

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: CENOBAMATUM

INDICAȚIE: *ca tratament adăugat în cazul crizelor convulsive cu debut focal, cu sau fără generalizare secundară, la pacienții adulți cu epilepsie care nu a fost controlată adecvat având un istoric de tratament cu cel puțin 2 medicamente antiepileptice*

Data depunerii dosarului

29.05.2025

Numărul dosarului

36598

NEINCLUDERE ÎN LISTĂ

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: CENOBAMATUM

1.2. DC: Ontozry 12,5 mg comprimate + 25 mg comprimate filmate; Ontozry 50 mg comprimate filmate; Ontozry 100 mg comprimate filmate; Ontozry 150 mg comprimate filmate; Ontozry 200 mg comprimate filmate

1.3 Cod ATC: N03AX25

1.4 Data eliberării APP: 26 martie 2021

1.5. Deținătorul de APP: Angelini Pharma S.p.A, Italia

1.6. Tip DCI: DCI nou

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	comprimat + comprimat filmat	comprimat filmat	comprimat filmat	comprimat filmat	comprimat filmat
Concentrație	12,5 mg + 25 mg	50 mg	100 mg	150 mg	200 mg
Calea de administrare	orală	orală	orală	orală	orală
Mărimea ambalajului	Pachet de inițiere: Ambalaj cu blist. PVC/Al x 14 compr. de 12,5 mg + 14 compr. film de 25 mg	Cutie cu blist. PVC/Al x 14 compr. film.	Cutie cu blist. PVC/Al x 28 compr. film.	Cutie cu blist. PVC/Al x 14 compr. film.	Cutie cu blist. PVC/Al x 28 compr. film.

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 5994/2024 actualizat, publicat în M.Of. Nr. 601/27.06.2025:

Mărimea ambalajului	Pachet de inițiere: Ambalaj cu blist. PVC/Al x 14 compr. de 12,5 mg + 14 compr. film de 25 mg	Cutie cu blist. PVC/Al x 14 compr. film.	Cutie cu blist. PVC/Al x 28 compr. film.	Cutie cu blist. PVC/Al x 14 compr. film.	Cutie cu blist. PVC/Al x 28 compr. film.	Cutie cu blist. PVC/Al x 14 compr. film.	Cutie cu blist. PVC/Al x 28 compr. film.	Cutie cu blist. PVC/Al x 14 compr. film.	Cutie cu blist. PVC/Al x 28 compr. film.
Concentrație	12,5 mg + 25 mg	50 mg	100 mg	150 mg	200 mg				
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	477,89	260,56	429,60	282,00	528,65	282,00	528,65	282,00	528,65
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	17,06	18,61	15,34	20,14	18,88	20,14	18,88	20,14	18,88

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicația terapeutică :

Ontozry este indicat ca tratament adăugat în cazul crizelor convulsive cu debut focal, cu sau fără generalizare secundară, la pacienții adulți cu epilepsie care nu a fost controlată adecvat având un istoric de tratament cu cel puțin 2 medicamente antiepileptice.

Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Doza inițială recomandată de cenobamat este de 12,5 mg pe zi, crescută treptat până la doza țintă recomandată de 200 mg pe zi. Pe baza răspunsului clinic, doza poate fi crescută la maximum 400 mg pe zi.

Programul recomandat de creștere treptată a dozei este prevăzut în tabelul 1; acesta nu trebuie depășit, din cauza potențialului de reacții adverse grave.

Tabelul 1: Doze recomandate la adulții cu crize cu debut focal în epilepsie

Faza de tratament	Doză (pe zi, pe cale orală)	Durată
Inițierea tratamentului	12,5 mg	Săptămânile 1 și 2
	25 mg	Săptămânile 3 și 4
Creștere treptată	50 mg	Săptămânile 5 și 6
	100 mg	Săptămânile 7 și 8
	150 mg	Săptămânile 9 și 10
Doza țintă	200 mg	Săptămânile 11 și 12 și ulterior
Optimizarea dozei	Unii pacienți, care nu obțin un control optim al crizelor convulsive, pot beneficia de administrarea de doze mai mari de 200 mg (creștere în trepte de 50 mg/zi, la interval de două săptămâni), până la maximum 400 mg zilnic.	

Doze omise

Dacă pacienții omit o doză, se recomandă ca aceștia să ia o doză unică imediat ce își amintesc, cu excepția cazului în care până la următoarea doză programată în mod obișnuit sunt mai puțin de 12 ore.

Oprirea administrării

Se recomandă ca oprirea administrării să fie efectuată treptat, pentru a reduce la minimum potențialul de recidivă a crizelor epileptice la oprirea tratamentului (adică în decurs de cel puțin 2 săptămâni), cu excepția cazului în care preocupările privind siguranța impun retragerea bruscă.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (cu vârsta de 65 ani și peste)

Studiile clinice efectuate cu cenobamat nu au inclus un număr suficient de subiecți cu vârsta de 65 ani și peste pentru a stabili dacă aceștia răspund diferit față de pacienții mai tineri. S-a raportat faptul că subiecții vârstnici tratați cu medicamente antiepileptice prezintă o incidență mai mare a reacțiilor adverse cum sunt fatigabilitatea, tulburările de mers, căderile, ataxia, tulburările de echilibru, amețea și somnolența. În general, selectarea dozei pentru un pacient vârstnic trebuie efectuată cu

precauție, de obicei începând cu limita inferioară a intervalului dozelor, reflectând frecvența mai mare a funcției hepatice sau renale scăzute și a bolii concomitente, precum și potențialele interacțiuni la pacienții care utilizează concomitent mai multe medicamente.

Insuficiență renală

Cenobamatul trebuie utilizat cu precauție și poate fi luată în considerare reducerea dozei ținând la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance al creatininei 30 ml/minut până la < 90 ml/minut) sau severă (clearance al creatininei < 30 ml/minut). Doza maximă recomandată pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă este de 300 mg/zi. Cenobamatul nu trebuie utilizat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal sau la pacienții cărora li se efectuează hemodializă.

Insuficiență hepatică

Expunerea la cenobamat a fost crescută la pacienții cu boală hepatică cronică. Nu este necesară o modificare a dozei inițiale; cu toate acestea, poate fi necesară o scădere a dozelor ținând, de până la 50%. Doza maximă recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată este de 200 mg/zi. Cenobamatul nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Ontozry la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală.

De regulă, cenobamatul trebuie luat o dată pe zi, ca doză unică administrată oral, la orice oră. Totuși, trebuie utilizat, de preferință, la aceeași oră în fiecare zi. Medicamentul poate fi luat cu sau fără alimente.

Comprimatul trebuie înghițit întreg, cu un pahar cu apă. Comprimatele nu pot fi divizate corect, deoarece nu există o linie de divizare și nu poate fi asigurată acuratețea dozei.

Mecanism de acțiune

Grupa farmacoterapeutică a substanței active este următoarea: antiepileptice, alte antiepileptice.

Cenobamatul este o moleculă mică, cu un mecanism dublu de acțiune. Este un modulator alosteric pozitiv al subtipurilor canalului ionic al acidului γ -aminobutiric (GABAA), care se leagă independent de locul de legare a benzodiazepinelor. S-a demonstrat, de asemenea, că cenobamatul reduce descărcarea neuronală repetitivă prin intensificarea inactivării canalelor de sodiu și prin inhibarea componentei persistente a curentului de sodiu. Mecanismul de acțiune exact prin care cenobamatul își exercită efectele terapeutice la pacienții cu crize convulsive cu debut focal nu este în totalitate cunoscut.

Precizare SETS (Serviciul Evaluare Tehnologii de Sănătate)

Reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, Angelini Pharmaceuticals Romania SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI CENOBAMATUM și cu DC: Ontozry 12,5 mg comprimate + 25 mg comprimate filmate, Ontozry 50 mg comprimate filmate, Ontozry 100 mg comprimate filmate, Ontozry 150 mg comprimate filmate și Ontozry 200 mg comprimate filmate, pentru indicația terapeutică: „Ontozry este indicat ca tratament adăugat în cazul crizelor convulsive cu debut focal, cu sau fără generalizare secundară, la pacienții adulți cu epilepsie care nu a fost controlată adecvat având un istoric de tratament cu cel puțin 2 medicamente antiepileptice”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 7, respectiv „Criteriile de

evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă”.

Epilepsie - caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament

Caracteristicile bolii

Epilepsia este o afecțiune caracterizată prin apariția a cel puțin două crize epileptice neprovocate, survenite la un interval mai mare de 24 de ore. Termenul de *sindrom epileptic* este utilizat pentru a descrie o condiție care integrează caracteristici clinice, tipul de criză și rezultatele electroencefalografice (EEG), precum și investigațiile imagistice, în scopul estimării răspunsului la tratament și al evoluției clinice. Elementele relevante în definirea sindroamelor epileptice includ vârsta de debut, factorii declanșatori ai crizelor, comorbiditățile (precum tulburările psihice sau disfuncțiile intelectuale), alături de constatări specifice la EEG și în studiile imagistice.

Epilepsia este definită de Liga Internațională Împotriva Epilepsiei (ILAE) prin oricare dintre următoarele condiții:

- (1) cel puțin două crize epileptice neprovocate (sau reflexe) survenite la un interval mai mare de 24 de ore;
- (2) o singură criză epileptică neprovocată (sau reflexă) și o probabilitate de recurență a crizelor similară riscului general după două crize neprovocate ($\geq 60\%$) în următorii 10 ani;
- (3) diagnosticul unui sindrom epileptic.

Epilepsia are numeroase cauze, fiecare reflectând o disfuncție cerebrală subiacentă, de natură genetică sau dobândită.

Cea mai recentă clasificare a crizelor epileptice propusă de ILAE definește crizele cu debut focal, generalizat sau de origine necunoscută, cu subcategorii în funcție de manifestările motorii sau non-motorii, precum și de starea de conștiență (păstrată sau afectată).

Crizele cu debut focal apar în rețele neuronale limitate la o anumită regiune a unei emisfere cerebrale și pot sau nu să se generalizeze secundar la nivelul întregii scoarțe cerebrale. Crizele cu debut focal reprezintă cea mai frecventă formă de epilepsie secundară la adulți.

Persoanele diagnosticate cu epilepsie prezintă un status general de sănătate mai precar, disfuncții intelectuale și fizice, un risc crescut de accidente și traumatisme, precum și efecte adverse asociate medicamentelor anti-epileptice. Acestea prezintă o rată ridicată a comorbidităților, incluzând tulburări somatice, comportamentale și psihiatrice.

În rândul pacienților cu epilepsie, prevalența ideilor suicidare este de 2–3 ori mai mare comparativ cu persoanele fără această afecțiune. S-a constatat, de asemenea, că suicidul este asociat cu formele cronice și farmacorezistente de epilepsie. Un studiu recent a evidențiat nu doar o asociere pozitivă între frecvența crizelor

epileptice și tendința suicidară, ci și faptul că reducerea frecvenței acestora poate reprezenta o bază pentru prevenirea suicidului în rândul pacienților cu epilepsie.

Rata mortalității premature este de trei ori mai mare în rândul persoanelor cu epilepsie față de populația generală. Cauzele decesului pot include moartea subită neașteptată în epilepsie (SUDEP), status epilepticus fatal, riscul crescut de deces prin accidente precum înec sau căderi, suicidul, precum și comorbidități non-psihiatrice, cum ar fi neoplaziile, afecțiunile cerebrovasculare sau respiratorii.

Peste 30% dintre pacienți necesită tratamente noi, alternative, întrucât nu ating libertatea față de crizele epileptice cu terapiile existente. Moartea subită neașteptată în epilepsie (SUDEP) reprezintă una dintre principalele cauze de mortalitate în rândul pacienților cu epilepsie, în special al celor cu crize tonico-clonice generalizate. Cu toate acestea, riscul crescut de deces, comparativ cu populația generală, poate fi diminuat prin obținerea controlului asupra crizelor epileptice, prin implementarea unor strategii terapeutice eficiente.

Epidemiologie

Epilepsia afectează aproximativ 70 de milioane de persoane la nivel mondial, ceea ce o face una dintre cele mai frecvente afecțiuni neurologice grave. În fiecare an, se diagnostichează între 16 și 134 de cazuri noi de epilepsie la 100.000 de persoane. În Europa, prevalența ajustată în funcție de vârstă variază între 2,7 la 1.000 de locuitori în Italia, 5,5 la 1.000 în Danemarca și 7,0 la 1.000 în regiunile europene ale Turciei. Incidența ajustată în funcție de vârstă a epilepsiei, conform studiilor europene, variază de la 26 de cazuri la 100.000 de persoane-an în Norvegia, până la 47 la 100.000 de persoane-an în Anglia. În Regatul Unit, epilepsia este considerată cea mai frecventă afecțiune neurologică gravă.

Management și tratament

Controlul epilepsiei se concentrează în principal pe suprimarea activității convulsive, deoarece afecțiunea de bază nu poate fi tratată curativ. Prognosticul pacientului este, în general, legat de probabilitatea de a obține absența crizelor epileptice.

Medicamentele antiepileptice (ASMs) reprezintă baza tratamentului epilepsiei. Totuși, efectele adverse ale acestora sunt o sursă majoră de dizabilitate, morbiditate și mortalitate și constituie o povară semnificativă asupra utilizării și costurilor serviciilor de sănătate. Se estimează că efectele adverse duc la întreruperea timpurie a tratamentului la până la 25% dintre pacienți. Manifestările cutanate de hipersensibilitate sunt cele mai frecvente reacții idiosincrasice la ASMs și variază de la erupții urticariene/maculopapulare ușoare până la reacții severe precum reacția medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), sindromul Stevens-Johnson (SJS) și necroliza epidermică toxică (TEN).

În ciuda poverii efectelor adverse, majoritatea pacienților cu epilepsie au un prognostic favorabil pentru controlul complet al crizelor. Aproximativ 63% dintre persoanele cu epilepsie vor atinge o perioadă lungă de remisie a crizelor, iar majoritatea reușesc acest lucru după primul sau al doilea tratament cu medicamente antiepileptice

(ASM). Totuși, peste 30% dintre cazurile de epilepsie, în special cele cu crize focale, necesită tratamente noi, alternative, deoarece nu obțin controlul crizelor cu terapiile existente. Atunci când primul medicament eșuează, se inițiază alte tratamente cu ASM. Politerapia este, de obicei, oferită după eșecul a două sau trei monoterapii succesive, dar poate fi luată în considerare mai devreme, atunci când factorii de prognostic indică o formă de epilepsie dificil de tratat, puțin probabil să răspundă complet la monoterapie.

Tratamentele existente nu sunt satisfăcătoare, iar pentru pacienții cu epilepsie care suferă de crize necontrolate sunt necesare metode alternative. Deoarece există tot mai multe dovezi că absența crizelor reduce semnificativ povara bolii și chiar mortalitatea la pacienții cu epilepsie, cei care continuă să aibă crize ar trebui să primească tratamentul optim, pentru a li se oferi cea mai bună șansă de a atinge remisia crizelor.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea cenobamatului ca terapie adăugată în crizele convulsive cu debut focal a fost studiată într-un studiu multicentric, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, la pacienți adulți cu epilepsie cu debut focal care nu era ținută sub control în mod adecvat, în pofida unui istoric de tratament cu medicamente antiepileptice. Pacienții au fost tratați cu unul până la trei medicamente antiepileptice administrate concomitent, terapia fiind menținută pe parcursul tratamentului de studiu în regim dublu-orb. Doza zilnică de cenobamat a variat între 100 și 400 mg/zi.

Studiul a avut o perioadă inițială prospectivă de 8 săptămâni, în timpul căreia pacienții trebuiau să aibă cel puțin 3 sau 4 crize convulsive cu debut parțial într-o perioadă de 28 de zile, fără nicio perioadă fără crize epileptice care să depășească durata a 3 până la 4 săptămâni, urmată de o perioadă de tratament de 18 săptămâni, care a inclus 12 săptămâni cu terapie cu doză fixă. Medicamentele antiepileptice utilizate cel mai frecvent la momentul intrării în studiu au fost levetiracetamul, lamotrigina, carbamazepina și lacosamida. Toți subiecții care au intrat în studiu au continuat să aibă crize epileptice, în pofida faptului că majoritatea aveau un istoric de tratament cu 2 sau mai multe medicamente antiepileptice. Peste 80% dintre pacienți luau concomitent două sau mai multe medicamente antiepileptice în momentul înrolării în studiu. Rezultatele privind eficacitatea sunt rezumate în tabelul 2.

Studiul a comparat dozele de cenobamat de 100 mg/zi, 200 mg/zi și 400 mg/zi cu placebo, în plus față de terapia standard de îngrijire. Subiecții au continuat tratamentul stabil cu unul până la trei medicamente antiepileptice administrate anterior. Pacienților li s-a administrat inițial o doză zilnică de 50 mg și, ulterior, doza a fost crescută cu 50 mg/zi în fiecare săptămână, până când a fost atinsă doza de 200 mg/zi, iar apoi doza a fost crescută cu 100 mg/zi în fiecare săptămână pentru subiecții randomizați la terapia cu doza de 400 mg/zi.

Tabelul 2 indică proporția pacienților care au prezentat o reducere cu 50% sau mai mare a frecvenței crizelor convulsive față de momentul inițial.

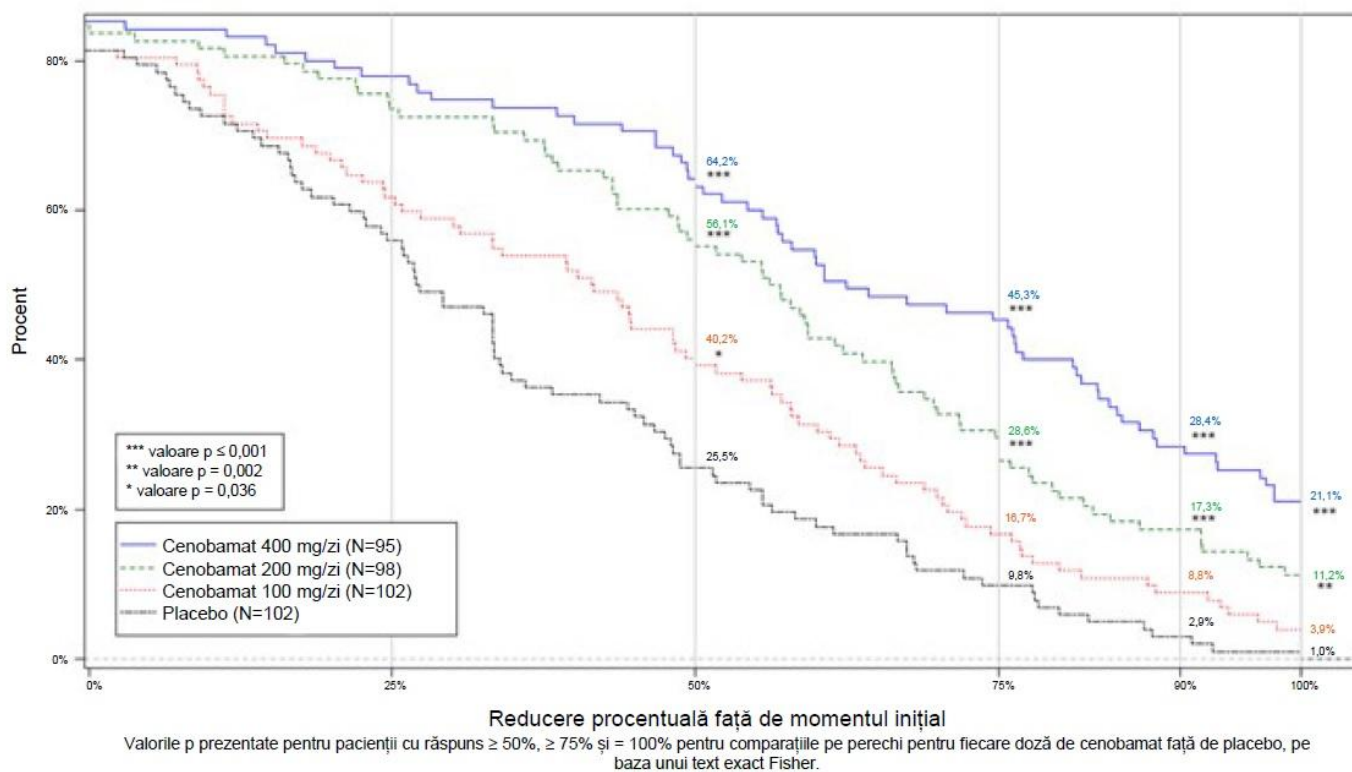
Tabelul 2: Proporția de pacienți care au prezentat răspuns cu 50% sau mai mare în Studiul C017

Studiul	Terapia standard și placebo	Terapia standard și cenobamat		
		100 mg/zi	200 mg/zi	400 mg/zi
Studiul C017				
	n=102	n=102	n=98	n=95
Rată de răspuns 50% ¹	26 (25,5%)	41 (40,2%)	55 (56,1%)	61 (64,2%)
Diferența între placebo și cenobamat		14,7% (p=0,036)	30,6% (p < 0,001)	38,7% (p < 0,001)

1- Peste 12 săptămâni de tratament în regim dublu-orb cu doză fixă

Figura 1 prezintă procentul de pacienți, în funcție de categoria de răspuns al crizelor epileptice, în timpul fazei de întreținere, cu criterii din ce în ce mai stricte pentru răspuns.

Figura 1: Distribuția cumulativă a reducerii procentuale a crizelor epileptice față de momentul inițial, în funcție de grupul de tratament, în perioada de 12 săptămâni cu doză fixă în Studiul



În cadrul studiului, 4 din 102 (3,9%) pacienți din grupul de tratament cu doza de cenobamat 100 mg/zi, 11 din 98 (11,2%) pacienți din grupul de tratament cu doza de cenobamat 200 mg/zi, 20 din 95 (21,1%) pacienți din grupul de tratament cu doza de cenobamat 400 mg/zi și 1 din 102 (1%) pacienți din grupul cu administrare de placebo au atins criteriul de absență a crizelor epileptice (reducere de 100% a crizelor) în timpul fazei de 12 săptămâni cu doză fixă. S-au observat răspunsuri similare la nivelul subpopulațiilor, cu frecvențe mai mari sau mai mici decât frecvența mediană a crizelor, și pe o perioadă mai mare sau mai mică decât durata mediană a bolii.

Studiu în regim deschis pe termen lung

Majoritatea subiecților au ales să intre în extensia în regim deschis din studiul (98,9%). 80% dintre subiecți au rămas în studiu timp de cel puțin 12 luni, iar 58% timp de cel puțin 60 de luni. Au fost colectate date suplimentare privind frecvența crizelor epileptice, care au fost în concordanță cu rezultatele din faza în regim dublu-orb a studiului.

Profilul de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent au fost somnolența, amețeala, fatigabilitatea și cefaleea.

Ratele de oprire ale administrării din cauza reacțiilor adverse din studiile clinice au fost de 5%, 6% și 19% pentru pacienții randomizați pentru a li se administra cenobamat în doze de 100 mg/zi, 200 mg/zi și respectiv 400 mg/zi, în comparație cu 3% dintre pacienții randomizați pentru a li se administra placebo. Doza de 400 mg a fost în mai mare măsură asociată cu reacții adverse, în special atunci când a fost utilizat concomitent clobazam.

Reacțiile adverse care au dus cel mai frecvent la oprirea administrării, în ordine descrescătoare a frecvenței, au fost: ataxia (1,6% față de 0,5% pentru placebo), amețeala (1,6% față de 0,5% pentru placebo), somnolența (1,4% față de 0,5% pentru placebo), nistagmusul (0,7% față de 0% pentru placebo), vertijul (0,7% față de 0% pentru placebo) și diplopia (0,5% față de 0% pentru placebo). Aceste reacții adverse sunt dependente de doză, iar schema de creștere treptată a dozei trebuie urmată cu strictețe.

Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice sunt prezentate în tabelul 3 conform clasificării pe aparate, sisteme și organe (SOC) și pe baza frecvenței. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$) și rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$).

Tabelul 3: Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de table

Aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacții adverse din studiile clinice
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate*
Tulburări psihice	Frecvente	Stare de confuzie, iritabilitate
	Mai puțin frecvente	Ideație suicidală
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Somnolență*, anomalii de mers și coordonare*, cefalee
	Frecvente	Dizartrie, nistagmus, afazie, afectare a memoriei
Tulburări oculare	Frecvente	Diplopie, vedere încețoșată
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Constipație, diaree, greață, vărsături, xerostomie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie*
	Rare	Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)
Investigații diagnostice	Frecvente	Creștere a valorilor enzimelor hepatice*

* - Termeni grupați: somnolență: somnolență, fatigabilitate, sedare și hipersomnie; anomalii de mers și coordonare: amețeală, vertij, tulburări de echilibru, ataxie, tulburări de mers și coordonare anormală; hipersensibilitate: hipersensibilitate, hipersensibilitate la medicament, edem palpebral; erupție cutanată: erupție cutanată, erupție cutanată eritematoasă, erupție cutanată generalizată, erupție cutanată maculară, erupție cutanată maculo-papulară, erupție cutanată morbiliformă, erupție cutanată papulară, erupție cutanată pruriginoasă; creștere a valorilor enzimelor hepatice: creștere a valorilor serice ale alanin aminotransferazei, creștere a valorilor serice ale aspartat-aminotransferazei, creștere a valorilor enzimelor hepatice, disfuncție hepatică, creștere a valorilor serice ale transaminazelor.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)

S-au raportat trei cazuri de DRESS în decurs de 2 până la 4 săptămâni de la începerea administrării cenobamatului în studiile cu doze inițiale mari (50 mg sau 100 mg o dată pe zi) și cu o creștere treptată a dozei cu frecvență săptămânală sau mai rapidă. Într-un studiu privind siguranța, efectuat în regim deschis la 1.340 de pacienți cu epilepsie, atunci când terapia cu cenobamat a fost inițiată cu doza de 12,5 mg/zi și cu o stabilire treptată a dozei la interval de două săptămâni, nu s-au raportat cazuri de DRESS.

La momentul prescrierii, pacienții trebuie să fie informați despre semnele și simptomele de DRESS și trebuie monitorizați îndeaproape din punct de vedere al apariției reacțiilor cutanate. Simptomele de DRESS includ, de regulă, deși nu exclusiv, febră, erupție cutanată asociată cu implicarea altor sisteme și organe, limfadenopatie, valori anormale ale testelor funcției hepatice și eozinofilie. Este important de reținut că manifestările precoce de hipersensibilitate, cum sunt febra sau limfadenopatia, pot fi prezente chiar dacă erupția cutanată nu este evidentă. Dacă apar semne și simptome care sugerează aceste reacții, administrarea cenobamatului trebuie oprită imediat și se va lua în considerare un tratament alternativ (după caz). Tratamentul cu Ontozry trebuie să fie întotdeauna inițiat cu doza de 12,5 mg administrată o dată pe zi, iar doza trebuie crescută treptat cel mult o dată la două săptămâni.

Hipersensibilitate

Patru (0,9%) pacienți tratați cu cenobamat și un pacient (0,5%) căruia i s-a administrat placebo au manifestat o reacție de hipersensibilitate. Doi pacienți din grupul de tratament cu cenobamat au prezentat reacții de hipersensibilitate la medicament. Un pacient tratat cu cenobamat a manifestat o reacție de hipersensibilitate și 1 pacient tratat cu cenobamat a prezentat o reacție de edem palpebral. Pacientul căruia i se administra placebo a manifestat o reacție de hipersensibilitate. Toate reacțiile au fost clasificate ca fiind ușoare sau moderate.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS (Haute Autorité de Santé)

Comisia de Transparență, prin avizul favorabil de rambursare aprobat la data de 8 septembrie 2021, a considerat că **beneficiul terapeutic** al tratamentului cu medicamentul cu DCI CENOBAMATUM și cu DC Ontozry 12,5 mg comprimate + 25 mg comprimate filmate, Ontozry 50 mg comprimate filmate, Ontozry 100 mg comprimate filmate, Ontozry 150 mg comprimate filmate și Ontozry 200 mg comprimate filmate, pentru „*tratamentul, în asociere, al crizelor parțiale cu sau fără generalizare secundară la pacienții adulți cu epilepsie necontrolată de cel puțin două tratamente anterioare*”, este **important**.

Având în vedere:

- demonstrarea superiorității cenobamatului într-un studiu randomizat, dublu-orb, în asociere cu alte medicamente antiepileptice, asupra reducerii frecvenței crizelor focale comparativ cu placebo, pe o durată de tratament de 18 săptămâni,
- absența unei comparații directe cu comparatori activi, relevanți din punct de vedere clinic,
- nevoia medicală parțial acoperită de alternativele disponibile,

Comisia consideră că ONTOZRY (cenobamat) *nu aduce o îmbunătățire a serviciului medical oferit (ASMR V)* atunci când este utilizat în asociere pentru tratamentul crizelor parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la adulții cu epilepsie necontrolată de cel puțin două tratamente anterioare.

Locul în strategia terapeutică:

ONTOZRY (cenobamat) reprezintă o opțiune terapeutică suplimentară în gestionarea crizelor parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la adulții cu epilepsie necontrolată de cel puțin două tratamente anterioare (farmacorezistentă).

Beneficiul potențial al tratamentului cu cenobamat în cazul crizelor parțiale, cu sau fără generalizare secundară, trebuie evaluat ținând cont de eficacitatea și tolerabilitatea produsului, precum și de efectele observate la pacienții cu un diagnostic specific.

NICE (National Institute for Health and Care Excellence)

Conform ghidului de evaluare, TA753, publicat la data de 15 decembrie 2021 și actualizat la data de 24 iulie 2025, cenobamat este **recomandat** ca opțiune de *tratament adjuvant pentru crizele cu debut focal, cu sau fără generalizare secundară, la adulții cu epilepsie farmacorezistentă care nu a fost controlată adecvat cu cel puțin două medicamente antiepileptice*. Acesta este recomandat ca *tratament adjuvant de linia a doua*, doar dacă:

- este utilizat după ce cel puțin un tratament adjuvant de primă linie ce nu a controlat crizele, iar alte tratamente adjuvante de primă linie sunt contraindicate sau nu sunt tolerate, și
- tratamentul este inițiat de un profesionist din domeniul sănătății cu expertiză în epilepsie, după care poate fi continuat în asistența medicală primară.

Tratamentul pentru crizele cu debut focal include numeroase medicamente antiepileptice, utilizate fie în monoterapie, fie în combinație. Opțiunile terapeutice pentru crizele focale, după ce au fost administrate cel puțin două medicamente antiepileptice, nu sunt foarte eficiente. Dovezile clinice pe termen scurt arată că cenobamatul reduce numărul crizelor și crește numărul persoanelor care nu mai prezintă deloc crize.

Totuși, nu este clar cum se compară aceste efecte cu cele ale altor medicamente antiepileptice, deoarece cenobamatul nu a fost comparat direct cu acestea. Rezultatele unei comparații indirecte sunt incerte, deoarece studiile clinice incluse au durate scurte și metodologii diferite.

Având în vedere că nu este clar în ce măsură beneficiul cenobamatului depășește riscurile sale, acesta ar trebui inițiat doar de un profesionist din domeniul sănătății cu expertiză în epilepsie, după ce au fost analizate alte opțiuni adjuvante.

Ținând cont de incertitudinile legate de dovezile clinice, estimările cele mai probabile privind raportul cost-eficacitate al cenobamatului se încadrează în ceea ce NICE consideră, în mod normal, o utilizare acceptabilă a resurselor NHS. Prin urmare, este **recomandat pentru epilepsia farmacorezistentă ca tratament adjuvant, după ce cel puțin un alt tratament adjuvant nu a controlat simptomele.**

SMC (Scottish Medical Consortium)

Avizul SMC 2408 din 7 februarie 2022 prezintă următoarea concluzie: pentru indicația terapeutică „tratamentul adjuvant al crizelor cu debut focal (FOS), cu sau fără generalizare secundară, la pacienții adulți cu epilepsie care nu au fost controlați adecvat în ciuda tratamentului cu cel puțin două produse antiepileptice”, cenobamat (Ontozry®) **este recomandat cu restricție** pentru utilizare în cadrul NHS Scotland. **Restricție SMC** se referă la pacienții cu epilepsie farmacorezistentă, ca medicament antiepileptic adjuvant de linia a doua, după eșecul primului tratament adjuvant antiepileptic. La pacienții cu crize focale necontrolate, în ciuda tratamentului cu medicamente antiepileptice, cenobamatul a fost superior placebo-ului în ceea ce privește proporția pacienților care au prezentat o reducere $\geq 50\%$ a frecvenței crizelor focale.

IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)

Conform raportului A21-78, publicat la data de 30 august 2021, s-a evaluat *existența unui beneficiu suplimentar* al cenobamatului în comparație cu terapia de comparație adecvată (ACT) *pentru tratamentul adjuvant al crizelor cu debut focal, cu sau fără generalizare secundară, la pacienți cu epilepsie la care controlul nu a fost adecvat, în ciuda unui istoric de tratament cu cel puțin 2 medicamente antiepileptice (AED).*

Terapia de comparație adecvată aleasă este reprezentată de tratamentul adjuvant antiepileptic specific pacientului, dacă este indicat din punct de vedere medical și dacă nu este cunoscută existența farmacorezistenței (în sensul unui răspuns insuficient), a intoleranței sau a unei contraindicații, cu unul dintre următoarele medicamente: brivaracetam, eslicarbazepină, gabapentin, lacosamid, lamotrigină, levetiracetam, oxcarbazepină, perampanel, pregabalin, topiramat, acid valproic sau zonisamidă.

În dosarul depus de companie, nu sunt disponibile date suficiente pentru evaluarea beneficiului suplimentar al cenobamatului în comparație cu ACT, pentru tratamentul adjuvant al crizelor cu debut focal, cu sau fără generalizare secundară, la pacienți cu epilepsie la care controlul nu a fost adecvat, în ciuda unui istoric de tratament cu cel puțin 2 medicamente antiepileptice (AED). În consecință, nu există niciun indiciu privind un beneficiu suplimentar al cenobamatului în comparație cu ACT. Prin urmare, **un beneficiu suplimentar nu este dovedit.**

G-BA (der Gemeinsame Bundesausschuss)

Decizia G-BA emisă la data de 19 noiembrie 2021 pentru indicația terapeutică: „Ontozry este indicat pentru tratamentul adjuvant al crizelor cu debut focal, cu sau fără generalizare secundară, la pacienți adulți cu epilepsie la care controlul nu a fost adecvat, în ciuda unui istoric de tratament cu cel puțin 2 medicamente antiepileptice”, conform autorizației de punere pe piață din 26 martie 2021, **nu dovedește un beneficiu suplimentar** al cenobamatului față de terapia de comparație adecvată.

În cazul adulților cu epilepsie și crize cu debut focal, cu sau fără generalizare secundară, la care controlul nu a fost adecvat, în ciuda unui istoric de tratament cu cel puțin două medicamente antiepileptice, **terapia de comparație adecvată** pentru cenobamat, ca tratament adjuvant este reprezentată de:

- un tratament adjuvant antiepileptic individualizat pentru pacient, dacă este indicat din punct de vedere medical și dacă nu este cunoscută existența farmacorezistenței (în sensul unui răspuns insuficient), a intoleranței sau a unei contraindicații, ales dintre: brivaracetam, eslicarbazepină, gabapentin, lacosamid, lamotrigină, levetiracetam, oxcarbazepină, perampanel, pregabalin, topiramat, acid valproic și zonisamidă, ținând cont de terapia/terapiile de bază și anterioare, precum și de motivul schimbării terapiei și de eventualele reacții adverse asociate.

În concluzie, deoarece nu există studii relevante disponibile pentru evaluarea beneficiilor, nu există indicii despre un beneficiu suplimentar al cenobamatului comparativ cu terapia de comparație adecvată (ACT). Prin urmare, **un beneficiu suplimentar nu este dovedit**.

Studiul clinic – derulat pe teritoriul României

Reprezentatul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, Angelini Pharmaceuticals Romania SRL, a depus la dosarul de evaluare autorizația și raportul final, care dovedesc derularea pe teritoriul României a studiului clinic al medicamentului cu DCI CENOBAMATUM și cu DC: Ontozry 12,5 mg comprimate + 25 mg comprimate filmate, Ontozry 50 mg comprimate filmate, Ontozry 100 mg comprimate filmate, Ontozry 150 mg comprimate filmate și Ontozry 200 mg comprimate filmate, pentru indicația terapeutică: „Ontozry este indicat ca tratament adăugat în cazul crizelor convulsive cu debut focal, cu sau fără generalizare secundară, la pacienții adulți cu epilepsie care nu a fost controlată adecvat având un istoric de tratament cu cel puțin 2 medicamente antiepileptice”.

Studiul clinic cu numărul de identificare EudraCT 2013-001858-10 (NCT01866111) este un studiu de fază 2 dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, cu cenobamat, YKP3089, ca terapie adjuvantă la subiecții cu convulsii cu debut focal, intitulat: „**A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Response Trial of YKP3089 as Adjunctive Therapy in Subjects with Partial Onset Seizures, with Optional Open-Label Extension**” (EudraCT Number 2013-001858-10 - Clinical trial results - EU Clinical Trials Register).

Acest studiu, având autorizația de studiu clinic aprobată și înregistrată la ANMDMR cu numărul 27871E/06.03.2014, a fost derulat și în România pe un număr de 4 pacienți în 2 centre medicale de investigație din București.

Studiul s-a desfășurat în 67 de centre cu un număr total de 437 de pacienți, debutând pe data de 31.07.2013 și finalizând pe data de 31.10.2021.

Obiectivul principal al acestui studiu a fost de a determina intervalul de doză eficientă a YKP3089 ca terapie adjuvantă pentru tratamentul crizelor parțiale. De asemenea, studiul a evaluat siguranța și tolerabilitatea YKP3089 în populația cu epilepsie parțială.

Un număr de 437 pacienți au fost repartizați aleatoriu într-un raport 1:1:1:1 pentru a primi placebo sau YKP3089 în doze de 100 mg/zi, 200 mg/zi sau 400 mg/zi. Subiecții eligibili au intrat într-o fază de titrare de 6 săptămâni. Conform protocolului inițial, toți subiecții au început cu o doză zilnică de 100 mg, urmată de creșteri săptămânale de câte 100 mg în doza zilnică, până la doza țintă.

Acesta a fost un studiu dublu-orb. Alocările tratamentelor au rămas necunoscute atât pentru subiecți, cât și pentru tot personalul studiului până la blocarea bazei de date a perioadei de tratament dublu-orb. Anumite persoane selectate din partea sponsorului și/sau desemnate puteau fi dezvăluite tratamentele studiului doar în baza principiului necesității de a ști, dacă considerau că era medical necesar iar cunoașterea alocării tratamentului era esențială pentru îngrijirea pacientului.

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Reprezentatul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, Angelini Pharmaceuticals Romania SRL, a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI CENOBAMATUM și cu DC: Ontozry 12,5 mg comprimate + 25 mg comprimate filmate, Ontozry 50 mg comprimate filmate, Ontozry 100 mg comprimate filmate, Ontozry 150 mg comprimate filmate și Ontozry 200 mg comprimate filmate, pentru indicația terapeutică: „*Ontozry este indicat ca tratament adăugat în cazul crizelor convulsive cu debut focal, cu sau fără generalizare secundară, la pacienții adulți cu epilepsie care nu a fost controlată adecvat având un istoric de tratament cu cel puțin 2 medicamente antiepileptice*”, este **rambursat pentru indicația menționată în total în 18 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie**, respectiv: Austria, Belgia, Republica Cehă, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Portugalia, Polonia, Slovacia, Spania și Suedia.

Menționăm că Norvegia este un stat membru al Spațiului Economic European, și nu un stat membru al Uniunii Europene, iar Elveția nu este un stat membru al Uniunii Europene.

Precizări SETS (Serviciul Evaluare Tehnologii de Sănătate)

- Reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, Angelini Pharmaceuticals Romania SRL, a solicitat în **formularul de cerere**, evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI CENOBAMATUM și cu DC: Ontozry 12,5 mg comprimate + 25 mg comprimate filmate, Ontozry 50 mg comprimate filmate, Ontozry 100 mg comprimate filmate, Ontozry 150 mg comprimate filmate și Ontozry 200 mg comprimate filmate, pentru indicația terapeutică: „*Ontozry este indicat ca tratament adăugat în cazul crizelor convulsive cu debut focal, cu sau fără generalizare secundară, la pacienții adulți cu epilepsie care nu a fost controlată adecvat având un istoric de tratament cu cel puțin 2 medicamente antiepileptice*”, conform **criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 7**. În **scrisoarea de înaintare**, solicitantul a precizat că obiectul evaluării îl constituie analiza **eficacității, siguranței și oportunității** introducerii cenobamatului, în regim compensat, în schema terapeutică destinată pacienților diagnosticați cu **epilepsie ultra-rezistentă la tratament**, care **au epuizat toate alternativele terapeutice recomandate și disponibile în România**, respectiv **ca a patra opțiune terapeutică** pentru epilepsia cu debut focal (FOS), cu sau fără generalizare secundară.
- În urma analizei preliminare a documentației depuse, SETS a solicitat, prin adresa înregistrată la ANMDMR cu nr. 41137E/17.06.2025 și la MS Reg2/26686/18.06.2025, **opinia Comisiei de Neurologie** privind posibilitatea identificării unui comparator/ unor comparatori pentru medicamentul și indicația supuse evaluării, în conformitate cu definiția prevăzută la Anexa nr. 1, art. 1, pct. c) din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare:

“comparator - un medicament aferent unei DCI care se află în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurății, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată”

- Până la data întocmirii prezentului raport, **nu a fost primit răspuns** din partea **Comisiei de Neurologie**.
- Menționăm că pentru această indicație a fost emisă anterior **Decizia Președintelui ANMDMR nr. 881/06.10.2023 de includere condiționată în Listă**, ca urmare a evaluării medicamentului ONTOZRY conform criteriilor de evaluare corespunzătoare **Tabelului nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi** (tabelul cu comparator). Comparatorul selectat de solicitant și validat de către SETS a fost medicamentul cu DC **BRIVIACT (DCI BRIVARACETAMUM)**, în raport cu care a fost realizată analiza de impact bugetar, rezultând **costuri mai mari cu 100,67%**.

- De asemenea, comparatorul este rambursat în *Listă* pentru indicația cuprinsă în protocolul terapeutic din OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat și face **obiectul unui contract cost-volum**:

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 251 cod (N03AX23): DCI BRIVARACETAMUM

I. Indicație: terapie adjuvantă în tratamentul crizelor convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienții epileptici, adulți și copii, începând cu vârsta de 2 ani

II. Criterii de includere în tratament

1. Terapie de asociere în tratamentul epilepsiei focale cu sau fără generalizare secundară la adulți și adolescenți începând cu vârsta de 2 ani

2. Se va lua în considerare la pacienții care au încercat anterior două medicamente antiepileptice care nu au controlat crizele sau au indus reacții adverse

III. Tratament

1. **Condiționare:** comprimate filmate 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, soluție orală 10 mg/ml

2. Doza terapeutică

Medicul trebuie să prescrie forma farmaceutică și concentrația cele mai adecvate, în funcție de greutatea corporală și dozaj. Se recomandă părinților și îngrijitorului să administreze Briviact soluție orală cu dispozitivul de măsurare (seringă de dozare orală de 10 ml sau 5 ml) furnizat în ambalajul de carton.

Adulți Doza recomandată pentru începerea tratamentului este fie de 50 mg/zi, fie de 100 mg/zi, în funcție de evaluarea medicului privind necesitatea reducerii convulsiilor comparativ cu reacțiile adverse potențiale. Doza trebuie administrată sub forma a două prize egale, una dimineața și una seara. În funcție de răspunsul și tolerabilitatea individuală a pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de doze de 50 mg/zi până la 200 mg/zi.

Adolescenți și copii cu greutatea corporală de 50 kg sau mai mult

Doza de inițiere recomandată este de 50 mg/zi. Brivaracetam poate fi, de asemenea, inițiat la doze de 100 mg/zi, în funcție de evaluarea necesității controlului crizelor efectuată de către medic. Doza de întreținere recomandată este de 100 mg/zi. În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de dozaj eficient, cuprins între 50 mg/zi și 200 mg/zi.

Adolescenți și copii cu greutatea corporală între 20 kg și mai puțin de 50 kg

Doza de inițiere recomandată este de 1 mg/kg/zi. Brivaracetam poate fi, de asemenea, inițiat la doze de până la 2 mg/kg/zi, în funcție de evaluarea necesității controlului crizelor efectuată de către medic. Doza de întreținere recomandată este de 2 mg/kg/zi. În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de dozaj eficient, cuprins între 1 mg/kg/zi și 4 mg/kg/zi.

Copii cu greutatea corporală între 10 kg și mai puțin de 20 kg

Doza de inițiere recomandată este de 1 mg/kg/zi. Brivaracetam poate fi, de asemenea, inițiat la doze de până la 2,5 mg/kg/zi, în funcție de evaluarea necesității controlului crizelor efectuată de către medic. Doza de întreținere recomandată este de 2,5 mg/kg/zi. În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de dozaj eficient, cuprins între 1 mg/kg/zi și 5 mg/kg/zi.

Dozele recomandate pentru adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 2 ani sunt rezumate în tabelul următor. Doza trebuie administrată în două prize egale, la interval de aproximativ 12 ore.

Doza inițială recomandată	Doza de întreținere recomandată	Intervalul de doze terapeutice*)
Adolescenți și copii cu greutatea corporală de 50 kg sau peste și adulți		
50 mg/zi (sau 100 mg/zi)**)	100 mg/zi	50 - 200 mg/zi
Adolescenți și copii cu greutatea corporală între 20 kg și mai puțin de 50 kg		
1 mg/kg/zi (până la 2 mg/kg/zi)**)	2 mg/kg/zi	1 - 4 mg/kg/zi
Copii cu greutatea corporală între 10 kg și mai puțin de 20 kg		
1 mg/kg/zi (până la 2,5 mg/kg/zi)**)	2,5 mg/kg/zi	1 - 5 mg/kg/zi

*) În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în acest interval de doze eficiente.

**) În funcție de evaluarea necesității controlului crizelor efectuate de către medic.

În situația în care se utilizează soluția orală, doza per priză pentru fiecare pacient trebuie calculată utilizând următoarea formulă:

$$\text{Volumul per administrare (ml)} = [\text{greutatea corporală (kg)} \times \text{doza zilnică (mg/kg/zi)}] \times 0,05.$$

Medicația poate fi instituită în doze terapeutice de la inițiere luând în considerare tolerabilitatea și vor fi ajustate conform cu particularitățile individuale privind necesitatea de a reduce crizele versus efectele adverse potențiale.

În cazul **omiterii uneia sau mai multor doze**, se recomandă pacienților să ia o doză imediat ce își aduc aminte și să ia doza următoare la ora obișnuită dimineața sau seara. Se poate evita astfel scăderea concentrației plasmatice de brivaracetam sub nivelul de eficacitate și se poate preveni apariția crizelor favorizate de întreruperea temporară.

IV. Atenționări și precauții special pentru utilizare

Evenimentele adverse identificate în studiile clinice, în funcție de frecvența acestora, au fost următoarele:

- foarte frecvente (> 10%): amețeală, somnolență;
- frecvente (> 1%, < 10%): fatigabilitate, depresie, anxietate, insomnie, iritabilitate, convulsii, vertij, scăderea apetitului alimentar, greață, vărsături, constipație, infecții respiratorii superioare, tuse, gripă;
- mai puțin frecvente (> 1/1000, < 1%): neutropenie, ideeație suicidală, tulburare psihotică, agresivitate, agitație.

Populații speciale:

- Vârstnici (> 65 ani): nu sunt necesare ajustări de doze
- Insuficiența renală: nu sunt necesare ajustări de doză
- Insuficiența hepatică: Expunerea la brivaracetam a fost crescută la pacienții adulți cu afecțiune hepatică cronică. La pacienții cu insuficiență hepatică sunt recomandate următoarele doze ajustate, administrate în 2 prize, la interval de aproximativ 12 ore, pentru toate stadiile de insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4 și 5.2). Nu sunt disponibile date clinice provenite de la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență hepatică.

Vârsta și greutatea corporală	Doza inițială recomandată	Doza zilnică maximă recomandată
Adolescenți și copii cu greutatea corporală de 50 kg sau peste și adulți	50 mg/zi	150 mg/zi
Adolescenți și copii cu greutatea corporală între 20 kg și mai puțin de 50 kg	1 mg/kg/zi 3	mg/kg/zi
Copii cu greutatea corporală între 10 kg și mai puțin de 20 kg	1 mg/kg/zi	4 mg/kg/zi

- Sarcina, alăptarea: nu sunt date suficiente care să documenteze efectele Brivaracetam la făt sau privind evoluția sarcinii deci se va evita administrarea acestui medicament pe durata sarcinii și a alăptării.

- Nu sunt date care să susțină un efect asupra fertilității.

Precauții speciale:

Pacienții trebuie monitorizați în scopul identificării semnelor de ideeație suicidală și comportament suicidal și trebuie avută în vedere inițierea unui tratament adecvat. Pacienților (și îngrijitorilor acestora) trebuie să li se recomande să ceară sfatul medicului în cazul apariției semnelor de ideeație suicidală și comportament suicidal.

Comprimatele filmate de brivaracetam conțin lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Comprimatele filmate și soluția orală de brivaracetam conțin o cantitate neglijabilă de sodiu.

Soluția orală conține 168 mg sorbitol (E420) per fiecare ml. Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză nu trebuie să ia acest medicament.

Soluția orală conține parahidroxibenzoat de metil (E218), care poate produce reacții alergice (posibil întârziate).

Soluția orală de brivaracetam conține propilenglicol (E1520).

Capacitatea de a conduce autovehicule și de a folosi utilaje poate fi afectată la pacienții care dezvoltă somnolență, tulburări de coordonare sau alte efecte legate de acțiunea asupra SNC. Aceștia sunt sfătuiți să evite aceste activități până la compensarea acestor efecte.

Interacțiuni farmacodinamice:

Nu au existat beneficii observate pentru brivaracetam față de placebo la pacienții tratați concomitent cu levetiracetam. Nu s-au constatat probleme suplimentare de siguranță sau tolerabilitate.

Brivaracetam are un efect de a accentua efectul alcoolului etilic asupra funcției psihomotorii, atenției și memoriei. Nu se recomandă asocierea de brivaracetam cu alcool etilic.

Interacțiuni farmacocinetice:

Concentrațiile plasmatice de brivaracetam pot crește la administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP2C19 (de ex. fluconazol, fluvoxamină), însă riscul unei interacțiuni mediate de CYP2C19 cu relevanță clinică este considerat scăzut.

Prescriptorii trebuie să ia în considerare ajustarea dozei de brivaracetam la pacienții care încep sau încheie tratamentul cu rifampicină.

Interacțiuni cu alte medicamente antiepileptice (MAE)

1. Efectele altor medicamente asupra brivaracetam Concentrațiile plasmatice de brivaracetam se reduc la administrarea concomitentă cu MAE puternic inductoare enzimatică (carbamazepină, tenobarbital, fenitoină), însă nu este necesară ajustarea dozei.

Alți inductori enzimatici puternici (precum sunătoare - *Hypericum perforatum*) pot reduce, de asemenea, expunerea sistemică a brivaracetamului. Prin urmare, tratamentul cu sunătoare trebuie inițiat și încheiat cu precauție.

2. Efectele brivaracetam asupra altor medicamente Riscul de interacțiuni cu CYP3A4 relevante clinic este considerat scăzut. Brivaracetam poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor metabolizate de CYP2C19 (de exemplu lansoprazole, omeprazol, diazepam).

V. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Nu există indicație pentru monitorizarea parametrilor biologici prin analize de laborator
2. La momentul actual nu există indicație pentru monitorizarea nivelului plasmatic

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului

Pentru pacienții cu vârsta de 16 ani și peste, dacă este necesară întreruperea tratamentului cu brivaracetam, se recomandă reducerea treptată săptămânală a dozei cu 50 mg/zi.

Pentru pacienții cu vârsta sub 16 ani, dacă este necesară întreruperea tratamentului cu brivaracetam, se recomandă reducerea dozei cu maximum jumătate de doză în fiecare săptămână până la atingerea unei doze de 1 mg/kg/zi (pentru pacienții cu o greutate corporală mai mică de 50 kg) sau de 50 mg/zi (pentru pacienții cu o greutate corporală de 50 kg sau mai mult).

După 1 săptămână de tratament cu 50 mg/zi, se recomandă o săptămână finală de tratament la o doză de 20 mg/zi.

VII. Prescriptori

Tratamentul va fi instituit de medicii neurologi de adulți sau neurologi pediatri și poate fi continuat de medicii de familie în baza scrisorii medicale. Pacienții vor reveni pentru evaluare la medicii neurologi de adulți sau neurologi pediatri la fiecare 6 luni.

- Conform **ghidurilor de tratament ILAE**, inițierea tratamentului cu AED după prima criză reduce riscul absolut de recurență cu 35% în următorii doi ani. Cel mai potrivit medicament antiepileptic (AED) pentru un pacient depinde de tipul specific de epilepsie, frecvența crizelor, vârstă, alte afecțiuni medicale și potențialele efecte secundare. Mulți pacienți necesită **o combinație de AED-uri pentru a obține controlul crizelor**. Unele AED-uri pot fi utilizate ca *monoterapie* (unicul medicament), în timp ce altele sunt folosite în *combinație cu alte AED-uri (terapie adjuvantă)*. Medicamentele antiepileptice pot interacționa cu alte medicamente, astfel că este esențial să se informeze medicul despre toate medicamentele administrate.

Generația	Medicamente
Prima generație (AED mai vechi)	Carbamazepină, Fenobarbital, Fenitoină, Primidonă, Acid valproic, Benzodiazepine (Clonazepam, Diazepam, Lorazepam, Clobazam)
A doua generație (AED mai noi)	Lamotrigină, Levetiracetam, Oxcarbazepină, Topiramat
A treia generație (AED foarte noi)	Brivaracetam, Eslicarbazepină, Lacosamidă, Perampanel, Rufinamidă, Zonisamidă
Alte medicamente notabile și terapii emergente	Canabidiol, Fenfluramină, Cenobamat, Everolimus, Medicamente investigationale pentru epilepsii specifice

- Având în vedere ghidurile terapeutice actuale privind tratamentul crizelor epileptice, precum și frecvența și ușurința instalării rezistenței la terapie, *cadrele medicale recurg frecvent la modificarea tratamentului sau a combinațiilor terapeutice*. Inițierea tratamentului se va realiza cu un medicament în *monoterapie*, iar în **cazul ineficienței acestuia, se va asocia un alt medicament**, urmând ca ulterior să se urmărească realizarea monoterapiei cu cel de-al doilea medicament sau menținerea unei terapii duale cu doza minimă eficientă. În toate situațiile, **prioritatea primordială o constituie individualizarea tratamentului**, prin selecția medicamentului cel mai eficace pentru pacient, cu un profil optim de siguranță, un număr minim de efecte

adverse și un profil metabolic favorabil în cadrul spectrului farmacologic disponibil. Astfel, se pot constitui **diverse combinații terapeutice pentru multiple linii de tratament**, adaptate în funcție de *necesitățile individuale ale pacientului*.

- Conform **studiului C017** (un studiu randomizat, dublu-orb, placebo-controlat), *cenobamatul* a fost evaluat ca terapie adjuvantă pentru pacienți cu epilepsie focală necontrolată care **nu răspundeau la 1-3 antiepileptice (linia a 2-a sau a 3-a)**. Studiul **C017 (NCT01866111)** a inclus pacienți adulți (18–70 ani) cu epilepsie focală necontrolată în ciuda tratamentului stabil cu **1-3 AED** la momentul includerii în studiu. Apoi, o analiză post-hoc a stratificat pacienții și după numărul total de ASM utilizate anterior studiului (nu doar concomitent), incluzând grupuri cu >2 ASM, adică 3 sau mai multe tratamente pre-anterioare. Astfel, pacienții care în **antecedente fuseseră tratați cu cel puțin 3 AED** (adică *stratul „>2 AED”*) au beneficiat de eficacitate semnificativă comparativ cu placebo — ceea ce corespunde unei utilizări ca **linia a 4-a sau mai sus**.
- Toate studiile **N01252, N01253 și N01358** privind **eficacitatea brivaracetamului** au inclus pacienți cu epilepsie focală necontrolată, aflați în tratament **adjuvant cu 1–2 AED** (stabil și optimizat), ceea ce corespunde în mod direct unei utilizări ca **linie a treia** de tratament. O analiză post-hoc realizată în 2021 (incluzând datele din toate cele 3 studii principale) a categorizat pacienții după numărul de AED-uri anterioare - pacienți tratați **anterior cu ≥5 medicamente antiepileptice (linie 4 sau mai sus)**. Subgrupul de pacienți cu ≥ 5 medicamente antiepileptice anterioare au beneficiat de efect terapeutic ulterior adăugării brivaracetamului, eficacitatea fiind **semnificativă chiar în acest context** mai refractar. Nu au fost identificate date specifice referitoare la pacienți cu exact 3-4 antiepileptice (AED) utilizate anterior. Totuși, este rezonabil să se presupună că, în cadrul analizei brute a studiilor, datele aferente acestei categorii se regăsesc între cele aferente grupurilor cu 1-2, respectiv ≥5 AED-uri anterioare.
- Având în vedere faptul că atât *cenobamatul*, cât și *brivaracetamul* **pot fi utilizate atât în linia a treia, cât și în linia a patra sau mai avansată de tratament**, se poate afirma că ***cenobamatul are drept comparator brivaracetamul, indiferent de linia terapeutică în care este utilizat***.

4. PUNCTAJ

Conform prevederilor OMS nr. 861/2014 actualizat, HG nr. 720/2008 actualizat și OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat pentru medicamentul cu DCI CENOBAMATUM *nu pot fi aplicate criteriile de evaluare ale tabelului nr. 7*. Prin urmare, ***nu poate fi acordat punctajul de includere în Listă***.

5. CONCLUZIE

În concluzie, conform OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI CENOBAMATUM** și cu **DC: Ontozry 12,5 mg comprimate + 25 mg comprimate filmate, Ontozry 50 mg comprimate filmate, Ontozry 100 mg comprimate filmate, Ontozry 150 mg comprimate filmate și Ontozry 200 mg comprimate filmate**, pentru indicația terapeutică: „*Ontozry este indicat ca tratament adăugat în cazul crizelor convulsive cu debut focal, cu sau fără generalizare secundară, la pacienții adulți cu epilepsie care nu a fost controlată adecvat având un istoric de tratament cu cel puțin 2 medicamente antiepileptice*”, **nu întrunește punctajul de includere** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

Referințe bibliografice:

1. RCP Ontozry (*Ontozry, cenobamate*)
2. EPAR Ontozry (*Ontozry, INN-cenobamate*)
3. Aviz HAS (*Haute Autorité de Santé - ONTOZRY (cénobamate)*)
4. Aviz NICE (*Cenobamate for treating focal onset seizures in epilepsy*)
5. Aviz SMC (*cenobamate-ontozry-final-jan-2022-amended-180122-for-website.pdf*)
6. Aviz IQWiG (*A21-78 - Cenobamate - Extract of dossier assessment - Version 1.0*)
7. Addendum IQWiG (*G21-30 - Cenobamat - Addendum zum Auftrag A21-78 - Version 1.0*)
8. Aviz G-BA (*Resolution*)
9. Ghid ILAE (*Guidelines & Reports // International League Against Epilepsy*)
10. ILAE ROMANIA | *Liga romana Impotriva Epilepsiei*
11. *Epilepsy - ean.org*
12. Ghiduri AES (*Guidelines*)
13. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430765/>
14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558912/>
15. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2017/0715/p87.pdf>

Raport finalizat în data de: 12.08.2025

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU

Șef Serviciu SETS
Dr. Mihaela Popescu