



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: CENOBAMATUM

INDICAȚIE: 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

09.06.2023

Numărul dosarului

18164

PUNCTAJ: 70



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: CENOBAMATUM

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

1.3 Cod ATC: N03AX25

1.4 Data eliberării APP: 26.03.2021

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

1.6. Tip DCI: DCI nou

1.7. Forma farmaceutică: tablete, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	comprimat				
Concentrație	12,5 mg + 25 mg	50 mg	100 mg	150 mg	200 mg
Calea de administrare	orală				
Mărimea ambalajului	Pachet inițiere : 14 cpr + 14 cpr	Cutie x 14 cpr/Cutie x 28 cpr			

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 2408/19.07.2023 publicat în MO nr.779/30.08.2023

Mărimea ambalajului	Pachet inițiere : 14 cpr + 14 cpr	Cutie x 14 cpr/Cutie x 28 cpr			
Concentrație	12,5 mg + 25 mg	50 mg	100 mg	150 mg	200 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	871,37	471,11/871,37			
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	-	33,65/31,12			

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație 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.

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, amețeala 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 țintă 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 țintă, 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 administrat 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.

Precizare DETM

Reprezentantul autorizației de punere pe piață, Angelini Pharmaceuticals România SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI CENOBAMATUM și DC Ontozry 12,5 mg + 25 mg comprimate; 50 mg comprimate; 100 mg comprimate; 150 mg comprimate; 200 mg comprimate, 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 4, respectiv „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi.”

Epilepsia - caracteristici, epidemiologie, management și tratament

Epilepsia este definită de International League Against Epilepsy (ILAE) prin oricare dintre următoarele condiții: (1) cel puțin 2 convulsii neprovocate (sau reflexe) care apar la >24 de ore; (2) o criză neprovocată (sau reflexă) și o probabilitate de convulsii ulterioare similară cu riscul general de recurență ($\geq 60\%$) după 2 convulsii neprovocate, care au loc în următorii 10 ani; (3) diagnosticul unui sindrom de epilepsie.



Epilepsia are numeroase cauze, fiecare reflectând o disfuncție cerebrală subiacentă, genetică sau dobândită. Cea mai recentă clasificare ILAE a convulsiilor epileptice definește crizele cu debut focal, generalizate sau necunoscute, cu subcategoriile de convulsii motorii sau non-motorii, cu conștientizare reținută sau afectată. **Crizele cu debut focal (denumite și parțiale)** au originea în rețelele neuronale limitate la o parte a unei emisfere cerebrale și pot sau nu să se generalizeze secundar la nivelul întregului cortex. **Crizele cu debut focal sunt cea mai frecventă formă de epilepsie secundară la adulți.**

Crizele convulsive cu debut focal sunt un grup de convulsii care pot sau nu evolua spre tulburări sau pierderea conștienței (generalizare complexă sau secundară). Deși majoritatea pacienților sunt bine controlați cu 1 sau 2 medicamente antiepileptice (ASM), peste 30% dintre pacienți au nevoie de tratamente noi, alternative, deoarece terapiile existente nu reduc total manifestările convulsive.

Epidemiologie

Epilepsia afectează aproximativ 70 de milioane de oameni din întreaga lume, ceea ce o face una dintre cele mai răspândite afecțiuni neurologice grave. În fiecare an, sunt diagnosticate 16 până la 134 de cazuri noi de epilepsie la 100.000 de persoane. În Europa, s-a raportat că prevalența ajustată în funcție de vârstă variază de la 2,7 în Italia la 5,5 la 1000 în Danemarca și 7,0 la 1000 în regiunile europene din Turcia. Incidența epilepsiei ajustată în funcție de vârstă în studiile europene a variat de la 26 la 100.000 de persoane-ani în Norvegia la 47 la 100.000 de persoane-ani în Anglia. S-a observat că epilepsia este cea mai frecventă tulburare neurologică gravă din Marea Britanie.

Caracteristicile bolii, management și tratament

Persoanele cu epilepsie au o stare generală de sănătate alterată, cu funcția intelectuală și fizică afectate, risc mai mare de accidente și răni și manifestarea efectelor secundare negative ale medicamentelor anti-convulsivante. De asemenea, prezintă o rată ridicată de comorbidități, inclusiv tulburări somatice, comportamentale și psihiatrice. La pacienții cu epilepsie, prevalența gândurilor suicidare este de 2-3 ori mai mare decât la cei fără epilepsie.

Sinuciderea pare să fie, de asemenea, asociată cu epilepsia cronică, rezistentă la medicamente. Un studiu recent nu numai că a arătat că frecvența crizelor a fost asociată pozitiv cu tendința de sinucidere, dar a concluzionat și că reducerea frecvenței crizelor poate fi baza prevenirii sinuciderii la persoanele cu epilepsie.

Riscul de mortalitate prematură este de 3 ori mai mare la persoanele cu epilepsie decât la populația generală. Mortalitatea se poate datora morții subite neașteptate în epilepsie (SUDEP), stării de rău epileptic fatale, riscului crescut de deces din cauza rănilor, cum ar fi înecul sau căderile, sinucidere sau comorbidități non-psihiatrice, inclusiv neoplazie și boli cerebrovasculare și respiratorii.

Peste 30% dintre pacienți au nevoie de tratamente noi, alternative, deoarece manifestările convulsive sunt încă prezente cu terapiile existente. Moartea subită neașteptată în epilepsie (SUDEP) este o cauză principală de mortalitate în rândul pacienților cu epilepsie, în special a celor cu crize tonico-clonice generalizate. Cu toate acestea,



riscul mare de deces în populația generală poate fi redus prin stabilirea unor strategii eficiente de tratament, cu obținerea libertății de convulsii.

Controlul epilepsiei se concentrează în primul rând pe suprimarea activității convulsive, deoarece afecțiunea de bază nu este tratabilă curativ. Prognosticul pacientului este în general legat de probabilitatea de a atinge libertatea de convulsii.

Medicamentele antiepileptice (ASM) reprezintă principalul tratament al epilepsiei. Cu toate acestea, efectele adverse ale ASM sunt o sursă majoră de dizabilitate, morbiditate și mortalitate și reprezintă o povară substanțială pentru sistemele de sănătate. Se estimează că efectele adverse duc la întreruperea precoce a tratamentului pentru un procent de până la 25% dintre pacienți. Manifestările cutanate de hipersensibilitate sunt cele mai frecvente reacții idiosincratice la ASM și variază de la erupții ușoare urticarioide/maculopapulare până la reacții medicamentoase mai severe cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), sindrom Stevens-Johnson (SJS) și necroliză epidermică toxică (TEN).

În ciuda poverii efectelor secundare, majoritatea pacienților cu epilepsie au un prognostic bun pentru controlul complet al crizelor. Aproximativ 63% dintre persoanele cu epilepsie vor atinge libertatea de convulsii pe termen mai lung și majoritatea obțin acest lucru după primul sau al doilea tratament ASM. Cu toate acestea, peste 30% din cazurile de epilepsie, în special cele cu convulsii focale, au nevoie de tratamente noi, alternative, deoarece nu obțin libertatea de convulsii cu terapiile existente. Când un prim medicament eșuează, vor fi inițiate alte ASM. Politerapia este de obicei oferită după eșecul a 2 sau 3 monoterapii succesive, dar poate fi luată în considerare mai devreme, atunci când factorii de prognostic indică o formă de epilepsie dificil de tratat, care este puțin probabil să răspundă la monoterapie.

Probabilitatea de a obține libertatea de convulsii scade substanțial cu fiecare încercare suplimentară a unui nou regim ASM. Studiile au demonstrat că tratamentul cu un ASM inițial ar putea obține libertatea de convulsii la aproximativ 45,7% dintre pacienți. Dacă ASM inițial este ineficient, al doilea ASM are ca rezultat o șansă de 11,6% de a obține libertatea de convulsii. Odată ce un pacient a eșuat la un al 2-lea regim ASM, doar 4,4% din pacienți vor atinge libertatea de convulsii în cazul în care este necesar un al treilea regim. Pentru pacienții care au eșuat la 3 regimuri ASM, doar 2,1% dintre aceștia vor obține controlul convulsiilor în cazul mai multor regimuri ulterioare ASM, indiferent de medicamentele specifice alese.

Epilepsia rezistentă la medicamente

Conform ILAE, epilepsia rezistentă la medicamente este definită ca un eșec a 2 scheme terapeutice ASM tolerate și selectate corespunzător (fie ca monoterapii sau în asociere) pentru a obține o libertate susținută de convulsii, care ar putea fi, fie de 3 ori mai mare decât inter-intervalul de criză sau de 1 an, oricare dintre acestea este mai lung. **Folosind criteriile ILAE, până la 44,5% dintre pacienți pot fi considerați rezistenți la medicația antiepileptică.**



Pacienții care sunt refractari la medicamentele ce produc rezistență reprezintă cea mai mare parte a poverii epilepsiei în populație. Aceștia suferă de comorbidități, prezintă un risc crescut de rănire, deces prematur, disfuncție psihologică și se confruntă cu o calitate generală redusă a vieții.

Dintre pacienții cu epilepsie rezistentă la medicamente, mulți suferă de convulsii prelungite sau status epilepticus și, ca urmare, suferă leziuni corporale care necesită spitalizare. Altor pacienți li s-a redus durata de viață din cauza riscului crescut de moarte subită neașteptată, care este asociată cu convulsiile necontrolate.

Pacienții cu epilepsie rezistentă la medicamente prezintă deficiențe neuropsihice, psihiatrice și sociale semnificative care limitează angajarea acestora în societate, reduc rata căsătoriilor și scad calitatea vieții. Epilepsia rezistentă la medicamente poate fi progresivă, implicând riscuri de afectare structurală a creierului și a sistemului nervos, comorbidități și mortalitate crescută, precum și consecințe psihologice, educaționale, sociale și profesionale. La această povară se adaugă și afectarea neuropsihiatrică cauzată de procesele epileptogene subiacente, care pare să fie independente de efectele crizelor în curs de desfășurare. Managementul pacienților cu epilepsie rezistentă la medicamente este deosebit de dificil, deoarece nu este pe deplin înțeles, cum sau de ce se dezvoltă rezistența la medicamente la un anumit pacient.

În ciuda disponibilității noilor ASM cu mecanisme diferite de acțiune, rezultatele generale în epilepsie nu s-au îmbunătățit în ultimele decenii. În timp ce ASM aprobate în ultimul deceniu au demonstrat profiluri favorabile de farmacocinetică și de siguranță, eficacitatea îmbunătățită față de ASM din prima generație nu a fost demonstrată în studiile clinice.

A fost remarcat faptul că, deși a existat un număr mare de noi ASM pe piață, procentul de pacienți rezistenți la medicamente nu s-a schimbat semnificativ. S-a raportat un studiu în care diferența globală de risc ponderat în favoarea ASM față de placebo pentru libertatea de convulsii la adulți și copii a fost de doar 6%, ceea ce autorii au remarcat că este „dezamăgitor de mică”. În aceeași analiză, 21% dintre subiecți au obținut o reducere de 50% sau mai mare a diferenței de risc ponderat în ceea ce privește frecvența convulsiilor, în favoarea ASM față de placebo. Un număr mic de pacienți care au fost evaluați în studiile adjuvante ale ASM dezvoltate în ultimele două decenii nu au prezentat convulsii și aproximativ 20% până la 40% dintre pacienți au prezentat o reducere cu 50% sau mai mare a frecvenței convulsiilor, comparativ cu 2% până la 25% tratați cu placebo.

Tratamentele existente nu sunt satisfăcătoare și sunt necesare metode alternative pentru acei pacienți cu epilepsie care suferă de convulsii necontrolate. Deoarece există tot mai multe dovezi că libertatea de convulsii va reduce substanțial povara bolii și chiar mortalitatea la pacienții cu epilepsie, pacienții la care convulsiile continuă să fie prezente, ar trebui să primească un tratament optim pentru a le oferi cele mai bune șanse de libertate de convulsii.

Eficacitate și siguranță clinică

Cenobamat are 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 al 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.

Studiul clinic C 017

Eficacitatea cenobamatului ca terapie adăugată în crizele convulsive cu debut focal a fost studiată într-un studiu multicentric de fază II, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, la pacienții 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.

Obiectivul principal: Evaluarea dozei efective de cenobamat (100 până la 400 mg/zi) în tratamentul adjuvant, cu referire la reducerea frecvenței crizelor, comparativ cu perioada de includere în studiu, la pacienții care prezintă convulsii focale necontrolate în ciuda tratamentului cu unul până la trei medicamente antiepileptice concomitente.

Studiul a inclus mai multe perioade:

- O perioadă de includere de 8 săptămâni, la sfârșitul căreia pacienții eligibili au fost ulterior randomizați;
- Randomizare în raport (1:1:1:1) într-una din cele patru grupe de tratament: cenobamat 100 mg/zi, 200 mg/zi, 400 mg/zi și placebo (la volum echivalent);
- O perioadă de tratament dublu-orb de 18 săptămâni cu:
 - o fază de titrare de 6 săptămâni până la doza definită anterior
 - o fază de întreținere de 12 săptămâni cu doză fixă (100, 200 sau 400 mg/zi).

Astfel, 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 3.

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.

Obiectivul principal de eficacitate FDA: modificarea medie a frecvenței convulsiilor focale (pe o perioadă de 28 de zile) în timpul perioadei de tratament de 18 săptămâni față de momentul inițial (analiza la populația MITT).

Criteriul principal de eficacitate EMA: Rata de răspuns de 50%, definită de procentul de pacienți care prezintă o reducere a frecvenței crizelor focale de cel puțin 50% în timpul perioadei de întreținere de 12 săptămâni comparativ cu perioada de includere (analiza la populația m ITT-M – populația principală pentru analiza de eficacitate).

În total, 437 de pacienți au fost randomizați în studiu, incluzând 108 în grupul cenobamat 100 mg, 110 în grupul cenobamat 200 mg, 111 în grupul cenobamat 400 mg și 108 în grupul placebo, corespunzător populației ITT. Numărul de pacienți care au primit cel puțin o doză de tratament în faza de întreținere și care au avut cel puțin o evaluare a frecvenței crizelor în perioada de întreținere (corespunzător populației mITT-M din analiza principală) a fost, respectiv: 102 în grupul cenobamat 100 mg, 98 în grupul cenobamat 200 mg, 95 în grupul cenobamat 400 mg și 102 în grupul placebo.

Dintre acești 437 de pacienți, 360 (82%) au finalizat studiul. Procentul de întreruperi ale studiului au fost de 17,1% în toate grupurile de tratament, cauza principală fiind apariția evenimentelor adverse (11,1% în grupul cenobamat 100 mg, 13,6% în grupul cenobamat 200 mg, 20,7% în grupul cenobamat 400 mg și 4,6% în grupul placebo).

Tratamente concomitente: Tratamentul stabil cu 1 până la 3 medicamente antiepileptice a fost menținut în timpul studiului.

Tabelul 3 indică procentul de pacienți care au prezentat o reducere cu 50% sau mai mare a frecvenței crizelor convulsive față de momentul inițial.

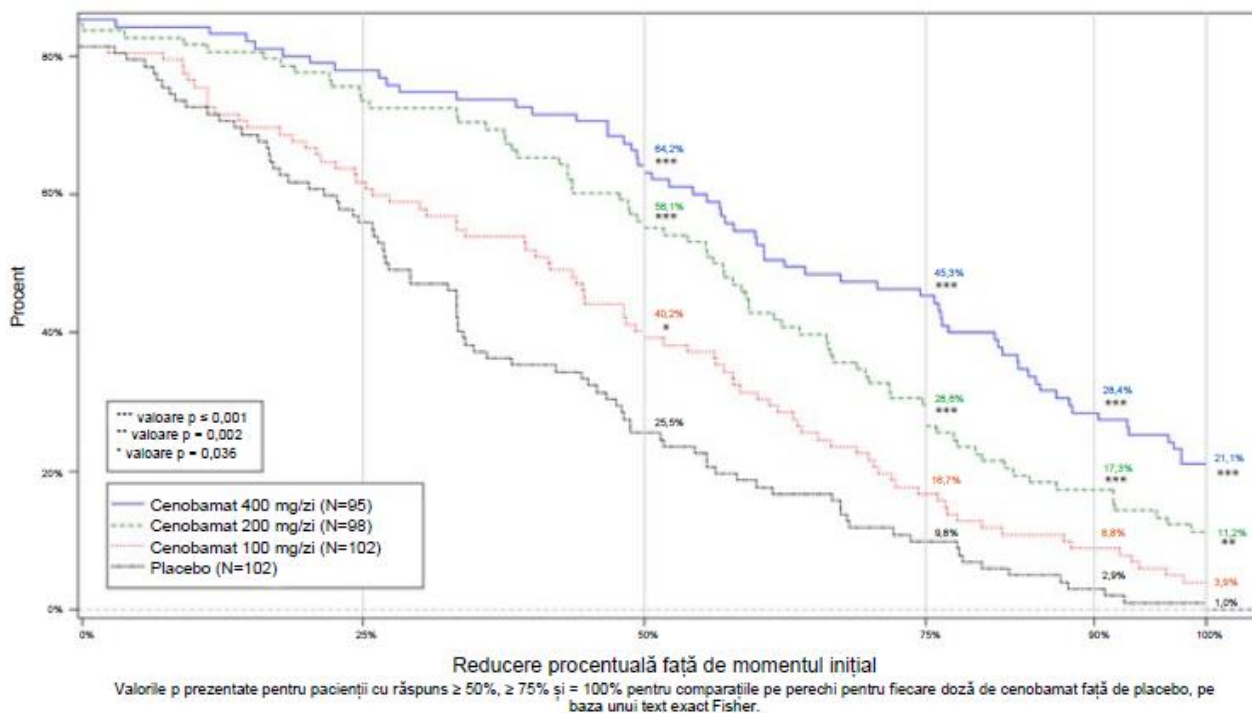
Tabelul 3: Procentul de pacienți care au prezentat o rată de răspuns de 50% sau mai mare în Studiul C017

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)

¹Peste 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 criteriile 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 Studiu



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 al 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.

La sfârșitul perioadei de tratament, pacienților li s-a oferit oportunitatea de a continua tratamentul cu cenobamat într-un studiu de urmărire deschis (C017-OLE) în cadrul unui protocol separat. Pacienților care nu au intrat imediat în extensia deschisă a studiului li s-a redus treptat doza administrată.

Aproape toți pacienții care au finalizat studiul (79,1%; n=356/437) au fost incluși în studiul de extensie deschis, în care pacienții au primit tratament cu cenobamat până la maximum 6 ani.

Toleranță

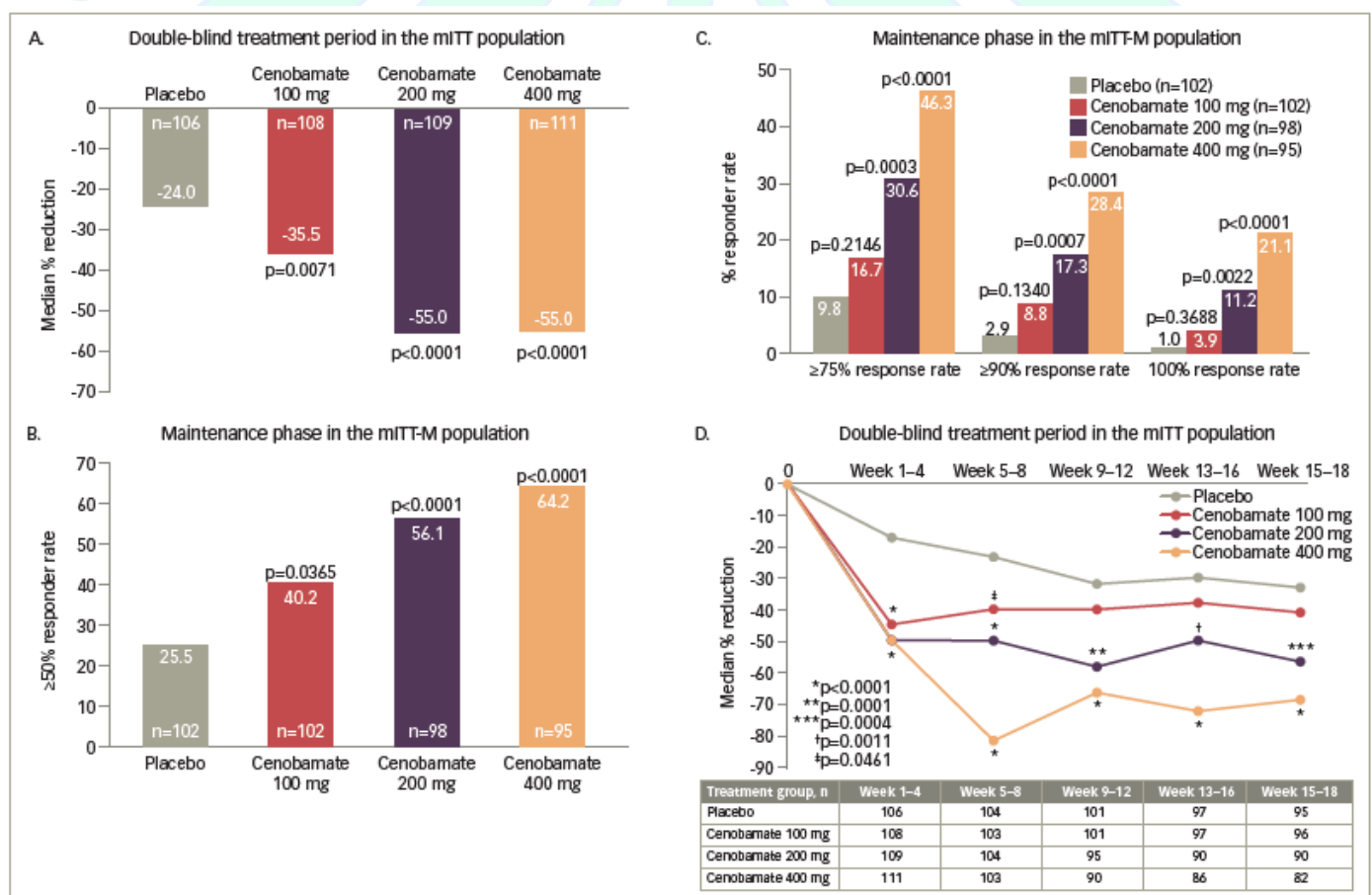
Cele mai frecvente reacții adverse raportate ($\geq 5\%$) au fost: somnolență (grupurile cu cenobamat cu administrare de la 100 mg/zi până la 400 mg/zi: 18,5% până la 36,9% față de grupul placebo: 8,3%), amețeli (17,6%

până la 33,3% față de, respectiv 13,9%), oboseală (12,0% până la 24,3% față de, respectiv 8,3%), dureri de cap (10,2% până la 10,9% față de, respectiv 5,6%).

Procentul de pacienți care au prezentat cel puțin un eveniment advers grav (SAE) a fost de 3,6% până la 9,3%, în funcție de doză, în grupurile tratate cu cenobamat față de 5,6% (6/108) în grupul placebo. Principalele SAE din grupurile cu cenobamat au fost: convulsii epileptice, tulburări psihice, inclusiv ideeație suicidală.

Întreruperile de tratament au fost mai frecvente în grupurile cu cenobamat (10,2% până la 19,8% în funcție de doză) decât în grupul placebo (4,6%), cu principalele reacții adverse asociate tratamentului în grupurile cu cenobamat: tulburări ale sistemului nervos, tulburări psihiatrice și afecțiuni ale pielii și țesutului subcutanat. Nu au fost raportate decese în timpul studiului.

Tabel nr. 4. Datele de eficacitate ale studiului clinic C 017



A. Median percent reduction in seizure frequency from baseline per 28 days in the double-blind treatment period in the modified intention-to-treat population; B. ≥50% responder rate during the maintenance phase in the mITT-M population; C. ≥75%, ≥90%, and 100% responder rates during the maintenance phase in the mITT-M population; and D. Median % reduction in seizure frequency from baseline per 28 days over time during the double-blind treatment period in the mITT population.

Double-blind treatment period included the 6-week titration phase and the 12-week maintenance phase.

mITT population included all patients randomly assigned to the treatment groups who took ≥1 dose of study medication and had post-baseline seizure data.

mITT-M population included patients who completed the 6-week titration phase and took ≥1 dose of study medication and had seizure data during the 12-week maintenance phase.

Weeks 13-16 and weeks 15-18 overlap, so that each interval was 4 weeks.

mITT = modified intention-to-treat; m-ITT-M = modified intention-to-treat-maintenance.

Reproduced with permission from Krauss GL, et al. 2020.²⁸

Studiul clinic C 013

Studiu multicentric de fază II, randomizat, dublu-orb, comparativ versus placebo, efectuat la pacienți adulți cu convulsii focale cu sau fără generalizare secundară rezistentă la medicamente.

Obiectivul principal al studiului: demonstrarea eficacității cenobamatului comparativ cu placebo în reducerea frecvenței convulsiilor raportat la perioada de includere în studiu, la pacienții care prezintă convulsii parțiale care nu sunt complet controlate, în ciuda tratamentului cu unul până la trei medicamente antiepileptice concomitente.

În studiu au fost incluși pacienți adulți cu vârste cuprinse între 18 și 65 de ani, diagnosticați cu epilepsie focală farmacorezistentă conform clasificării ILAE, precum și cu antecedente de epilepsie de cel puțin 2 ani cu un EEG compatibil cu epilepsia focală și care au fost tratați anterior cu o doză stabilă de 1 până la 3 medicamente antiepileptice.

În perioada de includere de 8 săptămâni, pacienții trebuiau să manifeste cel puțin trei convulsii focale (simple cu componentă motorie, complexe cu sau fără generalizare secundară) într-o perioadă medie de 28 de zile (perioade fără crize de maxim 21 de zile).

Pacienții au fost randomizați (raport 1:1) pentru a primi o dată pe zi pe cale orală: cenobamat (doză crescută treptat de la 50 la 200 mg/zi) și placebo.

Tratamentele concomitente: Dozele de medicamente antiepileptice concomitente (1-3 AE) au trebuit să rămână stabile pe tot parcursul studiului. Majoritatea (86%) pacienților au fost tratați cu cel puțin 2 medicamente antiepileptice la includere, inclusiv 47,3% tratați cu 2 AE (cenobamat: 46,9%; placebo: 47,7%) și 38,7% tratați cu 3 AE (cenobamat: 36,3%; placebo: 41,3%). Principalele tratamente au fost: levetiracetam (cenobamat: 45,1%; placebo: 48,6%), carbamazepină (33,6%; 39,4%), lamotrigină (36,3%; 31,2%), oxcarbazepină (21,2%; 23,9%), lacosamidă (23,9%; 19,3%), topiramat (22,1%; 19,3%), clobazam (19,5%; 14,7%), valproat de sodiu (15,0%; 18,3%) și acid valproic (11,5%; 10,1%).

Criteriul principal de eficacitate al studiului: modificarea frecvenței medii a crizelor focale pe o perioadă de 28 de zile între perioada de tratament dublu-orb de 12 săptămâni și perioada de includere, la populația ITT.

În total, în studiu au fost randomizați 222 de pacienți, respectiv 113 în grupul cenobamat și 109 în grupul placebo corespunzător populației ITT. Marea majoritate a pacienților (n=201/222; 90%) au finalizat studiul.

Numărul de pacienți care au primit cel puțin o doză de tratament în faza de întreținere și care au avut cel puțin o evaluare a frecvenței crizelor în perioada de întreținere (corespunzător populației ITT din analiza principală) a fost respectiv: 113 (100%) în grupul cenobamat și 108 în grupul placebo (99,1%).

Superioritatea cenobamatului 200 mg/zi comparativ cu placebo a fost demonstrată asupra modificării numărului de convulsii focale pe parcursul a 28 de zile în timpul perioadei de tratament de 12 săptămâni comparativ cu perioada de includere cu: o reducere a numărului median de convulsii lunare 55,6% în grupul cenobamat 200 mg/zi comparativ cu 21,5% în grupul placebo (p<0,0001).



Toleranță: în timpul studiului C013, procentul de pacienți cu cel puțin un eveniment advers (EA) a fost de 76,1% în grupul tratat cu cenobamat 200 mg/zi față de 63,3% în grupul placebo. EA legate de tratament au fost mai mari în grupul tratat cu cenobamat 200 mg/zi (59,3%) decât în grupul placebo (45,9%).

Procentul de pacienți care au prezentat cel puțin un eveniment advers grav (SAE) a fost de 2,7% în grupul cu cenobamat față de 3,7% în grupul placebo. Principalele SAE din grupul cenobamat au fost: reacția de hipersensibilitate, statusul epileptic și infecția urinară. Întreruperile de tratament au fost mai frecvente în grupul cu cenobamat, 4,4% față de 2,8%, toate fiind considerate legate de tratament. Nu au fost raportate decese în timpul perioadei de tratament în acest studiu.

Concluzii

Superioritatea cenobamatului comparativ cu placebo, ca tratament adjuvant, a fost demonstrată în timpul a 2 studii randomizate dublu-orb, într-un context de farmacorezistență, în ceea ce privește reducerea frecvenței crizelor parțiale pentru o perioadă de 28 de zile, în timpul perioadei de tratament de 18 săptămâni și de 12 săptămâni (în funcție de studiu) cu un efect moderat comparativ cu placebo (reducere semnificativă de 30% până la 36% în funcție de doza de 200 mg/zi până la 400 mg/zi, dar nu semnificativă pentru doza de 100 mg/zi).

Cu toate acestea, sfera rezultatelor este limitată de următoarele elemente:

- studiile au fost efectuate comparativ cu placebo într-un context de farmacorezistență la alte tratamente antiepileptice (o mediană 3 tratamente anterioare) și pentru care sunt disponibili comparatori activi.
- datele de eficacitate sunt limitate pe termen scurt (analiza principală la 12 și 18 săptămâni), având în vedere contextul de boală cronică.
- nu sunt disponibile date care să compare toleranța cenobamatului comparativ cu medicamentele antiepileptice disponibile în prezent.
- nu sunt disponibile date solide privind calitatea vieții, având în vedere lipsa prioritizării acestui criteriu și a evaluării sale exploratorii.

Meta-analize de rețea

A fost efectuată o meta-analiză de rețea în grupul medicamentelor antiepileptice (ASM) de a treia generație (10). Cenobamat (CNB) a fost asociat cu o rată mai mare de reducere cu 50% a frecvenței convulsiilor decât brivaracetam [odds ratio (OR) 2,02, 95% interval de încredere (IC) 1,11–3,66], eslicarbazepină (OR 1,93, 95% CI 1,07–3,48), lacosamid (OR 1,86, 95% CI 1,04–3,32) și perampanel (OR 2,07, 95% CI 1,16–3,70).

Cu toate acestea, nicio tendință semnificativă statistic nu a favorizat CNB față de celelalte ASM pentru rezultatele libertății de convulsii. Astfel, CNB a fost cel mai eficient ASM, însă brivaracetam și lacosamid au fost ASM cu efecte secundare mai puține (11).

O altă meta-analiză de rețea referitoare la CNB și alte șapte ASM (brivaracetam, acetat de eslicarbazepină, lacosamid și perampnel, lamotrină, levetiracetam și topiramet) a evidențiat o rată ajustată de răspuns superioară, de 50% a CNB față de placebo (OR 4,200; 95% CI 2,279, 7,742) în cazul tuturor celor șapte ASM evaluate (OR 2,202 95% CI 1,915, 2,532; $p = 0,044$). De asemenea, nu a existat un procent în creștere, de întrerupere a tratamentului datorită evenimentelor adverse pentru CNB în comparație cu alte ASM (12).

Date despre eficacitatea și siguranța cenobamat din practica clinică reală (RWE) la pacienții cu crize convulsive cu debut focal: Rezultatele unui Program de acces extins cu durata de 1 an (13)

Acest studiu a investigat rezultatele obținute în practica clinică reală, în cazul administrării cenobamat (CNB) la un grup larg de pacienți cu rezistență ridicată la medicamentele antiepileptice în cadrul Programului Spaniol de acces extins (EAP). Studiul multicentric, retrospectiv, observațional a fost derulat în 14 spitale din Spania.

Criteriile de includere au fost vârsta ≥ 18 ani, prezența convulsiilor focale și autorizarea EAP. Datele au fost obținute din fișele clinice ale pacienților. Obiectivele primare de eficacitate au inclus reduceri ale frecvenței convulsiilor (100%, $\geq 90\%$, $\geq 75\%$ și $\geq 50\%$) sau agravarea frecvenței crizelor la vizitele de 3, 6 și 12 luni și la ultima vizită. Criteriile finale de siguranță au inclus ratele evenimentelor adverse (EA) și EA care au dus la întreruperea tratamentului.

Rezultate: Studiul a inclus 170 de pacienți. La momentul inițial, durata medie a bolii a fost de 26 de ani și numărul mediu de convulsii/lună a fost de 11,3. Numărul median de medicamente anticonvulsivante (ASM) anterioare și ASM concomitente au fost 12 și, respectiv, 3. Dozele medii de CNB/zi au fost de 176 mg, 200 mg și 250 mg la 3, 6 și respectiv, 12 luni. Ratele de răspuns au fost de 98,2%, 94,5% și 87% la 3, 6 și 12 luni. La ultima vizită, rata libertății de convulsii a fost de 13,3%; reducerilor frecvenței convulsiilor cu $\geq 90\%$, $\geq 75\%$ și $\geq 50\%$ le-au corespuns ratele de răspuns de 27,9%, 45,5% și, respectiv, 63%.

S-a constatat o reducere semnificativă a numărului de convulsii pe lună (medie: 44,6%; mediană: 66,7%) între momentul inițial și ultima vizită ($P < 0,001$). Răspunsurile au fost menținute indiferent de numărul de ASM administrate anterior sau concomitent. Numărul de ASM administrate concomitent a fost redus la 44,7% dintre pacienți.

Doza medie de CNB administrată în acest studiu a fost în concordanță cu studiile anterioare. Un subgrup de pacienți a raportat un beneficiu cu o doză mică de CNB (< 200 mg/zi), după cum a fost raportat într-un articol de opinie recent, de către un Grup de experți italieni. În cazul comparației datelor de eficacitate între subgrupurile de pacienți care au primit CNB în doze reduse și în doze mari, nu au fost înregistrate diferențe statistice. **Cu toate acestea, pe termen lung (12 luni), doar acei pacienți care au fost tratați cu CNB în doze mari au obținut libertatea de convulsii.**

Rezultate similare au fost raportate într-o analiză post-hoc a studiului de fază II, în care eficacitatea suplimentară bazată pe libertatea de convulsii a fost observată la doze mai mari. Aceste date sugerează că mai mulți

pacienți au experimentat o reducere relevantă din punct de vedere clinic a numărului de convulsii la administrarea de 100 sau 200 mg/zi CNB, însă **pentru a obține libertatea de convulsii pe termen lung, a fost necesară administrarea de doze mai mari de CNB.**

Procentul cumulat al pacienților cu AE și AE care au dus la întreruperea tratamentului a fost de 68,2% și 3,5% la 3 luni, 74,1% și 4,1% la 6 luni și 74,1% și 4,1% la 12 luni. Cele mai frecvente reacții adverse au fost somnolența și amețelile.

O limitare a acestui studiu a fost designul său retrospectiv. Mai mult, nu a existat un grup de control, iar perioada de urmărire nu a fost aceeași pentru toți pacienții. În plus, înregistrarea numărului convulsiilor în cadrul studiilor observaționale nu este la fel de exactă ca în cazul studiilor prospective. Cu toate acestea, din informațiile prezente, grupul de pacienți inclus în acest studiu observațional reprezintă cel mai larg grup de pacienți pentru care au fost publicate rezultatele din practica clinică reală, studiul incluzând o lungă perioadă de urmărire, oferind astfel, informații utile pentru medici pe baza practicii clinice.

Precizare DETM

SC Angelini Pharmaceuticals România SRL a depus la dosar autorizația pentru desfășurarea studiului clinic C 017, prezentat anterior, pe teritoriul României, conform Protocolului nr. YKP3089C017/07.01.2014 și raportul final al studiului.

Studiul s-a 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*”, s-a desfășurat în 2 centre medicale de investigație din București și a inclus 4 pacienți români (*EudraCT Number 2013-001858-10 - Clinical trial results - EU Clinical Trials Register*).

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS

Comisia de Transparență prin avizul adoptat la data de 8 septembrie 2021, ca urmare a evaluării medicamentului ONTOZRY (cenobamat) la pacienții adulți cu epilepsie necontrolată cu cel puțin două tratamente anterioare, ca tratament adjuvant al convulsiilor parțiale cu sau fără generalizare secundară, a acordat un **beneficiu important** al terapiei în această indicație.

Luând în considerare:

- demonstrarea superiorității cenobamatului într-un studiu randomizat dublu-orb, în combinație cu alte medicamente antiepileptice, privind variația frecvenței crizelor focale comparativ cu placebo pe parcursul a 18 săptămâni de tratament;
- absența unei comparații directe cu comparatorii activi relevanți clinic;
- nevoia medicală parțial acoperită de alternativele disponibile,

Comisia consideră că ONTOZRY (cenobamat) în asociere nu asigură nicio îmbunătățire a beneficiului real (ASMR V) în tratamentul crizelor parțiale cu sau fără generalizare secundară la adulții cu epilepsie necontrolată prin cel puțin două tratamente anterioare.

Beneficiul potențial al tratamentului cu cenobamat în crizele parțiale, cu sau fără generalizare secundară, trebuie să țină cont de eficacitatea și toleranța produsului, precum și de efectele observate la pacienții cu diagnostic specific.

NICE

Ghidul de evaluare publicat la data de 15 decembrie 2021 face următoarele recomandări:

Cenobamat este recomandat ca o opțiune pentru tratamentul convulsiilor cu debut focal, cu sau fără convulsii generalizate secundare, la adulții cu epilepsie rezistentă la medicamente, care nu a fost controlată în mod adecvat cu cel puțin 2 medicamente anticonvulsivante. Se recomandă numai dacă:

- este utilizat ca tratament suplimentar, după cel puțin un alt tratament suplimentar care nu a controlat convulsiile și
- tratamentul se începe într-o structură medicală de epilepsie de nivel terțiar.

Această recomandare nu are scopul de a afecta tratamentul cu cenobamat care a fost inițiat în cadrul NHS înainte ca acest ghid să fie publicat. Pacienții care urmează tratament în afara acestei recomandări pot continua acest tratament fără modificarea acordurilor de finanțare existente înainte de publicarea acestui ghid, până când ei și clinicianul lor NHS consideră că este necesar să-l oprească.

Comisia a făcut aceste recomandări pe baza următoarelor considerente:

- Tratamentul convulsiilor cu debut focal include multe medicamente anticonvulsivante utilizate în monoterapie și în asocieri medicamentoase. Opțiunile de tratament pentru convulsiile cu debut focal după cel puțin 2 medicamente anticonvulsivante nu sunt foarte eficiente.
- Dovezile clinice pe termen scurt arată că cenobamatul reduce numărul convulsiilor. De asemenea, crește numărul pacienților care încetează să aibă convulsii. Este incertă eficacitatea acestuia comparativ cu alte medicamente anticonvulsivante, deoarece cenobamatul nu a fost comparat direct cu acestea. Rezultatele unei comparații indirecte sunt incerte, deoarece studiile clinice incluse sunt scurte ca durată și au modele diferite. Deoarece nu este clar cum se compară beneficiul cenobamatului cu riscurile sale, acesta ar trebui început doar într-o structură medicală de epilepsie de nivel terțiar.

Luând în considerare incertitudinile din dovezile clinice, cele mai probabile estimări ale eficienței costurilor pentru cenobamat se încadrează în ceea ce NICE consideră în mod normal o utilizare acceptabilă a resurselor NHS. Așadar, este recomandat pentru tratamentul epilepsiei rezistente la medicamente ca tratament suplimentar într-un centru medical de epilepsie de nivel terțiar, după ce cel puțin 1 tratament suplimentar care nu a controlat simptomele.

SMC

Conform avizului SMC nr. 2408/14.01.2022, cenobamat este acceptat pentru a fi utilizat cu restricții în cadrul NHS Scotland pentru tratamentul adjuvant al convulsiilor cu debut focal, cu sau fără generalizare secundară, la pacienții adulți cu epilepsie care nu au fost controlați adecvat în ciuda tratamentului cu cel puțin 2 medicamente antiepileptice.

Restricție SMC: la pacienții cu epilepsie rezistentă la medicamente ca medicament anticonvulsivant adjuvant de linia a doua, după eșecul primului medicament anticonvulsivant adjuvant.

La pacienții cu convulsii focale necontrolate, în ciuda tratamentului cu medicamente antiepileptice, cenobamat a fost superior placebo în ceea ce privește proporția de pacienți care au prezentat o reducere $\geq 50\%$ a frecvenței crizelor focale.

IQWIG/G-BA

Concluziile raportului de evaluare IQWIG A21-78/30.08.2021 referitoare la probabilitatea și amploarea beneficiului adițional al cenobamat comparativ cu terapia de comparație adecvată (ACT), pentru indicația de la punctul 1.9 sunt prezentate în tabelul nr. 5 de mai jos.

Tabel nr. 5. Cenobamat - probabilitatea și amploarea beneficiului suplimentar

Indicație	Terapia de comparație adecvată^a	Probabilitatea și amploarea beneficiului adițional
<i>Tratamentul adjuvant al convulsiilor focale cu sau fără generalizare secundară la pacienții adulți cu epilepsie care nu sunt controlați adecvat în ciuda tratamentului anterior cu cel puțin 2 medicamente antiepileptice.</i>	<i>Terapie suplimentară antiepileptică specifică pacientului, dacă este indicată din punct de vedere medical și la care pacientul nu prezintă farmacorezistență (în sensul unui răspuns insuficient), intoleranță sau contraindicație, reprezentând una dintre următoarele substanțe active: Brivaracetam sau eslicarbazepină sau gabapentin sau lacosamid sau lamotrigină sau levetiracetam sau oxcarbazepină sau perampanel sau pregabalin sau topiramat sau acid valproic sau</i>	Beneficiul adițional nu este dovedit.

a. Este prezentată terapia de comparație adecvată specificată de G-BA

b. Terapia trebuie efectuată conform alegerii medicului, în funcție de terapia (terapiile) de bază și anterioară și luând în considerare motivul modificării terapiei și orice reacții adverse asociate.

Decizia G-BA publicată la data de 22.12.2021 referitoare la beneficiul adițional al terapiei cu cenobamat în raport cu terapia de comparație adecvată (ACT), la pacienții adulți cu epilepsie și convulsii focale cu sau fără generalizare secundară care nu sunt controlate adecvat în ciuda tratamentului anterior cu cel puțin două medicamente antiepileptice, este astfel:

Terapia de comparație adecvată pentru cenobamat ca tratament adjuvant: o terapie suplimentară antiepileptică specifică pacientului, dacă este indicată din punct de vedere medical și la care pacientul nu prezintă farmacorezistență (în sensul unui răspuns insuficient), intoleranță sau contraindicație, la alegere dintre următoarele substanțe active:

Brivaracetam, eslicarbazepină, gabapentin, lacosamidă, lamotrigină, levetiracetam, oxcarbazepină, perampanel, pregabalin, topiramate, acid valproic și zonisamidă,

luând în considerare terapia (terapiile) de bază și cele anterioare și luând în considerare motivul modificării terapiei și orice reacții adverse asociate.

Amplerea și probabilitatea beneficiului adițional al cenobamat comparativ cu ACT: **un beneficiu adițional nu este dovedit.**

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

SC Angelini Pharmaceuticals România SRL a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Cenobamatum, pentru indicația de la punctul 1.9, este rambursat în **16 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie**, după cum urmează: Austria, Belgia, Republica Cehă, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Luxemburg, Olanda, Polonia, Slovacia, Spania și Suedia.

4. COSTURILE TERAPIEI

Conform OMS 861/2014 actualizat, Anexa nr.1, Art.1, lit.c), comparatorul este definit astfel:

„c) **comparator** - un medicament aferent unei **DCI care se află în Lista** cuprinzând 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, 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 același 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.

Solicitantul a ales ca și comparator pentru calculul costurilor terapiei medicamentul cu DCI BRIVARACETAMUM și DC BRIVIACT, rambursat în Listă pentru indicația cuprinsă în protocolul terapeutic de mai jos (comparatorul 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 eficace, 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 eficace, 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 eficace, 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: Volumul per administrare (ml) = [greutatea corporală (kg) x doza zilnică (mg/kg/zi)] x 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.

(...)"

Având în vedere prevederile OMS 861/2014 actualizat, Anexa nr.2, Art.23:

Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. **Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici.** Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici",

calculul costurilor terapiei se va efectua pentru o perioadă de **3 ani calendaristici.**

Făcând referire la numeroasele medicamente antiepileptice rambursate care se pot administra în asociere atât cu ONTOZRY, cât și cu BRIVIACT, calculul costurilor terapiei se va efectua doar pentru monoterapia cu aceste medicamente, presupunând că terapia asociată este aceeași pentru medicamentul evaluat și pentru comparator.

De asemenea, întrucât ONTOZRY a fost autorizat doar pentru administrare la pacienții adulți, iar comparatorul se administrează la o populație mai largă de pacienți, respectiv și la copii, calculul costurilor terapiei se va face pentru populația de pacienți adulți.

Având în vedere marea variabilitate de recomandare și ajustare a posologiei de către medicul specialist, în funcție de răspunsul și tolerabilitatea individuală a pacientului, în calculul costurilor terapiei se vor lua în considerare dozele maxime posibile, recomandate conform RCP, pentru ONTOZRY și pentru comparatorul BRIVIACT.

Tabel nr. 6. Prețurile medicamentelor conform CANAMED publicat în MO nr.779/30.08.2023

DCI	DC	Ambalaj	PAM/amb (lei)	PAM/UT (lei)	Cost total terapie 3 ani (lei)
Cenobamatum	Ontozry 12,5 mg + 25 mg	Cutie x 14 cpr + 14 cpr	871,37	-	34076,41 - 65538,73
	Ontozry 50 mg; 100mg; 150 mg; 200 mg	Cutie x 28 cpr	871,37	31,12	
Brivaracetamum	Briviact 25 mg	Cutie x 56 cpr	432,14	7,72	16981,08
	Briviact 50 mg	Cutie x 56 cpr	407,13	7,27	
	Briviact 100 mg	Cutie x 56 cpr	435,84	7,78	

Calculul costurilor terapiei cu ONTOZRY

Inițiere: S1+S2+S3+S4 – pachet inițiere: 871,37 lei

Creșterea treptată a dozei: S5+S6+S7+S8+S9+S10+S11+S12: 8 săpt x 7 zile x 31,12 lei = 1742,72 lei

1. Optimizarea dozei: obținerea controlului optim al crizelor convulsive cu doza țintă de 200 mg/zi: 281 zile x 1 cpr x 31,12 lei = 8744,72 lei

An 1: 11358,81 lei

An 2+3: 2 x (365 zile x 1 cpr x 31,12 lei) = 22717,60 lei

Cost total: 34076,41 lei.

2. Optimizarea dozei – conform RCP: 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: 281 zile x 2 cpr x 31,12 lei = 17489,44 lei

An 1: 20103,53 lei

An 2+3: 2 x (365 zile x 2 cpr x 31,12 lei) = 45435,2 lei

Cost total: 65538,73 lei.



Calculul costurilor terapiei cu BRIVIACT

RCP BRIVIACT nu precizează o anumită perioadă de administrare a dozei de inițiere, prin urmare, având în vedere că toate cele 3 studii clinice de eficacitate pentru BRIVIACT au inclus o perioadă inițială de 8 săptămâni, vom lua în considerare această perioadă de administrare a dozei inițiale. Doza trebuie administrată în două prize egale, la interval de aproximativ 12 ore.

Inițiere: 8 săpt x 7 zile x 2 x 50 mg (7,27 lei) = 814,24 lei

Menținere: max 200 mg/zi, respectiv: 309 zile x 2 cpr x 7,78 lei = 4808,04 lei

An 1: 5622,28 lei

An 2+3: 2x (365 zile x 2 cpr x 7,78 lei) = 11358,80 lei

Cost total: 16981,08 lei.

Calculul costurilor terapiei cu DCI Cenobamatum pentru o perioadă de 3 ani calendaristici, per pacient, relevă costuri mai mari de 100,67% față de comparatorul validat, respectiv un **impact bugetar pozitiv**.

Datele de cost-eficacitate pentru Cenobamat (15)

În ciuda eficacității mai mari, CNB este încă un medicament antiepileptic prescris rar. După doi ani de introducere pe piața din Statele Unite, s-a raportat că mai puțin de 5% dintre pacienții adulți cu focalizare DRE (epilepsie farmacorezistentă) sunt tratați cu CNB. Explicațiile posibile au fost: restricțiile de acces create de sistemul de sănătate, informațiile insuficiente post-lansare despre eficacitate și siguranță și cunoștințele limitate despre acest medicament. De asemenea, au fost comparate costurile CNB și ale altor ASM noi aprobate din 2009, iar costul a fost similar în Statele Unite și în Germania.

A fost dezvoltat un algoritm de cartografiere pentru a prezice valorile SF-6D la adulții cu convulsii cu manifestare focală, pentru utilizare în evaluările economice ale CNB. Această înregistrare bazată pe preferințe de măsurare a calității vieții poate evalua șase dimensiuni ale stării de sănătate, inclusiv starea de sănătate fizică, rolul limitărilor, implicarea socială, durerea, statusul mental și vitalitatea. Autorii au descoperit că algoritmul de cartografiere propus poate prezice valorile SF-6D din rezultatele studiilor clinice la persoanele cu epilepsie. Prin urmare, cercetătorii pot folosi rezultatele din studiile clinice cu CNB pentru a facilita analiza cost-utilitate.

În Spania, a fost efectuată o simulare a modelului Markov pentru DRE pentru a analiza rentabilitatea CNB față de alte ASM (brivaracetam, acetat de eslicarbazepină, lacosamidă și perampanel).

Autorii au descoperit că prețul zilnic justificabil economic al terapiei cu CNB de 7,30 EUR este rentabil pentru un prag de 21.000 EUR/ani de viață ajustați în funcție de calitate. Prin urmare, CNB poate produce mai multă sănătate pe euro investit. Alți autori au sugerat că terapia cu CNB poate produce un beneficiu clinic incremental față de ASM-urile din a treia generație.

În UK, analiza cost-eficacitate a terapiei adjuvante cu CNB în tratamentul crizelor focale rezistente la medicamente la adulți, a estimat economii de costuri de 51.967 GBP (comparativ cu brivaracetam), 21.080 GBP (comparativ cu eslicarbazepină), 33.619 GBP (comparativ cu lacosamida) și 28.296 GBP (comparativ cu perampanel).

De asemenea, s-a constatat un cost crescut pe an de viață ajustat în funcție de calitate de 1,047 (comparativ cu brivaracetam), 0,598 (comparativ cu eslicarbazepină), 0,776 (comparativ cu lacosamidă) și 0,703 (comparativ cu perampanel) per individ pe un orizont de timp de viață. Prin urmare, CNB este mai puțin costisitor și mai eficient în comparație cu brivaracetam, acetat de eslicarbazepină, lacosamid și perampanel.

În Spania a fost evaluat beneficiul clinic în ceea ce privește numărul de pacienți care necesită tratament (NNT), eficiența și costul pe NNT (CNT) asociate cu CNB față de a treia generație de ASM, pentru tratamentul adjuvant al convulsiilor cu debut focal la pacienții cu DRE. CNB a fost ASM-ul asociat cu cele mai scăzute valori ale NNT în cazul administrării tuturor dozelor, pentru rata de răspuns de 50% și libertatea de convulsii în comparație cu alternativele antiepileptice. De asemenea, CNB a fost ASM-ul asociat cu cele mai mici valori CNT la doza zilnică definită (DDD) și doza minimă de lacosamidă și doza maximă de acetat de eslicarbazepină pentru rata de răspuns de 50%. Mai mult, doza maximă de CNB a fost asociată cu cea mai mică valoare CNT la DDD și doza minimă de lacosamidă pentru libertatea de convulsii.

Populația țintă

Conform informațiilor de pe site-ul Institutului Național de Statistică (INS), populația rezidentă în România la data de 1 ianuarie 2023 a fost de 19 051 562 persoane (16).

Considerând o prevalență ajustată în funcție de vârstă de 6,8 la 1.000 de locuitori, obținem un număr de 129.551 pacienți cu epilepsie. Epilepsiile parțiale reprezintă aproximativ 60% din totalul epilepsiilor, corespunzător unui număr de 77731 de pacienți. 20 până la 40% dintre aceste epilepsii parțiale sunt rezistente la medicamente și necesită o combinație de mai multe antiepileptice, corespunzător unui număr de pacienți cuprins între 15546 și 31092 (15).

În total, populația țintă prevalentă pentru terapia adăugată cu ONTOZRY este estimată la un număr de pacienți cuprins între 15546 și 31092.

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

Tabelul nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi

Criterii de evaluare	Punctaj
<i>1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)</i>	
<i>1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 1 - major/importanță din partea HAS</i>	15
<i>2. ETM bazată pe cost-eficacitate</i>	
<i>2.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul pozitiv, cu restricții comparativ cu RCP, din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din</i>	7

Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere ca beneficiază de compensare în Marea Britanie cu restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	
2.6. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) nu demonstrează beneficiu terapeutic adițional față de comparator sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare	0
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care se solicită includerea noii indicații terapeutice în Listă compensate în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25
3.5. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație sau combinații în doză fixă a DCI-urilor deja compensate, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: (i) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă; (...)	45*
4. Costurile terapiei	
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care generează mai mult de 3% costuri față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului	0
TOTAL	70

*Cele 45 de puncte acordate la pct. 3.5 substituie punctajul acordat pentru rapoartele autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Franța (HAS), Marea Britanie (NICE/SMC) și Germania (IQWiG/G-BA)

6. CONCLUZII

- Crizele repetate de epilepsie, în general spontane, pot avea consecințe directe, cum ar fi traumatismele grave și sunt de natură să conducă pe termen mediu și lung la tulburări psihice, o alterare marcată a calității vieții și la consecințe grave în ceea ce privește integrarea educațională și socio-profesională a pacienților.
- ONTOZRY (Cenobamat) este un medicament pentru tratamentul simptomatic sau preventiv al crizelor epileptice parțiale, cu sau fără generalizare secundară.
- Raportul beneficiu/risc este unul important.
- Există alternative terapeutice pentru indicația ce face obiectul acestei evaluări.
- ONTOZRY (Cenobamat) reprezintă o alternativă de tratament de linia a treia, administrat ca tratament adăugat tratamentului convulsiilor parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienții adulți care suferă de epilepsie necontrolată cu cel puțin două tratamente anterioare.

- Demonstrarea superiorității cenobamat, în asociere cu alte medicamente antiepileptice, asupra variației frecvenței crizelor focale față de placebo.
- Absența comparației directe cu comparatorii activi relevanți clinic.
- Există o nevoie medicală de noi tratamente pentru gestionarea epilepsiei la adulți, în principal sunt necesare metode alternative de tratament pentru acei pacienți cu epilepsie care suferă de convulsii necontrolate.

În concluzie, conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Cenobamatum și DC Ontozry 12,5 mg + 25 mg comprimate; 50 mg comprimate; 100 mg comprimate; 150 mg comprimate; 200 mg comprimate, pentru indicația „*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*”, întrunește punctajul de **inclusiune condiționată** 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, SUBLISTA C, SECȚIUNEA C1, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință, G11 Epilepsie.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Cenobamatum și DC Ontozry 12,5 mg + 25 mg comprimate; 50 mg comprimate; 100 mg comprimate; 150 mg comprimate; 200 mg comprimate, 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*”.

Referințe bibliografice:

1. RCP ONTOZRY (*Ontozry, cenobamate (europa.eu)*)
2. EPAR EMA ONTORZY (*Ontozry, INN-cenobamate (europa.eu)*)
3. AVIZ HAS – Aprobare accelerată (*Microsoft Word - DC 2022 0116 ONTOZRY AP55 POSTAMM V2 LA VD.docx (has-sante.fr)*)
4. AVIZ HAS (*1 (has-sante.fr)*)
5. NICE GUIDANCE (*Cenobamate for treating focal onset seizures in epilepsy (nice.org.uk)*)
6. SMC ADVICE (*cenobamate-ontozry-final-jan-2022-amended-180122-for-website.pdf (scottishmedicines.org.uk)*)



7. EVALUARE IQWIG (A21-78 - Cenobamat - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 (iqwiq.de))
8. DECIZIE G-BA ([Beschluss \(g-ba.de\)](#))
9. RCP BRIVIACT ([Briviact, INN-brivaracetam \(europa.eu\)](#))
10. [New evidence in adjunctive treatment of focal-onset seizures in adults: a critical appraisal | Global and Regional Health Technology Assessment \(aboutscience.eu\)](#)
11. [Third-Generation Antiseizure Medications for Adjunctive Treatment of Focal-Onset Seizures in Adults: A Systematic Review and Network Meta-analysis | Drugs \(springer.com\)](#)
12. [Indirect treatment comparison of cenobamate to other ASMs for the treatment of uncontrolled focal seizures - Epilepsy & Behavior \(epilepsybehavior.com\)](#)
13. [Epilepsia Open 2023, Real-world safety and effectiveness of cenobamate in patients with focal onset seizures: Outcomes from an Expanded Access Program \(https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37149853/\)](#)
14. https://touchneurology.com/wp-content/uploads/sites/3/2020/12/touchNEURO_US_16.2_p87-97-1.pdf
15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10456719/>
16. INS (https://insse.ro/cms/sites/default/files/com_presa/com_pdf/poprez_ian2023r.pdf)

Raport finalizat în data de: 06.10.2023

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu