kontrolliert wurden.

Die Studie umfasste einen 8-wöchigen prospektiven Baselinezeitraum, in dem die Patienten mindestens 3 oder 4 partielle Anfälle pro 28 Tage haben mussten, wobei die anfallsfreie Zeit 3 bis 4 Wochen nicht überschreiten durfte, gefolgt von einem 18-wöchigen Behandlungszeitraum, einschliesslich 12 Wochen mit fester Dosis. Alle Patienten, die in die Studie eintraten, hatten weiterhin Anfälle, obwohl die Mehrheit in der Vergangenheit bereits mit zwei oder mehr Antiepileptika behandelt worden war.

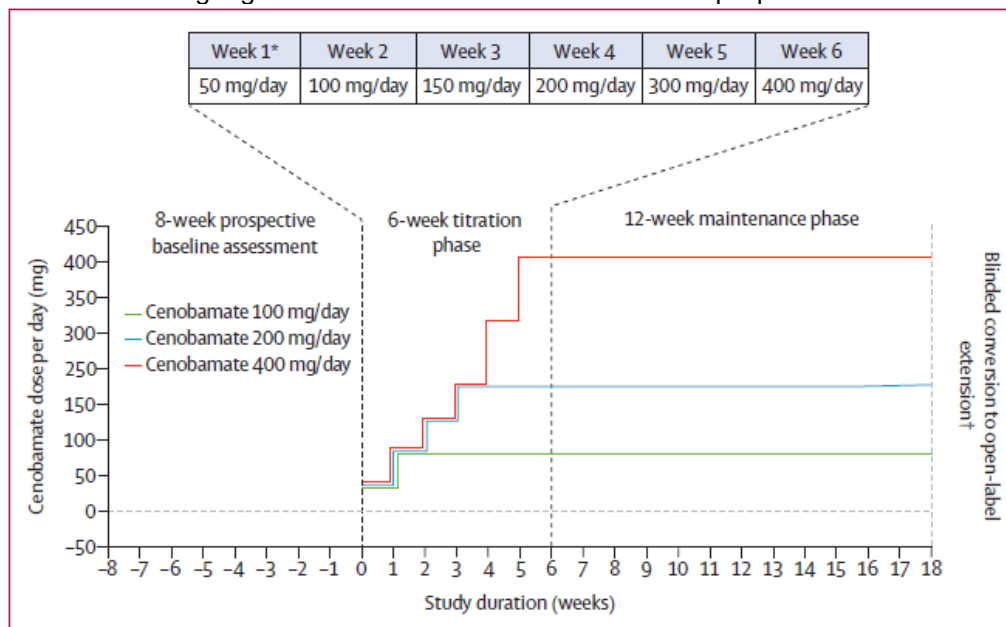


Figure 1: Amended study design

*The initial starting dose of cenobamate in the the original faster titration schedule was 100 mg/day, with weekly increments of 100 mg/day to the target dose. The amended titration schedule reduced the initial starting dose to 50 mg/day and slowed the titration rate to the target dose to improve tolerability. †Target dose of 300 mg/day of cenobamate.

Die Patienten wurden mit ein bis drei begleitenden Antiepileptika behandelt, die im Verlauf der doppelblinden Studienbehandlung stabil blieben. Die tägliche Dosis von Cenobamat reichte von 100 bis 400 mg/Tag.

Die Studie verglich die Dosen von Cenobamat 100 mg/Tag, 200 mg/Tag und 400 mg/Tag mit Placebo, zusätzlich zur Standardtherapie. Die Patienten setzten die stabile Behandlung mit ein bis drei Hintergrund-Antiepileptika fort. Die Patienten, die zu 400 mg/Tag randomisiert worden waren, erhielten zunächst eine tägliche Dosis von 50 mg, die anschliessend jede Woche um 50 mg/Tag erhöht wurde, bis 200 mg/Tag erreicht waren, und dann jede Woche um 100 mg/Tag.

Mehr als 80% der Patienten nahmen zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie gleichzeitig zwei oder mehr Antiepileptika ein.

Die zum Zeitpunkt des Studieneintritts am häufigsten eingenommenen Antiepileptika waren Levetiracetam, Lamotrigin, Carbamazepin und Lacosamid.

Tabelle 4 zeigt den Anteil der Patienten, bei denen die Anfallshäufigkeit gegenüber der Baseline um 50% oder mehr reduziert wurde.

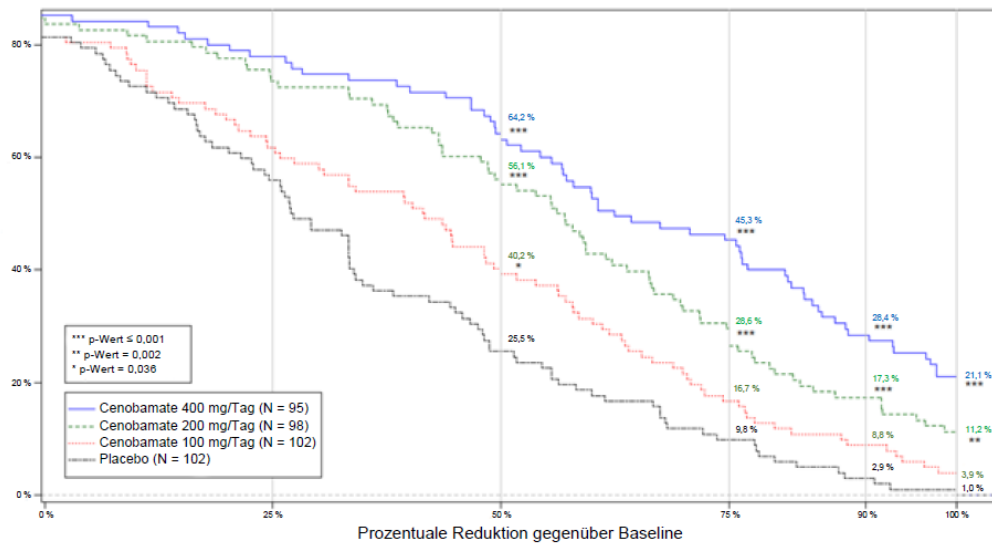
Tabelle 4: Anteil der Patienten, die in Studie C017 ein Ansprechen von 50 % oder mehr zeigten

Studie	Standardversorgung und Cenobamat			
	Standardversorgung und Placebo	100 mg/Tag	200 mg/Tag	400 mg/Tag
Studie C017				
	n = 102	n = 102	n = 98	n = 95
50 % Ansprech-rate ¹	26 (25,5 %)	41 (40,2 %)	55 (56,1 %)	61 (64,2 %)
Unterschied Cenobamat – Placebo		14,7 % (p = 0,036)	30,6 % (p < 0,001)	38,7 % (p < 0,001)

¹Über 12 Wochen doppelblinde Behandlung mit fester Dosierung

Abbildung 1 zeigt den Prozentsatz der Patienten nach Kategorie des Ansprechens der Anfälle während der Erhaltungsphase mit zunehmend strengeren Kriterien für das Ansprechen.

Abbildung 1: Kumulative Verteilung der prozentualen Reduktion der Anfälle gegenüber Baseline nach Behandlungsgruppe in der 12-wöchigen Phase mit fester Dosis in der Studie



P-Wert bei $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, $\geq 90\%$ und $\geq 100\%$ für den paarweisen Vergleich jeder Cenobamatdosis mit Placebo aus einem Fischer-Exakt-Test.

Anfallsfreiheit (100%ige Reduktion der Anfälle) erreichten in der Studie 4 von 102 (3,9%) Patienten in der Gruppe mit Cenobamat 100 mg/Tag, 11 von 98 (11,2%) Patienten in der Gruppe mit Cenobamat 200 mg/Tag, 20 von 95 (21,1%) Patienten in der Gruppe mit Cenobamat 400 mg/Tag und 1 von 102 (1%) Patienten in der Placebo-Gruppe während der 12-wöchigen Phase mit fester Dosis. Ähnliche Antworten wurden bei Subpopulationen beobachtet, die grösser oder kleiner als die mediane Anfallshäufigkeit und grösser oder kleiner als die mediane Krankheitsdauer waren.

Die Mehrheit der Patienten entschied sich für die Teilnahme an der offenen Verlängerung von Studie 1 (98,9%). 80% der Patienten blieben mindestens 12 Monate und 58% mindestens 60 Monate in der Studie. Es wurden zusätzliche Daten zur Anfallshäufigkeit gesammelt, die mit den Ergebnissen aus dem doppelblinden Teil der Studie übereinstimmten.

Studie 2: (C021) – Sperling et al. Cenobamate (YKP3089) as adjunctive treatment for uncontrolled focal seizures in a large, phase 3, multicenter, open-label safety study. *Epilepsia* 2020; 00:1-10

Phase-3-Sicherheitsstudie on-going, multizentrisch, open-label

- 139 Zentren in 17 Ländern
- Rekrutierung: vom 3. November 2015 bis zum 8. Februar 2018
- In dieser Studie wurden Daten mit Stichtag 23. April 2018 (*data cut-off*) herangezogen.
- Screening-Periode von max. 21 Tagen und Open-Label-Behandlungsperiode von 12 Monaten, bestehend aus 12-wöchiger Titrationsphase und anschliessender Erhaltungsphase
- 1347 Patientinnen und Patienten wurden eingeschlossen. 1339 erhielten mindestens 1 Dosis Cenobamat und wurden in die Sicherheitsanalysepopulation aufgenommen.

Die Studie ist nicht auf eine Wirksamkeitsanalyse ausgelegt.

In der **Titrationphase** begannen die Patientinnen und Patienten die Cenobamat-Therapie zuerst mit 12,5 mg/Tag für 2 Wochen, dann 25 mg/Tag für 2 Wochen und anschliessend 50 mg/Tag für 2 Wochen. Die Dosis wurde dann alle zwei Wochen in Schritten von 50 mg/Tag bis zur Zieldosis von 200 mg/Tag erhöht (ABBILDUNG 1).

Mit Ausnahme von Patientinnen und Patienten, die gleichzeitig Phenytoin oder Phenobarbital einnahmen, konnten parallel verabreichte Antiepileptika abgesetzt, zugefügt oder neu eingestellt werden, und die Cenobamat-Dosen konnten während der Titrationphase entsprechend den klinischen Erfordernissen angepasst werden. Eine Monotherapie mit Cenobamat war zu keinem Zeitpunkt der Studie zulässig. Eine Mindestdosis von 50 mg Cenobamat einmal täglich war erforderlich, um die Studie fortzusetzen. Bei Patientinnen und Patienten, die gleichzeitig Phenytoin oder Phenobarbital erhielten, war keine Dosisreduktion oder Unterbrechung der Cenobamat-Titration erlaubt und andere begleitende Antiepileptika durften während der Titration nicht zugefügt, abgesetzt oder neu eingestellt werden. Wiesen Patientinnen und Patienten eine dosisabhängige Toxizität auf, konnte ein Plasmaspiegel ermittelt und ihre Phenytoin- oder Phenobarbitaldosis nach Ermessen des Arztes oder der Ärztin um 25–33% reduziert werden.

In der Erhaltungsphase waren bei allen Patientinnen und Patienten Cenobamat-Dosiserhöhungen bis zu 400 mg/Tag in Schritten von 50 mg/Tag alle zwei Wochen zulässig (ABBILDUNG 1). Dosisanpassungen nach unten aus Gründen der Verträglichkeit durften ebenfalls während der Erhaltungsphase bei allen Patientinnen und Patienten erfolgen, sobald die Zieldosis von 200 mg erreicht war.

Die Begleitmedikation, einschliesslich Phenytoin und Phenobarbital, konnte in der Erhaltungsphase neu eingestellt werden; begleitende Antiepileptika konnten auch zugefügt (ausser Phenytoin oder Phenobarbital) oder abgesetzt werden.

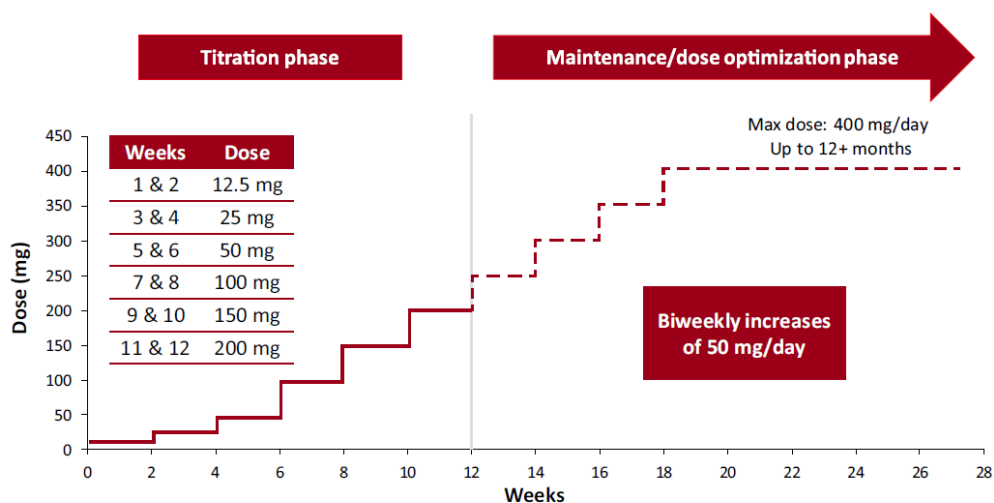


FIGURE 1 Dose titration schedule

In einem ersten Schritt wurde die **Sicherheit** aufgrund der Meldungen unerwünschter Nebenwirkungen beurteilt.

In einem zweiten Schritt wurde die Wirkung von Cenobamat auf die **Pharmakokinetik** von Phenytoin und Phenobarbital beurteilt. Dazu wurden die Plasmakonzentrationen von Phenytoin und Phenobarbital vor der Zugabe von Cenobamat gemessen und mit den in der 12-wöchigen Titrationphase ermittelten Spiegeln (Plasmaentnahme morgens und 30 Minuten bis 2 Stunden nach Einnahme der Phenytoin- und Phenobarbitaldosis am Ende der Wochen 4, 6, 8, 10 und 12) verglichen.

Die häufigsten gleichzeitig verabreichten Antiepileptika waren: Levetiracetam (39,1%), Lamotrigin (33,3%), alle Formen von Valproinsäure (30,8%), Carbamazepin (27,6%) und Lacosamid (24,2%). Zudem erhielten 114 Patientinnen und Patienten gleichzeitig Phenytoin und 51 Phenobarbital, von denen 83 bzw. 37 Blutproben entnommen und in die pharmakokinetischen Analysen einbezogen wurden.

Sicherheit:

Bei 1128 von 1339 Patientinnen und Patienten wurde mindestens eine therapiebedingte unerwünschte Wirkung (treatment-emergent adverse event, TEAE) gemeldet. Die Mehrheit der während der Studie gemeldeten TEAEs waren leicht bis mittelschwer (1042/1339).

Es wurde kein Fall von DRESS festgestellt.

Mindestens eine schwere TEAE wurde bei 108 Patientinnen und Patienten gemeldet:

- Krämpfe (n = 14, 1,0%) und Epilepsie (n = 5, 0,4%) waren die am häufigsten gemeldeten schweren TEAEs.
- Andere bei mehr als 2 Patientinnen und Patienten gemeldete schwere TEAEs waren: Sturz, Lungenentzündung und Schwindel (jeweils n = 4, 0,3%) sowie Erbrechen, Blinddarmentzündung, Änderung des mentalen Status, Suizidversuch, papulöser Ausschlag (jeweils n = 3, 0,2%). Zusätzlich zum papulösen Ausschlag traten bei 6 Patientinnen und Patienten andere schwere TEAEs im Zusammenhang mit Haut und Unterhautgewebe auf, darunter allergische Dermatitis, Erythem, Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, Gesichtödem und Urtikaria/Nesselfieber (jeweils n=1). Bei den Betroffenen war kein Ausschlag in der Anamnese bekannt. Ein Patient hatte ein Ekzem in der Anamnese. In jedem Fall hat sich die betroffene Person nach Absetzen der Therapie erholt.

Psychiatrische Nebenwirkungen traten bei $\geq 1\%$ der Patientinnen und Patienten auf, einschliesslich Ruhelosigkeit (2,3%, n=31), Reizbarkeit (2,2%, n=29), Schlaflosigkeit (2%, n=27), Depression (1,9%, n=26) und Verwirrheitszustand (1,2%, n=16). Bei 3 Personen kam es zu einer TEAE in Form eines Suizidversuchs (keiner vollendet).

Während dieser Studie starben 4 Patientinnen und Patienten. 3 dieser Todesfälle wurden als nicht therapiebedingt und 1 (unerklärter plötzlicher Tod eines Patienten) als sehr unwahrscheinlich therapiebedingt eingestuft.

TEAEs, die aus einem Absetzen von Cenobamat resultierten, wurden bei 11% (n=147) der Patientinnen und Patienten gemeldet. Die häufigsten TEAEs, die zum Studienabbruch führten, waren Störungen des Nervensystems (n=45) mit Schwindel (n=14), Krampfanfällen (n=9) und Somnolenz (n=9), gefolgt von Störungen im Zusammenhang mit Haut und Unterhautgewebe (44 Patient/-innen) mit Ausschlag (n=9), erythematösem Ausschlag, papulösem Ausschlag, Pruritus und Urtikaria (jeweils n=3). Die meisten dieser TEAEs, die zum Abbruch führten, traten während der Titrationsphase auf. Die TEAEs wurden als leicht oder mittelschwer eingestuft.

TABLE 2 Summary of treatment-emergent adverse events (safety population)

	Cenobamate patients, n = 1339
Any TEAE	1128 (84.2)
TEAEs leading to discontinuation	147 (11.0)
Treatment-related TEAEs	935 (69.8)
Serious TEAEs	108 (8.1)
TEAEs $\geq 5\%$	
Somnolence	376 (28.1)
Dizziness	316 (23.6)
Fatigue	222 (16.6)
Headache	152 (11.4)
Viral upper respiratory tract infection	98 (7.3)
Upper respiratory tract infection	82 (6.1)
Nausea	80 (6.0)
Diplopia	78 (5.8)
Balance disorder	74 (5.5)

Abbreviation: TEAE, treatment-emergent adverse event.

Während der Studie gab es keine nennenswerten Veränderungen in Bezug auf Hämatologie, klinische Chemie, Laborwerte, EKG, Messung von Vitalzeichen, körperliche und neurologische Untersuchungen.

Pharmakokinetik

Bei 36 Patientinnen und Patienten (43,4%) in der Phenytongruppe und 11 (29,7%) in der Phenobarbitalgruppe verringerten sich die Dosen während der Titration. Die durchschnittliche tägliche Gesamtdosis von Phenytoin sank von 330 mg bei der *Baseline* auf 253 mg am Ende der Titrationsphase und zu Beginn der Jetzt-Phase (Woche 14) und diejenige von Phenobarbital von 138 auf 118 mg. Am Ende der Titration waren die durchschnittlichen Phenytoin/Phenobarbital-Plasmaspiegel im Allgemeinen mit dem *Baseline-Plasmaspiegel* vergleichbar.

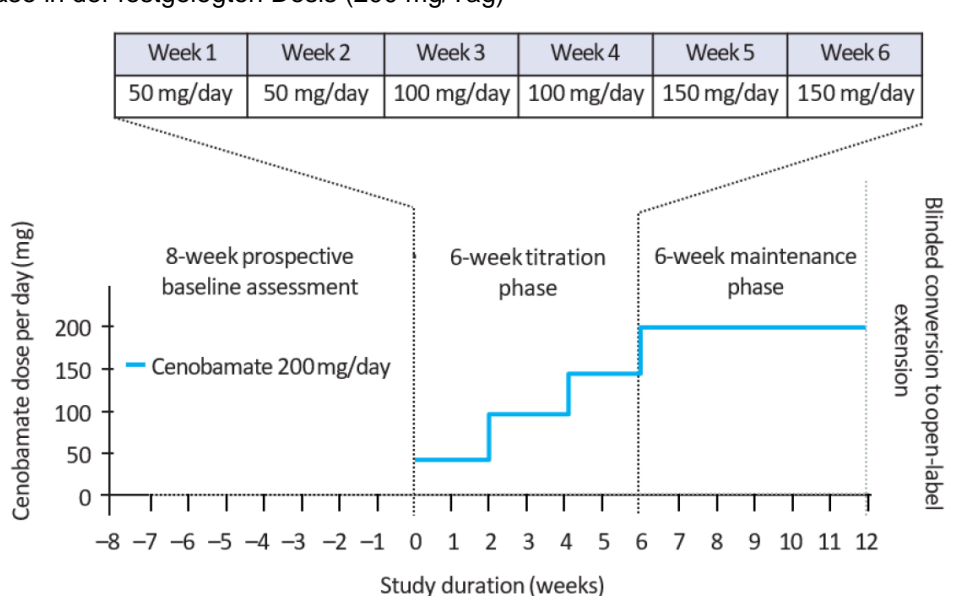
Studie 3: (C013): S.S. Chung et al. Randomized phase 2 study of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures. *Neurology*. 2020;94 (22):

Diese Studie gilt nach EPAR EMA als «supportive study».

Multizentrische, randomisierte, vergleichende, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-II-Studie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit pharmakoresistenten fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung

Die Studie umfasste mehrere Perioden (siehe Abbildung unten):

- 8-wöchige Einschussphase, nach der die in Frage kommenden Patientinnen und Patienten randomisiert wurden
- Randomisierung im Verhältnis 1:1 in eine von 2 Behandlungsgruppen: Cenobamat schrittweise erhöht von 50 auf 200 mg/Tag und Placebo (in äquivalenter Menge)
- 12-wöchige doppelblinde Behandlungsperiode mit 6-wöchiger Titrationsphase und 6-wöchiger Erhaltungsphase in der festgelegten Dosis (200 mg/Tag)



Der primäre Endpunkt war die Beurteilung der Wirksamkeit von Cenobamat 200 mg in Bezug auf die Verringerung der Anfallshäufigkeit bei Patientinnen und Patienten mit fokalen Anfällen, die trotz Behandlung mit 1 bis 3 begleitenden Antiepileptika nicht vollständig unter Kontrolle waren.

Die häufigsten gleichzeitig verabreichten Antiepileptika waren: Levetiracetam (46,8%), Carbamazepin (36,5%), Lamotrigin (33,8%) und Oxcarbazepin (22,5%).

Etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten (46,9% vs. 47,7%) hatte zwei parallele Therapien mit Antiepileptika, und 36,3% vs. 41,3% erhielten drei. Weniger als 20% der Patientinnen und Patienten in jedem Behandlungsarm hatten zu Beginn der Studie weniger als ein Antiepileptikum.

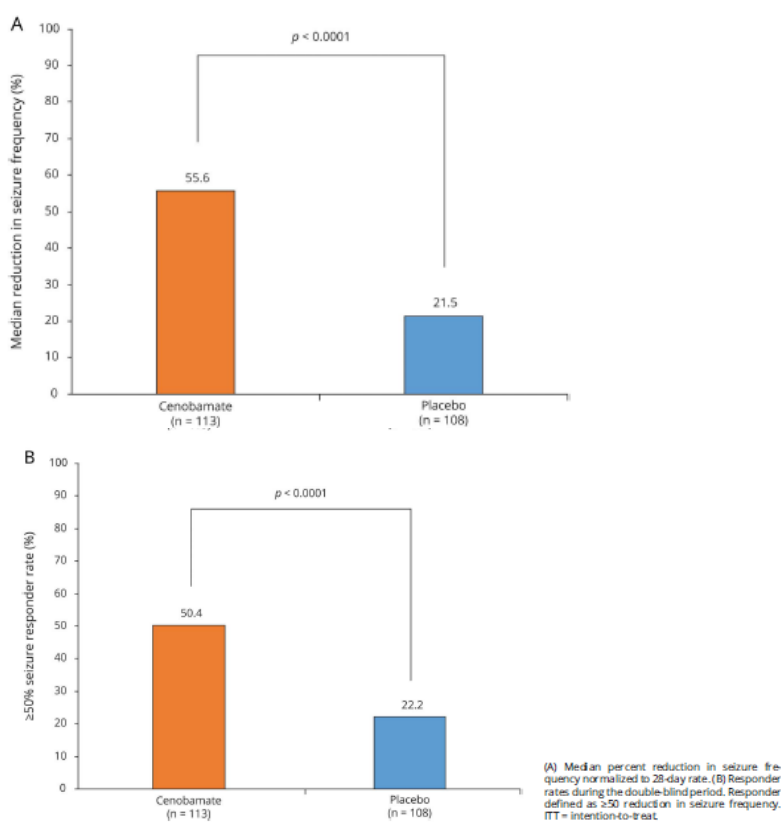
Insgesamt wurden 222 Patientinnen und Patienten in die Studie randomisiert (200 mg/Tag: n=113; Placebo: n=109). Im gleichen Verhältnis (200 mg/Tag: 90,3%; Placebo: 90,8%) schlossen die Patientinnen und Patienten die Doppelblindphase ab. Die häufigsten Gründe für einen Abbruch waren der

Widerruf der Patienteneinwilligung (4,4% vs. 3,7%) und die unerwünschten Wirkungen (3,5% vs. 3,7%). Zu gleichen Teilen (67,3% vs. 67,0%) traten die Patientinnen und Patienten in die Open-Label-Extensionsphase ein.

In der Cenobamat 200 mg-Gruppe sank die mediane Anfallshäufigkeit von 7,5 in der Referenzperiode (Baseline) auf 3,8 in der DB-Phase; die mediane Reduktion betrug 55,6%. In der Placebogruppe sank die mediane Anfallshäufigkeit von 5,5 in der Referenzperiode (Baseline) auf 5,0 in der DB-Phase (-21,5%). Der Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0.0001$).

Die Rate der Responder ($\geq 50\%$ Reduktion in der Anfallshäufigkeit) in der DB-Phase war statistisch signifikant ($p < 0.0001$) und in der Cenobamat 200-mg-Gruppe (50,4%) höher als in der Placebogruppe (22,2%).

Figure 2 Median percent reduction in seizure frequency from baseline and $\geq 50\%$ responder rates (ITT population)



Während der 12-wöchigen Behandlungsphase wurden TEAEs bei 86 von 113 mit Cenobamat behandelten Patientinnen und Patienten (76,1%) und 69 von 109 mit Placebo behandelten Patientinnen und Patienten (63,3%) gemeldet. Die am häufigsten ($>10\%$) gemeldeten TEAEs in der mit Cenobamat behandelten Gruppe waren: Somnolenz (22,1%), Schwindel (22,1%), Kopfschmerzen (12,4%), Übelkeit (11,5%) und Fatigue (10,6%). Bei der Placebogruppe kam Schwindel (16,5%), Kopfschmerzen (12,8%) und Somnolenz (11,9%) vor. Die meisten dieser TEAEs waren von leichtem bis mittlerem Schweregrad.

Sicherheit / Verträglichkeit

Fachinformation:

«Unerwünschte Wirkungen»

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten berichteten unerwünschten Reaktionen waren Somnolenz, Schwindelgefühl, Ermüdung, Sehstörungen, Kopfschmerzen und andere ZNS-bezogene Symptome.

Die Abbruchraten wegen unerwünschter Reaktionen in klinischen Studien betrugen 5%, 6% und 19% bei Patienten, die randomisiert Cenobamat in Dosen von 100 mg/Tag, 200 mg/Tag und 400 mg/Tag erhielten, verglichen mit 3% bei Patienten, die randomisiert Placebo erhielten. Die Dosis von

400 mg war stärker mit unerwünschten Reaktionen assoziiert, insbesondere, wenn sie gleichzeitig mit Clobazam eingenommen wurde.

Die unerwünschten Reaktionen, die am häufigsten zum Absetzen führten, waren in absteigender Reihenfolge der Häufigkeit: Ataxie (1,6% vs. 0,5% Placebo), Schwindelgefühl (1,6% vs. 0,5% Placebo), Somnolenz (1,4% vs. 0,5% Placebo), Nystagmus (0,7% vs. 0% Placebo), Vertigo (0,7% vs. 0% Placebo) und Doppelsehen (0,5% vs. 0% Placebo). Diese unerwünschten Reaktionen sind dosisabhängig und das Titrationsschema sollte strikt befolgt werden.

Tabellarische Auflistung von unerwünschten Wirkungen

Die **in klinischen Studien berichteten unerwünschten Wirkungen** sind in Tabelle 2 nach Systemorganklasse (SOC) und nach Häufigkeit aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die unerwünschten Wirkungen in absteigender Reihenfolge des Schweregrades angeordnet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1'000$ bis $< 1/100$) und selten ($\geq 1/10'000$ bis $< 1/1'000$).

Tabelle 3: Tabellarische Auflistung von unerwünschten Wirkungen²⁷

Systemorganklasse	Häufigkeit	unerwünschte Wirkungen aus klinischen Studien
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit*
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Verwirrheitszustand, Reizbarkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Somnolenz* 38.9%, Anomalien der Koordination und des Gangs* 33.0%, Kopfschmerzen 11.3%
	Häufig	Dysarthrie, Nystagmus, Aphasie, eingeschränktes Erinnerungsvermögen
Augenerkrankungen	Häufig	Doppelsehen, Verschwommensehen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Obstipation, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Mundtrockenheit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Ausschlag*
	Selten	Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Untersuchungen	Häufig	Erhöhte Leberenzyme*

*Gruppierte Begriffe: **Somnolenz:** Somnolenz, Ermüdung, Sedierung und Hypersomnie; **Anomalien der Koordination und des Gangs:** Schwindelgefühl, Vertigo, Gleichgewichtsstörung, Ataxie, Gangstörung und abnormale Koordination; **Überempfindlichkeit:** Überempfindlichkeit, Arzneimittelüberempfindlichkeit, Augenlidödem; **Ausschlag:** Hautausschlag, erythematöser Ausschlag, generalisierter Ausschlag, makulöser Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, morbilliformer Ausschlag, papulöser Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz; **Erhöhte Leberenzyme:** Alanin-Aminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Leberenzyme erhöht, Leberfunktion anomal, Transaminasen erhöht.

Beschreibung spezifischer unerwünschter Wirkungen und Zusatzinformationen

Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)

Innerhalb von 2 bis 4 Wochen nach dem Start von Cenobamat in Studien mit hohen Anfangsdosen (50 mg oder 100 mg einmal täglich) und wöchentlicher oder schnellerer Titration wurden drei Fälle von DRESS berichtet. Als Cenobamat bei 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 Verschreibung sollten die Patienten über die Anzeichen und Symptome von DRESS informiert und eng 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. ONTOZRY sollte immer mit 12,5 mg einmal täglich begonnen und nicht schneller als einmal alle zwei Wochen titriert werden.

Überempfindlichkeit

Bei vier (0,9%) mit Cenobamat behandelten Patienten und einem (0,5%) Placebo-Patienten kam es zu einem Überempfindlichkeitsereignis. Bei zwei Patienten in der Cenobamat-Dosisgruppe kam es zu einer Arzneimittelüberempfindlichkeit. Bei einem mit Cenobamat behandelten Patienten kam es zu einem Überempfindlichkeitsereignis und bei einem mit Cenobamat behandelten Patienten zu einem Ereignis mit einem Augenlidödem. Bei dem Placebo-Patienten kam es zu einem Überempfindlichkeitsereignis. Alle Ereignisse wurden als leicht oder mittelschwer eingestuft.»

Medizinische Leitlinien

Die Schweizerische Epilepsie-Liga stützt sich auf die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, die in Zusammenarbeit mit der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft und der Österreichischen Gesellschaft für Neurologie erarbeitet wurden. Die letzte Aktualisierung der Leitlinie «Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter» erfolgte im April 2017 und gilt bis zum 29. April 2022.

Die S1 Leitlinie «Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter» aus dem Jahr 2017 enthält folgende Informationen, aber Cenobamat kommt darin nicht vor:

Auf der Basis der obigen Argumentation sind bei fokalen Epilepsien (s. Abb. 3) LTG und LEV die bevorzugten Mittel der ersten Wahl, alternativ, aber denkbar sind die entsprechend zugelassenen Medikamente CBZ, GBP, LCM, OXC, TPM, VPA oder ZNS (Baulac et al., 2012). CBZ als Enzyminduktor und VPA als Enzymhemmer und problematisches Medikament in der Schwangerschaft sollten nachrangig betrachtet werden (s. Abschn. Patientinnen). Bei Kombinationen sind die Empfehlungen schwieriger. Wenn LEV die Ausgangssubstanz ist, kann im Prinzip mit allen zugelassenen Antiepileptika kombiniert werden. Ist die Erstmedikation eines der anderen Antiepileptika, können pharmakokinetische und -dynamische Probleme auftreten (z.B. Abfall der LTG-Blutspiegel durch Enzyminduktoren, Anstieg durch Enzymhemmer etc.).

Eine detaillierte Darstellung findet sich in den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) zur medikamentösen Behandlung fokaler Epilepsien im Erwachsenenalter (DGfE 2013).

Deutschland

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 2013:

Tabelle 1. Zugelassene und empfohlene Medikamente (AED) zur Behandlung fokaler Epilepsien

AED, die nicht zur Therapie fokaler Epilepsien zugelassen sind und Benzodiazepine, die eher in der Akuttherapie kurzfristig eingesetzt werden, sind nicht mit aufgeführt. Die Auswahl ‚Monotherapie‘ richtet sich ausschließlich nach der derzeitigen Zulassung. AED, die unter Monotherapie aufgeführt sind, sind alle auch zur Zusatztherapie geeignet und sollten mit der gleichen Wichtigung wie für die Monotherapie berücksichtigt werden.

Monotherapie	Zusatztherapie
bevorzugte 1. Wahl	- Acetazolamid
- Lamotrigin	- Eslicarbazepinacetat
- Levetiracetam	- Lacosamid
alternative 1. Wahl	- Perampanel
- Carbamazepin	- Pregabalin
- Gabapentin	- Retigabin
- Oxcarbazepin	- Sultiam
- Topiramat	- Tiagabin
- Valproat	- Vigabatrin
- Zonisamid	
Fernere Wahl	
- Phenobarbital	
- Phenytoin	
- Primidon	

Cenobamat wird nicht erwähnt.

American Academy of Neurology

Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy, Neurology 2018; 91:82-90

Cenobamat wird nicht erwähnt.

Table 1 Summary of first guidelines on the use of antiepileptic drugs (AEDs) in treatment-resistant epilepsy, based on Level A and B recommendations³

AED	Adjunctive focal adult	Focal monotherapy	IGE	LGS	Adjunctive focal pediatric
Gabapentin	Yes	No	No	No	Yes
Lamotrigine	Yes	Yes	Yes (only in CAE)	Yes	Yes
Levetiracetam	Yes	No	No	No	No
Oxcarbazepine	Yes	Yes	No	No	Yes
Tiagabine	Yes	No	No	No	No
Topiramate	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Zonisamide	Yes	No	No	No	No

Abbreviations: CAE = childhood absence epilepsy; IGE = idiopathic generalized epilepsy; LGS = Lennox-Gastaut syndrome.

NICE Guidelines, Epilepsies: diagnosis and management, last updated: 12 May 2021

1.9.3 Pharmacological treatment of focal seizures

First-line treatment in children, young people and adults with newly diagnosed focal seizures

1.9.3.1 For first-line treatment of newly diagnosed focal seizures:

- Offer lamotrigine to women and girls of childbearing potential (including young girls who are likely to need treatment into their childbearing years).
- Offer lamotrigine or carbamazepine to boys, men and women who are not of childbearing potential. [2012, amended 2021]

1.9.3.2 If carbamazepine or lamotrigine are unsuitable or not tolerated for newly diagnosed focal seizures:

- Offer levetiracetam to women and girls of childbearing potential (including young girls who are likely to need treatment into their childbearing years). If levetiracetam is ineffective, offer oxcarbazepine. Advise that oxcarbazepine can impair the effectiveness of hormonal contraceptives.
- Do not offer sodium valproate to women and girls of childbearing potential (including young girls who are likely to need treatment into their childbearing years) with focal seizures, unless other options are ineffective or not tolerated and the pregnancy prevention programme is in place. Follow the [MHRA safety advice on valproate use by women and girls](#).
- Offer levetiracetam, oxcarbazepine or sodium valproate to boys, men and women who are not of childbearing potential. If the first AED tried is ineffective, offer an alternative from these AEDs.

Levetiracetam is not cost effective at June 2011 unit costs. (Estimated cost of a 1,500 mg daily dose was £2.74 at June 2011. Cost taken from the National Health Service Drug Tariff for England and Wales.) It may be offered provided the acquisition cost of levetiracetam falls to at least 50% of June 2011 value documented in the National Health Service Drug Tariff for England and Wales. [amended 2020]

1.9.3.3 Consider adjunctive treatment if a second well-tolerated AED is ineffective (see recommendations 1.9.3.1 and 1.9.3.2). [2012]

Adjunctive treatment in children, young people and adults with refractory focal seizures

In January 2012, the use of clobazam, gabapentin, eslicarbazepine acetate, pregabalin and zonisamide in recommendations 1.9.3.4 and 1.9.3.5 was off label (see the [BNF](#) or [BNFC](#) for details). See [NICE's information on prescribing medicines](#).

Recommendations 1.9.3.4 and 1.9.3.5: As of 1 April 2019, gabapentin is a Class C controlled substance (under the Misuse of Drugs Act 1971) and scheduled under the Misuse of Drugs Regulations 2001 as Schedule 3. Evaluate patients carefully for a history of drug abuse before prescribing and observe patients for development of signs of abuse and dependence ([MHRA, Drug Safety Update April 2019](#)).

1.9.3.4 If first-line treatments (see recommendations 1.9.3.1 and 1.9.3.2) for children, young people and adults with focal seizures are ineffective or not tolerated:

- Offer lamotrigine, levetiracetam, carbamazepine, clobazam, gabapentin, oxcarbazepine or topiramate as adjunctive treatment to women and girls of childbearing potential (including young girls who are likely to need treatment into their childbearing years). Follow the [MHRA safety advice on antiepileptic drugs in pregnancy](#). Advise that topiramate and oxcarbazepine can impair the effectiveness of hormonal contraceptives.
- Do not offer sodium valproate to women and girls of childbearing potential (including young girls who are likely to need treatment into their childbearing years) with focal seizures, unless the other options are ineffective or not tolerated and the pregnancy prevention programme is in place. Follow the [MHRA safety advice on valproate use by women and girls](#).
- Offer carbamazepine, clobazam, gabapentin, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, sodium valproate or topiramate as adjunctive treatment to boys, men and women who are not of childbearing potential. [amended 2021]

1.9.3.5 If adjunctive treatment (see recommendation 1.9.3.4) is ineffective or not tolerated:

- Discuss with, or refer to, a tertiary epilepsy specialist.
- Other AEDs that may be considered by the tertiary epilepsy specialist are eslicarbazepine acetate, lacosamide, phenobarbital, phenytoin, pregabalin, tiagabine, vigabatrin and zonisamide. Follow the [MHRA safety advice on antiepileptic drugs in pregnancy](#).
- Carefully consider the risk-benefit ratio when using vigabatrin because of the risk of an irreversible effect on visual fields. [2012, amended 2021]

Cenobamat wird nicht erwähnt.

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Derzeit gibt es keine Studien zum Vergleich von ONTOZRY mit anderen Antiepileptika.

Ein Review von Privitera et al. (2021) zu einem indirekten Behandlungsvergleich «*Indirect treatment comparison of cenobamate to other ASMs for the treatment of uncontrolled focal seizures*» wurde im Jahr 2021 publiziert. Diese systematische Literaturdurchsicht wurde in randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien zur Beurteilung von kombinierten Antiepileptika bei Erwachsenen mit unkontrollierten fokalen Anfällen durchgeführt.

Die Ergebnisse der Studie in Kürze:

“Results: Twenty-one studies were eligible for analysis. The placebo-adjusted $\geq 50\%$ responder rate for FDA-RDMD of cenobamate was superior (OR 4.200; 95% CI 2.279, 7.742) to FDA-RDMD of all seven assessed (OR 2.202 95% CI 1.915, 2.532; $p=0.044$) and branded ASMs (OR 2.148; 95% CI 1.849, 2.494; $p=0.037$). There was no significant difference for $\geq 50\%$ responder rate between FDA-RDMD of cenobamate and FDA-RDMD of older ASMs (OR 2.617; 95% CI 1.767, 3.878; $p=0.202$). No significant

differences were identified for $\geq 50\%$ responder rate when comparing all doses and maximum/minimum doses of cenobamate to all seven, branded, and older ASMs. Cenobamate demonstrated comparable TEAE withdrawal rates to all seven ASMs, branded ASMs, and older ASMs across each of the four dose ranges (all $p > 0.05$)."

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die Phase-3-Studie ist noch nicht abgeschlossen, die Zwischenergebnisse zeigen eine generell gute Langzeitverträglichkeit, und es wurden keine Fälle von DRESS bei einer Therapieeinleitung mit Cenobamat in niedriger Dosierung und go-slow-Titration nachgewiesen.

In Studie 1 wurden auch Patientinnen und Patienten mit weniger als zwei erfolglosen Therapien eingeschlossen, obwohl ONTOZRY in der Indikation nur angezeigt ist, wenn mindestens zwei Therapien gescheitert sind.

In den verschiedenen konsultierten Leitlinien wird Cenobamat und damit seine Rolle bei der Behandlung noch nicht erwähnt.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen befristet zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen

Es gibt mehrere Dosierungen und Packungsgrößen.

- Die «Starterpackung» enthält 14 Tabletten zu 12,5 mg und 14 Filmtabletten zu 25mg.
- Die 50 mg-Filmtabletten sind in Packungen zu 14 und 28 Stück verpackt.
- Die 100 mg-Filmtabletten sind in Packungen zu 14 und 28 Stück verpackt.
- Die 150 mg-Filmtabletten sind in Packungen zu 14 und 28 Stück verpackt.
- Die 200 mg-Filmtabletten sind in Packungen zu 14 und 28 Stück verpackt.

Für die Erhaltungsdosen von >200-400 mg werden keine Dosierungen angeboten. Zur Erreichung der Dosen über 200 mg wird entsprechend jeweils die Kombination aus zwei Packungen benötigt.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

EMA: ONTOZRY, EPAR, published 13.04.2021

"The benefit of cenobamate in an adjunctive treatment of focal onset seizure in adult who have not been adequately controlled despite treatment with at least 2 anti-epileptic medicinal products has been appropriately demonstrated. The effects on seizures frequency are clinically relevant and the overall benefit outweighs the unfavourable effects.

The overall B/R of ONTOZRY is positive.

Based on the CHMP review of data on quality, safety and efficacy, the CHMP considers by consensus that the benefit-risk balance of ONTOZRY is favourable in the following indication: ONTOZRY is indicated for the adjunctive treatment of focal-onset seizures with or without secondary generalisation in adult patients with epilepsy who have not been adequately controlled despite a history of treatment with at least 2 anti-epileptic products."

FDA: 19 November 2019

Zugelassene Indikation: "Xcopri is indicated for the treatment of partial-onset seizures in adult patients."

"The approval of Xcopri will provide clinicians with an effective medication for our patients who are continuing to have focal (partial-onset) seizures," said Michael Sperling, MD, Professor of Neurology and Director of the Jefferson Comprehensive Epilepsy Center at the Vickie and Jack Farber Institute for Neuroscience – Jefferson Health in Philadelphia, and an investigator in the Xcopri clinical development program. "It is very encouraging to see that patients receiving Xcopri saw significant reductions in frequency of seizures, with some even achieving zero seizures."

The approval is based on results from two global, randomized, double-blind, placebo-controlled studies and a large, global, multi-center, open-label safety study that enrolled adults with uncontrolled partial-onset seizures, taking one to three concomitant anti-epileptic drug (AEDs). In the randomized studies (Study 013 and Study 017), Xcopri demonstrated significant reductions in seizure frequency compared to placebo at all doses studied.

"Approximately 3 million adults live with epilepsy in the U.S. and according to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), nearly 60% reported having seizures, even if they took an AED," said Beth Lewin Dean, Chief Executive Officer of Citizens United for Research in Epilepsy (CURE). "There is an urgent need to advance research and introduce new treatment options. The FDA approval of Xcopri for the treatment of partial-onset seizures is a welcome option for the epilepsy community."

The approval also marks the first time a Korean company has independently brought a compound from discovery to U.S. FDA approval.

"Today's approval is a major step toward our goal of becoming a fully-integrated global pharmaceutical company that can discover, develop and deliver new treatment options in epilepsy and CNS," said Jeong Woo Cho, PhD, President and CEO of SK Biopharmaceuticals and SK life science. "We are grateful to the thousands of participants in our trials, clinical investigators, partners in the epilepsy community and our employees for their important contributions in bringing forward this treatment option for adults with partial-onset seizures."

In Study 013, which included a 6-week titration phase followed by a 6-week maintenance phase, a statistically significant 56% reduction in median seizure frequency was seen with Xcopri 200 mg/day (n=113) versus a 22% reduction with placebo (n=108). In Study 017, which included a 6-week titration phase followed by a 12-week maintenance phase, patients randomized to Xcopri 100 mg/day (n=108), 200 mg/day (n=109) or 400 mg/day (n=111) had statistically significant 36%, 55% and 55% reductions in median seizure frequency, respectively, versus a 24% reduction with placebo (n=106). During the maintenance phase of Study 013, a post-hoc analysis showed that 28% of patients receiving Xcopri had zero seizures, compared with 9% of placebo patients. During the maintenance phase of Study 017, 4% of patients in the Xcopri 100 mg/day group, 11% of patients in the Xcopri 200 mg/day group, 21% of patients in the Xcopri 400 mg/day group and 1% of patients in the placebo group reported zero seizures.

Serious reactions associated with Xcopri include drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), QT shortening, suicidal behavior and ideation, and neurological adverse reactions. The most common ($\geq 10\%$ and greater than with placebo) treatment-emergent adverse events associated with Xcopri include somnolence (sleepiness), dizziness, fatigue, diplopia (double vision) and headache.

Xcopri is expected to be available in the U.S. in the second quarter of 2020, following scheduling review by the DEA, which typically occurs within 90 days of FDA approval. SK life science is committed to supporting patients taking Xcopri and will introduce a new access program to help patients get started and stay on track with their medicine."

Beurteilung ausländischer Institute

IQWiG et G-BA

« 2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels ONTOZRY mit dem Wirkstoff Cenobamat. Cenobamat ist zugelassen zur adjunktiven Behandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Epilepsie, die trotz einer vorangegangenen Behandlung mit mindestens 2 antiepileptischen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind.

Mangels direkt vergleichender Studien legt der pharmazeutische Unternehmer zur Nutzenbewertung einen adjustierten indirekten Vergleich mit Placebo + Basistherapie als Brückenkompator vor. Für

Cenobamat zieht er die Studie C017 heran. Auf Seiten der Vergleichstherapie schließt der pharmazeutische Unternehmer zehn randomisierte kontrollierte Studien (RTC) ein, in denen einzelne Arzneimittel mit Placebo verglichen werden, jeweils als Zusatztherapie zu einer bestehenden Basistherapie. Der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich ist jedoch nicht geeignet Aussagen über den Zusatznutzen von Cenobamat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten, da in der Studie C017 zu Cenobamat die Titration deutlich von den Empfehlungen der Zulassung abweicht und damit keine geeignete Studie auf Seiten der Intervention für den indirekten Vergleich vorliegt. Darüber hinaus kann anhand der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden, ob die Studie C017 ausreichende Ähnlichkeit mit den Vergleichsstudien insbesondere in Bezug auf die Anfallsfrequenz bei Studienbeginn und den potentiell starken Effektmodifikator „Anzahl an Vortherapien“ aufweisen. Weiterhin bilden sowohl die Studie C017 als auch einige Vergleichsstudien die Indikation nicht angemessen ab, da auch Patientinnen und Patienten mit weniger als zwei Vortherapien eingeschlossen wurden. Es liegen somit keine für die Nutzenbewertung von Cenobamat relevanten Daten vor, so dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.»

[Tragende Gründe g-ba, 19. November 2021]

NICE „Cenobamate for treating focal onset seizures in epilepsy”, 15 Dezember 2021

“1 Recommendations

1.1 *Cenobamate is recommended as an option for treating focal onset seizures with or without secondary generalised seizures in adults with drug-resistant epilepsy that has not been adequately controlled with at least 2 antiseizure medicines. It is recommended only if:*

- *it is used as an add-on treatment, after at least 1 other add-on treatment has not controlled seizures, and*
- *treatment is started in a tertiary epilepsy service.”*

NICE guideline NG217 - Epilepsies in children, young people and adults [F] Add-on therapy for generalised tonic-clonic and focal onset seizures, April 2022

“For focal seizures this analysis estimated that lorclezole and carbamazepine were the two ASMs which had the highest point estimate of relative effectiveness compared to placebo for 50% reduction in seizure frequency although both these estimates had wide 95% credible intervals. Cenobamate had the third highest point estimate of relative effectiveness compared to placebo and had relatively narrow credible intervals. The estimated effectiveness for cenobamate was also greater than that for lamotrigine, levetiracetam and gabapentin all drugs recommended in the previous NICE guideline for add-on treatment for focal seizures.

The committee also did not consider the evidence for cenobamate but instead referred to NICE’s technology appraisal on cenobamate for treating focal onset seizures in epilepsy.”

SMC, published 7 February 2022

ADVICE: following a full submission

cenobamate (Ontozry®) is accepted for restricted use within NHSScotland.

Indication under review: for the adjunctive treatment of focal-onset seizures with or without secondary generalisation in adult patients with epilepsy who have not been adequately controlled despite treatment with at least 2 anti-epileptic medicinal products.

SMC restriction: in patients with drug-resistant epilepsy as a second-line adjunctive anti-seizure medicine, after the failure of the first adjunctive anti-seizure medicine

In patients with uncontrolled focal seizures, despite treatment with anti-epileptic medicines, cenobamate was superior to placebo in terms of the proportion of patients experiencing a ≥50% reduction in focal seizure frequency.

NCPE

“A full HTA is recommended to assess the clinical effectiveness and cost effectiveness of cenobamate compared with the current standard of care.

Full HTA submission received from Applicant: 13.12.2021 “

Current Status: Full HTA submission received from Applicant

HAS (Synthèse d'avis du 8 septembre 2021 : Première évaluation)

« Avis favorable au remboursement dans le traitement, en association, des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte présentant une épilepsie non contrôlée par au moins deux traitements antérieurs. »

Progrès :

« Pas de progrès dans la prise en charge »

SMR:

« Important dans l'indication de l'AMM »

ASMR:

« Compte tenu :

- de la démonstration de supériorité du cénobamate dans une étude randomisée en double aveugle, en association avec d'autres antiépileptiques, sur la variation de la fréquence des crises focales par rapport au placebo sur 18 semaines de traitement,
- de l'absence de comparaison directe à des comparateurs cliniquement pertinents actifs,
- du besoin médical partiellement couvert par les alternatives disponibles,

La Commission considère que ONTOZRY (cénobamate) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte présentant une épilepsie non contrôlée par au moins deux traitements antérieurs. »

Place dans la stratégie thérapeutique :

« [...] A ce jour, dans le traitement des crises d'épilepsie partielle, les méta-analyses et les AMM ne permettent pas de prioriser une molécule en particulier dans le traitement des crises focales de l'adulte.

Place d'ONTOZRY (cénobamate) dans la stratégie thérapeutique : ONTOZRY (cénobamate) est une option thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte présentant une épilepsie non contrôlée par au moins deux traitements antérieurs (pharmaco-résistante). Le bénéfice potentiel d'un traitement par cénobamate dans les crises partielles, avec ou sans généralisation secondaire, devra prendre en compte l'efficacité et la tolérance du produit ainsi que des effets observés chez des patients avec un diagnostic spécifique. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés. L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP. »

TLV, 2021

Indikation: ONTOZRY (Cenobamat) ist bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Epilepsie bestimmt zur ergänzenden Behandlung von fokalen (in einem begrenzten Gehirnnareal beginnenden) epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, die trotz vorheriger Behandlung mit mindestens zwei Antiepileptika nicht angemessen unter Kontrolle gebracht werden konnten.

Indirekte Vergleiche beinhalten immer ein gewisses Mass an Unsicherheit bezüglich der generierten Ergebnisse, und die Ergebnisse eines indirekten Vergleichs können niemals das gleiche Evidenzniveau erreichen wie eine direkte Vergleichsstudie. Die TLV geht jedoch davon aus, dass die Studien zum indirekten Vergleich hinsichtlich des Studiendesigns und der Patientenpopulation ausreichend gut aufeinander abgestimmt sind. Der Abgleich reduziert die Unsicherheit und die TLV ist der Ansicht, dass der indirekte Vergleich ausreichende Evidenz liefert, um Schlussfolgerungen zu Unterschieden in der Behandlungswirkung von Cenobamat und Lacosamid zu ziehen.

Die TLV erachtet die Annahme als vertretbar, dass Zonisamid und Lacosamid bezüglich Wirksamkeit miteinander verglichen werden können und dass Cenobamat eine bessere Wirksamkeit als Zonisamid

aufweist. Die Hypothese einer Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Zonisamid und Lacosamid als unterstützende Therapie bei fokalen Anfällen wird sowohl durch den SBU-Bericht «Diagnostik und Behandlung av epilepsi» als auch durch die TLV-Behandlungsempfehlungen gestützt, wonach es keine stichhaltigen Beweise für Unterschiede in der Wirksamkeit verschiedener Arzneimittelkombinationen gibt.

Medizinischer Bedarf

Cenobamat ist eine zusätzliche Option zur Behandlung von Epilepsie bei Therapieversagen. Gemäss den oben genannten Quellen scheint Cenobamat keine negative Nutzen-Risiko-Bilanz aufzuweisen, bietet jedoch keinen Mehrwert.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Aufgrund des Fehlens von Cenobamat in den konsultierten Leitlinien lässt sich die Bedeutung des Präparats für die Therapie nicht eindeutig festlegen.

Die Packungsgrössen sind für eine Langzeitbehandlung und bei einer Dosierung von 400 mg/Tag nicht geeignet.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) für ONTOZRY:

Präparat (Wirkstoff)	Packungsgrösse / Dosis [mg]	FAP	Erhaltungsdosis/Tag [mg]	Menge [Anz/d]	TTK [Fr.]	
ONTOZRY (Cénobamate)	14 Stk / 200 mg		200	1		
BRIVIACT (Brivaracetam)	56 Stk / 100 mg	134.27	125	2	4.7954	
	56 Stk / 25 mg					
FYCOMPA (Perampanel)	28 Stk / 6 mg	135.87	6	1	4.8525	
					TQV-Niveau	4.8239
					TQV-Preis	67.54

- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 11. Juli 2022, Preisen aus 8 Referenzländern (A, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.05/Euro, Fr. 1.24/GBP, Fr. 0.1412/DKK und Fr. 0.1019/SEK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV (FAP)
Starterpackung. 14 Tabletten 12,5 mg und 14 Filmtabletten 25 mg	Fr. 154.98
Filmtabl 50 mg, 14 Stk	Fr. 73.64
Filmtabl 100 mg, 14 Stk	Fr. 78.28
Filmtabl 150 mg, 14 Stk	Fr. 83.17
Filmtabl 200 mg, 14 Stk	Fr. 84.65
Filmtabl 50 mg, 28 Stk	Fr. 107.94
Filmtabl 100 mg, 28 Stk	Fr. 138.33
Filmtabl 150 mg, 28 Stk	Fr. 168.37
Filmtabl 200 mg, 28 Stk	Fr. 168.71

- mit einem Flat-Pricing analog zu anderen Arzneimitteln in dieser Indikation,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Starterpackung. 14 Tabletten 12,5 mg und 14 Filmtabletten 25 mg	Fr. 101.26	Fr. 132.65
Filmtabl 50 mg, 14 Stk	Fr. 50.63	Fr. 74.50
Filmtabl 100 mg, 14 Stk	Fr. 50.63	Fr. 74.50
Filmtabl 150 mg, 14 Stk	Fr. 50.63	Fr. 74.50
Filmtabl 200 mg, 14 Stk	Fr. 50.63	Fr. 74.50

Filmtabl 50 mg, 28 Stk	Fr. 101.26	Fr. 132.65
Filmtabl 100 mg, 28 Stk	Fr. 101.26	Fr. 132.65
Filmtabl 150 mg, 28 Stk	Fr. 101.26	Fr. 132.65
Filmtabl 200 mg, 28 Stk	Fr. 101.26	Fr. 132.65

- mit einer Limitierung:
Befristete Limitierung bis zum 30. September 2024
„ONTOZRY wird vergütet als 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.“
- mit folgenden Auflagen:
Die Aufnahme erfolgt befristet auf 2 Jahre. Dem BAG ist rechtzeitig vor Ablauf der Befristung ein vollständiges Neuaufnahmegesuch für die weitere Listung von ONTOZRY rechtzeitig einzureichen. Im Rahmen dieses Neuaufnahmegesuches werden sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft.

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 30. September 2024.