



(21363) ONTOZRY, Angelini Pharma

Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Oktober 2024

1 Zulassung Swissmedic

ONTOZRY wurde von Swissmedic per 19. Mai 2022 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 wirksam:

Wirkmechanismus (s. FI)

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.

Krankheitsbild «nicht ausreichend kontrollierte» Epilepsie

In der Zulassungsstudie¹ werden die drei Begriffe «drug resistant», «treatment resistant», und phar-maco-resistant» verwendet:

*Introduction: Achieving seizure freedom is a primary goal in the treatment of epilepsy. Because only half (50%) of treated patients with epilepsy become seizure-free with their first antiepileptic drug treatment, many patients will require additional treatment to reach this goal. More than a third of patients with epilepsy, however, have uncontrolled seizures despite treatment with an antiepileptic drug, and few patients with **drug-resistant** epilepsy achieve seizure freedom with additional antiepileptic drugs, including newer drugs. Uncontrolled epilepsy is often disabling, with patients having increased comorbidity, psychological and social dysfunction, and an increased risk of premature death. Persisting generalised tonic-clonic seizures have been shown to be a risk factor for sudden unexpected death in epilepsy. Thus, there is an urgent need for new, more effective antiepileptic drugs to reduce seizures in patients with uncontrolled epilepsy and help more patients attain seizure freedom.[...]*

*[...] Background: More than a third of patients with epilepsy are **treatment resistant**, and thus new, more effective therapies to achieve seizure freedom are needed.*

¹ Krauss et al., 2020

[...] Evidence before this study: [...] Efficacy results from pivotal placebo-controlled clinical studies of newer antiepileptic drugs for **pharmaco-resistant focal epilepsy** have shown significant, albeit incremental, improvement as add-on therapy. However, rates of seizure freedom, a clinically meaningful efficacy measure, have typically been low.

Definition s. Uptodate: Evaluation and management of drug-resistant epilepsy/ Mar 2024

Introduction: Patients with epilepsy whose seizures do not successfully respond to antiseizure medication therapy are considered to have drug-resistant epilepsy (DRE). This condition is also referred to as intractable, medically refractory, or pharmacoresistant epilepsy. As many as 20 to 40 percent of patients with epilepsy (roughly 400,000 people living in the United States) are likely to have refractory epilepsy. [...].

Definition: A task force of the International League Against Epilepsy (ILAE) recommended replacing the term "intractable" with "drug-resistant" epilepsy (DRE) and proposed that "drug-resistant" be defined as the failure of adequate trials of two tolerated, appropriately chosen and administered antiseizure medications (whether as monotherapy or in combination) to achieve seizure freedom [...].

Standard of Care

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.

Folgende Epilepsie-Präparate sind in der Schweiz als **Zusatztherapie** zugelassen, bei Epilepsie mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen:

- **BRIVIACT (Brivaracetam)** wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren mit Epilepsie.
=> BRIVIACT kann als **1st line** add on Therapie angewendet werden, oder auch später.
- **FYCOMPA (Perampanel)** ist angezeigt als:
Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 4 Jahren. Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Epilepsiepatienten ab 7 Jahren.
=> FYCOMPA kann als **1st line** add on Therapie angewendet werden, oder auch später.

Folgende Antiepileptika sind sowohl als **Monotherapie bei neu diagnostizierter Epilepsie** als auch als **Zusatztherapie** zugelassen:

- ZEBINIX (Eslicarbazepinacetat)
- VIMPAT (Lacosamid)
- ZONEGRAN (Zonisamid)
- SABRIL (Vigabatrin)

Studienübersicht

Aus dem pEB von Swissmedic: *The dataset included eight Phase 1 studies, two Phase 2 studies (YKP3089C013 and YKP3089C017) and the Phase 3 study YKP3089C021.*

Bisherige Studien

In der Aufnahmeverfügung vom 19. Sept. 2022 zu ONTOZRY werden 3 Studien erwähnt:

- **Pivotal Zulassungsstudie (C017) – NCT01866111**
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.
(Nur die Studie C017 (Krauss et al.) wird in der Schweizer Fachinformation erwähnt und entsprechend die offene Verlängerungsstudie OLE.)
- **Phase-III-Sicherheitsstudie (C021) – NCT 02535091- YKP3089C021**
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.

(Die Sicherheitsstudie C021/ YKP3089C021 (Sperling et al.) ist eine Phase-III-Studie zur Sicherheit (nicht Wirksamkeit).)

- **Supportive Phase-II-Studie C013- NCT01397968: Chung et al.:** Randomized phase 2 study of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures. Neurology. 2020;94(22).

Neu eingereichte Publikationen

Die Zulassungsinhaberin reicht zu Wirksamkeit/ Sicherheit u.a. die folgenden 3 Publikationen ein:

- Wirksamkeit: **Klein et al., 2022:** Zur pivotalen **C017 Phase II-Studie** eine offene Verlängerungsstudie.
- Wirksamkeit/ Sicherheit: **Sander et al., 2022:** Gepoolte Analyse aller 3 Studien, die bei der SL-Aufnahme vorlagen (C017: Krauss et al.; C021: Sperling et al.; C013: Chung et al.).
- Sicherheit: **French et al., 2021:** Offene Verlängerung bis 7.8 Jahre der **C013**-Sicherheitsstudie.

Bisherige Studie 1 (C017) – NCT01866111

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.

Design: Die Wirksamkeit von Cenobamat als Begleittherapie bei fokal einsetzenden Anfällen wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, **placebokontrollierten** Doppelblindstudie an **437 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.

Ein- und Ausschlusskriterien: Die Patienten wurden mit ein bis drei begleitenden Antiepileptika behandelt, die im Verlauf der doppelblinden Studienbehandlung stabil blieben.

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

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

Intervention: Die Patienten erhielten Cenobamat oder Placebo plus Standardtherapie.

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 Standardbehandlung. 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.

Primärer Endpunkt: Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten, bei denen die Anfallshäufigkeit gegenüber der Baseline um 50 % oder mehr reduziert wurde.

Resultate:

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

Studie	Standardversorgung und Placebo	Standardversorgung und Cenobamat		
		100 mg/Tag	200 mg/Tag	400 mg/Tag
Studie C017				
	n = 102	n = 102	n = 98	n = 95
50 % Ansprechrates 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

Neu: offene Verlängerungsstudie OLE zur pivotalen Zulassungsstudie C017 (Phase II)

P. Klein et al.: Long-term Efficacy and Safety From an Open-Label Extension of Adjunctive Cenobamate in Patients With Uncontrolled Focal Seizures. *Neurology* 2022;99:e989-e998.

Langzeitdaten (s. FI)

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 übereinstimmen.

Neu: Gepoolte Analyse (J. Sander et al., 2021) aller 3 Studien, die bei der SL-Aufnahme vorlagen:

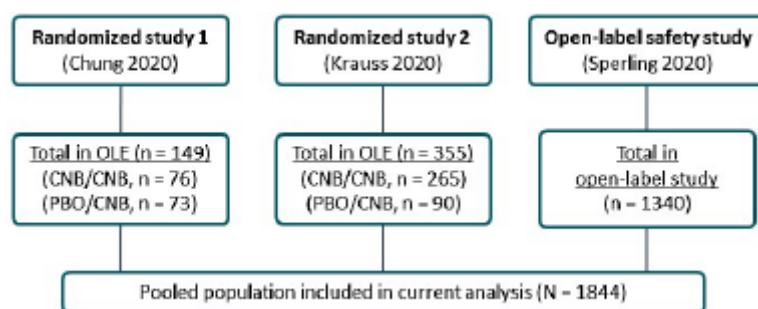
Studie C017 (Krauss et al.) ist die pivotala Zulassungsstudie (Phase-II oder Phase II/III?);

Studie C021 (Sperling et al.) ist eine Sicherheitsstudie;

Studie C013 (Chung et al.) ist eine supportive Phase-II-Studie).

J. Sanders et al.: Long-term individual retention with cenobamate in adults with focal seizures:

Pooled data from the clinical development program. *Epilepsia*. 2022;63:139–149. (Accepted: 10. November 2021).



Results: Data from 1844 participants were pooled: 149 from a single-dose randomized trial, 355 from a multi-dose randomized trial, and 1340 from an open-label safety and pharmacokinetic study.

Most participants from randomized trials continued in open-label extensions, and pooled data represent >95% of participants exposed to cenobamate.

Baseline characteristics and disease and treatment histories were similar across studies.

Median duration of cenobamate exposure was 34 months, with a median modal dose of 200 mg/day.

Kaplan-Meier estimates of cumulative cenobamate retention rates were 80% at 1 year and 72% at 2 years. Once participants reached the maintenance phase, retention rates were consistently high in participants receiving ≥ 100 mg/day cenobamate, and concomitant anti-seizure medications did not affect long-term retention.

By 2 years, 535 (29%) had actually discontinued cenobamate; the most common reasons for discontinuation were adverse events (37.6%), withdrawal of consent (21.1%), and other (16.8%).

Das BAG stellt fest, dass bei 14.1% resp. 211 Patienten ≥ 1 severe treatment-emergent adverse events (TEAEs) auftraten:

TABLE 2 Summary of treatment-emergent adverse events (TEAEs; pooled population)

n (%)	Cenobamate (N = 1844)
Participants with ≥ 1 TEAEs (by severity)	1609 (87.3)
Mild	610 (33.1)
Moderate	788 (42.7)
Severe	211 (11.4)

Die häufigsten schweren UAW's waren Anfälle: *In individuals who experienced serious TEAEs, seizures were the most common and occurred in 1.7% of the pooled population.*

Sicherheit / Verträglichkeit

Sicherheitsprofil (s. Schweizer FI)

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

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen (s. Schweizer FI)

- Suizidgedanken [...]
- QT-Zeit-Verkürzung [...]
- Syndrom der Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms - **DRESS**)

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 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.

Neu: Verlängerung der Studie C013 (Sicherheit)

J. French et al.: Long-term safety of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures: Open-label extension of a randomized clinical study. *Epilepsia*. 2021;62:2142–2150.

Kommentar BAG: Die bisherige Studie C013 (Chung et al.) war eine supportive Studie.

Neu eingereicht wird eine offene Verlängerung (bis 7.8 Jahre) der **C013-Sicherheitsstudie (French et al., 2021)**.

Results: One hundred forty-nine patients entered the OLE (median duration of cenobamate treatment = 6.25 years). As of the data cutoff, 57% of patients (85/149) remained in the OLE (median treatment duration = 6.8 years, range = 6.4–7.8 years).

The median modal daily cenobamate dose was 200 mg (range = 50–400mg). The probability of treatment continuation at 1–6 years of cenobamate treatment was 73%, 67%, 63%, 61%, 60%, and 59%, respectively. Among patients who continued at 1 year (n = 107), the probability of continuing at years 2–5 was 92%, 87%, 83%, and 82%.

The most common discontinuation reasons were patient withdrawal (19.5%, 29/149), adverse event (10.1%, 15/149), and lack of efficacy (5.4%, 8/149).

TEAEs leading to discontinuation in 1% or more of patients were fatigue (1.3%, 2/149), ataxia (1.3%, 2/149), and memory impairment or amnesia (1.3%, 2/149). Dizziness (32.9%, 49/149), headache (26.8%, 40/149), and somnolence (21.5%, 32/149) were the most frequently reported TEAEs and were primarily mild or moderate in severity.

Significance: Long-term retention in the C013 OLE study demonstrated sustained safety and tolerability of adjunctive cenobamate treatment up to 7.8 years in adults with treatment-resistant focal seizures taking one to three ASMs.

Das BAG stellt fest, dass bei 14.1% resp. 21 Patienten "severe" treatment-emergent adverse events (TEAEs) auftraten.

Aus der Publikation geht aber nicht hervor, welche konkreten TEAE's dies waren.

Bei dieser Verlängerungsstudie finden sich keine Informationen zu DRESS, was nicht überrascht, denn DRESS scheint bei Therapiebeginn aufzutreten (zu rasches Hochtitrieren mit zu hohen Dosen, s. oben).

Medizinische Leitlinien

Bei der SL-Aufnahme von ONTOZRY per 01.11.2022 lagen noch keine Guidelines vor, in welchen ONTOZRY erwähnt wurde.

Die Zulassungsinhaberin reichte neu folgende 3 Guidelines ein:

- Deutsche S2k-Leitlinie (Holtkamp 2023)
- NICE Guidance/ng217 (27. April 2022)
- AAN Guideline 2018 (Kanner et al., nachgereicht am 26.04.24)

ONTOZRY (Cenobamate) wird in der **NICE Guidance 2022** empfohlen:

NICE, 2022: Epilepsies in children, young people and adults

*5.2.5 If **first-line** add-on treatments tried are unsuccessful in people with focal seizures, consider 1 of the following **second-line** add-on treatment options:*

- brivaracetam
- **cenobamate** (in line with NICE's technology appraisal guidance on cenobamate for treating focal onset seizures in epilepsy)
- eslicarbazepine acetate
- perampanel
- pregabalin
- sodium valproate, except in women and girls able to have children.

If the first choice is unsuccessful, consider the other second-line add-on options. [...]

*[...] From the evidence, it was difficult to determine the most effective add-on treatment for people with focal epilepsy that has failed to respond to monotherapy. The evidence showed that a number of anti-seizure medications are effective compared with placebo for more than 50% reduction in seizure frequency rate: brivaracetam, carbamazepine, eslicarbazepine acetate, lacosamide, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, perampanel, pregabalin, topiramate and zonisamide. Medications with the strongest evidence for this outcome were recommended as first-line options. The committee agreed the use of **cenobamate** as an add-on treatment, after at least 1 other add-on antiseizure medication has been unsuccessful, in line with NICE's technology appraisal guidance on cenobamate for treating focal onset seizures in epilepsy. [...]*

In der **Deutschen S2k-Leitlinie (Holtkamp 2023:** Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter) wird zwar Cenobamat erwähnt, aber nicht speziell empfohlen oder bewertet:

[...] Bei Patient:innen mit pharmakoresistenten Epilepsien zeigte sich kein Unterschied in der Verträglichkeit zwischen einer Monotherapie, einer Duotherapie, einer Dreifachtherapie oder einer Therapie mit vier oder mehr Anfallssuppressiva (Canevini et al. 2010). Der Einsatz von Substanzen mit geringem Interaktionspotenzial kann zu weniger Unverträglichkeiten führen. [...]

In der **AAN Guideline** von **Kanner et al., 2018** wird Cenobamat nicht erwähnt (Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy.

Weitere Informationen von **Uptodate**: (abgerufen am 06.05.24)

Antiseizure medications: Mechanism of action, pharmacology, and adverse effects

Cenobamate — [Cenobamate](#), a tetrazole alkyl carbamate derivative, is an inhibitor of voltage-dependent sodium channels and may enhance gamma-aminobutyric acid (GABA) inhibition through modulation of the GABA(A) receptor.

- **Indications and efficacy** – [Cenobamate](#) was approved in late 2019 by the US Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of focal (partial-onset) seizures in adults [29]. [Cenobamate should be reserved for adults with treatment-resistant focal seizures.](#)

The efficacy of [cenobamate](#) was established in two randomized controlled trials that enrolled over 650 adults with focal seizures [29-31]. In one of these trials, 437 adults who were refractory to treatment with at least one antiseizure medication were assigned in a 1:1:1:1 ratio to once daily treatment with either cenobamate 100 mg, 200 mg, 400 mg, or placebo [30]. After a 6-week titration phase and 12-week maintenance phase, the median percentage reductions in seizure frequency for the cenobamate 100 mg/day, 200 mg/day, and 400 mg/day dose groups were 35.5, 55, and 55 percent respectively, compared with 24 percent for the placebo group. Responder rates (ie, the percentage of patients achieving a ≥50 percent reduction in seizures) for the cenobamate 100 mg/day, 200 mg/day, and 400 mg/day dose groups were 40, 56, and 64 percent, respectively, compared with 25 percent for the placebo group.

- **Metabolism and interactions** – [Cenobamate](#) is primarily metabolized by glucuronidation via UGT2B7 and to a lesser extent by UGT2B4, and by oxidation via CYP2E1, CYP2A6, CYP2B6, and to a lesser extent by CYP2C19 and CYP3A4/5. Cenobamate may increase the serum concentrations of [clobazam](#), [phenobarbital](#), [phenytoin](#), and CYP2C19 substrates, and may decrease the serum concentrations of [carbamazepine](#), [lamotrigine](#), and CYP2B6 and CYP3A substrates. Comprehensive information on drug-drug interactions can be determined using the [drug interactions program](#).
- **Dosing** – The recommended initial dose of oral [cenobamate](#) is 12.5 mg once daily for the first two weeks, followed by a slow upward titration: 25 mg once daily for weeks 3 and 4, 50 mg once daily for weeks 5 and 6, 100 mg once daily for weeks 7 and 8, 150 mg once daily for weeks 9 and 10, and 200 mg once daily (the recommended maintenance dose) for week 11 and thereafter [32]. The dose may be further increased by 50 mg once daily every two weeks if necessary based upon response and tolerability, to a maximum dose of 400 mg once daily. When cenobamate is discontinued, the dose should be titrated down gradually over at least two weeks.

[Cenobamate](#) is not recommended for patients with severe hepatic impairment or end-stage renal disease; the maximum dose should not exceed 200 mg/day for patients with mild to moderate hepatic impairment [32]. Lower doses may be needed for patients with mild to moderate renal disease.

- **Adverse effects** – The most frequent adverse events in clinical trials of [cenobamate](#) were dose-dependent somnolence, dizziness, headache, fatigue, and diplopia [30,32]. Patients should be monitored for drowsiness, fatigue, and suicidal ideation and behavior. The label recommends advising patients not to drive or operate machinery until they have gained sufficient experience with cenobamate [32]. Other potential adverse effects include QT shortening and rare occurrences of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS, also known as multi-organ hypersensitivity).

Familial short QT syndrome and hypersensitivity to [cenobamate](#) are contraindications to its use.

There are few data regarding the risk of [cenobamate](#) use in pregnancy or lactation, but animal data suggests possibility of fetal harm [32].

29. FDA approves new treatment for adults with partial-onset seizures. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-adults-partial-onset-seizures> (Accessed on January 10, 2020).

30. Krauss GL, Klein P, Brandt C, et al. Safety and efficacy of adjunctive cenobamate (YKP3089) in patients with uncontrolled focal seizures: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, dose-response trial. *Lancet Neurol* 2020; 19:38.

31. Chung SS, French JA, Kowalski J, et al. Randomized phase 2 study of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures. *Neurology* 2020; 94:e2311

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Zu ONTOZRY liegen nur placebokontrollierte Studien vor (Krauss et al. und Chung et al.).

Auch bei den bisherigen Vergleichspräparaten BRIVIACT und FYCOMPA liegen gemäss der FI nur placebokontrollierte Studien vor:

Neu eingereicht wird ein indirekter Vergleich mit Therapiealternativen: die **Netzwerk-Metaanalyse** von **Lattanzi et al., 2022**.

Abkürzungen:

NMA: network meta-analysis

CNB: Cenobamat

BRV: Brivaracetam

LCM: Lacosamid

ASMs: antiseizure medications

Background: Brivaracetam (BRV), cenobamate (CNB), eslicarbazepine acetate (ESL), lacosamide (LCM) and perampanel (PER) are antiseizure medications (ASMs) approved for adjunctive treatment of focal-onset seizures. So far, no randomised controlled trial directly compared the efficacy and safety of these drugs.

Objective: We estimated the comparative efficacy and safety of these ASMs for the treatment of focal-onset seizures in adults with epilepsy using a network meta-analysis (NMA).

Conclusions: Cenobamate ranked best for efficacy, and BRV and LCM were best tolerated over the other comparators. Although NMAs cannot replace direct comparisons, they may support physicians in clinical decision making.

Strengths and Limitations

[...] Importantly, data about efficacy and safety of CNB are obtained from one single trial and some of the results are associated with wide confidence intervals. In this regard, imprecision and uncertainty associated with low event rates can lead to extreme results and, in turn, influence the rankings of treatments. As ranks are sensitive to imprecision, dose-dependent relationships need to be interpreted with caution and no definitive conclusions can be drawn for trends that do not formally reach statistical significance. Finally, the protocol of this NMA was not registered previously, and the lack of information about economic issues does not allow to address cost-effectiveness analyses and provide further guidance for clinical decisions.

Conclusion

The comparative analyses of trials ' data have shown that CNB ranked best for efficacy outcomes standing out against the comparators, and BRV and LCM had the highest probabilities of being the best-tolerated options among the ASMs considered in this NMA. Ideally, head-to-head trials may allow definite conclusions on the comparative efficacy and tolerability of ASMs. It is unlikely that such RCTs will be performed. Although NMAs cannot replace studies directly comparing two or more drugs, they may offer reliable evidence of the relative efficacy and safety, provide useful information about the hierarchy of competing interventions, and may inform and guide physicians in clinical decision making [5, 59, 60].

Das BAG stellt fest, dass bei ONTOZRY nur eine einzige Studie (C017) berücksichtigt wurde.

Die supportive Studie C013 und die Phase-III-Sicherheitsstudie (C021) wurden in dieser Meta-Analyse nicht berücksichtigt. Aus Sicht des BAG ist daher die Aussagekraft der Meta-Analyse von S. Lattanzi et al. in Frage gestellt.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von ONTOZRY als Zusatztherapie 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 Patienten wurden mit ein bis drei begleitenden Antiepileptika behandelt, die im Verlauf der doppelblinden Studienbehandlung stabil blieben.

Ein Mehrnutzen vs. andere Epilepsiepräparate kann nicht beurteilt werden, da keine direkte Vergleichsstudie vorliegt (s. auch G-BA).

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit definitiv als erfüllt.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Übliche Dosierung

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.

In der Zulassungsstudie (Krauss et al.) reichte die tägliche Dosis von Cenobamat von **100 bis 400 mg/Tag**.

Dosisstärken /Packungsgrössen

Es gibt zu ONTOZRY 4 Dosisstärken (50/100/150/200 mg) und 2 Packungsgrössen (14/ 28 Filmtabl.).

Dosisstärken 300mg und 400mg fehlen

Das BAG stellt fest, dass die Dosisstärken 300 mg und 400 mg fehlen.

Im Ausland sind diese Dosisstärken 300 mg und 400 mg ebenfalls nicht auf dem Markt.

Bei der Berechnung des flat pricings (s. unten), wurde berücksichtigt, dass die Dosisstärken 250mg, 300mg, 350mg und 400mg fehlen (=> Preisreduktion von **-22.12%**).

Grosspackungen

Es fehlen Packungen, die für mehr als 1 Monat Therapie reichen.

Im Ausland (z.B. Deutschland) sind von ONTOZRY Dreimonatspackungen mit 84 Stk erhältlich.

Die Zulassungsinhaberin wurde aufgefordert, in der Schweiz die Packungen mit 84 Stk ebenfalls anzubieten und hierfür ein Gesuch um Aufnahme von neuen Packungsgrössen (APD) einzureichen).

Die Zulassungsinhaberin bestätigte, dass Sie in einem Jahr, bei den 4 erhältlichen Dosisstärken (50mg/ 100mg/ 150mg/ 200mg) je eine Dreimonatspackung (84 Stk) zur SL-Aufnahme anmelden wird (s. Auflage); dies aber ohne Preiseinschläge (ohne Preisrelationen).

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Swissmedic (s. pEB) 19.05.2022

2.8.2 In unserer abschliessenden Begutachtung eingereichter Dokumente und Stellungnahmen gibt es aus klinischer Sicht keine bedeutenden Bedenken zum eingereichten Gesuch.

Die Indikation soll wie folgt lauten: 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. [...]

EMA: EPAR 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 21. November 2019 (FDA news release)

The U.S. Food and Drug Administration today approved XCOPRI (cenobamate tablets) to treat partial-onset seizures in adults.

“XCOPRI is a new option to treat adults with partial-onset seizures, which is an often difficult-to-control condition that can have a significant impact on patient quality of life,” said Billy Dunn, M.D., director of the Office of Neuroscience in the FDA’s Center for Drug Evaluation and Research. “Patients can have different responses to the various seizure medicines that are available. This approval provides an additional needed treatment option for people with this condition.”

A seizure is a usually short episode of abnormal electrical activity in the brain. Seizures can cause uncontrolled movements, abnormal thinking or behavior, and abnormal sensations. Movements can be violent, and changes in consciousness can occur. Seizures occur when clusters of nerve cells (neurons) in the brain undergo uncontrolled activation. A partial-onset seizure begins in a limited area of the brain.

The safety and efficacy of XCOPRI to treat partial-onset seizures was established in two randomized, double-blind, placebo-controlled studies that enrolled 655 adults. In these studies, patients had partial-onset seizures with or without secondary generalization for an average of approximately 24 years and median seizure frequency of 8.5 seizures per 28 days during an 8-week baseline period. During the trials, doses of 100, 200, and 400 milligrams (mg) daily of XCOPRI reduced the percent of seizures per 28 days compared with the placebo group. The recommended maintenance dose of XCOPRI, following a titration (medication adjustment) period, is 200 mg daily; however, some patients may need an additional titration to 400 mg daily, the maximum recommended dose, based on their clinical response and tolerability.

Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS), also known as multiorgan hypersensitivity, has been reported among patients taking XCOPRI. In the clinical trials, some patients experienced DRESS, and one patient died, when XCOPRI was titrated rapidly (weekly or faster titration). No cases of DRESS were reported in an open-label safety study of 1,339 epilepsy patients when XCOPRI was started at 12.5 mg per day and adjusted every two weeks; however, this finding does not show that the risk of DRESS is prevented by a slower titration. A higher percentage of patients who took XCOPRI also had a shortening of the QT interval (an assessment of certain electrical properties of the heart) of greater than twenty milliseconds compared to placebo. XCOPRI should not be used in patients with hypersensitivity to cenobamate or any of the inactive ingredients in XCOPRI or Familial Short QT syndrome. QT shortening can be associated with ventricular fibrillation, a serious heart rhythm problem.

Antiepileptic drugs (AEDs), including XCOPRI, increase the risk of suicidal thoughts or behavior in patients taking these drugs for any indication. Patients taking an AED for any indication should be monitored for the emergence or worsening of depression, suicidal thoughts or behavior, and/or any unusual changes in mood or behavior. XCOPRI may cause neurological adverse reactions, including somnolence (sleepiness) and fatigue, dizziness, trouble with walking and coordination, trouble with thinking, and visual changes. Patients should also be advised not to drive or operate machinery until the effect of XCOPRI is known.

The most common side effects that patients in the clinical trials reported were somnolence (sleepiness), dizziness, fatigue, diplopia (double vision), and headaches.

Beurteilung durch ausländische Institute

G-BA (Beschluss vom 19. November 2021)

Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Cenobamat als adjunktive Behandlung:

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

Brivaracetam, Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Perampanel, Pregabalin, Topiramat, Valproinsäure und Zonisamid unter Berücksichtigung der Basis- und (den) Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel sowie etwaig einhergehender Nebenwirkungen.

Ausmass und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cenobamat gegenüber der zweckmässigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Erwachsene mit Epilepsie und fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, die trotz vorangegangener Behandlung mit mindestens zwei antiepileptischen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind: Es liegen keine geeigneten Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

NICE Guidance 2022: s. unter medizinische Leitlinien.

HAS Décision du 7 avril 2022 : **avis défavorable à l'accès précoce**

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée.

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitements appropriés dans les situations d'échec à l'ensemble des traitements appropriés disponibles (indication de l'accès précoce)

ONTOZRY (cenobamate), dans l'indication considérée, n'est susceptible pas d'être innovant. Les données portant sur l'indication sollicitée pour la demande d'accès précoce (en échec de tous les autres traitements appropriés disponibles) sont très limitées (données d'ATU sur un effectif de 2 patients) et aucune étude n'est en cours dans cette population spécifique. Le plan de développement n'est pas adapté.

*La Commission donne **un avis défavorable** à l'autorisation **d'accès précoce** de ONTOZRY (cénobamate) dans l'indication « Traitement adjuvant des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire dans la population adulte présentant une épilepsie focale non contrôlée, en échec de tous les autres traitements appropriés disponibles ». Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non **l'accès précoce** revient au collège de la HAS.*

Medizinischer Bedarf

Aus der Zulassungsstudie (Krauss et al., 2020):

Background: More than a third of patients with epilepsy are treatment resistant, and thus new, more effective therapies to achieve seizure freedom are needed.

Es besteht daher ein medizinischer Bedarf für ONTOZRY, denn die Patienten, welche in die Studie eintraten, hatten weiterhin Anfälle, obwohl die Mehrheit in der Vergangenheit bereits mit zwei oder mehr Antiepileptika behandelt worden war. Mehr als 80 % der Patienten nahmen zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie gleichzeitig zwei oder mehr Antiepileptika ein:

Number of previous antiepileptic drugs†	3 (2–4)	3 (2–4)	3 (2–4)	3 (2–4)
Number of concomitant antiepileptic drugs§				
1	27 (25%)	25 (23%)	39 (36%)	24 (22%)
2	54 (50%)	48 (44%)	47 (43%)	62 (56%)
3	27 (25%)	34 (31%)	24 (22%)	24 (22%)
>3	0	1 (<1%)¶	0	1 (<1%)¶
Concomitant antiepileptic drugs				
Levetiracetam	41 (38%)	47 (44%)	48 (44%)	50 (45%)
Lamotrigine	31 (28%)	44 (41%)	27 (25%)	36 (32%)
Valproate or valproic acid	31 (28%)	23 (21%)	28 (26%)	28 (25%)
Carbamazepine	39 (36%)	29 (27%)	29 (25%)	25 (23%)
Oxcarbazepine	13 (12%)	15 (14%)	17 (16%)	19 (17%)
Clobazam	5 (5%)	17 (16%)	12 (11%)	17 (15%)

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Bei der SL-Aufnahme von ONTOZRY per 01.11.2022 lagen noch keine Guidelines vor, in welchen ONTOZRY erwähnt wurde. Nun wird ONTOZRY (Cenobamate) in der NICE Guidance 2022 empfohlen. Auch bei Uptodate wird ONTOZRY (Cenobamate) empfohlen: *Cenobamate should be reserved for adults with treatment-resistant focal seizures.*

Aus Sicht des BAG besteht daher ein medizinischer Bedarf in der Schweiz und der Platz in der Therapie der Epilepsie ist gegeben.

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit definitiv als erfüllt, da bei ONTOZRY in einem Jahr auch die Dreimonatspackungen zur SL-Aufnahme angemeldet werden.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) für ONTOZRY 200mg 14 Stk:

Präparat (Wirkstoff)	Packungsgrösse / Dosis [mg]	FAP	Erhaltungsdosis/Tag [mg]	Menge [Anz/d]	TTK
ONTOZRY (Cenobamat)	14 Stk / 200 mg	Fr. 50.63	200	1	
BRIVIACT (Brivaracetam)	56 Stk / 100 mg	Fr. 134.27	125	2	Fr. 4.7954
BRIVIACT (Brivaracetam)	56 Stk / 25 mg				
FYCOMPA (Perampanel)	28 Stk / 6 mg	Fr. 135.87	6	1	Fr. 4.8525
			TQV-Niveau		Fr. 4.8239
			TQV-Preis 14er Pack.		Fr. 67.54

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 5. August 2024, Preisen aus allen 9 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 0.96/Euro, Fr. 1.12/GBP, Fr. 0.1287/DKK und Fr. 0.0834/SEK.

Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

ONTOZRY (Cenobamate)	APV
Starterpackung. 14 Tabletten 12,5 mg und 14 Filmtabletten 25 mg	Fr. 102.41
Filmtabl 50 mg, 14 Stk	Fr. 51.77
Filmtabl 100 mg, 14 Stk	Fr. 54.24
Filmtabl 150 mg, 14 Stk	Fr. 55.93
Filmtabl 200 mg, 14 Stk	Fr. 56.99
Filmtabl 50 mg, 28 Stk	Fr. 73.50

Filmtabl 100 mg, 28 Stk	Fr. 93.44
Filmtabl 150 mg, 28 Stk	Fr. 112.92
Filmtabl 200 mg, 28 Stk	Fr. 113.28

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet:

ONTOZRY (Cenobamate)	APV	TQV	Durchschnitt
Filmtabl 50 mg, 14 Stk	Fr. 51.77	Fr. 67.54	Fr. 59.66
Filmtabl 100 mg, 14 Stk	Fr. 54.24	Fr. 67.54	Fr. 60.89
Filmtabl 150 mg, 14 Stk	Fr. 55.93	Fr. 67.54	Fr. 61.74
Filmtabl 200 mg, 14 Stk	Fr. 56.99	Fr. 67.54	Fr. 62.16
Durchschnittlicher FAP für 14er Packungen			Fr. 61.11 minus 22.12% = Fr. 47.59
Starterpackung. 14 Tabletten 12,5 mg und 14 Filmtabletten 25 mg	Fr. 102.41	Fr. 135.08	Fr. 118.75
Filmtabl 50 mg, 28 Stk	Fr. 73.50	Fr. 135.08	Fr. 104.29
Filmtabl 100 mg, 28 Stk	Fr. 93.44	Fr. 135.08	Fr. 114.26
Filmtabl 150 mg, 28 Stk	Fr. 112.92	Fr. 135.08	Fr. 124.00
Filmtabl 200 mg, 28 Stk	Fr. 113.28	Fr. 135.08	Fr. 124.18
Durchschnittlicher FAP für 28er Packungen			Fr. 117.10 minus 22.12% = Fr. 91.20

- zu Preisen von:

	FAP	PP
Filmtabl 50 mg, 14 Stk	Fr. 47.59	Fr. 68.15
Filmtabl 100 mg, 14 Stk	Fr. 47.59	Fr. 68.15
Filmtabl 150 mg, 14 Stk	Fr. 47.59	Fr. 68.15
Filmtabl 200 mg, 14 Stk	Fr. 47.59	Fr. 68.15
Starterpackung. 14 Tabletten 12.5 mg und 14 Filmtabletten 25 mg	Fr. 91.20	Fr. 115.60
Filmtabl 50 mg, 28 Stk	Fr. 91.20	Fr. 115.60
Filmtabl 100 mg, 28 Stk	Fr. 91.20	Fr. 115.60
Filmtabl 150 mg, 28 Stk	Fr. 91.20	Fr. 115.60
Filmtabl 200 mg, 28 Stk	Fr. 91.20	Fr. 115.60

- mit einer Limitierung:

„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.

Erstverschreibung durch Fachärzte der Neurologie.“,

- mit folgender Auflage:

Die ZulassungsinhaberIn wird in einem Jahr bei den 4 erhältlichen Dosisstärken (50mg/ 100mg/ 150mg/ 200mg) je eine Dreimonatspackung (84 Stk) zur SL-Aufnahme anmelden; dies aber ohne Preiseinschläge (ohne Preisrelationen).