



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją**  
**leku Ontozry (cenobamat)**  
**we wskazaniu:**

leczenie wspomagające napadów ogniskowych  
ulegających albo nieulegających wtórnemu uogólnieniu  
u dorosłych pacjentów z padaczką

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4230.4.2022

Data ukończenia: 04.08.2022 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Angelini Pharma Polska Sp. z o. o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Angelini Pharma Polska Sp. z o. o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Angelini Pharma Polska Sp. z o. o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AAN</b>	Amerykańska Akademia Neurologii (American Academy of Neurology)
<b>ADRs</b>	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>AES</b>	Amerykańskie Towarzystwo Epileptologiczne (American Epilepsy Society)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AIC</b>	kryterium informacyjne Akaike (ang. Akaike Information Criterion)
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB/BIA</b>	analiza wpływu na budżet (ang. Budget Impact Analysis)
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>bd</b>	brak danych
<b>BIC</b>	kryterium informacyjne bayesowskie (ang. Bayesian Information Criterion)
<b>BRT</b>	barbiturany
<b>BRV</b>	brywaracetam
<b>BZD</b>	benzodiazepiny
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CBZ</b>	karbamazepina
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CLB</b>	klobazam
<b>CNB</b>	cenobamat
<b>CT</b>	tomografia komputerowa
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
<b>DGN</b>	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
<b>DRESS</b>	reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)
<b>EEG</b>	elektroencefalografia
<b>EKG</b>	elektrokardiografia
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>EQ-5D</b>	kwestionariusz oceny jakości życia (ang. EuroQol 5D)
<b>ESL</b>	eslikarbazepina

<b>FAERS</b>	system zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA (FDA Adverse Event Reporting System)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>FI</b>	faza dostosowywania dawkowania
<b>FII</b>	faza utrzymania dawki docelowej
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GBP</b>	gabapentyna
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	hazard względny (ang. hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
<b>ILAE</b>	Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa (International League Against Epilepsy)
<b>IQR</b>	zakres międzykwartylowy (ang. InterQuartile Range)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>ITT</b>	analiza zgodna z intencją leczenia (ang. Intention to Treat Analysis)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LCM</b>	lakoamid
<b>LDD</b>	limitowa dawka dobową
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
<b>LEV</b>	lewetyracetam
<b>LPP</b>	leki przeciwpadaczkowe
<b>LTG</b>	lamotrygina
<b>LY</b>	lata życia (ang. life years)
<b>MD</b>	różnica średnich (ang. mean difference)
<b>mITT</b>	zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (ang. Modified Intention to Treat Analysis)
<b>MRI</b>	rezonans magnetyczny (ang. Magnetic Resonance Imaging)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
<b>nRCT</b>	badania eksperymentalne bez randomizacji (ang. non-randomized clinical trial)
<b>OI</b>	okres interwencji
<b>OLE</b>	badanie otwarte, kontynuacja badania II fazy, celem oceny bezpieczeństwa terapii (ang. open label extension)
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>OXC</b>	okskarbazepina
<b>PB</b>	fenobarbital

<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PDD</b>	Zalecana dawka dobowa (ang. Prescribed Daily Dose)
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PHT</b>	fenytoina
<b>PK</b>	punkt końcowy
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PL</b>	Program Lekowy
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>POZ</b>	Podstawowa opieka zdrowotna
<b>PP</b>	analiza zgodna z protokołem (ang. Per Protocol)
<b>PSA</b>	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. Probabilistic Sensitivity Analysis)
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
<b>PTE</b>	Polskie Towarzystwo Epileptologii
<b>PTN</b>	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>QOLIE-31</b>	kwestionariusz do oceny jakości życia pacjentów chorych na padaczkę (ang. Quality of Life in Epilepsy Questionnaire)
<b>RB</b>	korzyść względna (ang. relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>RD</b>	różnica ryzyka (ang. Risk Difference)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
<b>RWD</b>	badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (ang. Real World Data)
<b>SAE</b>	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (ang. standard error)
<b>SIGN</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SMR</b>	Standaryzowany współczynnik śmiertelności (Standardized Mortality Ratio)
<b>SUDEP</b>	nagły zgon z niewyjaśnionych przyczyn w przebiegu padaczki (ang. sudden unexpected death in epilepsy)
<b>TEAE</b>	zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (ang. Treatment-Emergent Adverse Event)

<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TGB</b>	tiagabina
<b>TPM</b>	topiramate
<b>TTD</b>	czas trwania leczenia (ang. Time To Discontinuation)
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>UE</b>	Unia Europejska
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463 z późn. zm.),
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.)
<b>VGB</b>	wigabatryna
<b>VNS</b>	stymulacja nerwu błędnego (ang. Vagus Nerve Stimulation)
<b>VPA</b>	kwas walproinowy (ang. Valproic acid)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
<b>ZNS</b>	zonisamid

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>7</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>9</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>11</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	11
2.2. Kompletność dokumentacji .....	11
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>12</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	12
3.1.1. Informacje podstawowe .....	12
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	12
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	13
3.2. Problem zdrowotny .....	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	19
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	21
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	21
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	26
3.4.3. Opinia organizacji pacjenckiej .....	33
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	34
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	35
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>36</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	36
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	36
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	38
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	39
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	39
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	49
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	51
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	52
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	52
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	52
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	55
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	59

4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	59
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	67
4.3.	Komentarz Agencji .....	68
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>71</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	71
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	71
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	74
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	77
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	77
5.2.2.	Wyniki analizy uzupełniającej .....	78
5.2.3.	Wyniki analizy progowej .....	79
5.2.4.	Wyniki analiz wrażliwości.....	79
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	84
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	84
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	85
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	85
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	86
5.4.	Komentarz Agencji .....	86
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>87</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	87
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	87
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	87
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	89
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	90
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	90
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	91
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	92
6.4.	Komentarz Agencji .....	92
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>94</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>95</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>96</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>98</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>100</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>104</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>105</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>106</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>111</b>



## 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	16.05.2022 r. PLR.4500.891.2022.2.JWI PLR.4500.892.2022.2.JWI PLR.4500.893.2022.2.JWI PLR.4500.894.2022.2.JWI PLR.4500.895.2022.2.JWI
---	--

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Ontozry, Cenobamate, tabletki, 12,5 mg; 25 mg, 28, tabl., zestaw do rozpoczęcia leczenia: 28 tabletek (14 x 25 mg + 14 x 12,5 mg), kod GTIN: 05909991459161;
  - Ontozry, Cenobamate, tabletki powlekane, 50 mg, 28, tabl., kod GTIN: 05909991458966;
  - Ontozry, Cenobamate, tabletki powlekane, 200 mg, 28, tabl., kod GTIN: 05909991459093;
  - Ontozry, Cenobamate, tabletki powlekane, 100 mg, 28, tabl., kod GTIN: 05909991458997;
  - Ontozry, Cenobamate, tabletki powlekane, 150 mg, 28, tabl., kod GTIN: 05909991459062;

- Wnioskowane wskazanie:

Leczenie wspomagające napadów ogniskowych ulegających albo nieulegających wtórnemu uogólnieniu u dorosłych pacjentów z padaczką

---

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- 
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- 
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- 
- 

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna;
  - analiza ekonomiczna;
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;
  - analiza racjonalizacyjna;
  - analiza problemu decyzyjnego;
  - analiza uzupełniająca;
-

---

Podmiot odpowiedzialny

Angelini Pharma S.p.A

Viale Amelia 70, 00181

Rzym – Włochy

---

Wnioskodawca

Angelini Pharma Polska Sp. z o.o.

Polska, 02-222, Warszawa,

Aleje Jerozolimskie, 181B

---

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 16.05.2022 r., znak PLR.4500.891.2022.2.JWI, PLR.4500.892.2022.2.JWI, PLR.4500.893.2022.2.JWI, PLR.4500.894.2022.2.JWI oraz PLR.4500.895.2022.2.JWI (data wpływu do AOTMiT 16.05.2022 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Ontozry (cenobamat), tabletki, 12,5 mg; 25 mg, 28, tabl., zestaw do rozpoczęcia leczenia: 28 tabletek (14 x 25 mg + 14 x 12,5 mg), kod GTIN: 05909991459161;
- Ontozry (cenobamat), tabletki powlekane, 50 mg, 28, tabl., kod GTIN: 05909991458966;
- Ontozry (cenobamat), tabletki powlekane, 200 mg, 28, tabl., kod GTIN: 05909991459093;
- Ontozry (cenobamat), tabletki powlekane, 100 mg, 28, tabl., kod GTIN: 05909991458997;
- Ontozry (cenobamat), tabletki powlekane, 150 mg, 28, tabl., kod GTIN: 05909991459062;

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 09.06.2022 r., znak OT.4230.4.2022.IT.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 5 lipca 2022 r. Ze względu na fakt, że przekazane w ramach odpowiedzi na wezwanie Agencji analizy dalej nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, dnia 08.07.2022 r. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień pismem znak OT.4230.4.2022.IT.19 Uzupełnienia zostały przekazane Agencji dnia 18.07.2022 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Cenobamat (Ontozry) w leczeniu lekoopornej padaczki ogniskowej u dorosłych. Analiza problemu decyzyjnego. [REDACTED]. HTA Consulting, Warszawa, 2022 r.
- Cenobamat (Ontozry) w leczeniu lekoopornej padaczki ogniskowej u dorosłych. Analiza wpływu na budżet. [REDACTED]. HTA Consulting, Warszawa, 2022 r.
- Cenobamat (Ontozry) w leczeniu lekoopornej padaczki ogniskowej u dorosłych. Analiza ekonomiczna. [REDACTED]. HTA Consulting, Warszawa, 2022 r.
- Cenobamat (Ontozry) w leczeniu lekoopornej padaczki ogniskowej u dorosłych. Analiza kliniczna. [REDACTED]. HTA Consulting, Warszawa, 2022 r.
- Cenobamat (Ontozry) w leczeniu lekoopornej padaczki ogniskowej u dorosłych. Analiza racjonalizacyjna. [REDACTED]. HTA Consulting, Warszawa, 2022 r.
- Cenobamat (Ontozry) w leczeniu lekoopornej padaczki ogniskowej u dorosłych. Analiza uzupełniająca, wersja 2.0. [REDACTED]. HTA Consulting, Warszawa, 2022 r.

### 3.Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ontozry (cenobamat), tabletki, 12,5 mg; 25 mg, 28, tabl., zestaw do rozpoczęcia leczenia: 28 tabletek (14 x 25 mg + 14 x 12,5 mg), kod GTIN: 05909991459161;</li> <li>• Ontozry (cenobamat), tabletki powlekane, 50 mg, 28, tabl., kod GTIN: 05909991458966;</li> <li>• Ontozry (cenobamat), tabletki powlekane, 200 mg, 28, tabl., kod GTIN: 05909991459093;</li> <li>• Ontozry (cenobamat), tabletki powlekane, 100 mg, 28, tabl., kod GTIN: 05909991458997;</li> <li>• Ontozry (cenobamat), tabletki powlekane, 150 mg, 28, tabl., kod GTIN: 05909991459062;</li> </ul>																					
<b>Kod ATC</b>	N03AX25																					
<b>Substancja czynna</b>	Cenobamat																					
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie wspomagające napadów ogniskowych ulegających albo nieulegających wtórnemu uogólnieniu u pacjentów dorosłych z padaczką,																					
<b>Dawkowanie</b>	<p><i>U dorosłych pacjentów:</i> Zalecana dawka początkowa cenobamatu wynosi 12,5 mg na dobę, zwiększana stopniowo do rekomendowanej dawki docelowej wynoszącej 200 mg na dobę. Dawkę można zwiększyć do maksymalnie 400 mg na dobę, w zależności od odpowiedzi klinicznej.</p> <p><b>Tabela 2. Zalecane dawkowanie u osób dorosłych z napadami ogniskowymi w przebiegu padaczki</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Faza leczenia</th> <th>Dawka (na dobę, doustnie)</th> <th>Czas trwania</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Rozpoczęcie leczenia</td> <td>12,5 mg</td> <td>Tygodnie 1. i 2.</td> </tr> <tr> <td>25 mg</td> <td>Tygodnie 3. i 4.</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Dostosowywanie dawki</td> <td>50 mg</td> <td>Tygodnie 5. i 6.</td> </tr> <tr> <td>100 mg</td> <td>Tygodnie 7. i 8.</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Dawka docelowa</td> <td>150 mg</td> <td>Tygodnie 9. i 10.</td> </tr> <tr> <td>200 mg</td> <td>Tygodnie 11. i 12. oraz kolejne</td> </tr> <tr> <td>Optimalizacja dawki</td> <td colspan="2">Niektórzy pacjenci, którzy nie osiągną optymalnej kontroli napadów, mogą odnosić korzyści ze stosowania dawek powyżej 200 mg (zwiększanych o 50 mg/dobę co dwa tygodnie), wynoszących maksymalnie 400 mg na dobę</td> </tr> </tbody> </table>	Faza leczenia	Dawka (na dobę, doustnie)	Czas trwania	Rozpoczęcie leczenia	12,5 mg	Tygodnie 1. i 2.	25 mg	Tygodnie 3. i 4.	Dostosowywanie dawki	50 mg	Tygodnie 5. i 6.	100 mg	Tygodnie 7. i 8.	Dawka docelowa	150 mg	Tygodnie 9. i 10.	200 mg	Tygodnie 11. i 12. oraz kolejne	Optimalizacja dawki	Niektórzy pacjenci, którzy nie osiągną optymalnej kontroli napadów, mogą odnosić korzyści ze stosowania dawek powyżej 200 mg (zwiększanych o 50 mg/dobę co dwa tygodnie), wynoszących maksymalnie 400 mg na dobę	
Faza leczenia	Dawka (na dobę, doustnie)	Czas trwania																				
Rozpoczęcie leczenia	12,5 mg	Tygodnie 1. i 2.																				
	25 mg	Tygodnie 3. i 4.																				
Dostosowywanie dawki	50 mg	Tygodnie 5. i 6.																				
	100 mg	Tygodnie 7. i 8.																				
Dawka docelowa	150 mg	Tygodnie 9. i 10.																				
	200 mg	Tygodnie 11. i 12. oraz kolejne																				
Optimalizacja dawki	Niektórzy pacjenci, którzy nie osiągną optymalnej kontroli napadów, mogą odnosić korzyści ze stosowania dawek powyżej 200 mg (zwiększanych o 50 mg/dobę co dwa tygodnie), wynoszących maksymalnie 400 mg na dobę																					
<b>Droga podania</b>	Podanie doustne																					
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Cenobamat jest związkiem drobnocząsteczkowym o podwójnym mechanizmie działania. Cenobamat jest pozytywnym modulatorem allosterycznym podtypów receptora jonotropowego kwasu $\gamma$ -aminomasłowego ( $GABA_A$ ), który nie wiąże się do miejsca wiązania benzodiazepin. Wykazano również, że cenobamat powoduje zahamowanie powtarzalnych wyładowań neuronów poprzez nasilenie inaktywacji kanałów sodowych i hamowanie składowej stałej prądu kationów sodowych. Dokładny mechanizm działania, dzięki któremu cenobamat wywiera efekt terapeutyczny u pacjentów z napadami ogniskowymi, jest nieznan.																					

Źródło: ChPL Ontozry

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26/03/2021 (EMA)
---	--

<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Ontozry jest wskazany do stosowania w leczeniu wspomagającym napadów ogniskowych ulegających albo nieulegających wtórnemu uogólnieniu u pacjentów dorosłych z padaczką, u których nie osiągnięto dostatecznej kontroli choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch przeciwpadaczkowych produktów leczniczych w przeszłości.
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Produktowi nadano oznaczenie symbolem czarnego odwróconego trójkąta, co oznacza, że produkt podlega dodatkowemu monitorowaniu.

Źródło: ChPL Ontozry

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Terapia lekiem Ontozry (cenobamat), stosowana u dorosłych pacjentów z padaczką, nie była dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Refundacja apteczna
<b>Poziom odpłatności</b>	
<b>Grupa limitowa</b>	Odrębna grupa limitowa

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	„Leczenie wspomagające napadów ogniskowych ulegających albo nieulegających wtórnemu uogólnieniu u dorosłych pacjentów z padaczką
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	Nie dotyczy

#### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

##### Wnioskowane wskazanie



### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Wnioskowana technologia obejmuje pięć opakowań preparatu Ontozry po 28 tabletek z dawką w zakresie 12,5 mg – 200 mg, tj. 14 tabletek x 12,5 mg + 14 tabletek x 25 mg, 28 tabletek x 50 mg, 28 tabletek x 100 mg, 28 tabletek x 150 mg oraz 28 tabletek x 200 mg.

### Grupa limitowa

Cenobamat (produkt leczniczy Ontozry) nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w żadnym wskazaniu w ramach żadnej z grup limitowych. W związku z czym wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej. Zgodnie z uzasadnieniem wnioskodawcy: „(...) nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, przy jednoczesnym podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do cenobamatu. Nie istnieje również grupa limitowa, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do cenobamatu, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków. Nie spełnione są zatem kryteria wymienione w art. 15 ust. 2 oraz w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalające na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej”.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Klasyfikacja ICD-10:

- **(G40.0) – Padaczka samoistna (ogniskowa) (częściowa) i zespoły padaczkowe z napadami o zlokalizowanym początku;**
- **(G40.1) – Padaczka objawowa (ogniskowa) (częściowa) i zespoły padaczkowe z prostymi napadami częściowymi;**
- **(G40.2) – Padaczka objawowa (ogniskowa) (częściowa) i zespoły padaczkowe ze złożonymi napadami częściowymi;**
- (G40.3) – Uogólniona samoistna padaczka i zespoły padaczkowe;
- (G40.4) - Inne postacie uogólnionej padaczki i zespołów padaczkowych;
- (G40.5) – Szczególne zespoły padaczkowe;
- (G40.6) – Napady „grand mal”, nieokreślone (z napadami „petit mal” lub bez takich napadów);
- (G40.7) – Napady „petit mal”, nieokreślone, bez napadów „grand mal”;
- (G40.8) – Inne padaczki;
- (G40.9) – Padaczka, nieokreślona;

### Definicja

Padaczka jest przewlekłą chorobą mózgu cechującą się trwałą skłonnością do występowania napadów padaczkowych nieprovokowanych lub odruchowych. Napad padaczkowy jest skutkiem wystąpienia przemijającej, nieprawidłowej, nadmiernej synchronizacji czynności komórek mózgu, co prowadzi do pojawienia się stereotypowych epizodów o nagłym początku, w czasie których mogą występować zaburzenia świadomości, zachowania, emocji, czynności ruchowych, czuciowych lub wegetatywnych.

Zgodnie z najnowszym opracowaniem Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej (ILAE, ang. International League Against Epilepsy) padaczka to choroba mózgu określana przez którykolwiek z następujących warunków:

- Wystąpienie przynajmniej 2 nieprovokowanych (lub odruchowych) epizodów napadowych w odstępie >24 godz.;
- Wystąpienie jednego napadu nieprovokowanego (lub odruchowego) oraz istniejące ryzyko nawrotu szacowane na przynajmniej 60% i podobne do ogólnego wskaźnika ryzyka wystąpienia kolejnych napadów po 2 nieprovokowanych napadach w okresie 10 lat obserwacji;
- Rozpoznanie zespołu padaczkowego (na podstawie obrazu klinicznego, encefalografii (EEG) i innych badań dodatkowych).

Z kolei padaczka lekooporna jest rozpoznawana, gdy dwie kolejne próby interwencji lekowych w monoterapii lub terapii dodanej (dobrze tolerowanych, właściwie dobranych i odpowiednio użytych) nie doprowadzą do osiągnięcia utrwalonej i pełnej kontroli napadów. W definicji tej pojęcie odpowiedzi na leczenie rozumiane jest jako brak napadów drgawkowych w okresie 12 miesięcy lub w czasie odpowiadającym 3-krotności odstępu międzypadaczkowego w okresie sprzed rozpoczęcia leczenia (co odpowiada 95% przedziałowi ufności) i w konkretnym przypadku, stosując oba kryteria, należy wybrać okres dłuższy.

Zarówno definicja padaczki, jak i padaczki lekoopornej zostały przyjęte przez Sekcję Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (PTN).

*Źródło: Szczeklik 2021; PTN 2020; Fisher 2014*

### **Klasyfikacja**

Od 2017 roku obowiązuje nowa klasyfikacja typów napadów padaczkowych (zastępująca wcześniejszą klasyfikację z 1981 r.) oraz nowa klasyfikacja padaczek (zastępująca klasyfikację z 1989 r.). Nowa klasyfikacja składa się z 3 poziomów i obejmuje typy napadów padaczkowych, typy padaczki oraz zespół padaczkowy.

Pierwszy poziom wymaga ustalenia typu lub typów występujących napadów padaczkowych. Poszczególne typy napadów padaczkowych w zależności od charakteru jego początku dzieli się na:

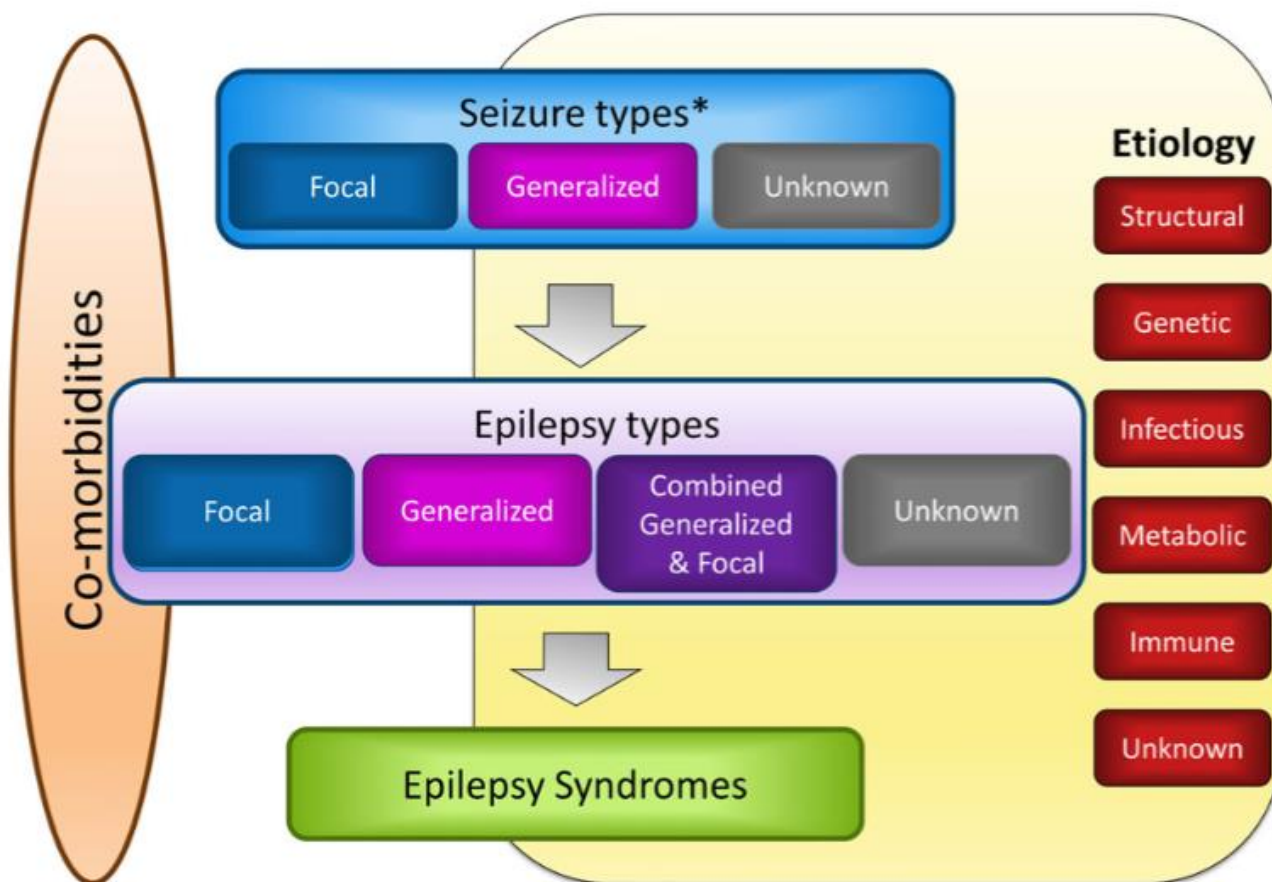
- Ogniskowe (ang. Focal);
- Uogólnione (ang. Generalized);
- Nieokreślone (ang. Unknown).

Z kolei drugi poziom odnosi się do typu padaczki, który ustala się w zależności od występującego u pacjentach charakteru napadów padaczkowych. Wyróżnia się padaczki:

- Uogólnione (ang. Generalized) – wyzwolone jednoczesową, patologiczną czynnością mózgu (wyładowania obejmują cały mózg), w badaniu EEG zwykle występuje uogólniona aktywność iglic (ang. spike wave), diagnoza najczęściej stawiana jest na podstawie obrazu klinicznego popartego wynikami badania EEG;
- Ogniskowe (ang. Focal) – w których czynność napadowa pojawia się jedynie w pewnej części mózgowia, następnie zanika lub wtórnie rozszerza się na całe mózgowie, powodując kliniczny napad padaczkowy wtórnie uogólniony. Mogą występować napady jednoogniskowe i wieloogniskowe dotyczące jednej półkuli mózgu. W badaniu EEG widoczne są zwykle ogniskowe wyładowania padaczkowe, diagnoza stawiana jest na podstawie obrazu klinicznego popartego wynikami EEG,
- Mieszane (ang. Combined Generalized & Focal) – występowanie zarówno napadów ogniskowych, jak i uogólnionych. W zapisie EEG mogą występować zarówno uogólnione fale iglicowe, jak i ogniskowe wyładowania padaczkowe, jednak aktywność padaczkowa nie jest konieczna do postawienia diagnozy; przykładami mieszanych napadów padaczkowych jest zespół Draveta i zespół Lennox-Gastauta;



- Nieznane (ang. Unknown) – występowanie napadów padaczkowych bez możliwości określenia ich typów, co może wynikać z braku dostępu do EEG lub wyniki EEG są w normie.



Rysunek 1. Klasyfikacja padaczki [ILAE 2017]

Trzeci poziom klasyfikacji – zespół padaczkowy (ang. Epilepsy Syndromes) – oznacza zbiór cech, obejmujących określone typy napadów padaczkowych, zmiany w zapisie EEG i zmiany neuroobrazowe, które występują zazwyczaj wspólnie. Zespół padaczkowy wykazuje często swoiste cechy, np. charakterystyczny wiek zachorowania i ustąpienia zaburzeń, podobne czynniki wyzwalające, rokowanie lub współistniejące zaburzenia. Przykładem zespołu padaczkowego jest dziecięca padaczka nieświadomości (padaczka uogólniona), ustępująca samoistnie padaczka z iglicami w okolicy centralno-skroniowej (padaczka ogniskowa) lub zespoły Draveta i Lennoxa-Gastauta.

Źródło: Szczeklik 2021; ILAE 2017; Fisher 2014

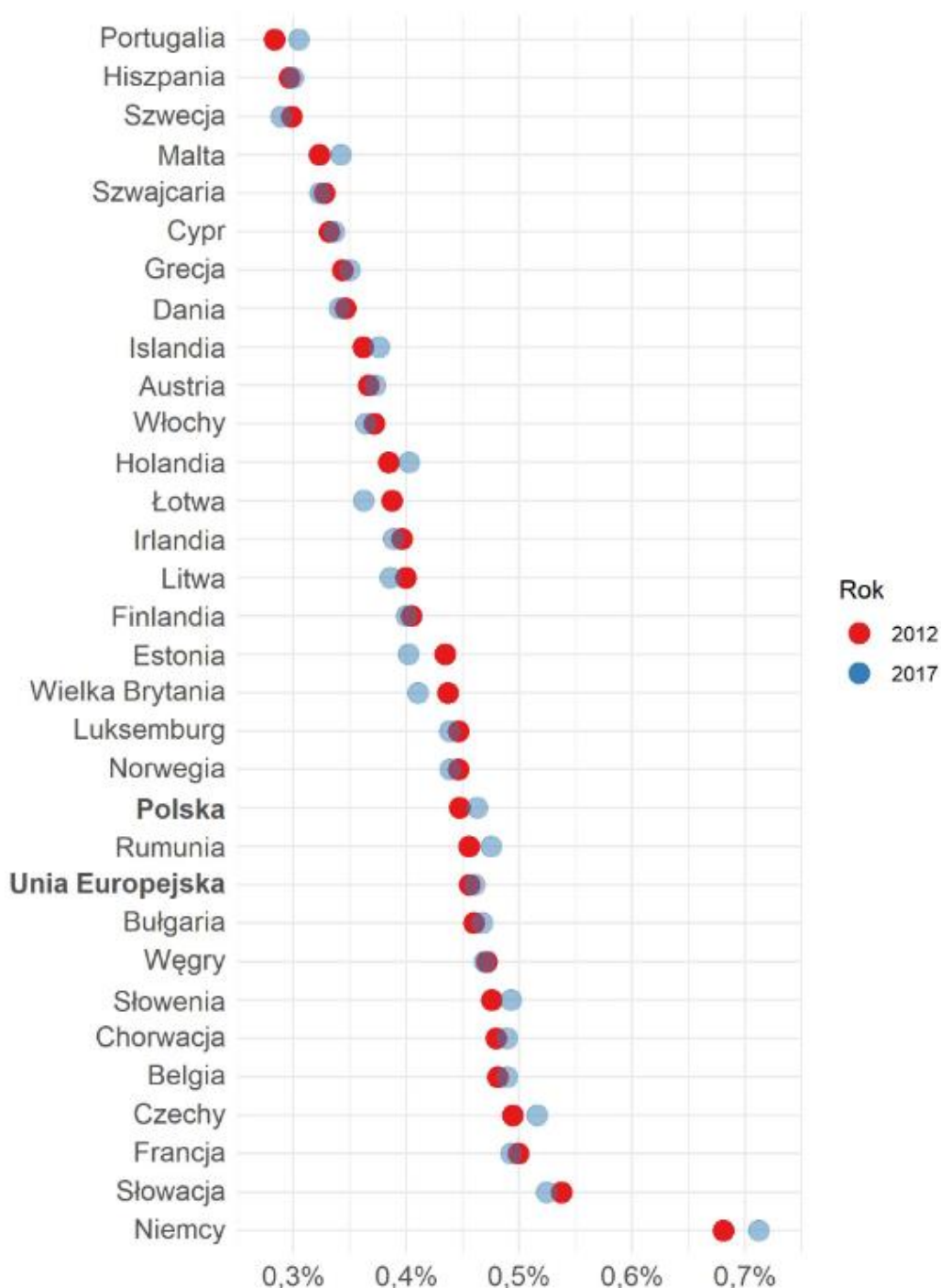
## Epidemiologia

### Dane światowe

Padaczka dotyczy około 50 milionów pacjentów na całym świecie. Stanowi ona niejednorodną grupę zaburzeń, dlatego brak jest dokładnych danych epidemiologicznych. Niedostateczna liczba badań epidemiologicznych wynika głównie również z faktu prowadzenia badań wśród małych grup populacyjnych. Szacuje się, że każdego roku diagnozowanych jest 5 mln przypadków – około 2,8 razy częściej w krajach o niskim i średnim dochodzie niż w krajach z wysokim dochodem. Największa liczba zachorowań odnotowywana jest wśród dzieci oraz osób w podeszłym wieku. Rozpowszechnienie padaczki opisuje się na poziomie 1000/100 000 osób. Przyjmuje się, że padaczka występuje u około 1% populacji. Na podstawie przeglądu systematycznego i metaanalizy międzynarodowych badań, współczynnik chorobowości szacowany jest na 6,38 na 1000 osób [95% CI: 5,57; 7,30], zaś współczynnik zapadalności na 61,44 na 100 000 osób [95% CI: 50,75; 74,38]. Padaczka rozpoznawana jest częściej u mężczyzn niż u kobiet.

Według danych IHME (ang. Institute for Health Metrics and Evaluation) zawartych w raporcie NFZ 2020 największy odsetek chorych na padaczkę notuje się w Niemczech, Słowacji i Czechach, gdzie w 2017 roku chorowało >0,5% populacji.

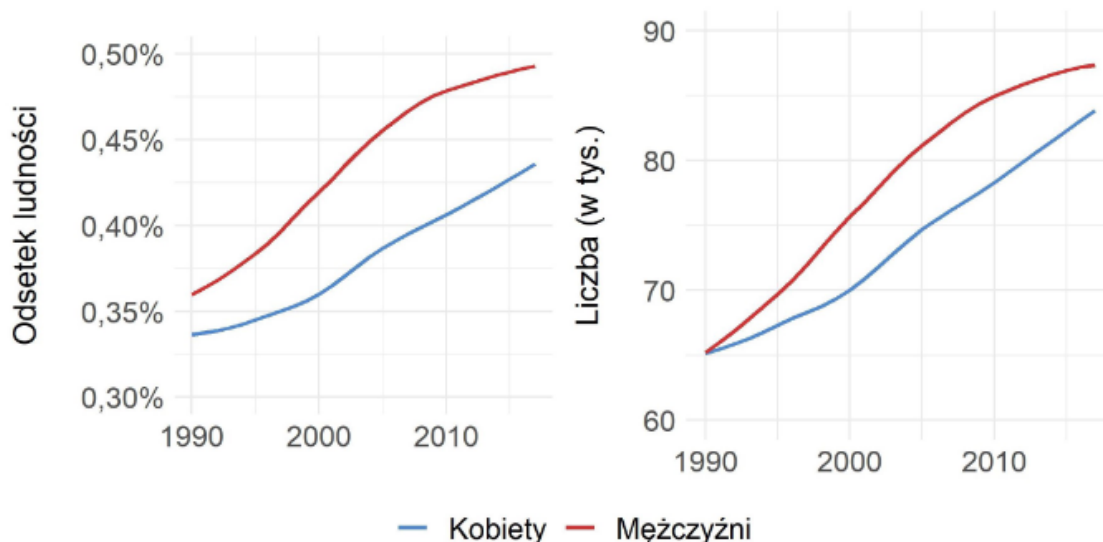




Rysunek 2. Odsetek osób chorych na padaczkę w wybranych krajach europejskich w latach 2012 i 2017 [opracowanie własne NFZ 2020 na podstawie danych Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME)]

#### Dane krajowe

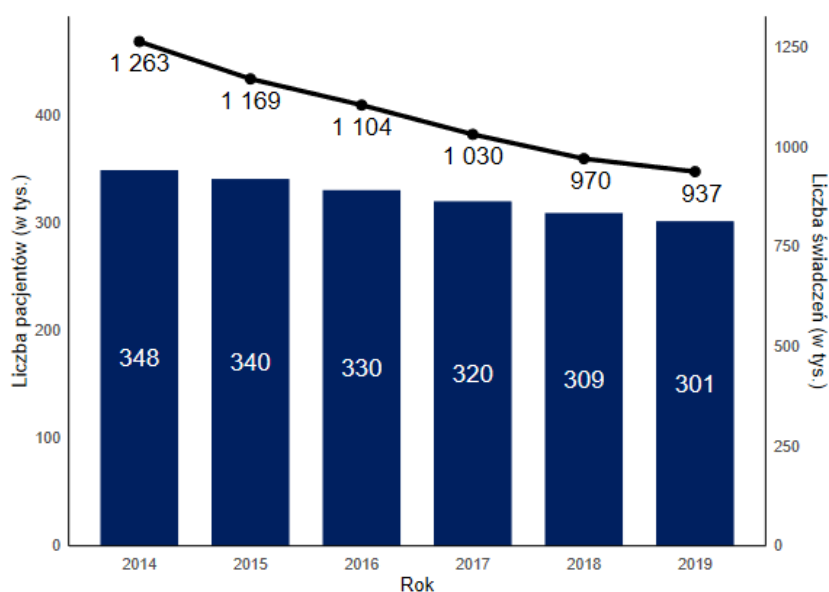
W Polsce szacuje się, że blisko 300-400 tys. osób choruje na padaczkę. Według danych IHME (ang. Institute for Health Metrics and Evaluation) zawartymi w raporcie NFZ 2020, w 2017 roku w Polsce na padaczkę chorowało 0,46% populacji, wartość ta była zbliżona do średniej państw Unii Europejskiej (rysunek 2). Ponadto zgodnie z szacunkami IHME, zawartymi w raporcie NFZ 2020, w latach 1990–2017 obserwowano stały wzrostowy trend liczby osób chorych na padaczkę, gdzie w 2017 r. schorzenie to dotyczyło łącznie 171,2 tys. osób.



G40 – Padaczka; G41 – Stan padaczkowy; Z82.0 – Obciążenie rodzinne padaczką i innymi chorobami układu nerwowego

**Rysunek 3. Liczba osób chorych na padaczkę (G40, G41, Z82.0 wg ICD-10) w Polsce (1990-2017) jako odsetek ludności (lewy wykres) i w wartościach bezwzględnych (prawy wykres) wg płci [opracowanie własne NFZ 2020 na podstawie danych Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME)]**

Z kolei dane NFZ, obejmujące informacje o udzielonych świadczeniach zdrowotnych i liczbie zrealizowanych recept na leki przeciwpadaczkowe (LPP), wskazują na znacznie większą liczbę pacjentów z rozpoznaną padaczką w Polsce. Zgodnie z informacjami podanymi w raporcie NFZ z 2020 roku, w Polsce w 2019 roku udzielono świadczenia 301 tys. pacjentom z rozpoznaniem padaczki lub stanu padaczkowego. 161,5 tys. osób skorzystało pomocy lekarzy specjalistów. 83 osoby miały zabieg wszczepienia stymulatora struktur głębokich mózgu. Według tych danych od 2014 roku obserwuje się spadkowy trend w liczbie pacjentów z rozpoznaną padaczką (rysunek 4). Trend ten potwierdzają również aktualniejsze dane, opublikowane w marcu bieżącego roku w raporcie eZDROWIE 2022, według którego liczba pacjentów którym udzielono świadczenie zdrowotne z rozpoznaniem głównym padaczki (G40 ICD-10) wynosiła w 2020 roku 268,9 tys. (w tym 225,6 tys. dorosłych), zaś od stycznia do listopada 2021 – 253,5 tys. (211,1 tys. dorosłych). Co najmniej jedną receptę na refundowany LPP w 2019 r. wykupiło 665,6 tys. osób, należy jednak pamiętać, że część analizowanych substancji może być stosowana w innych wskazaniach. Z danych przedstawionych w raporcie eZDROWIE 2022, spośród pacjentów wykupujących w 2019 r. LPP, 51% (338,1 tys. pacjentów) miało choć raz rozpoznanie padaczki lub stanu padaczkowego.



**Rysunek 4. Liczba świadczeń (linia) oraz liczba pacjentów (słupki), którym udzielono świadczenia z rozpoznaniem głównym padaczki lub stanu padaczkowego (w tys.) (2014-2019) [NFZ 2020]**

Źródło: eZDROWIE 2022; Fiest 2017; Sánchez 2016; NFZ 2020

### Rokowanie

W przypadku padaczki rokowanie w głównej mierze zależy od prawdopodobieństwa utrzymania braku napadów padaczkowych u pacjenta leczonego lekami przeciwpadaczkowymi. Niewiele wiadomo na temat naturalnego przebiegu nieleczonej choroby. Zwykle padaczka jest chorobą przebiegającą łagodnie, u większości chorych rokowanie jest dobre, a leczenie pozwala na pełną kontrolę napadów. U około 50% chorych ze świeżo rozpoznaną padaczką napady ustępują całkowicie po zastosowaniu pierwszego leku przeciwpadaczkowego, niemniej u około 30% stwierdza się padaczkę lekooporną. Wczesna odpowiedź na leczenie jest ważnym pozytywnym czynnikiem prognostycznym długoterminowego rokowania. Do czynników negatywnych należą częste napady w momencie rozpoznania, niepełnosprawność intelektualna i etiologia objawowa padaczki.

Pomimo ogólnie dobrego rokowania związanego z napadami padaczki, z chorobą związane jest około 2–4 krotnie zwiększone ryzyko przedwczesnego zgonu w porównaniu z populacją ogólną. Roczna śmiertelność wśród osób z padaczką waha się od 1 do 8 na 100 tys. osób. Zwiększona śmiertelność często wynika z podłoża epileptogennego prowadzącego do napadów padaczkowych. Jednak częstą bezpośrednią przyczyną przedwczesnego zgonu jest napad padaczkowy, w szczególności stan padaczkowy (10%) oraz wypadki i obrażenia ciała związane z napadem (5%). Ponadto wśród chorych z padaczką częściej w porównaniu z populacją ogólną dochodzi do samobójstw. Ryzyko zgonu jest większe u pacjentów, u których nie udało się całkowicie opanować napadów.

Inną możliwą przyczyną zgonu u pacjentów z padaczką jest tzw. zespół nagłej nieoczekiwanej śmierci pacjentów z padaczką (SUDEP, ang. Sudden Unexpected Death in Epileptic Patients). Jest to nagła, niespodziewana, niezwiązana z urazem śmierć osoby chorej na padaczkę. Zespół ten występuje zwykle u osób w wieku pomiędzy 20. a 45. rokiem życia. Ogólne ryzyko SUDEP u pacjentów z padaczką wynosi 2%, niemniej wzrasta istotnie w przypadku chorych z padaczką lekooporną do nawet 10–17%, będąc główną bezpośrednią przyczyną zgonu w tej grupie chorych.

Źródło: Szczeklik 2021; Beghi 2015; Halczuk 2013; Lhato 2005;

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

### Ekspertów kliniczni

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu według ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych.

Tabela 6. Liczebność populacji według ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspertów kliniczni	Pacjenci dorośli z padaczką, [REDACTED]			
	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po zmianie refundowanego wskazania na wnioskowane	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Prof. dr hab. n. med. Barbara Błaszczyk Specjalista Neurolog	„300-400 tys. chorych na padaczkę w Polsce, z tego 30% czyli ponad 100 tys. ma padaczkę lekooporną”	„20-28 tys./rok, z tego 30% lekoopornych, czyli ok. 8400 rocznie”	„Ok. 1600/rok”	„NFZ 2019 Rejdak i wsp. Rekomendacje PTN leczenia padaczki Polski Przeegl Neurolog 2020;16(3):129-144”

<p><b>Prof. dr hab. n. med. Konrad Rejdak</b> Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii</p>	„80 000”	„10 000”	„1300”	<p>„Jędrzejczak, J., Majkowska-Zwolińska, B., Chudzicka-Bator, A., Żerda, I., Władysiek, M., &amp; Godman, B. (2021). Economic and social cost of epilepsy in Poland : 5-year analysis. <i>European Journal of Health Economics</i>, 22(3), 485–497.</p> <p>Deuschl, G., Beghi, E., Fazekas, F., Varga, T., Christoforidi, K. A., Sipido, E., Bassetti, C. L., Vos, T., &amp; Feigin, V. L. (2020). The burden of neurological diseases in Europe: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. <i>The Lancet. Public health</i>, 5(10), e551–e567.”</p>
<p><b>Prof. dr hab. n. med. Beata Majkowska-Zwolińska</b> Wiceprezes Fundacji Epileptologii, Redaktor naczelna <i>Journal of Epileptology</i></p>	<p>„Zgodnie z danymi epidemiologicznymi w Polsce szacuje się populację osób z padaczką na około 300 tys. i około 27 tys. zachorowań każdego roku. Istnieje bardzo rozległe piśmiennictwo, według którego konsekwentnie podaje się odsetek ok. 30% lekooporności w krajach rozwiniętych. Populacja osób z padaczką, u których nie uzyskuje się kontroli napadów po zastosowaniu co najmniej jednej próby terapii dodanej wpisuje się w definicję padaczki lekoopornej Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej. Określa ona padaczkę lekooporną jako niepowodzenie w uzyskaniu trwałego ustąpienia napadów w wyniku odpowiednich prób dwóch tolerowanych, odpowiednio dobranych i stosowanych schematów leków przeciwpadaczkowych, zarówno w monoterapii, jak i w terapii dodanej.</p> <p>W oparciu o raport NFZ (2020) i liczbę osób, u których zastosowano brivaracetam w 2019 r. (500 osób), można szacunkowo założyć, że przy rozszerzonym wskazaniu do refundacji liczba osób, u których można byłoby zastosować cenobamat rocznie byłaby większa i wynosiłaby <b>ok. 1000 – 1200 chorych</b>.</p> <p><a href="https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy">https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy</a></p> <p>NFZ. (2020) NFZ o zdrowiu Padaczka. Warszawa Dostęp: <a href="https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-padaczka">https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-padaczka</a> Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc task force of the ILAE commission on therapeutic strategies. <i>Epilepsia</i>. (2010) 51:1069–77. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x Brodie MJ, Barry SJE, Bamagous G, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. <i>Neurology</i>. (2012) 78:1548–54. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182563b19</p> <p>Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. (2018) Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. <i>JAMA Neurol</i> 75(3):279.”</p>			

### Dane NFZ

Odnaleziono raport na stronie internetowej <https://ezdrowie.gov.pl> (eZDROWIE 2022), zawierający informacje o liczbie pacjentów, którym udzielono świadczenie z rozpoznaniem padaczki oraz którzy wykupili wybrane leki lub byli hospitalizowani w ramach leczenia szpitalnego.

Zestawienie zawiera informacje za okres styczeń 2012 – listopad 2021 o pacjentach, którym udzielono świadczenia z rozpoznaniem głównym G40 wg ICD-10 w podziale na dorosłych i dzieci. Dodatkowo dla osób powyżej 18 r.ż. przedstawiono informacje o: liczbie pacjentów, którym udzielono świadczenia z rozpoznaniem głównym padaczki ogniskowej (G40.0-G40.2) oraz liczbie pacjentów, którzy zrealizowali receptę na lek refundowany z substancją czynną z grupy: brywaracetam, lakozamid, tiagabina, wigabatryna W tabeli poniżej przedstawiono zawarte w niniejszym raporcie dane o liczebności populacji powyżej 18 r.ż.

**Tabela 7. Liczebność populacji (powyżej 18 r.ż.) według danych Narodowego Funduszu Zdrowia**

Rok	Liczebność pacjentów		
	Z udzielonymi świadczeniami z rozpoznaniem głównym padaczki (G40 wraz z rozszerzeniami, wg ICD-10)	Z udzielonymi świadczeniami z rozpoznaniem głównym padaczki ogniskowej (G40.0, G40.1, G40.2 wg ICD-10)	Ze zrealizowaną receptą na refundowany lek z substancją czynną z grupy: brywaracetam, lakozamid, tiagabina, wigabatryna; oraz w danym roku udzielone świadczenie z rozpoznaniem głównym padaczki (G40 wraz z rozszerzeniami, wg ICD-10)
2012	±312 906 (590 – wiek nieznan)	27 846	4 399

2013	±299 721 (441 – wiek nieznany)	26 228	4 178
2014	±292 071 (530 – wiek nieznany)	25 751	5 268
2015	±285 584 (620 – wiek nieznany)	25 077	5 769
2016	±277 509 (535 – wiek nieznany)	23 356	5 806
2017	±268 371 (739 – wiek nieznany)	21 511	5 857
2018	±259 000 (1 208 – wiek nieznany)	21 635	5 859
2019	±252 428 (1 898 – wiek nieznany)	22 414	6 497
2020	±225 641 (1 379 – wiek nieznany)	19 450	5 835
2021, I-XI	±211 114 (1 105 – wiek nieznany)	17 847	10 683

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie:
  - Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN, <https://ptneuro.pl/>);
  - Polskie Towarzystwo Epileptologii (PTE, <http://www.epilepsy.org.pl/>);
- ogólnoeuropejskie:
  - European Academy of Neurology (EAN, <https://www.ean.org/>);
- światowe:
  - International League Against Epilepsy (ILAE, <https://www.ilae.org/>);
  - World Health Organization (WHO, <https://www.who.int/mentalhealth/mhgap/evidence/epilepsy/en/>);
- inne:
  - Turning Research into Practice (TRIP, <https://www.tripdatabase.com/>);
  - American Epilepsy Society (AES, <https://www.aesnet.org/>);
  - College of Psychiatric & Neurologic Pharmacists (CPNP, <https://cpnp.org/>);
  - American Academy of Neurology (AAN, <https://www.aan.com/policy-and-guidelines/guidelines>);
  - National Institute for Health and Care Excellence (NICE, <https://www.nice.org.uk/guidance/published?type=cg>);
  - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN, <https://www.sign.ac.uk/>);

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 15.06.2022 r. Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *epilepsy, seizure(s), guidelines, recommendation, consensus*.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTN 2020 (Polskie Towarzystwo Neurologiczne) Polska	<b>Diagnostyka i leczenie padaczki u dorosłych, w tym terapia padaczki lekoopornej.</b> Sekcja Padaczki PTN opracowała zalecenia na podstawie dostępnych danych naukowych oraz uwarunkowań refundacyjnych obowiązujące w Polsce na rok 2020. W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne leki rekomendowane w poszczególnych typach napadów padaczkowych. Zgodnie z obowiązującymi w Polsce zasadami refundacji LPP leczenie chorych rozpoczyna się od leków I linii, do których należą: CBZ, LTG, VPA, LEV, etosuksymid (ETM), OXC. Należy oczywiście przy doborze leków zawsze brać pod uwagę typ napadów, wiek pacjenta oraz charakterystykę produktu leczniczego (ChPL). Sekcja Padaczki PTN rekomenduje włączenie do



grupy leków **I linii lakozamidu, gabapentyny, topiramatu i zonisamidu** zgodnie z ich charakterystyką kliniczną i farmakologiczną oraz w wybranych typach napadów padaczkowych. Wskazane jest, aby pamiętać, że nie zawsze ChPL jest zgodna z zasadami refundacji, jednakże Sekcja Padaczki PTN rekomenduje, aby w grupie leków I linii uwzględnić wszystkie, które mają rejestrację w monoterapii. Brak pozytywnego efektu terapii dwoma lekami o różnych mechanizmach działania jest podstawą do włączenia leku z grupy terapii opcjonalnej, przeważnie w politerapii. **Do leków z grupy terapii dodanej zalicza się benzodiazepiny (klonazepam, klobazam), prymidon, wigabatryna, fenobarbital, rufinamid i perampanel** (dwa ostatnie są dostępne w ramach importu docelowego). Do leków stosowanych w terapii dodanej (terapia opcjonalna), które w ostatnich latach uzyskały refundację, należy **briwaracetam** (refundowany w Polsce w terapii dodanej u chorych > 16. rż. z padaczką ogniskową i brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po ≥ 2 próbach terapii dodanej, dodatkowo w terapii dodanej u chorych < 16. rż. z padaczką ogniskową i brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po ≥ 3 próbach terapii dodanej). W sytuacji, gdy dwie kolejne próby politerapii z wykorzystaniem leków I linii i/lub terapii opcjonalnej nie dają oczekiwanego efektu terapeutycznego, można rozważyć politerapię, która powinna się opierać na stosowaniu maksymalnie trzech leków (możliwe są wyjątki w szczególnie ciężkich zespołach padaczkowych). W przypadku braku skuteczności farmakoterapii konieczne jest rozważenie leczenia alternatywnego. W przypadkach padaczki wielogniskowej lub jeśli nie udało się ustalić ogniska padaczkorodnego, stosuje się metody alternatywne, takie jak stymulacja nerwu błędnego czy też głęboka stymulacja mózgu.

Kolorem czerwonym wyróżniono leki odpowiadające wnioskowanemu wskazaniu.

Typ napadów padaczkowych	Leki I linii	Terapia opcjonalna
Uogólnione toniczno-kloniczne	Fenytoina Lamotrygina Lewetiracetam Topiramát Walproinian Karbamazepina <sup>a</sup> Okskarbazepina <sup>a</sup>	Fenobarbital Klobazam Klonazepam Prymidon
Nieświadomości	Etosuksymid Lamotrygina Lewetiracetam Topiramát Walproinian	Klonazepam Klobazam
Miokloniczne	Lewetiracetam* Walproinian Topiramát	Klonazepam Klobazam Piracetam
Toniczne lub atoniczne	Lamotrygina Lewetiracetam Topiramát Walproinian	Rufinamid**
Ogniskowe	Fenytoina Karbamazepina Lamotrygina Lewetiracetam Okskarbazepina Walproinian Gabapentyna Topiramát Lakozamid Zonisamid**	Brywaracetam <sup>b</sup> Fenobarbital Klobazam Primidon Pregabalina Tiagabina Wigabatryna <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Nie podawać w przypadku współistnienia napadów nieświadomości i mioklonicznych; <sup>b</sup>refundacja w terapii dodanej u chorych > 16. rż. z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu ≥ 2 prób terapii dodanej, dodatkowo w terapii dodanej u chorych < 16. rż. z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu ≥ 3 prób terapii dodanej; <sup>c</sup>konieczne rozważenie stosunku korzyści do ryzyka; ryzyka; \*w ChPL dopuszcza się stosowanie lewetiracetamu w terapii dodanej; \*\*leki, które nie są refundowane w Polsce w tym wskazaniu lub są dostępne tylko w ramach importu docelowego

**Rysunek 5. Rekomendacje Sekcji Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego z uwzględnieniem charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) oraz systemu refundacji w Polsce. Kolejność leków w poszczególnych grupach przedstawiono w porządku alfabetycznym, wybór zależy od doświadczenia lekarza oraz indywidualnego profilu pacjenta**

*Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono*

**PTE 2019  
(aktualizacja z  
2014 roku)  
(Polskie  
Towarzystwo  
Epileptologii)  
Polska**

**Zalecenia dotyczące leczenia napadów padaczkowych u dorosłych.**

Monoterapia odnosi się do LPP I rzutu, który jest zwykle stosowany w terapii jako pierwszy. Jeśli wybrany lek nie przynosi spodziewanego korzystnego skutku (brak skuteczności i/lub objawy niepożądane), można zastosować inny lek z tej kategorii (I rzutu,) wówczas tę terapię określamy jako monoterapię alternatywną. Zależnie od sytuacji klinicznej dopuszcza się stosowanie kolejnych monoterapii alternatywnych lekami I rzutu lub zastosowanie terapii dodanej. Terapia dodana jest opcją terapeutyczną, w której do leków I rzutu dodaje się inny lek z I lub II i III rzutu. Lek III rzutu można zastosować, gdy dotychczasowa terapia dodana z zastosowaniem leków I i II rzutu jest nieskuteczna. Przed podaniem leków III rzutu dobrze jest zasięgnąć opinii z ośrodka specjalizującego się w leczeniu padaczki w celu zweryfikowania diagnozy, zastosowania innego połączenia LPP lub rozważenia innych metod leczenia poza farmakologicznego, w tym leczenia neurochirurgicznego.

LPP zostały podzielone na trzy grupy:

- leki I rzutu – zalecane do stosowania w monoterapii lub monoterapii alternatywnej,
- leki II rzutu – zalecane w terapii skojarzonej,
- leki III rzutu – zalecane w terapii skojarzonej; w tej grupie uwzględniono leki, co do których wykazano skuteczność i bezpieczeństwo, jednak z którymi polscy neurologi mają jeszcze nieduże doświadczenie lub leki, które są rzadziej stosowane z uwagi na duże ryzyko działań niepożądanych.

Kolorem czerwonym wyróżniono leki odpowiadające wnioskowanemu wskazaniu.

Rodzaj napadu	Monoterapia/monoterapia alternatywna Leki I rzutu	Terapia dodana Leki II rzutu	Terapia dodana Leki III rzutu
Napady ogniskowe (Napady z ogniskowym początkiem)	CBZ, GBP, LEV, LTG, OXC, VPA*	CBZ, GBP, LCM, LEV, LTG, PGB, OXC, TPM, VPA*	BRI, ESL, PB, PHT, PER, RFN, TGB, VGB, ZNS,
Pierwotnie uogólnione napady toniczno-kloniczne (Napady z uogólnionym początkiem ruchowe toniczno-kloniczne)	LEV, LTG, VPA**, do rozważenia: CBZ i OXC	CLB, LEV, LTG, TPM, VPA**, ZNS	
Napady miokloniczne (Napady z uogólnionym początkiem ruchowe miokloniczne)***	VPA** Do rozważenia: LEV, LTG	LEV, LTG, TPM, VPA**	CLB, CLN, ZNS, piracetam (W zespole Dravet do rozważenia CBD i STR)
Napady atoniczne i/lub toniczne (Napady z uogólnionym początkiem ruchowe atoniczne i/lub toniczne)***	VPA**	LTG Do rozważenia TPM	RFN (w zespole Lennox-Gastaut do rozważenia CBD)
Napady nieświadomości (Napady z uogólnionym początkiem bez manifestacji ruchowej)***	ESM, VPA** Do rozważenia: LTG	ESM, LTG, TPM, VPA**	CLB, CLN, LEV, ZNS

\*Przeciwwskazane u kobiet w wieku rozrodczym.

\*\* Nie należy stosować u, kobiet w wieku rozrodczym, chyba że inne leki są nieskuteczne lub nie są tolerowane.

\*\*\* Nie należy stosować CBZ, OXC, GBP, PHT, PGB, VGB, TGB.

W nawiasie podano rodzaj napadu wg nowej klasyfikacji (Fisher i wsp., 2017b).

Nie wszystkie zalecane leki są refundowane – aktualne informacje podawane są do publicznej wiadomości w komunikatach Ministerstwa Zdrowia.

Leki przeciwpadaczkowe (LPP) w poszczególnych rubrykach przedstawiono w kolejności alfabetycznej. BRI – brywaracetam, CBD – kannabidiol, CLB – klobazam, CLN – klonazepam, CBZ – karbamazepina, ESM – etosuksymid, ESL – eslikarbazepina, GBP – gabapentyna, LCM – lakosamid, LTG – lamotrygina, LEV – lewetyracetam, OXC – okskarbazepina, PB – fenobarbital, PER – perampanel, PGB – pregabalina, PHT – fenytoina, RFN – rufinamid, TGB – tiagabina, TPM – topiramát, STR – stiripentol, VGB – wigabatryna, VPA – walproinian, ZNS – zonisamid

**Rysunek 6. Zalecenia PTE wyboru leków przeciwpadaczkowych (LPP) w monoterapii i terapii dodanej zależnie od rodzaju napadów u dorosłych z padaczką**

W napadach o ogniskowym początku, wytyczne PTE 2019, zalecają rozpoczęcie terapii jednym z wymienionych **leków (I rzutu): karbamazepina, lamotrygina, lewetyracetamem, okskarbazepina, walproinianem lub gabapentyną**. Jeżeli nie uzyska się kontroli napadów pomimo terapii pierwszym LPP lub wystąpią zdarzenia niepożądane zalecana jest zmiana terapii na drugi lek, zwykle z grupy leków I rzutu – **monoterapia alternatywna**. W przypadku, gdy takie postępowanie nie przyniesie odpowiedniego efektu zdrowotnego wytyczne zalecają przejście na terapię skojarzoną z wykorzystaniem leków II rzutu. **W grupie leków przeznaczonych do terapii skojarzonej (II rzutu) znalazły się: karbamazepina, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, walproinian, gabapentyna, a także lakozamid, pregabalina i topiramát**. W przypadku nieskuteczności lub braku tolerancji dodanej terapii można rozważyć terapię z wykorzystaniem innych leków II rzutu lub leków z grupy **III rzutu. W ostatniej kategorii uwzględniono: fenytoinę, brywaracetam, fenobarbital, tiagabinę, wigabatrynę, zonisamid, eslikarbazepinę, rufinamid i perampanel**.

*Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono*

NICE 2021 (aktualizacja z 2021 roku) (The National Institute for Health and Care Excellence) Wielka Brytania

**Padaczka u dzieci, młodzieży i dorosłych**

**Napady ogniskowe z ewolucją lub bez ewolucji w obustronne napady toniczno-kloniczne napady toniczno-kloniczne**

- Monoterapia:
  - **Lamotrygina lub lewetyracetam** jako monoterapia w I linii u osób z napadami ogniskowymi. Jeśli pierwszy wybór nie powiedzie się, należy rozważyć drugą z tych opcji;
  - Przy nieskuteczności monoterapii pierwszego rzutu u osób z napadami ogniskowymi, należy rozważyć jedną z następujących opcji monoterapii drugiego rzutu: **karbamazepina, okskarbazepina, zonisamid**. Jeśli pierwszy wybór jest nieskuteczny, należy rozważyć inne opcje monoterapii drugiego rzutu;
  - Jeśli wypróbowane terapie w ramach monoterapii drugiego rzutu okażą się nieskuteczne u osób z napadami ogniskowymi, należy rozważyć **lakozamid** jako monoterapię trzeciego rzutu;
- Terapia „add-on”:
  - Jeśli monoterapia jest nieskuteczna u osób z napadami ogniskowymi, należy rozważyć jedną z następujących opcji leczenia „add-on” pierwszego rzutu: **karbamazepina, lakozamid, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, topiramát, zonisamid**. Jeśli pierwszy wybór nie powiedzie się, należy rozważyć inne opcje terapii „add-on”;
  - Jeśli wypróbowane leczenie uzupełniające pierwszego rzutu jest nieskuteczne u osób z napadami ogniskowymi, należy rozważyć jedną z następujących opcji leczenia „add-on” drugiego rzutu:

	<p><b><u>brywaracetam, cenobamat, octan eslikarbazepiny, perampanel, pregabalina, walproinian sodu</u></b> – ten ostatni z wyjątkiem kobiet i dziewcząt. Jeśli pierwszy wybór nie powiedzie się, rozważ inne opcje leczenia „add-on” drugiej linii;</p> <p>o Jeśli wypróbowane leczenie uzupełniające drugiego rzutu jest nieskuteczne u osób z napadami ogniskowymi, należy rozważyć jedną z następujących opcji leczenia dodatkowego trzeciego rzutu: <b><u>fenobarbital, fenytoina, tiagabina, wigabatryna</u></b>. Jeśli pierwszy wybór nie powiedzie się, należy rozważyć inne opcje leczenia „add-on” trzeciej linii.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono</i></p>
<p><b>SIGN 2018</b> (aktualizacja z 2015 roku) (Scottish Intergate Guidelines Network) Szkocja</p>	<p><b>Diagnostyka i leczenie padaczki u dorosłych</b> <b>Padaczka ogniskowa</b></p> <p>W padaczce ogniskowej <b>lamotrygina</b> jest równie skuteczna i lepiej tolerowana niż <b>karbamazepina, topiramát czy okskarbazepina</b>. Istnieją dowody z badań klinicznych dotyczące stosowania <b>zonisamidu i lewetyracetamu</b> w monoterapii. Lamotrygina może przynosić korzyści nastolatkom, młodym kobietom i osobom starszym, ponieważ jest dobrze tolerowana, ma korzystny profil poznawczy i behawioralny oraz nie prowadzi do przybierania na wadze. Preparaty o kontrolowanym uwalnianiu karbamazepiny mogą zmniejszać częstość występowania działań niepożądanych (poziom dowodów: 1<sup>++</sup>, siła rekomendacji A).</p> <p><b>Lekooporna padaczka ogniskowa</b></p> <p>Wyniki opracowań wykazały, że <b>karbamazepina, eslikarbazepina, gabapentyna, lakozamid, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, perampanel, pregabalina, topiramát i zonisamid</b> są skuteczne w leczeniu wspomagającym padaczki ogniskowej (1<sup>++</sup>). Dowody dotyczące leczenia <b>klobazamem</b> były ograniczone do jednego przeglądu systematycznego, w którym stwierdzono, że może to zmniejszyć częstość napadów. Ostateczny wybór będzie zależał od indywidualnych czynników pacjenta (1<sup>+</sup>). Problemy z tolerancją mogą ograniczać stosowanie <b>retygabiny i tiagabiny</b>, przy czym retygabina wymaga starannego monitorowania w celu oceny zmian skórnych i siatkówki (4). Chociaż barbiturany mogą być opłacalnymi lekami przeciwpadaczkowymi, ich skłonność do interakcji, słaba tolerancja i napady odstawienia sprawiają, że powinny być one stosowane wyłącznie w specjalistycznej klinice padaczki (4). Pacjenci leczeni <b>wigabatryną</b> powinni być poddani szczegółowemu i starannemu monitorowaniu przez okulistów ze względu na ryzyko wystąpienia koncentrycznych ubytków pola widzenia. Lekooporna padaczka ogniskowa związana z niektórymi pierwotnymi schorzeniami (na przykład guzami śródczaszkowymi lub paranowotworowym limbicznym zapaleniem mózgu) może wymagać wielodyscyplinarnego postępowania (siła rekomendacji A).</p> <p><i>Poziom dowodów:</i></p> <p>1<sup>++</sup> – Wysokiej jakości metaanalizy, systematyczne przeglądy RCT lub RCT o bardzo niskim ryzyku błędu systematycznego;</p> <p>1<sup>+</sup> – Dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT o niskim ryzyku stronniczości;</p> <p>1 – Metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT o wysokim ryzyku błędu systematycznego;</p> <p>2<sup>++</sup> - Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych; Wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o bardzo niskim ryzyku pomyłek lub stronniczości i wysokim prawdopodobieństwie, że związek jest przyczynowy;</p> <p>2<sup>+</sup> – Dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o niskim ryzyku pomyłek lub stronniczości i umiarkowanym prawdopodobieństwie, że związek jest przyczynowy;</p> <p>2 – Badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe obarczone wysokim ryzykiem pomieszczenia lub stronniczości i znacznym ryzykiem, że związek nie jest przyczynowy;</p> <p>3 – Badania nieanalityczne, np. opisy przypadków, serie przypadków;</p> <p>4 – Opinie ekspertów;</p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p>A – Przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT ocenione na 1<sup>++</sup> i mające bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej; lub zbiór dowodów składający się głównie z badań ocenionych jako 1<sup>+</sup>, mających bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej i wykazujący ogólną spójność wyników;</p> <p>B – Zbiór dowodów, w tym badania ocenione na 2<sup>++</sup>, mające bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników; lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 1<sup>++</sup> lub 1<sup>+</sup>;</p> <p>C – Zbiór dowodów obejmujący badania ocenione jako 2<sup>+</sup>, bezpośrednio stosowane do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników; lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 2<sup>++</sup>;</p> <p>D – Poziom dowodowy 3 lub 4; lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 2<sup>+</sup>;</p>
<p><b>AAN/AES 2018</b> (aktualizacja z 2004 roku) (The American Academy of Neurology, The American Epilepsy Society) Stany Zjednoczone</p>	<p><b>Skuteczność i tolerancja nowych leków przeciwpadaczkowych I: Leczenie padaczki nowozdiagnozowanej</b> <b>Lamotryginę</b> (LTG) należy (poziom B) i <b>lewetyracetam</b> (LEV) i <b>zonisamid</b> (ZNS) należy rozważyć (poziom C) w celu zmniejszenia częstości napadów u dorosłych z nowo rozpoznaną padaczką ogniskową. LTG należy (poziom B) i <b>gabapentynę</b> (GBP) można rozważyć (poziom C) w celu zmniejszenia częstości napadów u pacjentów w wieku ≥60 lat z nowo rozpoznaną padaczką ogniskową. Żadne wysokiej jakości badania nie sugerują, że <b>klobazam, eslikarbazepina, ezogabina, felbamát, GBP, lakozamid, LEV, LTG, okskarbazepina, perampanel, pregabalina, rufinamid, tiagabina, topiramát, wigabatryna lub ZNS</b> są skuteczne w leczeniu padaczki nowozdiagnozowanej, ponieważ nie istnieją wysokiej jakości badania u dorosłych dla tych leków.</p> <p><b>Skuteczność i tolerancja nowych leków przeciwpadaczkowych II: Padaczka oporna na leczenie</b></p> <p>Jako skuteczne w zmniejszaniu częstości napadów (poziom A) ustalono, że: <b>pregabalina i perampanel</b> o natychmiastowym uwalnianiu w leczeniu padaczki ogniskowej lekoopornej u dorosłych (TRAFE, ang. treatment-resistant adult focal epilepsy) oraz <b>wigabatryna</b> (również w TRAFE, ale jako leczenie w dalszych liniach, nie pierwszego rzutu). W celu zmniejszenia częstości napadów (poziom B) należy rozważyć następujące substancje: <b>lakozamid, eslikarbazepina i topiramát</b> o przedłużonym uwalnianiu w przypadku TRAFE; czy <b>lamotryginę</b> o natychmiastowym i o przedłużonym uwalnianiu w padaczce uogólnionej z lekoopornymi uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi (GTC) u dorosłych (poziom C). Wybór LPP zależy od rodzaju napadu/zespołu, wieku</p>



	pacjenta, stosowanych jednocześnie leków oraz tolerancji, bezpieczeństwa i skuteczności LPP.																		
	<b>Tabela 9. Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych</b>																		
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Poziom dowodów</th> <th>Siła rekomendacji</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;"><b>Ocena na poziomie A</b></td> </tr> <tr> <td>Jedno lub więcej badań I klasy lub dwa lub więcej spójne badania II klasy</td> <td>Wniosek: uznane za skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe dla danego stanu w określonej populacji Rekomendacja: Powinno być zrobione lub nie powinno się robić</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;"><b>Ocena na poziomie B</b></td> </tr> <tr> <td>Jedno lub więcej badanie klasy II lub trzy lub więcej spójne badania klasy III</td> <td>Wniosek: prawdopodobnie skuteczny, nieskuteczny lub szkodliwy dla danego stanu w określonej populacji Rekomendacja: powinny być brane pod uwagę lub nie powinny być brane pod uwagę</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;"><b>Ocena na poziomie C</b></td> </tr> <tr> <td>Co najmniej dwa spójne badania klasy III</td> <td>Wniosek: ewentualnie skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe dla danego stanu w określonej populacji Rekomendacja: Mogą być brane pod uwagę lub nie mogą być brane pod uwagę</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;"><b>Ocena na poziomie U</b></td> </tr> <tr> <td>Brak badań spełniających wymagania poziomu A, B lub C</td> <td>Wniosek: dane nieodpowiednie lub niewystarczające. Przy obecnym stanie wiedzy leczenie jest nieudowodnione Rekomendacja: brak</td> </tr> </tbody> </table>	Poziom dowodów	Siła rekomendacji	<b>Ocena na poziomie A</b>		Jedno lub więcej badań I klasy lub dwa lub więcej spójne badania II klasy	Wniosek: uznane za skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe dla danego stanu w określonej populacji Rekomendacja: Powinno być zrobione lub nie powinno się robić	<b>Ocena na poziomie B</b>		Jedno lub więcej badanie klasy II lub trzy lub więcej spójne badania klasy III	Wniosek: prawdopodobnie skuteczny, nieskuteczny lub szkodliwy dla danego stanu w określonej populacji Rekomendacja: powinny być brane pod uwagę lub nie powinny być brane pod uwagę	<b>Ocena na poziomie C</b>		Co najmniej dwa spójne badania klasy III	Wniosek: ewentualnie skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe dla danego stanu w określonej populacji Rekomendacja: Mogą być brane pod uwagę lub nie mogą być brane pod uwagę	<b>Ocena na poziomie U</b>		Brak badań spełniających wymagania poziomu A, B lub C	Wniosek: dane nieodpowiednie lub niewystarczające. Przy obecnym stanie wiedzy leczenie jest nieudowodnione Rekomendacja: brak
Poziom dowodów	Siła rekomendacji																		
<b>Ocena na poziomie A</b>																			
Jedno lub więcej badań I klasy lub dwa lub więcej spójne badania II klasy	Wniosek: uznane za skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe dla danego stanu w określonej populacji Rekomendacja: Powinno być zrobione lub nie powinno się robić																		
<b>Ocena na poziomie B</b>																			
Jedno lub więcej badanie klasy II lub trzy lub więcej spójne badania klasy III	Wniosek: prawdopodobnie skuteczny, nieskuteczny lub szkodliwy dla danego stanu w określonej populacji Rekomendacja: powinny być brane pod uwagę lub nie powinny być brane pod uwagę																		
<b>Ocena na poziomie C</b>																			
Co najmniej dwa spójne badania klasy III	Wniosek: ewentualnie skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe dla danego stanu w określonej populacji Rekomendacja: Mogą być brane pod uwagę lub nie mogą być brane pod uwagę																		
<b>Ocena na poziomie U</b>																			
Brak badań spełniających wymagania poziomu A, B lub C	Wniosek: dane nieodpowiednie lub niewystarczające. Przy obecnym stanie wiedzy leczenie jest nieudowodnione Rekomendacja: brak																		
<b>ILAE 2013</b> <b>(aktualizacja z 2006 roku)</b> <b>(The International League Against Epilepsy)</b> <b>Ogólnoświatowe</b>	<b>Zaktualizowany przegląd danych naukowych dotyczący skuteczności leków przeciwpadaczkowych jako początkowej monoterapii napadów i zespołów padaczkowych</b> <b>Dorośli z częściowymi napadami padaczkowymi</b> Na podstawie odnalezionych dowód stwierdza się, że skutecznymi lekami stosowanymi w monoterapii u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanymi lub nieleczonymi napadami częściowymi mogą okazać się: <ul style="list-style-type: none"> <li>• CBZ (karbamazepina), LEV (lewetyracetam), PHT (fenytoina) i ZNS (zonisamid), poziom A;</li> <li>• VPA (walproinian), poziom B;</li> <li>• GBP (gabapentyna), LTG (lamotrygina), OXC (okskarbazepina), PB (fenobarbital), TPM (topiramamat) i VGB (wigabatryna), poziom C;</li> <li>• CZP (klonazepam) i PRM (prymidon), poziom D.</li> </ul> Poziom dowodów: A – $\geq 1$ badania klasy I lub metaanaliza spełniające kryteria klasy I lub $\geq 2$ badania klasy II; B – 1 badanie lub metaanaliza klasy II spełniające kryteria klasy II C – $\geq 2$ badania klasy III z podwójnie ślepej próbą lub metodą otwartej próby; D – 1 badanie klasy III z podwójnie ślepej próbą lub badaniem otwartym lub $\geq 1$ badanie kliniczne klasy IV lub dane z raportów komisji ekspertów, opinie doświadczonych klinicystów; E – brak bezpośrednio stosowanych dowodów klinicznych, na których można by oprzeć zalecenia.																		

Krajowe wytyczne PTN 2020 dzielą LPP na dwie grupy, tj. leki I linii, od których powinno się rozpoczynać farmakoterapię przeciwdrgawkową oraz leki opcjonalne. Wśród leków I linii w terapii padaczki z napadami ogniskowymi znajdują się substancje, które posiadają wskazanie rejestracyjne w monoterapii. Należą do nich: **fenytoina, karbamazepina, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, walproinian, gabapentyna, topiramamat, lakozamid i zonisamid**. W przypadku braku pozytywnego efektu leczenia dwoma lekami, spośród leków I linii, o różnych mechanizmach działania wytyczne zalecają rozważenie leczenia (najczęściej w politerapii) z wykorzystaniem substancji czynnych wymienionych w grupie leków opcjonalnych. Do leków z tej grupy należą: **brywaracetam, fenobarbital, klobazam, primidon, pregabalina, tiagabina i wigabatryna**. W sytuacji braku kontroli napadów padaczkowych pomimo terapii dwulekowej z wykorzystaniem leków I linii i/lub leków opcjonalnych można rozważyć politerapię z wykorzystaniem większej liczby substancji czynnych. Przy czym wytyczne podkreślają, że politerapia powinna się opierać na maksymalnie trzech lekach, a jedynie w szczególnie ciężkich przypadkach na większej liczbie substancji w schemacie terapeutycznym. W przypadku braku skuteczności terapii farmakologicznej zaleca się rozważenie leczenia operacyjnego.

Według odnalezionych drugich krajowych wytycznych PTE 2019 w napadach padaczkowych o ogniskowym początku, zaleca się rozpoczęcie terapii jednym z leków I rzutu: **karbamazepiną, lamotryginą, lewetyracetamem, okskarbazepiną, walproinianem lub gabapentyną**. Jeżeli nie uzyska się kontroli napadów pomimo terapii pierwszym LPP lub wystąpią zdarzenia niepożądane zalecana jest zmiana terapii na drugi lek, zwykle z grupy leków I rzutu. W przypadku, gdy takie postępowanie nie przyniesie odpowiedniego efektu zdrowotnego wytyczne zalecają przejście na terapię skojarzoną z wykorzystaniem leków II rzutu:

karbamazepiną, lamotryginą, lewetyracetamem, okskarbazepiną, walproinianem, gabapentyną, lakozamidem, pregabalina i topiramatem. W przypadku nieskuteczności lub braku tolerancji terapii dodanej można rozważyć terapię z wykorzystaniem innych leków II rzutu lub leków z grupy III rzutu: **fenytoinę, brywaracetam, fenobarbital, tiagabinę, wigabatrynę, zonisamid, eslikarbazepinę, rufinamid i perampnel.**

W brytyjskich wytycznych NICE 2021 jako leki I rzutu, od których powinno się rozpocząć terapię, wymienione zostały **lamotrygina lub lewetyracetam**, a jako leki alternatywne: **karbamazepina, okskarbazepina i zonisamid**. Jeśli wypróbowane terapie w ramach monoterapii drugiego rzutu okażą się nieskuteczne należy rozważyć **lakozamid**. W terapii skojarzonej („add-on”) wytyczne NICE 2021 rekomendują w pierwszej kolejności stosowanie kombinacji lekowych spośród wymienionych: **karbamazepina, lakozamid, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, topiramet, zonisamid**. W przypadku gdy pomimo zastosowania leczenia skojarzonego u pacjenta wciąż nie udaje się osiągnąć kontroli napadów padaczkowych, zaleca się wprowadzenie dodatkowego leczenia „add-on” w postaci: **brywaracetamu, cenobamatu, octanu eslikarbazepiny, perampnelu, pregabaliny, czy walproinian sodu**. Jeśli wypróbowane leczenie uzupełniające drugiego rzutu jest nieskuteczne należy rozważyć jedną z następujących opcji leczenia dodatkowego trzeciego rzutu: **fenobarbital, fenytoina, tiagabina, wigabatryna**.

W dokumencie SIGN 2018 jako lek pierwszego wyboru jest wskazywana jest **lamotrygina**, zaś **karbamazepina, topiramet czy okskarbazepina** stanowią leki opcjonalne. Z kolei wykazano, że **karbamazepina, eslikarbazepina, gabapentyna, lakozamid, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, perampnel, pregabalina, topiramet i zonisamid** mogą być zastosowane w leczeniu wspomagającym lekoopornej padaczki ogniskowej.

Wytyczne amerykańskie AAN/AES 2018, u chorych z nowo rozpoznaną padaczką ogniskową, rekomendują **lamotryginę, lewetyracetam i zonisamid**. Z kolei jako skuteczne terapie w przypadku padaczki lekoopornej zalecono **pregabalina i perampnel oraz wigabatrynę**.

Wytyczne ILAE 2013 odnoszą się wyłącznie do początkowych etapów leczenia, w których wymienia się 13 substancji, dla których udowodniono skuteczność i bezpieczeństwo w terapii początkowej padaczki ogniskowej. Spośród nich lekami posiadającymi dowody z najwyższego poziomu wiarygodności (poziom A) wymieniono **karbamazepinę, lewetyracetam, fenytoinę oraz zonisamid**.

Podsumowując, w odnalezionych wytycznych zwraca się uwagę, iż z uwagi na mnogość proponowanych terapii, podstawą wyboru LPP powinna być znajomość jego profilu farmakologicznego, mechanizmu działania oraz występowania potencjalnych objawów niepożądanych. Należy mieć na uwadze, że ze względu na niedawną rejestrację leku Ontozry, cenobamat wymieniany jest jako jedna z opcji leczenia skojarzonego po niepowodzeniu wcześniejszych terapii w przypadku padaczki ogniskowej, jedynie w rekomendacji brytyjskiej NICE 2021. Z kolei do najczęściej wymienianych leków w odnalezionych rekomendacjach w terapii skojarzonej leczenia padaczki ogniskowej należą: **karbamazepina, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, perampnel, lakozamid, walproniany, zonisamid i topiramet**.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do czterech ekspertów klinicznych. Otrzymano trzy odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspertki kliniczne	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Prof. dr hab. n. med. Barbara Błaszczuk	„lewetyracetam”			☐	☐	„Krakow et al. <i>Neurology</i> 2001;56(12):1772-4”

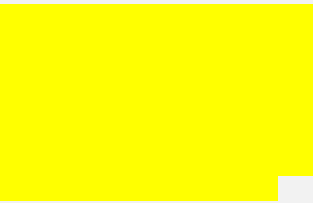


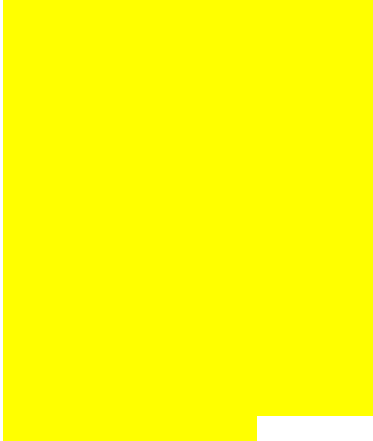

<b>Specjalista Neurolog</b>	„brywaracetam”			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<p>1/ Ben-Menachem et al. <i>Epilepsy Res</i> 2021;170:106526</p> <p>2/ Toledo et al. <i>Epilepsia</i> 2016;57(7):1139-51</p> <p>3/ Bresnahan et al. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2022(3)”</p>
	„lakoamid”			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<p>1/Rosenfeld et al. <i>Epilepsy Behav.</i> 2014;41:164-70.</p> <p>2/Rosenow et al. <i>Acta Neurol Scand</i> 2016;133(2):136-44”</p>
	„perampnel”			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<p>1/ Krauss et al. <i>Epilepsia</i> 2018;59(4):866-76</p> <p>2/ Rektor et al. <i>Epilepsia</i> 2020;61(7):1491-502”</p>
	„eslikarbazepina”			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	„Sperling et al. <i>Epilepsia</i> 2015;56:244-53”
„Powyższe terapie nie są najtańsze, jak również nie są najskuteczniejsze. Wciąż poszukujemy nowych skuteczniejszych leków przeciwpadaczkowych w leczeniu szczególnie padaczki lekoopornej. W porównaniu do powyższych terapii stosowanie cenobamatu u chorych z ogniskową padaczką lekooporną w badaniach długoterminowych, jak również doniesienia z rzeczywistej praktyki klinicznej wykazują dużą skuteczność – w terapii dodanej – 50% skuteczności u 75% pacjentów, a uwolnienie od napadów u 13% w okresie ok. 30 miesięcy. Całkowite uwolnienie od napadów padaczkowych przez okres co najmniej 12 miesięcy uzyskało 36% pacjentów [Sperling et al. <i>Epilepsia</i> 2021;62(12):3005-3015]”.						
<b>Prof. dr hab. n. med. Konrad Rejdak</b> <b>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii</b>	„brivaracetam”	„40%”	„30%”	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	–
	„lacosamid”	„60%”	„40%”	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	–
<b>Prof. dr hab. n. med. Beata Majkowska-Zwolińska</b> <b>Wiceprezes Fundacji Epileptologii,</b> <b>Redaktor naczelna <i>Journal of Epileptology</i></b>	<p>„Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem do terapii opcjonalnych dla cenobamatu można zaliczyć leki, które nie należą do leków pierwszego rzutu zgodnie z wytycznymi PTE i PTN oraz te, które są finansowane w padaczce lekoopornej i nie posiadają rejestracji do stosowania w monoterapii.</p> <p>To zawęży opcje terapeutyczne do brywaracetamu, wigabatryny, tiagabiny i lakoamidu, który ma wskazania do stosowania w monoterapii, ale w Polsce jest finansowany wyłącznie w terapii dodanej z innymi lekami przeciwpadaczkowymi. Dane dotyczące liczby chorych, u których stosowano ww. leki oraz ich koszty są dostępne w raporcie NFZ (2020).</p> <p>Najtańszymi lekami przeciwpadaczkowymi są przede wszystkim leki klasyczne, starszej generacji jak karbamazepina, walproinian, fenytoina i z nowych leków lewetyracetam, te leki jednak są lekami pierwszego rzutu, a więc byłyby stosowane przez cenobamatem. W przypadku najnowszych substancji potrzebna jest analiza ekonomiczna. Niemniej jednak założeniem właściwego postępowania leczniczego jest redukcja leków, a więc po dodaniu nowego leku, należy zwykle wycofać jeden z dwóch stosowanych leków. W rzadkich jedynie przypadkach wymagana jest terapia większą liczbą leków. Tym samym wpływa na ogólny koszt leczenia.</p> <p>Pięcioletnia analiza kosztów związanych z Padaczka w Polsce (2021) wykazała, że to koszty pośrednie, a nie bezpośrednie stanowiły większość kosztów ponoszonych u chorych z padaczką, wynosząc od 70 do 80% kosztów całkowitych. Koszty pośrednie były związane przede wszystkim z długotrwałą niezdolnością do pracy. Jest to poważny problem w przypadku pacjentów padaczką, w dużej mierze zatrudnienie chorych z padaczką wykazuje związek z kontrolą napadów (2012). Stąd kwestia kontroli napadów i ich jak najskuteczniejszego leczenia wpływa w najistotniejszy na ponoszone koszty.</p> <p>NFZ. (2020) NFZ o zdrowiu Padaczka. Warszawa Dostęp: <a href="https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-padaczka">https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-padaczka</a></p> <p>Jędrzejczak J, Majkowska-Zwolińska B, Chudzicka-Bator A, Żerda I, Władysiuk M, Godman B. Economic and social cost of epilepsy in Poland: 5-year analysis. <i>Eur J Health Econ.</i> 2021 Apr;22(3):485-497. doi: 10.1007/s10198-021-01269-1.</p> <p>Majkowska-Zwolińska B, Jędrzejczak J, Owczarek K. Employment in people with epilepsy from the perspectives of</p>					

patients, neurologists, and the general population. *Epilepsy Behav.* 2012 Dec;25(4):489-94. doi: 10.1016/j.yebeh.2012.10.001"

W formularzu opinii Agencja zadała dodatkowe pytania precyzujące, które zestawiono, wraz z odpowiedziami ankietowanych ekspertów klinicznych, w poniższej tabeli.

**Tabela 11. Opinie ekspertów odnoszące się problemów i rozwiązań związanych z opcjami leczenia w ocenianym wskazaniu**

Zadane pytania	Prof. dr hab. n. med. Barbara Błaszczyk Specjalista Neurolog	Prof. dr hab. n. med. Konrad Rejdak Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii	Prof. dr hab. n. med. Beata Majkowska-Zwolińska Wiceprezes Fundacji Epileptologii, Redaktor naczelna <i>Journal of Epileptology</i>
<p>Proszę wskazać jakie będzie miejsce ocenianego leku w ścieżce terapeutycznej?</p>	<p>„Cenobamat (Ontozry) wskazany do leczenia wspomagającego napadów ogniskowych ulegających lub nieulegających wtórnemu uogólnieniu u pacjentów dorosłych z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej jednej próby terapii dodanej”.</p>	<p>„Terapia dodana do leków podstawowych u chorych lekoopornością”.</p>	<p>„Cenobamat jest najnowszym zarejestrowanym lekiem przeciwpadaczkowym, a jego profil jest szczególnie interesujący z kilku punktów widzenia. Podwójny mechanizm działania uwzględniający zwiększenie procesów hamowania i zmniejszanie procesów pobudzania można uznać za innowacyjny.</p> <p>W dotychczasowych badaniach leczenie dodane z zastosowaniem cenobamatu wykazuje potencjał znaczącej skuteczności w zmniejszaniu liczby napadów w leczeniu pacjentów z oporną na leczenie padaczką ogniskową – zmniejszanie w stopniu większym niż obserwowano w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych. W obserwacji jaką przewidują badania przed rejestracyjne u co piątego pacjenta przyjmującego cenobamat napady ustąpiły całkowicie. Obserwacje te wymagają potwierdzenia w dłuższym okresie obserwacji i w praktyce klinicznej.</p> <p>Nie ma dostępnych badań bezpośrednio porównujących inne leki przeciwpadaczkowe cenobamatem. Pośrednie porównania zawsze są niedoskonałe, gdyż metody się różnią, jednak zarówno w przypadku brywaracetamu, lacosamidu i topiramatu odsetki pacjentów, którzy w badaniach przed rejestracyjnych uzyskali ustąpienie napadów wynosiła odpowiednio 2,6%, 5,7% i 6,1% vs 20,4% dla cenobamatu). Warto zwrócić uwagę, że w jednym z badań prowadzonych już w warunkach rzeczywistej praktyce klinicznej, wykazano, że leczenie cenobamatem rozpoczynane była u pacjentów z lekooporną padaczką po niepowodzeniu średnio nawet 12 innych leków przeciwpadaczkowych (Elliot i wsp., 2022).</p> <p>Ponadto zdecydowana większość leków przeciwpadaczkowych przyjmuje się częściej niż raz na dobę.</p> <p>Zakładając, że stosowanie w warunkach rzeczywistych odzwierciedla obserwacje z tych badań klinicznych, cenobamat może stać się lekiem o istotnym znaczeniu w ciągu najbliższych kilku lat. Możliwie szybkie zastosowanie leku o znaczącej skuteczności i dobrym profilu bezpieczeństwa przyczynia się do</p>

			<p>poprawy jakości życia, jak również zwiększenia dodatkowych lat życia skorygowanych jakością (QUALY) oraz zmniejszenia kosztów bezpośrednich, jaki i pośrednich związanych z padaczką.</p> <p>Ostatnio opracowane wytyczne NICE zalecają Cenobamat jako opcję leczenia padaczki ogniskowej u dorosłych z padaczką oporną na leczenie, która nie była odpowiednio kontrolowana za pomocą co najmniej 2 leków przeciwpadaczkowych. Jest on zalecany tylko wtedy, gdy jest stosowany jako leczenie dodatkowe, po tym jak co najmniej 1 inne leczenie dodatkowe nie pozwoliło na opanowanie napadów, oraz leczenie jest rozpoczynane w referencyjnej czy specjalistycznej placówce leczniczej zajmującej się leczeniem padaczki.</p> <p>Elliott T, Ridley-Pryor T, Gienapp AJ, Wheless JW. (2022) Initial Real-World Experience with Cenobamate in Adolescents and Adults: A Single Center Experience. <i>Pediatric Neurology</i> 129:19–2</p> <p>NICE. (2021) Cenobamate for focal onset seizures in epilepsy. Technology appraisal guidance [TA753]. Dostęp: <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta753">https://www.nice.org.uk/guidance/ta753</a> (7.2.2022)".</p>
			 
<p><b>Czy są jakieś leki stosowane w terapii padaczki, z którymi cenobamat nie będzie mógł być skojarzony?</b></p>	<p>„Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów, u których wystąpiły reakcje idiosynkratyczne po innych lekach przeciwpadaczkowych takich jak karbamazepina, okskarbazepina czy lamotrygina.</p> <p>Istnieje potencjalne ryzyko wystąpienia reakcji alergicznej DRESS, które przy powolnym zwiększaniu</p>	<p>„Nie”.</p>	<p>„Na tym etapie wiedzy na temat leku nie wydaje się, aby cenobamat nie mógł być stosowany z jakimkolwiek innym lekiem przeciwpadaczkowym. Analiza Sandera i wsp. (2022) wskazuje, że stosowanie różnych leków przeciwpadaczkowych jednocześnie z cenobamatem nie wpływało na wskaźnik retencji cenobamatu.</p> <p>Analiza post-hoc wykazała, że niezależnie od mechanizmu działania stosowanego leku przeciwpadaczkowego (leki blokujące</p>



	dawki są rzadkie”.		<p>kanaly sodowe vs inne mechanizmy działania), profil bezpieczeństwa cenobamatu był podobny do profilu bezpieczeństwa całej populacji pacjentów w badaniu (Brandt i wsp., 2022).</p> <p>Pomimo aktywnego metabolizmu wątrobowego nie oczekuje się istotnych klinicznie interakcji z innymi lekami, w tym innymi lekami przeciwpadaczkowymi, ponieważ cenobamat jest metabolizowany przez wiele układów enzymatycznych, które mają względny udział w metabolizmie ogólnym i dlatego indukcja lub hamowanie jednego szlaku metabolicznego zwykle powoduje niewielkie zmiany w ogólnym klirensie leku Sander JW, et al. Long-term individual retention with cenobamate in adults with focal seizures: Pooled data from the clinical development program Epilepsia, 2022;63(1):139-149.</p> <p>Brandt C. et al.: Efficacy and safety of adjunctive cenobamate: Post-hoc analysis of study C017 in patients grouped by mechanism of action of concomitant antiseizure medications. Seizure, 96 (2022) 86-93”.</p>
Proszę oszacować częstość napadów padaczkowych w miesiącu w analizowanej populacji	„Kilka do kilkunastu na miesiąc”.	„5/miesiąc”.	„Nie ma wiarygodnych danych, aby ocenić, jaka jest częstość napadów w analizowanej populacji. Zgodnie z definicją padaczki lekoopornej Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej jedyną zmienną, którą należy brać pod uwagę, jest to, czy pacjent jest wolny od napadów, czy nie. Natomiast w definicji tej nie uwzględniono rodzaju napadów, częstości napadów ani innych powikłań związanych z padaczką. Jednak te ostatnie są motorem obciążeń i konsekwencji wynikających z padaczki i wpływu na jakość życia na poziomie indywidualnego pacjenta i w tym aspekcie powinny być brane pod uwagę w postępowaniu terapeutycznym”.
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia w ocenianym wskazaniu?	„Brak uwolnienia od napadów w padaczce ogniskowej lekoopornej. Występuje ona dość często w populacji ludzi starszych. Nieskuteczna kontrola padaczki może skutkować: zwiększoną śmiertelnością z powodu stanu padaczkowego, zespołu SUDEP (nagłej niespodziewanej śmierci związanej z padaczką), urazami, wypadkami czy próbami samobójczymi, czy też dokonanymi samobójstwami. Skutkuje to również pogorszeniem jakości życia pacjentów, a także ich rodzin, zwiększonymi kosztami terapii, potencjalnego leczenia szpitalnego”.	„Odpowiedź indywidualna pacjenta – tolerancja i efekt terapeutyczny”.	„Pomimo dostępnych leków przeciwpadaczkowych nadal pozostaje grupa chorych z padaczką, których potrzeby nie są zaspokojone, i u których pomimo stosowanego leczenia w różnych połączeniach lekowych nadal utrzymują się napady padaczkowe. To potwierdza, iż nie ma jednego leku, który byłby w stanie kontrolować napady u wszystkich chorych w tak heterogenicznej grupie osób z padaczką oporną na leczenie. Istotnym problemem w Polsce jest długi czas procesów refundacji nowych leków. Jak wynika z wielu badań im dłuższy czas stosowania leków i większa liczba stosowania kolejnych leków tym mniejsza jest szansa na uzyskanie ustąpienia napadów lub znaczącej redukcji”.
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia	„a/ Głównym problemem w opiece nad pacjentami z	„Wczesna diagnostyka lekooporności”.	„Podstawą nowoczesnego leczenia jest indywidualne podejście do pacjenta i

<p><b>mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?</b></p>	<p>padaczką lekooporną w Polsce jest dostęp do nowoczesnych leków przeciwpadaczkowych finansowanych ze środków publicznych. Ponieważ leczenie tych pacjentów wymaga indywidualizacji terapii konieczny jest szeroki dostęp do właściwej terapii dla konkretnego pacjenta, by zwiększyć jego szanse na zmniejszenie częstości napadów, a nawet uwolnienie od nich i poprawę jakości życia b/ ograniczony dostęp do lekarzy neurologów mających duże doświadczenie w leczeniu pacjentów z padaczką lekooporną c/ brak ośrodków referencyjnych konsultujących pacjentów z padaczką lekooporną będących niejednokrotnie wyzwaniem dla lekarza”.</p>		<p>dobór leku w aspekcie mechanizmu działania, profilu skuteczności, bezpieczeństwa oraz cech związanych z samym pacjentem, jak płeć, etiologia padaczki, choroby współwystępujące etc. Pomimo że szansa na całkowite ustąpienie napadów w padaczkę lekoopornej wynosi kilka procent, jednak jest możliwa i należy do niej dążyć. Nowe leki, zwłaszcza te o unikatowych mechanizmach działania i potencjalnie wysokiej skuteczności stanowią szansę dla tej populacji chorych.</p> <p>Poza dostępnością do różnorodnych leków ważnym elementem bardziej systemowego rozwiązania jest poprawa opieki nad chorymi z padaczką, zwłaszcza tych bardziej problematycznych z niewystarczającą kontrolą napadów, współwystępującymi schorzeniami, w tym przede wszystkim psychiatrycznymi. Do tego niezbędne jest zwiększenie czasu poświęconego choremu w czasie wizyty w warunkach ambulatoryjnych. Dotyczy to zarówno właściwej diagnostyki, jak i postępowania terapeutycznego. Jest to możliwe w przypadku stworzenia ośrodków referencyjnych oraz podniesienia rangi certyfikowanych epileptologów, np. poprzez uznanie epileptologii jako umiejętności, co postuluje Polskie Towarzystwo Epileptologii”.</p>
<p><b>Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.</b></p>	<p>„Stosowanie terapii cenobamatem przez lekarzy mniej doświadczonych w leczeniu padaczki lekoopornej. Może to skutkować niewłaściwym włączeniem leku, czy u niewłaściwego pacjenta”.</p>	<p>„Brak istotnych trudności – konieczność dalszej obserwacji długoterminowej”.</p>	<p>„Obiecujące wyniki skuteczności cenobamatu, dotyczące przede wszystkim wysokiego odsetka osób, u których napady ustąpiły całkowicie, wykazane w dotychczas opublikowanych badaniach, wymagają potwierdzenia w badaniach w warunkach codziennej praktyki. Wymagana jest czujność podczas miareczkowania dawki, chociaż obniżenie dawki początkowej cenobamatu i spowolnienie tempa miareczkowania (zalecanego obecnie) wydaje się, że zmniejszyło czy wyeliminowało ryzyko wcześniej obserwowanych przypadków reakcji alergicznych (głównie u zdrowych ochotników). Ostrożność należy zachować u osób ze skróceniem odstępu QT w EKG, chociaż w dawkach terapeutycznych cenobamat nie ma na to klinicznego wpływu. Wyłączenie obejmuje naturalnie na tym etapie kobiety planujące ciążę, tak jak w przypadku wszystkich nowych leków. Jednak kobiety w wieku rozrodczym zasadniczo nie powinny być wykluczane z leczenia cenobamatem, ponieważ kontrola napadów jest priorytetem dla tej populacji.</p> <p>Sperling MR, Klein P, Aboumatar S, Gelfand M, Halford JJ, Krauss GL, et al. Cenobamate (YKP3089) as adjunctive treatment for uncontrolled focal seizures in a large, phase 3, multicenter, open-label safety study. <i>Epilepsia</i>, 2020;61(6):1099–108”.</p>
<p><b>Jakie widzą Państwo</b></p>	<p>„Zbyt częste włączanie leku</p>	<p>„Brak”.</p>	<p>„Podobnie, jak w przypadku każdego</p>

możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	przez niedoświadczonych lekarzy.”		nowego leku istnieje możliwość niewłaściwego postępowania medycznego polegającego na dołączeniu kolejnego nowego leku bez próby czy planu wycofania jednego ze stosowanych już leków. Wiąże się to jednak z niewystarczającym doświadczeniem lekarzy w leczeniu lekami przeciwpadaczkowymi, zwłaszcza w populacji chorych z najcięższymi postaciami padaczki. Stosowanie tego nowego leku w praktyce klinicznej będzie wymagało wiedzy i uważnej obserwacji klinicznej przez wykwalifikowanych epileptologów i neurologów”.	
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	„a/ Pacjenci z lekooporną padaczką, w tym grupa chorych starszych zdecydowanie trudniejszych do prowadzenia b/ Grupy chorych niepełnosprawnych (ostatnie doniesienie o skuteczności takiej terapii - Connor GS. Cenobamate for uncontrolled focal seizures in patients living in a group home or with a developmental disability (P1-8.006). Neurology May 3 2022;98(18 Suppl)”.	„Nie wykazano istotnych różnic między subpopulacjami”.	„Na tym etapie doświadczeń klinicznych nie można określić specyficznych subpopulacji chorych, którzy odnosiliby szczególne korzyści. Tak jak w przypadku wszystkich nowych leków, dane pochodzą z badań klinicznych, które z racji swojej specyfiki zawężają kryteria włączenia do badania i wykluczają np. osoby starsze, kobiety w ciąży, chorych obciążonych poważnymi współwystępującymi schorzeniami etc. Analizy podgrup pacjentów w warunkach praktyki codziennej mogą wskazać tych, którzy odniosą największe korzyści.”	
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	„Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów, u których wystąpiły reakcje idiosynkratyczne po innych lekach przeciwpadaczkowych takich jak karbamazepina, okskarbazepina czy lamotrygina. Istnieje potencjalne ryzyko wystąpienia reakcji alergicznej DRESS, które przy powolnym zwiększaniu dawki są rzadkie. Również u chorych z rodzinnym zespołem krótkiego QT, a także u chorych z dziedziczną nietolerancją laktozy, brakiem laktozy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-laktozy”.	„Nie wykazano takiej podgrupy”.	„Jednocześnie opierając się na mechanizmie działania leku oraz profilu bezpieczeństwa, nie ma danych, aby istniały istotne przeciwwskazania do stosowania w jakiegokolwiek subpopulacji chorych i w których skuteczność miałyby być istotnie mniejsza. Ostrożność musi być zachowana w przypadku osób starszych oraz z niewydolnością nerek i wątroby. Jednak dotyczy to bardziej dostosowania dawek niż braku korzyści ze stosowanej terapii.”	
Inne uwagi	„Czy stosowanie Cenobamatu może być przełomem w leczeniu padaczki jakiego byśmy sobie życzyli, jak podawał tytuł publikacji Specchio N. i in. Is Cenobamate the breakthrough we have been wishing for [Int J Mol Sci 2021;22:9339] nie wiadomo, natomiast na pewno może być nadzieją na lepsze życie chorych na tą ciężką postać padaczki”.	-	-	
Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby,	Istotny kliniczny punkt końcowy	„1. Procentowe zmniejszenie częstości napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych	„100%, remisja – 25%”.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „znacząca redukcja częstości/ciężkości napadów;</li> <li>• trwale ustąpienie napadów;</li> <li>• profil bezpieczeństwa;</li> </ul>



uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe		2. Całkowite ustąpienie napadów padaczkowych 3. Poprawa jakości życia chorych 4. Profil bezpieczeństwa”.		• poprawa jakości życia;”
	Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	„Odsetek pacjentów ze zdefiniowaną redukcją częstości napadów padaczkowych ≥50% względem wartości wyjściowych”.	„Redukcja napadów o co najmniej 50-60%”.	„Poprawa w zakresie ogólnego funkcjonowania społecznego”.

### 3.4.3. Opinia organizacji pacjenckiej

W toku prac nad niniejszą AWA wystąpiono o opinię do Fundacji NeuroPozytywni dotyczącą wnioskowanej technologii medycznej. Otrzymano opinię Pani Izabeli Czarneckiej-Walickiej, Prezes Fundacji NeuroPozytywni. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 12. Opinia organizacji reprezentującej pacjentów

Zadane pytania	Pani Izabela Czarnecka-Walicka, Prezes Fundacji NeuroPozytywni
Proszę określić najbardziej dotkliwe objawy związane przedłużonymi i ostrymi napadami drgawkowymi u niemowląt, małych dzieci, dzieci i młodzieży (od 3 miesięcy do 18 lat) oraz dynamiką ich przebiegu z punktu widzenia chorego oraz ich opiekunów.	„Osoby żyjące z padaczką chciałyby móc odsysać kontrolę nad życiem, a tym samym pracować, mieć dom, rodzinę. Niestety padaczka, a właściwie brak kontroli choroby im to uniemożliwia. W każdej chwili może dojść do ataku, który – w niektórych przypadkach (ataki uogólnione) może stanowić zagrożenie dla zdrowia i życia. Co więcej, ten brak kontroli oznacza ogromne obciążenie dla bliskich, którzy zmuszeni są by w swoich działaniach uwzględniać konieczność opieki nad chorym, Nigdy bowiem nie wiadomo, kiedy będzie konieczne udzielenie pomocy osobie najbliższej, czy wezwanie karetki. To nie tylko obciążenie psychiczne i fizyczne, ale również materialne. Świat całej rodziny ogniskuje się bowiem wokół potrzeb osoby chorej. Nie ma możliwości podjęcia dodatkowego zatrudnienia czy też edukacji. De facto ubożeje całą rodziną”.
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	„Podstawowym problemem w leczeniu padaczki, a zwłaszcza padaczki lekoopornej, jest brak refundacji szerokiej gamy nowoczesnych leków. Każdy z pacjentów wymaga indywidualnego podejścia i indywidualnego doboru leków, gdyż każdy z nich choruje inaczej, ma inne objawy. Dlatego niektórzy specjaliści nawet mówią o 70 „typach padaczki”. W tak indywidualnym podejściu ważny jest jak dostęp do jak najszerszej gamy nowoczesnych leków, tka by można było uwzględnić odmienność reakcji każdego chorego. Im większy wybór leków tym większa szansa na kontrolę choroby, a tym samym odzyskanie przez chorego kontroli nad własnym życiem”.
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów pediatrycznych w omawianym wskazaniu?	Rozwiązania te obejmują nie ty ko użycie konkretnych leków, możliwość swobodnego doboru preparatu do pacjenta, ale również m.in.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• szybką ścieżkę diagnostyczną. Różnorodność objawów (sprawia połączona z brakiem dostępu do specjalisty, że wiele dzieci i ich rodziców latami szuka diagnozy. W rezultacie zostają objęci opieką dopiero, gdy ich sytuacja zdrowotna staje się krytyczna i padaczka przyjmuje postać lekooporną;</li> <li>• brak wsparcia dla rodzin, w których jest dziecko z padaczką;</li> <li>• stygmatyzacja i problemy rówieśnicze;</li> <li>• problemy związane z edukacją, opóźnienie rozwoju;</li> </ul> Należy podkreślić, że szybka diagnostyka, dobre dobrane leki i leczenie niejednokrotnie mogą doprowadzić do remisji i tym samym umożliwić pacjentom pediatrycznym normalne funkcjonowanie”.
Proszę wskazać, odnośnie których aspektów choroby pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii?	„Osoby żyjące z padaczką oraz ich bliscy czekają na możliwość, jeśli nie całkowitej remisji to przyjemniej zmniejsza częstotliwość ciężkości ataków. Jak wynika z publikowanych danych klinicznych u 20% chorych stosujących ten preparat dochodzi do całkowitej remisji, u 60% częstość ataków zmniejsza się o połowę. Oznaczać to może ogromną poprawę jakości ich życia i ich bliskich, często powrót do normalnego życia społecznego, zawodowego i rodzinnego”. Cytując WHO: Access to antiseizure medicines offers the potential for approximately 70% of people with epilepsy to live seizure free (on medicines), with an opportunity to impact their quality of life and participation in society. Understanding the myriad of financial, health system and clinical interventions to help improve access to treatment of people with epilepsy”.
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii?	„Problemy raczej mogą wiązać się z dostępem do technologii niż jej zastosowaniem. Problem, na który mogą napotkać pacjenci to ograniczona, zbyt mała liczba specjalistów neurologii zajmujących się leczeniem padaczki, wydłużający się czas oczekiwania na przyjęcie do leczenia”.

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Na rysunku poniżej przedstawiono schemat postępowania terapeutycznego w leczeniu padaczki z napadami ogniskowymi.



**Rysunek 7. Schemat procesu terapeutycznego w padaczce z napadami ogniskowymi**

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 63), pacjenci z padaczką mają dostęp do wielu leków finansowanych ze środków publicznych. Spośród nich, leki, które posiadają wskazanie rejestracyjne w leczeniu padaczki ogniskowej, obecnie finansowane ze środków publicznych są w następujących wskazaniach:

- padaczka – karbamazepina, fenytoina, kwas walproinowy i jego sole, fenobarbital, okskarbazepina, lewetyracetam, lamotrygina oraz klonazepam;
- padaczka oporna na leczenie – okskarbazepina, lewetyracetam, lamotrygina, tiagabina, wigabatryna, gabapentyna oraz topiramata;
- padaczka ogniskowa u pacjentów powyżej 16. roku życia z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej – brywaracetam oraz lakozamid.

Leki te finansowane są w ramach refundacji aptecznej (dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym).

Szczegółowe dane przedstawiono w załączniku 1.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy
<p>Stosowane w terapii skojarzonej z innymi LPP:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brywaracetam;</li> <li>• Lakozamid;</li> <li>• Wigabatryna;</li> <li>• Tiagabina;</li> </ul> <p>W ramach uzupełnień analiz przeprowadzono dodatkowe porównanie względem potencjalnych komparatorów wnioskowanej interwencji, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Topiramatu;</li> <li>• Gabapentyny.</li> </ul>	<p>„W Polsce w leczeniu padaczki pacjenci mają dostęp do kilkunastu LPP, które finansowane są ze środków publicznych. Spośród nich 14 preparatów jest zarejestrowanych w leczeniu padaczki ogniskowej. Do leków, od których, zgodnie ze wskazaniami refundacyjnymi i rejestracyjnymi, może być rozpoczynane leczenie padaczki należą: lewetyracetam, okskarbazepina, kwas walproinowy i jego sole, lamotrygina, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina oraz klonazepam. Wymienione leki, z wyjątkiem klonazepamu (brak rekomendacji) i fenobarbitalu (rekomendowany na dalszych etapach leczenia), należą również do leków rekomendowanych przez polskie wytyczne praktyki klinicznej do leczenia I linii, a zatem wdrażane są zazwyczaj na wcześniejszych etapach leczenia. Ponadto należy zwrócić uwagę, że większość spośród wymienionych leków stanowiła terapię tła dla CNB w badaniach klinicznych (z wyjątkiem fenobarbitalu i fenytoiny, które z uwagi na możliwe interakcje z CNB nie były dopuszczone w badaniach), co potwierdza, że nie będą stanowiły opcji alternatywnej dla CNB.</p> <p>Do leków, które w warunkach polskich finansowane są wyłącznie u pacjentów z padaczką lekooporną należą: wigabatryna, tiagabina, topiramát, gabapentyna, lakozamid i brywaracetam. Dodatkowo brywaracetam i lakozamid, zgodnie z restrykcjami refundacyjnymi, mogą być stosowane u pacjentów od 16. r.ż. z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej, [redacted].</p> <p>Spośród leków przeznaczonych do leczenia padaczki lekoopornej topiramát, gabapentyna i lakozamid, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, mogą być stosowane w monoterapii. Również w wytycznych praktyki klinicznej wymienione leki wskazywane są jako terapie, które mogą być stosowane na wcześniejszych etapach leczenia (I / II linia leczenia). Jednakże, ze względu na ściśle określone wskazanie refundacyjne lakozamidu, jak również jego dość wysoką cenę, jest wysoce prawdopodobne, że lek ten w praktyce klinicznej w Polsce nie jest stosowany na innym etapie leczenia niż określonym wskazaniem refundacyjnym. Z kolei topiramát, gabapentyna z dużym prawdopodobieństwem będą stanowiły terapię tła, do której oceniany lek będzie dodawany, co w przedmiotowych analizach HTA uniemożliwiłoby wnioskowanie o względnej skuteczności i bezpieczeństwie CNB i wymienionych interwencji.</p> <p>Powyższe rozumowanie jest spójne z argumentacją przedstawioną w rekomendacji finansowej CNB opracowanej przez NICE. Zgodnie ze wspomnianą rekomendacją, CNB, podobnie jak lakozamid tiagabina i wigabatryna, zostały umiejscowione jako opcje terapeutyczne do rozważenia na dalszym etapie leczenia padaczki, gdyż zgodnie z opiniami ekspertów w przypadku wprowadzania nowych LPP, początkowo lekarze podchodzą z dużą dozą ostrożności, wybierając nowe leki na dalszych etapach leczenia, gdy inne leki o dobrze poznanym mechanizmie działania i profilu bezpieczeństwa, okażą się nieskuteczne. Również w polskich wytycznych opracowanych przez PTE leki, z którymi polscy klinicyści mają jeszcze nieduże doświadczenie, umiejscowione są jako terapie III linii.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe argumenty jako komparatory dla CNB w przedmiotowej analizie HTA uwzględniono brywaracetam, lakozamid, wigabatrynę oraz tiagabinę”.</p>

#### Ocena wyboru wg analityków Agencji

Pierwotny wybór komparatorów przez wnioskodawcę został uznany za zasadny, ale nie wystarczający. Wigabatryna, tiagabina, lakozamid i brywaracetam są technologiami refundowanymi oraz rekomendowanymi przez wytyczne i ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję. Do najczęściej wskazywanych przez ankietowanych ekspertów opcji leczenia należą: brywaracetam oraz lakozamid. Niemniej jednak nie są to jedyne interwencje, które mogą być zastosowane w analizowanym wskazaniu - obecnie finansowane w leczeniu padaczki odpornej na leczenie są także inne rekomendowane leki, jak topiramát i gabapentyna. Wnioskodawca założył, że będą one stanowiły raczej terapię tła. Należy jednak zaznaczyć, że wytyczne kliniczne wskazują na indywidualizację leczenia padaczki i nie precyzują jednoznacznie kolejności zastosowania poszczególnych leków. Wnioskodawca przedstawił uzupełnienie analizy klinicznej i ekonomicznej o porównanie do topiramatu i gabapentyny.

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

„Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii z wykorzystaniem cenobamatu (CNB, produkt leczniczy Ontozry) stosowanego w leczeniu wspomagającym napadów ogniskowych ulegających albo nieulegających wtórnemu uogólnieniu u pacjentów dorosłych z padaczką [redacted]

Wnioskodawca jako komparator wybrał leki stosowane w terapii skojarzonej z innymi LPP: brywaracetam (BRV), lakozamid (LCM), wigabatrynę (VGB) oraz tiagabinę (TGB).

W ramach uzupełnień analizy w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych o objęcie refundacją produktu leczniczego Ontozry (cenobamat) wnioskodawca wybrał dodatkowo potencjalne komparatory dla wnioskowanej interwencji – topiramatu oraz gabapentynę.

Wnioskodawca podaje, iż „Do analizy klinicznej włączone zostały badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatorów i metodyki, uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia”.

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>Leczenie wspomagające napadów ogniskowych ulegających albo nieulegających wtórnemu uogólnieniu u pacjentów dorosłych z padaczką [redacted]</p> <p>Z uwagi na brak dowodów naukowych w tak ściśle określonej populacji docelowej do analizy włączano również badania, w których uczestniczyli pacjenci z padaczką ogniskową nieskutecznie leczeni co najmniej 1 LPP.</p> <p>Podobnie z uwagi, iż większość badań dla komparatorów uwzględniała pacjentów w wieku co najmniej 16 lat, w niniejszej analizie kwalifikowano także badania, w których uczestniczyli pacjenci od 16 r.ż., a w przypadku badań dla TGB od 12 r.ż.</p> <p>Podobnie z uwagi, iż większość badań dla GBP uwzględniała pacjentów &lt;18 r.ż., w niniejszej analizie, w przypadku badań dla GBP, kwalifikowano także prace, w których uczestniczyli pacjenci od 12 r.ż.</p>	Padaczka z napadami innymi niż określone w kryteriach włączenia	
Interwencja	CNB – stosowany w dawce podtrzymującej 200–400 mg/d w terapii skojarzonej z innymi LPP, zgodnie z zapisami ChPL.	CNB stosowany w innych dawkach docelowych niż określone w ChPL	Interwencja zgodna z wnioskiem refundacyjnym.

<p><b>Komparatory</b></p>	<p>Stosowane w terapii skojarzonej z innymi LPP:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brywaracetam (BRV) – stosowany w dawce podtrzymującej 50–200 mg/d, podawany w dwóch dawkach podzielonych, zgodnie z ChPL;</li> <li>• Lakozamid (LCM) – stosowany w dawce podtrzymującej 200–400 mg/d, podawany w dwóch dawkach podzielonych, zgodnie z ChPL;</li> <li>• Wigabatryna (VGB) – stosowana w dawce podtrzymującej 2–3 g/d w pojedynczej dawce lub dwóch dawkach podzielonych, zgodnie z ChPL;</li> <li>• Tiagabina (TGB) – stosowana w dawce podtrzymującej 15–70 mg/d w dwóch lub trzech dawkach podzielonych, zgodnie z ChPL;</li> <li>• Topiramát (TPM) – stosowany w dawce podtrzymującej 200–400 mg/d, zgodnie z zapisami ChPL;</li> <li>• Gabapentyna (GBP) – stosowana w dawce podtrzymującej 900–4800 mg/d, zgodnie z zapisami ChPL;</li> <li>• Placebo (PLC);</li> </ul>	<p>Badania, w których wymienione komparatory stosowane były:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w innych dawkach niż określone w odpowiednich ChPL o w monoterapii;</li> <li>• w innej formie podania niż doustna.</li> </ul>	<p>Komparator zdefiniowany prawidłowo i wystarczająco. Więcej informacji dotyczących oceny wyboru komparatora przez wnioskodawcę wg analityków Agencji znajduje się w rozdz. 3.6 niniejszej AWA.</p>
<p><b>Punkty końcowe</b></p>	<p>Punkty końcowe dla porównania pośredniego. Wnioskodawca zdefiniował także punkty końcowe dla porównania bezpośredniego (tabela 2, str. 16, AKL wnioskodawcy).</p> <p>Skuteczność dla wszystkich porównań:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Całkowite ustąpienie napadów padaczkowych;</li> <li>• Odsetek pacjentów z <math>\geq 50\%</math> redukcją częstości napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych;</li> <li>• Bezpieczeństwo dla wszystkich porównań;</li> <li>• AE ogółem, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ ciężkie,</li> <li>◦ związane z leczeniem,</li> <li>◦ prowadzące do przerwania terapii,</li> </ul> </li> <li>• Senność;</li> <li>• Zawroty głowy;</li> <li>• Zmęczenie;</li> <li>• Ból głowy;</li> </ul> <p>Dodatkowo dla porównania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CNB vs LCM: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Nudności;</li> <li>◦ Podwójne widzenie</li> </ul> </li> <li>• CNB vs VGB: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Ubytki pola widzenia;</li> <li>◦ Bóle stawów</li> </ul> </li> <li>• CNB vs TGB: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Drżenie;</li> <li>◦ Obniżenie nastroju;</li> <li>◦ Niepokój;</li> </ul> </li> </ul>	<p>Badania oceniające inne niż wymienione punkty końcowe</p>	<p>Wybrane punkty końcowe odpowiadają celom terapii w rozpatrywanej populacji pacjentów.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zaburzenia koncentracji.</li> </ul>		
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania RCT porównujące w sposób bezpośredni CNB z komparatorami, a w przypadku ich braku poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie;</li> <li>Nierandomizowane badania eksperymentalne – oceniające skuteczność i bezpieczeństwo CNB;</li> <li>Badania obserwacyjne (typu RWD) oceniające praktyczną skuteczność i bezpieczeństwo CNB;</li> <li>Przeglądy systematyczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo CNB.</li> </ul>	–	Metodologiczne kryteria selekcji zdefiniowane prawidłowo.
<b>Inne kryteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim;</li> <li>Badania opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowych.</li> </ul>	–	–

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w:

- PubMed (w tym MEDLINE);
- EMBASE;
- CENTRAL (The Cochrane Library);
- rejestrach badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register);
- doniesieniach z konferencji The International League Against Epilepsy (ILAE), European Academy of Neurology (EAN), American Academy of Neurology (AAN);
- stronach agencji regulatorowych raportujących wyniki badań klinicznych (FDA, EMA).

Jako datę wyszukiwania podano 3 grudnia 2021 r. Wskazano także, iż ostatnie przeszukanie aktualizacyjne przeprowadzono w dniu 1 kwietnia 2022 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie, do którego odnosi się ocena, m.in. konstrukcji haseł kwerendy czy rzetelności wyszukiwania.

W przypadku badań włączonych do analizy uzupełniającej na późniejszym etapie (topiramatu, gabapetyny) wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie w oparciu o przeglądy systematyczne opracowane przez grupę roboczą The Cochrane Collaboration, w ramach których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo GBP (Panebianco 2021) oraz TPM (Bresnahan 2019) w terapii skojarzonej ogniskowej padaczki lekoopornej. W dniu 27.06.2022 r. wnioskodawca przeprowadził przeszukanie aktualizacyjne z zastosowaniem strategii przedstawionych w cytowanych przeglądach systematycznych. Nie odnaleziono żadnych nowych badań, zatem przeszukania przeprowadzone w ramach wspomnianych przeglądów zostały uznane przez wnioskodawcę za aktualne.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 27.05.2022 r. W wyniku wyszukiwania weryfikacyjnego, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, nie odnaleziono innych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Analitycy Agencji nie przeprowadzili wyszukiwania weryfikacyjnego dla dodanych interwencji – tj. topiramantu oraz gabapentyny.



### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach wyszukiwania przeprowadzonego w elektronicznych bazach informacji medycznej nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujący cenobamat z wybranymi komparatorami w ramach wnioskowanego wskazania.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono łącznie 56 pozycji bibliograficznych, do których zaliczyć można:

- badania dla porównania CNB + LPP vs PLC + LPP:
  - dwa badania RCT: **C017** (publikacja główna **Krauss 2020**) oraz **C013** (publikacja główna **Chung 2020**);
  - badanie przedłużone RCT: **C021** (publikacja główna: **Sperling 2020**),
  - dwa badania nRCT: analiza łączna badań **C013 OLE, C017 OLE, C021** (publikacja: **Sander 2021**) oraz analiza dodatkowa uwzględniająca pacjentów z badań **C017 / C017 OLE, C013 / C013 OLE, C021** (publikacja: **Elizebath 2021**);
  - trzy badania rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD, ang. real-world data): **Connor 2022, Elliott 2022, Bodnya 2021**;
- badania dla porównania BRV + LPP vs PLC + LPP:
  - pięć badań RCT: **Van Paesschen 2013, French 2010, Biton 2014, Ryvlin 2014; Klein 2015**;
- badania dla porównania LCM + LPP vs PLC + LPP:
  - cztery badania RCT: **Ben-Menachem 2007, Halász 2009, Chung 2010, Hong 2016**;
- badania dla porównania VGB + LPP vs PLC + LPP:
  - siedem badań RCT: **Dean 1999, French 1996, Grünwald 1994, Beran 1996, Gram 1985, McKee 1993, Rimmer 1984**;
  - badanie quasi-RCT: **Tartara 1986**;
- badania dla porównania TGB + LPP vs PLC + LPP:
  - trzy badania RCT: **Kälviäinen 1998, Sachdeo 1997, Uthman 1998**;

Ponadto do analizy włączono osiem opracowań wtórnych: **Buckley 2021, Cutillo 2021, Lattanzi 2020, Lattanzi 2022, Mula 2021, Privitera 2021, Specchio 2021, Zhang 2021**.

W celu uzupełnienia analiz o dodatkowe komparatory – topiramát oraz gabapentynę wnioskodawca włączył do analizy następujące pozycje:

- badania dla porównania TPM + LPP vs PLC + LPP:
  - sześć badań RCT: **Chung 2014 (PREVAIL), Faught 1996, Guberman 2002, Sharief 1996, Yen 2000** oraz **Zhang 2011**;
- badania dla porównania GBP + LPP vs PLC + LPP:
  - pięć badań RCT: **Anhut 1994, Sivenius 1991, UK Gabapentin 1990, US Gabapentin 1993** oraz **Yamauchi 2006**;

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badań oceniających stosowanie cenobamatu. Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań RCT wraz z fazami przedłużonymi i analizami dodatkowymi znajduje się w rozdziale D.1.1 oraz D.2 opracowania AKL (Aneks) wnioskodawcy. Szczegółowy opis badań rzeczywistej praktyki klinicznej znajduje się w rozdz. 4.3 AKL wnioskodawcy.

Charakterystyka badań dla brywaracetamu, lakozamidu, wigabatryny oraz tiagabiny, włączonych do przeglądu wnioskodawcy, została przedstawiona w dokumencie AKL (Aneks) wnioskodawcy, rozdz. D.1.2, D.1.3, D.1.4 oraz D.1.5. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych została przedstawiona w opracowaniu AKL wnioskodawcy w rozdz. 7 (tabela 36). Charakterystyka badań dla komparatorów włączonych w ramach

uzupełnień analiz (topiramatu oraz gabapentyny) została przedstawiona w Aneksie A.4. dokumentu stanowiącego analizę uzupełniającą dla przedstawionych analiz wnioskodawcy.

**Tabela 15. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Badania RCT</b>			
<p><b>C017</b> <b>(Krauss 2020)</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> SK Life Science, Inc.</p>	<p><u>Typ badania:</u> Wieloośrodkowe (Australia, Bułgaria, Czechy, Francja, Niemcy, Węgry, Polska, Rumunia, Serbia, Hiszpania, Ukraina, Wielka Brytania, Izrael, Korea Płd., Tajlandia, Stany Zjednoczone), randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie II fazy mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa CNB względem PLC u dorosłych pacjentów z niekontrolowaną ogniskową padaczką, leczonych 1–3 LPP.</p> <p><u>Hipoteza:</u> <i>Superiority</i></p> <p><u>Okres obserwacji:</u> OI: 18 tyg. (faza dostosowania dawki 6 tyg. + faza utrzymania dawki 12 tyg.)</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CNB: 200 mg/d lub 400 mg/d;</li> <li>– Faza wstępna (baseline) – 8 tyg.;</li> <li>– Faza I (stopniowe zwiększanie dawki CNB) – 6 tyg.;</li> <li>– Faza II (utrzymanie dawki CNB) – 12 tyg.</li> </ul> <p>Kontynuowanie terapii CNB w stałej dawce (maksymalnej tolerowanej lub docelowej dawce CNB) LPP: pacjenci mogli kontynuować przyjmowanie innych dopuszczonych LPP w stałej dawce przez cały okres podwójnie zaślepionej fazy badania.</p> <p>Po zakończeniu podwójnie zaślepionej fazy badania pacjenci mogli kontynuować terapię CNB bez dalszego zaślepienia, w ramach badania długoterminowego.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PLC: podawano w sposób odpowiadający interwencji</li> </ul> <p>LPP: pacjenci mogli kontynuować przyjmowanie dopuszczonych LPP w stałej dawce przez cały okres podwójnie zaślepionej fazy badania.</p>	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacjenci w wieku 18–70 lat;</li> <li>2. Masa ciała <math>\geq 40</math> kg;</li> <li>3. Świadoma zgoda pacjenta bądź opiekuna prawnego pacjenta, na udział w badaniu klinicznym, podpisana przed włączeniem do badania (zgodnie z zasadami dobrej praktyki klinicznej). W przypadku gdy zgodę wyraził opiekun, wymagano również potwierdzenia werbalnego lub pisemnego od pacjenta.</li> <li>4. Zdiagnozowana padaczka ogniskowa zgodnie z definicją ILAE. Diagnoza ustalona w oparciu o historię kliniczną i wynik badania EEG wskazujący na padaczkę. Prawidłowe EEG pomiędzy kolejnymi napadami padaczkowymi było dopuszczone o ile diagnoza padaczki była potwierdzona na podstawie pozostałych kryteriów rozpoznania;</li> <li>5. Brak kontroli objawów padaczkowych mimo terapii <math>\geq 1</math> LPP w ciągu 2 lat przed włączeniem do badania;</li> <li>6. Przyjmowanie od 1 do 3 LPP w stabilnych dawkach przez <math>\geq 4</math> tyg. Przed skринingiem;</li> <li>7. Diagnoza napadów padaczkowych potwierdzona przez niezależną grupę ekspertów z konsorcjum badań nad padaczką</li> <li>8. Wynik badania EEG oraz tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny wykonany w ciągu ostatnich 10 lat przed włączeniem do badania, w których wykluczono postępującą przyczynę choroby;</li> <li>9. <math>\geq 8</math> ogniskowych napadów padaczkowych w okresie 8-tygodniowej fazy baseline, uwzględniano wyłącznie napady ogniskowe z zachowaną przytomnością z komponentą ruchową lub ogniskowe napady padaczkowe z zaburzoną przytomnością lub ogniskowe napady padaczkowe z ewolucją do dwustronnych toniczno-klonicznych (wtórnie uogólnione) bez okresu wolnego od napadów dłuższego niż 25 dni. Pacjenci musieli mieć <math>\geq 3</math> napady padaczkowe, obserwowane podczas 8-tygodniowego okresu baseline, w każdym z dwóch kolejnych 4-tygodniowych</li> </ol>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Procentowa zmiana średniej częstości napadów padaczkowych / 28 dni względem wartości wyjściowej w 18-tygodniowym okresie interwencji (na potrzeby wymogów FDA);</li> <li>• Odsetek pacjentów, u których nastąpiła odpowiedź na leczenie, definiowana jako <math>\geq 50\%</math> zmniejszenie częstości napadów padaczkowych w okresie 12-tygodniowej fazy po osiągnięciu docelowej dawki interwencji (na potrzeby wymogów EMA);</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych w okresie 12-tygodniowej fazy po osiągnięciu docelowej dawki interwencji;</li> <li>• Odsetek pacjentów, u których nastąpiła odpowiedź na leczenie w 18-tygodniowym okresie leczenia;</li> <li>• Odsetek pacjentów, u których nastąpiła odpowiedź na leczenie, definiowana jako <math>\geq 75\%</math> / <math>\geq 90\%</math> / <math>100\%</math> zmniejszenie częstości napadów padaczkowych / 28 dni z uwzględnieniem typu napadów (ogniskowe przy zachowanej świadomości, z początkiem ruchowym lub ogniskowe przy zaburzonej świadomości lub ogniskowe z ewolucją do dwustronnych toniczno-klonicznych);</li> <li>• Stężenie CNB we krwi w tygodniu 10. i 14. Podczas 12-tygodniowej fazy po osiągnięciu docelowej dawki interwencji;</li> <li>• Profil bezpieczeństwa;</li> </ul>



		<p>okresów;</p> <p>10. Stymulacja nerwu błędnego nie była traktowana jako LPP i była dopuszczona pod warunkiem, że została przeprowadzona <math>\geq 5</math> mies. Przed wizytą skriningową, a parametry stymulacji nie były zmieniane przez <math>\geq 4</math> tyg. Przed pomiarem początkowym. Benzodiazepiny przyjmowane <math>\geq 1</math> x/tydz. Przez 1 mies. Przed wizytą skriningową, niezależnie od wskazania, były liczone jako równocześnie stosowany LPP, w dawce niezmięnionej przez cały OI i w takim przypadku dopuszczono stosowanie <math>\leq 2</math> innych dozwolonych LPP;</p> <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Poważna choroba ogólnoustrojowa w wywiadzie, w tym niewydolność wątroby, niewydolność nerek, nowotwór złośliwy, jakiegokolwiek schorzenie, w którym rokowanie co do przeżycia było krótsze niż 3 mies., lub jakiegokolwiek schorzenie, które w ocenie badacza narażałoby uczestnika na nadmierne ryzyko związane z udziałem w badaniu;</li> <li>2. Napady inne niż padaczkowe lub napady o podłożu psychogennym w wywiadzie;</li> <li>3. Napady ogniskowe z zachowaną przytomnością, bez manifestacji ruchowej lub pierwotnie uogólnione napady padaczkowe jako jedyny typ napadów występujący u pacjenta;</li> <li>4. Napady padaczkowe w klasterach na 3 mies. Przed wizytą skriningową (wielokrotne napady trwające <math>&lt; 30</math> min, podczas których częstotliwość następujących po sobie napadów jest tak wysoka, że koniec i początek kolejnego napadu jest niemożliwy do odróżnienia);</li> <li>5. Zespół Lennoxa-Gastauta w wywiadzie;</li> <li>6. Planowa operacja celem leczenia padaczki w ciągu 8 mies. Po wizycie skriningowej;</li> <li>7. Kobiety w ciąży lub w okresie laktacji;</li> </ol> <p><u>Liczba pacjentów:</u> CNB 200 mg – 110; CNB 400 mg – 111; PLC – 108;</p>	
<p><b>C013</b> <b>(Chung 2020)</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> SK Life Science, Inc.</p>	<p><u>Typ badania:</u> Wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone, Indie, Korea Pd., Polska), randomizowane, podwójnie zaślepiene badanie II fazy mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa CNB względem PLC u dorosłych pacjentów z lekooporną ogniskową padaczką, leczonych 1–3 LPP.</p> <p><u>Hipoteza:</u> Superiority</p>	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacjenci w wieku 18–65 lat;</li> <li>2. Zdiagnozowana lekooporna padaczka ogniskowa zgodnie z definicją ILAE (2017 r.), wynik badania EEG oraz tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny wykonany w ciągu ostatnich 5 lat przed włączeniem do badania;</li> <li>3. Diagnoza napadów padaczkowych potwierdzona</li> </ol>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych / 28 dni względem wartości wyjściowej, w okresie 12 tyg. Interwencji (faza dostosowania dawki i faza utrzymania dawki);</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odsetek pacjentów, u</li> </ul>

	<p><u>Okres obserwacji:</u> OI: 12 (faza dostosowania dawki 6 tyg. + faza utrzymania dawki 6 tyg.)</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <p>1. CNB: 200 mg/d; – Faza wstępna (baseline) – 8 tyg. – Faza I (stopniowe zwiększanie dawki CNB) – 6 tyg., początkowo 50 mg/d, co 2 tyg. Zwiększanie dawki o 50 mg/d, aż do osiągnięcia dawki 200 mg/d po 6 tyg.;</p> <p>– Faza II (utrzymanie dawki CNB) – 6 tyg., CNB w stałej dawce 200 mg/d lub maksymalnej tolerowanej, bez możliwości dalszego jej zwiększania (w przypadku braku tolerancji dopuszczalne było zmniejszenie dawki); po upływie 12 tyg. Badania interwencja była stopniowo odstawiana lub w przypadku wskazań pacjent kontynuował terapię CNB bez dalszego zaślepienia (w ramach długoterminowej przedłużonej)</p> <p>– LPP: pacjenci mogli kontynuować przyjmowanie dopuszczonych LPP w stałej dawce przez cały okres podwójnie zaślepionej fazy badania;</p> <p>2. PLC: podawano w sposób odpowiadający podawaniu interwencji;</p> <p>LPP: pacjenci mogli kontynuować przyjmowanie dopuszczonych LPP w stałej dawce przez cały okres podwójnie zaślepionej fazy badania.</p>	<p>przez niezależną grupę ekspertów z konsorcjum badań nad padaczką (The Epilepsy Study Consortium);</p> <p>4. Przyjmowanie od 1 do 3 LPP w stabilnych dawkach przez <math>\geq 12</math> tyg. Przed randomizacją;</p> <p>5. Pacjenci, u których wystąpiły <math>\geq 3</math> ogniskowe napady padaczkowe w okresie 2 mies. Przed randomizacją, w tym napady z zachowaną przytomnością, z początkiem ruchowym, afazją i innymi widocznymi objawami lub ogniskowe napady padaczkowe z zaburzoną przytomnością lub ogniskowe napady padaczkowe z ewolucją do dwustronnych tonicznoklonicznych (wtórn timer uogólnione) na miesiąc, bez okresu 21 dni bez napadów;</p> <p>6. Stymulacja nerwu błędnego była dopuszczona pod warunkiem, że została przeprowadzona <math>\geq 5</math> mies. Przed randomizacją, a parametry stymulacji utrzymywały się na stabilnym poziomie przez <math>\geq 4</math> tyg. Przed wizytą skringingową (w okresie badania dostosowywanie parametrów stymulacji było niedozwolone).</p> <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <p>1. Przyjmowanie VGB w ciągu ostatniego roku przed skringingiem, felbamatu w sposób ciągły przez mniej niż 18 kolejnych mies. Lub doraźne przerywane przyjmowanie benzodiazepin częściej niż raz w miesiącu w ciągu ostatniego miesiąca przed skringingiem;</p> <p>2. Przyjmowanie fenytoiny lub fenobarbitalu (inh bitorów CYP2C19), ze względu na możliwość interakcji z CNB;</p> <p>3. Stan padaczkowy w okresie ostatniego roku przed skringingiem;</p> <p>4. Nadużywanie a alkoholu, substancji psychoaktywnych w ciągu ostatnich 2 lat przed skringingiem;</p> <p>5. Zdiagnozowana choroba psychiatryczna, myśli samobójcze w ciągu ostatnich 6 mies. Lub próba samobójcza w okresie 2 ostatnich lat przed skringingiem;</p> <p>6. Wystąpienie <math>&gt;2</math> reakcji alergicznych na LPP lub 1 ciężka reakcja alergiczna w przeszłości.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> CNB 200 mg – 113; PLC – 109;</p>	<p>których nastąpiła odpowiedź na leczenie, definiowana jako <math>\geq 50\%</math> zmniejszenie częstości napadów padaczkowych;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Częstość poszczególnych typów napadów padaczkowych (ogniskowe przy zachowanej świadomości z początkiem ruchowym lub ogniskowe przy zaburzonej świadomości lub ogniskowe z ewolucją do dwustronnych toniczno-klonicznych);</li> <li>• Profil bezpieczeństwa;</li> </ul> <p><u>Dodatkowe (ustalone post hoc):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odsetek pacjentów, u których uzyskano <math>\geq 75\%</math>, <math>\geq 90\%</math> i <math>100\%</math> redukcję częstości napadów w fazie utrzymania dawki.</li> </ul>
<p><b>C021 (Sperling 2020)</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> SK Life Science, Inc.</p>	<p><u>Typ badania:</u> Wieloośrodkowe (Argentyna, Australia, Bułgaria, Chile, Czechy, Niemcy, Węgry, Meksyk, Polska, Serbia, Hiszpania, Szwecja, Rosja, Ukraina, Korea Pd., Tajlandia, Stany Zjednoczone), eksperymentalne,</p>	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <p>1. Pacjenci w wieku 18–70 lat;</p> <p>2. Zdiagnozowana padaczka ogniskowa zgodnie z definicją ILAE (2017 r.);</p> <p>3. Brak kontroli objawów padaczkowych mimo terapii <math>\geq 1</math></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ AE zgodnie z MedDRA v. 20.0;</li> <li>○ badania laboratoryjne;</li> <li>○ pomiary 12-</li> </ul> </li> </ul>

	<p>niezaślepienie badania III fazy, którego celem była ocena bezpieczeństwa CNB w terapii dodanej u dorosłych pacjentów z niekontrolowaną padaczką z napadami ogniskowymi.</p> <p><u>Hipoteza:</u> nie dotyczy</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> OI: 12 mies. (faza dostosowania dawki 12 tyg. + faza utrzymania dawki do 12 mies.)</p> <p><u>Interwencja:</u> – Faza początkowa 12 tyg.: Stopniowe zwiększanie dawki CNB wg schematu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 12,5 mg w 1 i 2 tyg.;</li> <li>○ 25 mg w 3 i 4 tyg.;</li> <li>○ 50 mg w 5 i 6 tyg.;</li> <li>○ 100 mg w 7 i 8 tyg.;</li> <li>○ 150 mg w 9 i 10 tyg.;</li> <li>○ 200 mg w 11 i 12 tyg.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LPP (z wyjątkiem PHT i PB): Możliwość zmiany leku, zmiany dawki lub całkowitego zaprzestania przyjmowania leku, również dawka CNB mogła być dostosowywana indywidualnie, w zależności od potrzeb klinicznych</li> <li>• LPP (PHT i PB): Nie dozwolono redukcji dawki ani przzerwania miareczkowania CNB, jak również niedozwolona była zmiana, zmiana dawki lub całkowite zaprzestanie przyjmowania innych LPP W przypadku wystąpienia toksyczności związanej z dawką produktu leczniczego dopuszczono możliwość redukcji dawki PHT lub PB o 25–33% w zależności od oceny klinicznej. W przypadku dalszej konieczności redukcji dawki, dozwolono zmniejszenie do około 2/3 całkowitej dawki początkowej. – Faza utrzymania dawki:</li> <li>• CNB: Dozwolone było dalsze zwiększanie dawki CNB o 50 mg/d co 2 tyg., aż do osiągnięcia maksymalnej dawki 400 mg/d w 18 tyg. W przypadku złej tolerancji CNB dopuszczano możliwość zmniejszenia jego dawki po osiągnięciu docelowej dawki 200 mg/d</li> <li>• Inne LPP: Istniała możliwość dostosowania dawki leków dodatkowych (w tym PHT i PB), również dodania kolejnego LPP (poza PHT i PB) lub zaprzestania przyjmowania LPP.</li> </ul>	<p>LPP w okresie ostatnich 2 lat przed włączeniem do badania;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>4. Wynik badania EEG potwierdzający diagnozę oraz tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny wykluczający progresywną przyczynę choroby wykonany nie wcześniej niż 10 lat przed włączeniem do badania;</li> <li>5. Przyjmowanie od 1 do 3 LPP w stabilnych dawkach przez <math>\geq 3</math> tyg. Przed rozpoczęciem przyjmowania CNB;</li> <li>6. Stymulacja nerwu błędnego była dopuszczona (i nie była traktowana jako LPP) pod warunkiem, że implementacja nastąpiła <math>\geq 5</math> mies. Przed wizytą skriningową, a parametry stymulacji pozostały niezmiennione w okresie co najmniej 4 tyg. Przed baseline.</li> </ol> <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Jakakolwiek wysypka po podaniu leku lub reakcja nadwrażliwości na lek w wywiadzie lub ciężkie skórne reakcje niepożądane po podaniu leku u krewnych pierwszego stopnia;</li> <li>2. Przyjmowanie wigabatryny lub ezogabiny w okresie ostatniego roku, ciągłe przyjmowanie felbamatu przez okres krótszy niż 18 kolejnych mies.;</li> <li>3. Stan padaczkowy w okresie ostatnich 3 mies. Przed screeniem;</li> <li>4. Nadużywanie a alkoholu, substancji psychoaktywnych w okresie ostatnich 2 lat przed screeniem;</li> <li>5. Klinicznie istotna choroba psychiatryczna, myśli samobójcze w okresie ostatnich 6 mies., skłonności samobójcze w okresie ostatnich 2 lat przed screeniem lub <math>\geq 1</math> próba samobójcza w przeszłości.</li> </ol> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 1339</p>	<p>odprowadzeniowym EKG;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ocena parametrów życiowych;</li> <li>○ badania fizykalne i neurologiczne;</li> <li>○ ocena skłonności samobójczych z wykorzystaniem skali Columbia Suicide Severity Rating Scale;</li> <li>○ 43cean ryzyka DRESS (ang. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms);</li> <li>• Farmakokinetyka: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ stężenie fenytoiny i fenobarbitalu w osoczu mierzone przed podaniem CNB i w trakcie 12 tyg. Fazy dostosowywania dawki.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Badania rzeczywistej praktyki klinicznej</b>			
<p><b>Connor 2022</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak, przygotowanie manuskryptu –</p>	<p><u>Typ badania:</u> Retrospektywne, jednośrodkowe badanie obejmujące dorosłych pacjentów (<math>\geq 18</math> r.ż.) z niepełnosprawnością rozwojową, z niekontrolowanymi napadami ogniskowymi pomimo stabilnej terapii</p>	<p><u>Liczba pacjentów:</u> 28</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana względem baseline średniej i mediany częstości napadów padaczkowych na miesiąc;</li> <li>• Całkowite ustąpienie napadów padaczkowych;</li> </ul>

SK Life Science	<p>≥1 LPP, który rozpoczęli leczenie terapią skojarzoną z CNB.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 6 miesięcy</p> <p><u>Interwencja:</u> CNB średnia (zakres): 156,7 (50–300) mg/d; 100 mg/d: 6 pacjentów; 150 mg/d: 6 pacjentów; 200 mg/d: 8 pacjentów;</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥50%, ≥75%, ≥90% redukcja napadów padaczkowych względem baseline;</li> <li>• Profil bezpieczeństwa;</li> </ul>
<p><b>Elliott 2022</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak</p>	<p><u>Typ badania:</u> Retrospektywne, jednośrodkowe badanie obejmujące pacjentów w wieku ≥ 12 lat z lekooporną padaczką ogniskową, leczonych CNB od listopada 2019 r. do czerwca 2021 r. Pacjenci uwzględnieni w ramach rejestru na potrzeby Le Bonheur Comprehensive Epilepsy Program.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 10,8 miesięcy (2–15)</p> <p><u>Interwencja:</u> CNB: 200–400 mg/d średnia (zakres): 223,4 (100–350) mg/d</p>	<p><u>Liczba pacjentów:</u> Wszyscy pacjenci: 45 Dorośli pacjenci: 32</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Całkowite ustąpienie napadów padaczkowych;</li> <li>• ≥50% redukcja napadów padaczkowych względem baseline;</li> <li>• Stężenie przyjmowanych LPP w surowicy;</li> <li>• Profil bezpieczeństwa;</li> </ul>
<p><b>Bodnya 2021</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak</p>	<p><u>Typ badania:</u> Retrospektywne, jednośrodkowe badanie obejmujące dorosłych pacjentów leczonych CNB z powodu napadów padaczkowych, od stycznia do września 2020 r. w ośrodku medycznym Rush w USA.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> brak danych</p> <p><u>Interwencja:</u> CNB 50 mg/d, 100 mg/d, 200 mg/d</p>	<p><u>Liczba pacjentów:</u> 54</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Całkowite ustąpienie napadów padaczkowych;</li> <li>• ≥50% redukcja napadów padaczkowych względem baseline;</li> <li>• Profil bezpieczeństwa;</li> </ul>

LPP – leki przeciwpadaczkowe; CNB – cenobamat; PB – fenobarbital; PHT – fenytoina; BRV – brywaracetam; BRT – barbiturany; BZD – benzodiazepiny; CBZ – karbamazepina; CLB – klobazam; ESL – esl karbazepina; GBP – gabapentyna; TGB – tiagabina; TPM – topiramatu; VGB – wigabatryna; VPA – kwas walproinowy; ZNS – zonisamid; OXC – okskarbazepina; LTG – lamotrygina; LEV – lewetyracetam; LCM – lakozamid; PLC – placebo;

W celu określenia możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z dostosowaniem (metoda Büchera) włączone badania scharakteryzowano i przeanalizowano pod kątem homogeniczności w zakresie metodyki, populacji, schematu leczenia oraz wyników uzyskanych we wspólnej grupie referencyjnej. Analizie poddano łącznie 20 badań dla komparatorów (brywaracetam, lakozamid, wigabatryna, tiagabina) pod kątem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez grupę referencyjną placebo (PLC). W przypadku badań dla technologii włączonych w drugiej kolejności w ramach uzupełnień analiz – tj. topiramatu (TPM) oraz gabapentyny (GBP) wnioskodawca również przeprowadził ocenę możliwości porównania pośredniego z dostosowaniem.

Szczegółową charakterystykę wejściową pacjentów uczestniczących w badaniach oraz zastosowane schematy leczenia przedstawiono w tabeli poniżej. Większość przedstawionych poniżej danych pochodzi z dokumentu głównego analizy klinicznej, aneksu do analizy klinicznej oraz analizy uzupełniającej (analitycy Agencji zweryfikowali ich zgodność z publikacjami źródłowymi). Brakujące dane uzupełniono na podstawie publikacji źródłowych.

Tabela 16. Charakterystyka wejściowa pacjentów uczestniczących w badaniach uwzględnionych w analizie oraz schemat leczenia

Badanie	Liczebność	Wiek w latach [średnia]	Średnia liczba LPP	Liczba aktualnie przyjmowanych LPP [% pacjentów]			Rodzaj LPP [% pacjentów]	Częstość napadów w baseline / 28 dni [mediana]	Rodzaj napadów [% pacjentów]	Faza miareczkowania dawki leku	Faza utrzymania dawki leku	Docelowa dawka ocenianego leku
				1	2	3						
<b>Badania dla porównania CNB + LPP vs PLC + LPP</b>												
<b>C017 (Krauss 2020)</b>	110 vs 111 vs 108	40,9 vs 39,6 vs 39,6	3,0 vs 3,1 vs 3,3	27,4	49,5	22,8	LEV (42), LTG (29), CBZ (28), VPA (26), LCM (19), OXC (15), CLB (10), TPM (9)	11,0 vs 9,0 vs 8,4	Ogniskowe ogółem – 100, Z zaburzoną świadomością – 78, Wtórnie uogólnione – 59	TAK, 6 tyg.	12 tyg.	200 mg / d 400 mg / d
<b>C013 (Chung 2020)</b>	113 vs 109	36 vs 38	bd	14,0	47,3	38,7	LEV (47), LTG (34), CBZ (36), VPA (27), LCM (22), OXC (23), CLB (17), TPM (21)	7,5 vs 5,5	Ogniskowe ogółem – 94, Z zaburzoną świadomością – 79, Wtórnie uogólnione – 63	TAK, 6 tyg.	6 tyg.	200 mg / d
<b>Badania dla porównania BRV + LPP vs PLC + LPP</b>												
<b>Van Paesschen 2013</b>	53 vs 52 vs 52	38,2 vs 34,4 vs 40,0	bd	18,5	74,5	6,4	LEV (22), LTG (34), CBZ (35), VPA (23), OXC (22), TPM (18)	7,2 vs 11,6 vs 9,2	Ogniskowe ogółem – 100, Z zaburzoną świadomością – 90, Wtórnie uogólnione – 72	TAK, 3 tyg.	7 tyg.	50 mg / d 150 mg / d
<b>French 2010</b>	52 vs 54	30,9 vs 33,6	bd	34,0	61,3	4,7	LEV (16), LTG (18), CBZ (42), VPA (25), OXC (6), CLB (14), TPM (8), PHT (24)	8,0 vs 8,8b	Ogniskowe ogółem – 100, Z zaburzoną świadomością – 83, Wtórnie uogólnione – 55	NIE	7 tyg.	50 mg / d
<b>Biton 2014</b>	101 vs 98	38,9 vs 37,5	bd	13,1	81,4	5,0	LEV (19), LTG (27), CBZ (41), PA (17), OXC (10), PHT (17)	11,6 vs 10,4b	Ogniskowe ogółem – 100, Z zaburzoną świadomością – bd, Wtórnie uogólnione – bd	NIE	12 tyg.	50 mg / d
<b>Rymlin 2014</b>	99 vs 100 vs 100	38,9 vs 39,8 vs 39,8	bd	28,0	70,9	0,5	LEV (19), LTG (22), CBZ (43), VPA (24), OXC (20)	7,2 vs 8,0 vs 8,4b	Ogniskowe ogółem – 100, Z zaburzoną świadomością – bd, Wtórnie uogólnione – bd	NIE	12 tyg.	50 mg / d 100 mg / d
<b>Klein 2015</b>	253 vs 250 vs 261	39,1 vs 39,8 vs 39,8	bd	28,0	70,8	0,5	LEV (0), LTG (26), CBZ (37), LCM (14), VPA (22), OXC (16), TPM (15)	9,5 vs 9,3 vs 10,0	Ogniskowe ogółem – 100, Z zaburzoną świadomością – bd, Wtórnie uogólnione – bd	NIE	12 tyg.	100 mg / d 200 mg / d

Badania dla porównania LCM + LPP vs PLC + LPP												
<b>Ben-Menachem 2007</b>	107 vs 108 vs 97	39,9 vs 41,2 vs 38,9	bd	16	84	0	bd	11-13	Ogniskowe ogółem – 100, Z zaburzoną świadomością – 89, Wtórnie uogólnione – 73	TAK, 6 tyg.	12 tyg.	200 mg / d 400 mg / d
<b>Halász 2009</b>	163 vs 159 vs 163	36,9 vs 37,9 vs 38,5	bd	13,2	49,9	36,9	LEV (20), LTG (31), CBZ (48), VPA (33), TPM (28)	11,5 vs 10,3 vs 9,9	Ogniskowe ogółem – 100, Z zaburzoną świadomością – 88, Wtórnie uogólnione – 79	TAK, 4 tyg.	12 tyg.	200 mg / d 400 mg / d
<b>Chung 2010</b>	204 vs 104	39,1 vs 38,1	bd	17,7	53,8	28,5	LEV (39), LTG (36), CBZ (25), VPA (17), TPM (18), OCX (21), PHT (19), ZNS (15)	11,5 vs 15,0	Ogniskowe ogółem – 100, Z zaburzoną świadomością – bd, Wtórnie uogólnione – bd	TAK, 6 tyg.	12 tyg.	400 mg / d
<b>Hong 2016</b>	183 vs 180 vs 184	33,2 vs 32,3 vs 31,8	bd	22,1	42,2	35,1	LEV (24), LTG (22), CBZ (47), VPA (45), OXC (16), TPM (15)	11,0 vs 10,0 vs 10,5	Ogniskowe ogółem – 100, Z zaburzoną świadomością – 67, Wtórnie uogólnione – 64	TAK, 4 tyg.	12 tyg.	200 mg / d 400 mg / d
Badania dla porównania VGB + LPP vs PLC + LPP												
<b>Dean 1999</b>	43 vs 45	34 vs 35	bd	47,7	52,3	0	CBZ (72), PHT (31), VPA (18), BRT (15), BZD (9), Inne (8)	8 vs 9d	Ogniskowe ogółem – 100, Z zaburzoną świadomością – 100, Wtórnie uogólnione – bd	TAK, 6 tyg.	12 tyg.	3 g / d
<b>French 1996</b>	93 vs 90	34	bd	37,9	62,1	0	bd	8,3 vs 8,3	Ogniskowe ogółem – 100, Z zaburzoną świadomością – 100, Wtórnie uogólnione – bd	TAK, 4 tyg.	12 tyg.	3 g / d
<b>Grünwald 1994</b>	22 vs 23	29 vs 27	bd	58	40	2	CBZ (73), PHT (20), VPA (9), BRT (7), PB (7)	bd	Ogniskowe ogółem – 100, Z zaburzoną świadomością – 98, Wtórnie uogólnione – 31	TAK, 2 tyg.	18 tyg.	3 g / d
<b>Beran 1996</b>	80	33,2	bd	bd	bd	bd	bd	bd	Ogniskowe ogółem – 100, Z zaburzoną świadomością – 100, Wtórnie uogólnione – bd	NIE	8 tyg.	2 g / d 3 g / d
<b>Gram 1985</b>	21	bd	2	bd	bd	bd	CBZ (95), VPA (71), BZD (48), BRT (5), OXC (5)	bd	Ogniskowe ogółem – 100, Z zaburzoną świadomością – 100,	NIE	12 tyg.	3 g / d



									Wtórnie uogólnione – bd			
<b>McKee 1993</b>	24	32,9	bd	46	54	0	CBZ (79), BRT (25), PHT (21), VPA (21), PB (8)	bd	Ogniskowe ogółem – 91,7, Z zaburzoną świadomością – 33,3, Wtórnie uogólnione – 58,3	NIE	12 tyg.	2–3 g / d
<b>Rimmer 1984</b>	24	33	bd	29	54	17	CBZ (75), PHT (42), PB (21)	23,2, 24,8	Ogniskowe ogółem – bd, Z zaburzoną świadomością – 87,5, Wtórnie uogólnione – 45,8	NIE	9 tyg.	3 g / d
<b>Tartara 1986</b>	23	30,5	bd	13	87	0	CBZ (78), PHT (78), VPA (17), PB (9), ESM (4)	bd	Ogniskowe ogółem – 87,0, Z zaburzoną świadomością – 73,9, Wtórnie uogólnione – 21,7	NIE	7 tyg.	2–3 g / d
<b>Kälviäinen 1998</b>	77 vs 77	36,4 vs 36,0	6,2 vs 6,2	bd	bd	bd	CBZ (79), VPA (27), PHT (16), VGB (19), BZD (13)	12,2 vs 10,5	Ogniskowe ogółem – 100, Z zaburzoną świadomością – 95,5, Wtórnie uogólnione – 40,3	TAK, 6 tyg.	12 tyg.	30 mg / d
<b>Sachdeo 1997</b>	106 vs 105 vs 107	33,4 vs 32,6 vs 35,3	6,0 vs 6,9 vs 6,5	bd	bd	bd	CBZ (69), VPA (38), PHT (36), PB (8), BRT (8), BZD (7)	8,4 vs 7,9 vs 8,0	Ogniskowe ogółem – 100, Z zaburzoną świadomością – 95,5, Wtórnie uogólnione – 40,3	TAK, 4 tyg.	8 tyg.	32 mg / d
<b>Uthman 1998</b>	61 vs 8 vs 57 vs 91	34,0	7,0	bd	bd	bd	CBZ (69), PHT (32), VPA (27), PB (26), BRT (13)	8,5 vs 9,6 vs 9,1 vs 7,4	Ogniskowe ogółem – 100, Z zaburzoną świadomością – 40,6, Wtórnie uogólnione – bd	TAK, 4 tyg.	12 tyg.	16 mg / d 32 mg / d 56 mg / d
<b>Badania dla porównania TPM + LPP vs PLC + LPP</b>												
<b>Chung 2014 (PREVAIL)</b>	124 vs 125	37,6	bd	24,1	47,4	28,5	bd	2,3 vs 2,7	Ogniskowe ogółem – 83,9, Z zaburzoną świadomością – 95,5, Wtórnie uogólnione – 40,3	TAK, 3 tyg.	8 tyg.	200 mg / d
<b>Faught 1996</b>	45 vs 45 vs. 45	36,9	bd	34,8	65,2	0	CBZ (73), PHT (37)	11,5 vs 11,0 vs 10	Ogniskowe ogółem – 92,0, Z zaburzoną świadomością – 47,0 Wtórnie uogólnione – 64,0	TAK, 4 tyg.	12 tyg.	200 mg / d 400 mg / d
<b>Guberman 2002</b>	85 vs 86 vs 92	bd	bd	44,1	55,9	0	bd	7 vs 7	Ogniskowe ogółem – 29 vs 27, Z zaburzoną	TAK, 2 tyg.	3 tyg.	200 mg / d

									świadomością – 74 vs 77 Wtórnie uogólnione – 29 vs 32			
<b>Sharief 1996</b>	23 vs 24	34,0	bd	bd	bd	bd	CBZ (68), VPA (15), PHT (38), CLB (4)	10 vs 10	Ogniskowe ogółem – 43, Z zaburzoną świadomością – 16 Wtórnie uogólnione – 35	TAK, 3 tyg.	8 tyg.	400 mg / d
<b>Yen 2000</b>	23 vs 23	31,4 vs 32,0	bd	10,9	28,3	47,8	LTG (28), CBZ (78), VPA (46), PHT (15)	bd	bd	TAK, 6 tyg.	8 tyg	300 mg / d
<b>Zhang 2011</b>	46 vs 40	73,9 vs 72,6	bd	9,3	43,0	47,7	CBZ (67), VPA (24), PHT (33)	16,9 vs 17,3	Ogniskowe ogółem – 45,0 vs 45,7, Z zaburzoną świadomością – 22,5 vs 21,7 Wtórnie uogólnione – 32,5 vs 32,6	TAK, 8 tyg.	12 tyg.	200 mg / d
<b>Badania dla porównania GBP + LPP vs PLC + LPP</b>												
<b>Anhut 1994</b>	111 vs 52 vs 109	bd	bd	24	68	bd	CBZ (75), VPA (31), PHT (28)	10,3 vs 9,8 vs 9,3	Ogniskowe ogółem – 90,1 Z zaburzoną świadomością – 38,6 Wtórnie uogólnione – 55,1	bd	12 tyg.	900 mg / d, 1 200 mg / d
<b>Sivenius 1991</b>	16 vs 9 vs 18	bd	bd	48,8	51,2	0	CBZ (91), VPA (19), PHT (7), CLB (33)	23/12 vs 23/12 vs 36/12	bd	bd	bd	900 mg / d, 1 200 mg / d
<b>UK Gabapentyn 1990</b>	61 vs 66	bd	bd	32,3	63,8	3,1	bd	13 vs 13	bd	bd	bd	1 200 mg / d
<b>US Gabapentyn 1993</b>	101 vs 54 vs 98	bd	bd	36,4	63,2	0,4	CBZ (79), VPA (22), PHT (37)	11,0 vs 12,7 vs 10,7	bd	bd	bd	1 200 mg / d, 1 800 mg / d
<b>Yamauchi 2006</b>	86 vs 41 vs 82	31,8 vs 31,3 vs 32,7	bd	14,4	85,6	0	CBZ (60), VPA (25), PHT (41)	11,2 vs 12,3 vs 9,7	Ogniskowe ogółem – 89,3 vs 82,5 vs 85,7 Z zaburzoną świadomością – 33,3 vs 26,3 vs 37,1 Wtórnie uogólnione – 58,7 vs 55,1 vs 51,4	TAK, 2 dni	12 tyg.	1 200 mg / d, 1 800 mg / d

LPP – leki przeciwpadaczkowe; LTG – lamotrygina; LEV – lewetyracetam; CBZ – karbamazepina; OXC – okskarbazepina; VPA – kwas walproinowy; CLB – klobazam; LCM – lakozamid; BRT – barbiturany; BZD – benzodiazepiny; PHT – fenytoina; PB – fenobarbital; ZNS – zonisamid; PLC – placebo; CNB – cenobamat; GBP – gabapentyna; TPM – topiramata;

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności oraz jakości metodologicznej włączonych do przeglądu badań. Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. Risk of Bias version 2) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.2) przez The Cochrane Collaboration. W przypadku badań RCT dotyczących włączonych dodatkowo komparatorów, tj. topiramatu oraz gabapentyny, ocena jakości została przeprowadzona przez autorów przeglądów systematycznych Panebianco 2021 i Bresnahan 2019. Poniższa tabela przedstawia zweryfikowane przez analityków stanowisko z AKL wnioskodawcy oraz z wymienionych wyżej przeglądów systematycznych, dotyczące jakości badań: wg Cochrane.

Tabela 17. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration wg wnioskodawcy

Badanie	Rodzaj błędu						Ogółem
	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Skuteczność i bezpieczeństwo		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	
			Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników			
<b>Badania dla porównania CNB + LPP vs PLC + LPP:</b>							
Chung 2020 (C013)	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Krauss 2020 (C017)	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
<b>Badania dla porównania BRV + LPP vs PLC + LPP</b>							
Biton 2014	niskie	nieznane	niskie	niskie	niskie	niskie	nieznane
French 2010	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Klein 2015	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Rymlin 2014	niskie	niskie	niskie	niskie	nieznane	niskie	nieznane
Van Paesschen 2013	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
<b>Badania dla porównania LCM + LPP vs PLC + LPP</b>							
Ben-Menachem 2007	niskie	niskie	nieznane	nieznane	niskie	niskie	nieznane
Chung 2010	niskie	niskie	nieznane	nieznane	niskie	niskie	nieznane
Halász 2009	niskie	niskie	nieznane	nieznane	niskie	niskie	nieznane
Hong 2016	niskie	niskie	niskie	niskie	nieznane	niskie	nieznane
<b>Badania dla porównania VGB + LPP vs PLC + LPP</b>							
Dean 1999	nieznane	niskie	wysokie	wysokie	niskie	nieznane	wysokie
French 1996	nieznane	wysokie	niskie	niskie	niskie	nieznane	wysokie
Grünwald 1994	nieznane	wysokie	nieznane	nieznane	niskie	nieznane	wysokie
Beran 1996	nieznane	wysokie	wysokie	wysokie	niskie	nieznane	wysokie
Gram 1985	wysokie	wysokie	wysokie	wysokie	niskie	nieznane	wysokie

McKee 1993	nieznane	wysokie	niskie	niskie	niskie	nieznane	wysokie
Rimmer 1984	wysokie	wysokie	niskie	niskie	niskie	nieznane	wysokie
Tartara 1986	wysokie	wysokie	niskie	niskie	niskie	nieznane	wysokie
Kälviäinen 1998	niskie	niskie	nieznane	nieznane	niskie	nieznane	nieznane
Sachdeo 1997	niskie	niskie	nieznane	nieznane	niskie	nieznane	nieznane
Uthman 1998	niskie	niskie	nieznane	nieznane	niskie	nieznane	nieznane
<b>Badania dla porównania TPM + LPP vs PLC + LPP</b>							
Chung 2014 (PREVAIL)	niskie	niskie	niskie	nieznane	niskie	niskie	niskie
Faught 1996	niskie	niskie	niskie	nieznane	niskie	niskie	niskie
Guberman 2002	nieznane	nieznane	niskie	nieznane	niskie	niskie	niskie
Sharief 1996	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Yen 2000	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Zhang 2011	niskie	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	niskie	niskie
<b>Badania dla porównania GBP + LPP vs PLC + LPP</b>							
Anhut 1994	niskie	niskie	niskie	niskie	wysokie	niskie	wysokie
Sivenius 1991	niskie	niskie	niskie	niskie	nieznane	niskie	wysokie
UK Gabapent n 1990	niskie	niskie	niskie	niskie	wysokie	niskie	wysokie
US Gabapent n 1993	niskie	niskie	niskie	niskie	wysokie	niskie	wysokie
Yamauchi 2006	nieznane	nieznane	niskie	niskie	wysokie	niskie	wysokie

Analitycy Agencji zgadzają się z zaproponowanymi przez wnioskodawcę oraz autorów przeglądów systematycznych Panebianco 2021 i Bresnahan 2019 ocenami jakości badań RCT.

Wiarygodność badań jednoramiennych bez grupy kontrolnej (eksperymentalnych i badań rzeczywistej praktyki klinicznej) została oceniona przy użyciu formularza służącego do oceny serii przypadków, zaproponowanego przez brytyjską agencję HTA (NICE). Badanie przedłużone C021 – Sperling 2020 zostało ocenione na 7/8 pkt. Punkt odjęto za brak jednoznacznego stwierdzenia, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny. Badanie rzeczywistej praktyki klinicznej Bodnya 2021 zostało ocenione na 2/8 pkt. Punktację obniżono za brak wielośrodkowości, brak jasno sformułowanych kryteriów włączenia i wyłączenia, brak jasnej definicji punktów końcowych, brak jednoznacznego stwierdzenia, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny oraz za to, że badanie nie było prospektywne. Ostatnim badaniem ocenionym za pomocą skali NICE było opracowanie Connor 2022, którego punktację ustalono na poziomie 5/8 pkt. Punkty zostały odjęte za nie podanie informacji na temat ośrodka i okresu zbierania danych (jednak wszyscy pacjenci byli leczeni przez 1 lekarza), za brak jednoznacznego stwierdzenia, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny (uwzględniono dostępne dane z dokumentacji medycznej wszystkich pacjentów, którzy spełnili kryteria włączenia) oraz za to, że badanie nie było prospektywne.

Analitycy Agencji zgadzają się z zaproponowanymi przez wnioskodawcę ocenami jakości badania przedłużonego C021 – Sperling 2020 oraz badań rzeczywistej praktyki klinicznej – Bodnya 2021, Elliott 2022 i Connor 2022.

Wiarygodność opracowań wtórnych wnioskodawca ocenił za pomocą narzędzia AMSTAR II. Następujące opracowania: Buckley 2021, Cuttillo 2021, Lattanzi 2020, Mula 2021, Specchio 2021 i Zhang 2021 cechowały

się krytycznie niską jakością. Z kolei przeglądy Lattanzi 2022 oraz Privitera 2021 zostały ocenione przez wnioskodawcę jako charakteryzujące się niską jakością.

Analitycy Agencji zgadzają się z zaproponowanymi przez wnioskodawcę ocenami pewności ogólnej przeglądów systematycznych wg AMSTAR II.

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

##### Wybrane ograniczenia jakości badań oraz analizy klinicznej według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 9 AKL wnioskodawcy):

- „W uwzględnionych badaniach populacja pacjentów była szersza od populacji docelowej niniejszej analizy. W analizie populacją docelową dla CNB są dorośli pacjenci z padaczką ogniskową [redacted] z kolei w badaniach dopuszczano pacjentów leczonych co najmniej 1 LPP, w tym również chorych będących na monoterapii. Niemniej większość pacjentów uczestniczących w badaniach, 73% w C017 i 86% w C013, stanowili chorzy, którzy w chwili włączenia do badania byli leczeni 2 lub 3 LPP. Dodatkowo wyniki przeprowadzone w podgrupach wskazują, że efekt terapeutyczny CNB jest niezależny od liczby LPP przyjmowanych wyjściowo”;
- „W badaniach randomizowanych dla CNB zastosowano inny schemat miareczkowania dawki leku niż opisany w ChPL. Schemat odpowiadający zapisom ChPL uwzględniono natomiast w jednoramiennym badaniu C021. W projekcie badawczym dla CNB pierwotnie założono szybsze tempo miareczkowania leku, jednakże ze względu na problemy z tolerancją wyższych początkowych dawek CNB oraz wystąpienie pojedynczych przypadków DRESS, nastąpiła zmiana tego schematu. Po spowolnieniu tempa zwiększania dawkowania CNB w badaniu C021 (do dawki 12,5 mg/d) tolerancja leku się poprawiła, nie obserwowano żadnego przypadku DRESS. Zastosowanie innego schematu miareczkowania w badaniach C013 i C017 w stosunku do rekomendowanego w ChPL nie powinno mieć w wpływu na wyniki skuteczności CNB, zaś w odniesieniu do analizy bezpieczeństwa różnice raczej będą działać na korzyść CNB, gdyż w badaniach RCT stosowano schematy o potencjalnie gorszej tolerancji niż aktualnie zalecane w ChPL”;
- „W badaniach randomizowanych włączonych do niniejszej analizy zastosowano stosunkowo krótki okres obserwacji. Niemniej zgodnie z rekomendacją EMA, zawartą w wytycznych dotyczących projektowania badań dla LPP, minimalny okres leczenia w ustalonej dawce powinien wynosić 12 tyg. Większość włączonych badań obejmowała okres leczenia wynoszący  $\geq 12$  tyg. W analizie przeprowadzono metaanalizę wyników obejmujących wszystkie badania oraz osobno badania, w których faza utrzymania dawki wynosiła  $\geq 12$  tyg. Dodatkowo, w przypadku badań dla CNB uwzględniono również długoterminowe badania eksperymentalne, w których potwierdzono efekt terapeutyczny CNB obserwowany w badaniach RCT”;
- „W terapii tła w badaniach dla CNB około 20% chorych stosowało LCM będący jednym z komparatorów w niniejszej analizie. Należy jednak przypuszczać, że miało to niewielki wpływ na uzyskane rezultaty, o czym może świadczyć fakt, że korzyści zdrowotne odnotowane w grupach referencyjnych badań dla CNB i LCM były porównywalne”;
- „Brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję względem komparatorów. Porównanie względnej skuteczności i bezpieczeństwa oparto o wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem przez wspólną grupę referencyjną PLC”;
- „Wyniki analizy heterogeniczności badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim wskazują na pewne rozbieżności, w szczególności pomiędzy badaniami dla CNB a badaniami dla VGB i TGB. Rozbieżności te dotyczyły przede wszystkim terapii tła i spowodowane były tym, że badania dla VGB i TGB przeprowadzono 20-30 lat wcześniej niż badania dla CNB. Z tego względu wyniki porównania pośredniego CNB z VGB i TGB należy traktować ostrożnie. Niemniej porównanie pośrednie stanowi aktualnie jedyną możliwość porównania ocenianej interwencji z komparatorami”;
- „W badaniach dla VGB i TGB dane dotyczące odsetka osób z daną odpowiedzią na leczenie były ograniczone. W szczególności ubogie dane dostępne były dla odsetka pacjentów z całkowitym uwolnieniem od napadów padaczkowych, co wynika z faktu, że starsze leki przeznaczone do terapii padaczki lekoopornej niezmiernie rzadko powodowały 100% skuteczność w redukcji napadów padaczkowych, a przez to ten punkt końcowy nie był uwzględniany w projektach badawczych”;

##### Wybrane ograniczenia jakości badań oraz analizy klinicznej zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- W większości przedstawionych badań pierwotnych rejestrowanie częstości i rodzaju napadów spoczywało po stronie pacjentów, poprzez prowadzenie dzienników napadów, co może być skuteczną metodą zapobiegania napadom padaczkowym. Niewątpliwie zapiski pacjentów pomagają w określeniu czynników, które z dużym prawdopodobieństwem mogą wyzwolić napad, co pozwoli uniknąć podobnych sytuacji

w przyszłości. Niemniej jednak w dostępnych publikacjach raportuje się niską wiarygodność samodzielnie zgłaszanych dzienników napadów wśród pacjentów<sup>1</sup>;

- W wytycznych refundacyjnych NICE 2021 zwraca się uwagę, że przepisowy punkt końcowy stosowany w badaniach nad padaczką, polegający na zmniejszeniu liczby napadów o co najmniej 50% w porównaniu z wartością wyjściową, może nie być tak istotny dla pacjentów, jak całkowite ustąpienie napadów padaczkowych. Redukcja  $\geq 50\%$  napadów padaczkowych może nie zmienić poziomu niezależności lub zdolności do wykonywania codziennych czynności. Głównym celem leczenia jest zachowanie lub odzyskanie niezależności przez przedłużone i niezawodne okresy bez napadów lub prawie wolne od napadów. W związku z tym wyniki skuteczności dla  $\geq 50\%$  redukcji napadów padaczkowych należy traktować z ostrożnością;

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W uwzględnionych przez wnioskodawcę badaniach schemat leczenia składał się z dwóch faz – dostosowywania dawkowania (FI) i utrzymania dawki docelowej (FII). W analizie klinicznej wnioskodawcy zaprezentowano zarówno wyniki uzyskane w całym okresie leczenia, tj. FI i FII, jak i uzyskane wyłącznie w FII. Zgodnie z rekomendacją EMA, przytoczoną przez wnioskodawcę, dotyczącą projektowania badań dla terapii przeciwpadaczkowych, efekt leczenia powinien być oceniany dla fazy, w której pacjent był leczony dawką docelową, z pominięciem fazy miareczkowania leku. Z tego względu w ramach niniejszej analizy, zaprezentowano wyniki uzyskane w FII oraz łącznie dla FI oraz FII.

#### Porównanie pośrednie badań RCT

Poniżej przedstawiono wynik porównania pośredniego CNB względem komparatorów przeprowadzonego metodą Buchera. Wyniki porównań bezpośrednich dla cenobamatu względem placebo oraz poszczególnych komparatorów względem PLC przedstawiono w rozdziale 5.1 oraz Aneksie A analizy klinicznej. Zweryfikowano przedstawione wyniki z publikacjami źródłowymi. Różnice istotne statystycznie zostały pogrubione.

#### **Cenomabat vs brywaracetam**

**Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności w zakresie parametrów względnych i bezwzględnych (porównanie pośrednie CNB vs BRV)**

Wzrost	Ciężar ciała	Ciepłota ciała	Ciepota ciała		Ciężar ciała		Wzrost	
			Wzrost	Ciepota ciała	Ciepota ciała	Wzrost	Wzrost	Ciepota ciała
1,70	70	36,5	36,5	36,5	36,5	36,5	36,5	36,5
			36,5	36,5	36,5	36,5	36,5	36,5
			36,5	36,5	36,5	36,5	36,5	36,5
1,75	75	36,5	36,5	36,5	36,5	36,5	36,5	36,5
			36,5	36,5	36,5	36,5	36,5	36,5
			36,5	36,5	36,5	36,5	36,5	36,5
1,80	80	36,5	36,5	36,5	36,5	36,5	36,5	36,5
			36,5	36,5	36,5	36,5	36,5	36,5
			36,5	36,5	36,5	36,5	36,5	36,5

<sup>1</sup> Brinkmann, B. H., Karoly, P. J., Nurse, E. S., Dumanis, S. B., Nasser, M., Viana, P. F., Schulze-Bonhage, A., Freestone, D. R., Worrell, G., Richardson, M. P., & Cook, M. J. (2021). Seizure Diaries and Forecasting With Wearables: Epilepsy Monitoring Outside the Clinic. *Frontiers in neurology*, 12, 690404



Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności, odsetki pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie w badaniach dla CNB i BRV

Wzrost	Ciężar ciała	Wiek	Skuteczność			
			OR	NNT	IS	OR
150-170 cm	50-70 kg	18-65 lat	0,12	10	0,001	0,12
			0,12	10	0,001	0,12
150-170 cm	50-70 kg	18-65 lat	0,12	10	0,001	0,12
			0,12	10	0,001	0,12

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie wyższą skuteczność terapii wspomagającej CNB w porównaniu z BRV w odniesieniu do redukcji częstości napadów padaczkowych. Istotne statystycznie różnice na korzyść CNB stwierdzono w zakresie  $\geq 50\%$  redukcji napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych –

Wyniki porównania były istotne statystycznie zarówno w zakresie parametru OR, jak i NNT Ponadto, na podstawie parametrów bezwzględnych (NNT), stwierdzono również IS przewagę CNB nad BRV w odniesieniu do odsetka pacjentów doświadczających całkowitego ustąpienia napadów padaczkowych. Wyniki porównania w zakresie parametrów względnych (OR) nie przekroczyły progu istotności statystycznej.

**Cenobamat vs lakoamid**

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności w zakresie parametrów względnych i bezwzględnych (porównanie pośrednie CNB vs LCM)

Wzrost	Ciężar ciała	Wiek	OR		NNT		IS	
			OR	NNT	OR	NNT	OR	NNT
150-170 cm	50-70 kg	18-65 lat	0,12	10	0,001	10	0,12	10
			0,12	10	0,001	10	0,12	10
150-170 cm	50-70 kg	18-65 lat	0,12	10	0,001	10	0,12	10
			0,12	10	0,001	10	0,12	10

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności, odsetki pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie w badaniach dla CNB i LCM

Wzrost	Ciężar ciała	Wiek	Skuteczność			
			OR	NNT	IS	OR
150-170 cm	50-70 kg	18-65 lat	0,12	10	0,001	0,12
			0,12	10	0,001	0,12
150-170 cm	50-70 kg	18-65 lat	0,12	10	0,001	0,12
			0,12	10	0,001	0,12

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie wyższą skuteczność terapii wspomagającej CNB w porównaniu z LCM w odniesieniu do redukcji częstości napadów padaczkowych. Istotnie statystycznie różnice na korzyść CNB stwierdzono w zakresie  $\geq 50\%$  redukcji napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych dla fazy badania FII. W przypadku punktu końcowego – całkowite ustąpienie napadów padaczkowych, wyniki porównania były istotnie statystycznie uzyskano w zakresie parametrów bezwzględnych (NNT). Wyniki porównania w zakresie parametrów względnych (OR) nie przekroczyły progu istotności statystycznej.

**Cenobamat vs wigabatryna**

**Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności w zakresie parametrów względnych i bezwzględnych (porównanie pośrednie CNB vs VGB)**

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

**Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności, odsetki pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie w badaniach dla CNB i VGB**

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

W przypadku wyników porównania terapii cenobamatem z wigabatryną wykazano, że w odniesieniu do  $\geq 50\%$  redukcji częstości napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych oraz całkowitego ustąpienia napadów padaczkowych w zakresie parametrów względnych i bezwzględnych wyniki nie przekroczyły progu istotności statystycznej.

### Cenobamat vs tiagabina

Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności w zakresie parametrów względnych i bezwzględnych (porównanie pośrednie CNB vs TGB)

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności, odsetki pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie w badaniach dla CNB i TGB

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Na podstawie wyników porównania w zakresie parametru NNT stwierdzono przewagę cenobamatu nad TGB w odniesieniu do  $\geq 50\%$  redukcji częstości napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych [redacted]. Wyniki porównania w zakresie parametru OR nie przekroczyły progu istotności statystycznej. Porównanie pośrednie CNB vs TGB w odniesieniu do całkowitego ustąpienia napadów padaczkowych nie było możliwe ze względu na brak wyników odnoszących się do tego punktu końcowego w badaniach dla TGB.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### Porównanie pośrednie badań RCT

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa porównania pośredniego CNB względem komparatorów przeprowadzonego metodą Buchera. Wyniki porównań bezpośrednich dla cenobamatu względem placebo oraz poszczególnych komparatorów względem PLC przedstawiono w rozdziale 5.1 oraz Aneksie A analizy klinicznej. Zweryfikowano przedstawione wyniki z publikacjami źródłowymi. Różnice istotne statystycznie zostały pogrubione.

**Cenomabat vs brywaracetam**

**Tabela 26. Wyniki porównania pośredniego CNB vs BRV w odniesieniu do bezpieczeństwa terapii**

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]					
		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

W wyniku porównania pośredniego CNB vs BRV nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie szansy wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym również o charakterze ciężkim i związanych z leczeniem pomiędzy porównywanymi technologiami. Jedynie w przypadku zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii oraz senności wyniki porównania w zakresie parametrów bezwzględnych (RD, NNT) wskazują na istotnie wyższe ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych CNB w stosunku do BRV. Wyniki porównania w zakresie parametrów względnych nie były istotne statystycznie.

**Cenobamat vs lakoamid**

**Tabela 27. Wyniki porównania pośredniego CNB vs LCM w odniesieniu do bezpieczeństwa terapii**

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]					
		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]					
		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wyniki porównania pośredniego CNB względem LCM wskazują na istotną statystycznie różnicę w odniesieniu do częstości raportowania zawrotów głowy na korzyść CNB. W odniesieniu do częstości pozostałych poszczególnych zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy CNB i LCM.

**Cenobamat vs wigabatryna**

**Tabela 28. Wyniki porównania pośredniego CNB vs VGB w odniesieniu do bezpieczeństwa terapii**

[redacted]	[redacted]	[redacted]					
		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W odniesieniu do częstości poszczególnych analizowanych zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy CNB i VGB.

**Cenobamat vs tiagabina**

**Tabela 29. Wyniki porównania pośredniego CNB vs TGB w odniesieniu do bezpieczeństwa terapii**



Wyniki porównania pośredniego CNB względem TGB wskazują na istotną statystycznie różnicę w odniesieniu do częstości raportowania senności na niekorzyść terapii CNB. Z kolei analiza parametrów bezwzględnych (RD, NNT) wskazuje na istotnie statystycznie różnice pod względem wystąpienia drżenia, obniżenia nastroju i zaburzeń koncentracji u pacjentów leczonych CNB.

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

###### Porównanie pośrednie badań RCT

W ramach analizy uzupełniającej, wnioskodawca przeprowadził porównanie skuteczności i bezpieczeństwa cenobamatu względem topiramatu i gabapentyny, metodą Buchera. Wyniki porównań bezpośrednich dla poszczególnych komparatorów względem PLC przedstawiono w Aneksie A.1 analizy uzupełniającej wnioskodawcy. Zweryfikowano przedstawione wyniki z publikacją źródłową. Różnice istotne statystycznie zostały pogrubione.

###### **Cenobamat vs topiramat**

###### *Analiza skuteczności*

Tabela 30. Wyniki analizy skuteczności w zakresie parametrów względnych i bezwzględnych (porównanie pośrednie CNB vs TPM)

Punkt końcowy	Faza badania	Okres interwencji	CNB vs PLC		TPM vs PLC		CNB vs TPM	
			OR [95% CI]	NNT [95% CI]	OR [95% CI]	NNT [95% CI]	OR [95% CI]	NNT [95% CI]
≥50% redukcja napadów padaczkowych	FI + FII	11–16 tyg.			2,92 [2,11; 4,04]	5 [4; 7]		
	FII	4–12 tyg.	4,40 [2,59; 7,48]	3 [3; 5]	2,19 [1,51; 3,20]	6 [4; 10]	<b>2,01</b> [1,05; 3,85]	<b>7 [4; 52]</b>
Całkowite ustąpienie	FI + FII	11–18 tyg.			3,61 [1,41; 9,25]	21 [13; 58]		

<b>napadów padaczkowych</b>	FII	4–12 tyg.	6,26 [3,00; 13,05]	6 [5; 9]	2,45 [1,24; 4,82]	14 [9; 45]	2,56 [0,94; 6,95]	<b>11 [6; 40]</b>
-----------------------------	-----	-----------	-----------------------	----------	----------------------	------------	----------------------	-------------------

OR – iloraz szans (ang. odds ratio); NNT – liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (ang. Number Needed To Treat); CNB – cenobamat; PLC – placebo; TPM – topiramate;

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie wyższą skuteczność CNB w porównaniu z TPM w odniesieniu do redukcji częstości napadów padaczkowych. Istotnie statystycznie różnice na korzyść CNB stwierdzono w zakresie  $\geq 50\%$  redukcji napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych poza wynikami parametru OR dla okresu FI + FII. Stwierdzono również przewagę CNB nad TPM w odniesieniu do odsetka pacjentów doświadczających całkowitego ustąpienia napadów padaczkowych w zakresie parametru NNT. Wyniki porównania w zakresie parametrów względnych (OR) nie przekroczyły progu istotności statystycznej.

#### Analiza bezpieczeństwa

**Tabela 31. Wyniki porównania pośredniego CNB vs TPM w odniesieniu do bezpieczeństwa terapii**

Punkt końcowy	Okres interwencji	Wynik porównania					
		CNB vs PLC		TPM vs PLC		CNB vs TPM	
		OR [95% CI]	RD [95% CI]	OR [95% CI]	RD [95% CI]	OR [95% CI]	RD [95% CI]
<b>AE ogółem</b>	12–18 tyg.	1,97 [1,32; 2,93]	0,13 [0,05; 0,21]	1,66 [1,10; 2,53]	0,12 [0,02; 0,22]	1,19 [0,67; 2,11]	0,01 [-0,07; 0,09]
<b>SAE ogółem</b>	12–18 tyg.	0,80 [0,34; 1,88]	-0,01 [-0,04; 0,03]	1,34 [0,30; 5,91]	0,01 [-0,02; 0,03]	0,60 [0,11; 3,33]	-0,02 [-0,06; 0,02]
<b>AE związane z leczeniem</b>	12–18 tyg.	2,60 [1,17; 5,77]	0,23 [0,05; 0,41]	2,35 [1,40; 3,94]	0,20 [0,08; 0,32]	1,11 [0,43; 2,86]	0,03 [-0,19; 0,25]
<b>AE prowadzące do przerwania terapii</b>	12–18 tyg.	3,28 [1,49; 7,23]	0,08 [0,03; 0,12]	2,34 [1,22; 4,49]	0,05 [0,01; 0,09]	1,40 [0,50; 3,90]	0,03 [-0,03; 0,09]
<b>Senność</b>	12–18 tyg.	3,18 [1,91; 5,31]	0,16 [0,10; 0,22]	2,99 [1,74; 5,12]	0,11 [0,06; 0,16]	1,06 [0,51; 2,24]	0,05 [-0,03; 0,13]
<b>Zmęczenie</b>	12–18 tyg.	2,43 [1,34; 4,39]	0,09 [0,04; 0,14]	1,39 [0,78; 2,47]	0,02 [-0,01; 0,06]	1,75 [0,76; 4,00]	<b>RD = 0,07 [0,01; 0,13] NNH = 14 [7; 100]</b>
<b>Zawroty głowy</b>	12–18 tyg.	1,85 [1,18; 2,92]	0,10 [0,03; 0,16]	1,38 [0,80; 2,38]	0,03 [-0,02; 0,07]	1,34 [0,66; 2,72]	0,07 [-0,01; 0,15]
<b>Ból głowy</b>	12–18 tyg.	1,37 [0,76; 2,46]	0,03 [-0,02; 0,08]	0,87 [0,50; 1,52]	-0,01 [-0,06; 0,04]	1,57 [0,70; 3,54]	0,04 [-0,03; 0,11]

AE – zdarzenia niepożądane (ang. adverse events); SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events); OR – iloraz szans (ang. odds ratio); NNT – liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (ang. Number Needed To Treat); CNB – cenobamat; PLC – placebo; TPM – topiramate;

W odniesieniu do częstości poszczególnych analizowanych zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy CNB i TPM. Jedynie dla porównania parametrów bezwzględnych stwierdzono istotną statystycznie różnicę na niekorzyść CNB w odniesieniu do zmęczenia, wynik porównania parametrów względnych nie był istotny statystycznie.

## Cenobamat vs gabapentyna

## Analiza skuteczności

Tabela 32. Wyniki analizy skuteczności w zakresie parametrów względnych i bezwzględnych (porównanie pośrednie CNB vs GBP)

Punkt końcowy	Faza badania	Okres interwencji	CNB vs PLC		GBP vs PLC		CNB vs GBP	
			OR [95% CI]	NNT [95% CI]	OR [95% CI]	NNT [95% CI]	OR [95% CI]	NNT [95% CI]
≥50% redukcja napadów padaczkowych	FI + FII	12–18 tyg.			2,69 [1,77; 4,09]	9 [6; 14]		
	FII	6–14 tyg.	4,40 [2,59; 7,48]	3 [3; 5]	2,69 [1,77; 4,09]	9 [6; 14]	1,64 [0,83; 3,21]	5 [3; 10]
Całkowite ustąpienie napadów padaczkowych	FI + FII	12–18 tyg.			bd	bd	-	-
	FII	6–14 tyg.	6,26 [3,00; 13,05]	6 [5; 9]	bd	bd	-	-

OR – iloraz szans (ang. odds ratio); NNT – liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (ang. Number Needed To Treat); CNB – cenobamat; PLC – placebo; GBP – gabapentyna;

Na podstawie wyników porównania w zakresie parametrów bezwzględnych (NNT) stwierdzono przewagę CNB nad GBP w odniesieniu do ≥50% redukcji częstości napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych. Wyniki porównania w zakresie parametrów względnych (OR) nie przekroczyły progu istotności statystycznej. Porównanie pośrednie CNB vs GBP w odniesieniu do całkowitego ustąpienia napadów padaczkowych nie było możliwe ze względu na brak danych dla tego punktu końcowego w badaniach dotyczących gabapentyny.

## Analiza bezpieczeństwa

Tabela 33. Wyniki porównania pośredniego CNB vs GBP w odniesieniu do bezpieczeństwa terapii

Punkt końcowy	Okres interwencji	Wynik porównania					
		CNB vs PLC		GBP vs PLC		CNB vs GBP	
		OR [95% CI]	RD [95% CI]	OR [95% CI]	RD [95% CI]	OR [95% CI]	RD [95% CI]
AE ogółem	12–18 tyg.	1,97 [1,32; 2,93]	0,13 [0,05; 0,21]	2,25 [1,59; 3,19]	0,17 [0,10; 0,24]	0,88 [0,52; 1,49]	-0,04 [-0,15; 0,07]
SAE ogółem	12–18 tyg.	0,80 [0,34; 1,88]	-0,01 [-0,04; 0,03]	3,29 [0,16; 69,34]	0,02 [-0,01; 0,05]	0,24 [0,01; 5,70]	-0,03 [-0,08; 0,02]
AE związane z leczeniem	12–18 tyg.	2,60 [1,17; 5,77]	0,23 [0,05; 0,41]	2,11 [1,20; 3,72]	0,18 [0,05; 0,32]	1,23 [0,46; 3,28]	0,05 [-0,18; 0,28]
AE prowadzące do przerwania terapii	12–18 tyg.	3,28 [1,49; 7,23]	0,08 [0,03; 0,12]	2,33 [1,11; 4,91]	0,03 [0,01; 0,06]	1,41 [0,48; 4,16]	0,05 [-0,001; 0,10]
Senność	12–18 tyg.	3,18 [1,91; 5,31]	0,16 [0,10; 0,22]	2,81 [1,95; 4,05]	0,16 [0,11; 0,21]	1,13 [0,60; 2,12]	0,00 [-0,08; 0,08]
Zmęczenie	12–18 tyg.	2,43 [1,34; 4,39]	0,09 [0,04; 0,14]	1,94 [0,98; 3,84]	0,05 [0,002; 0,10]	1,25 [0,51; 3,10]	0,04 [-0,03; 0,11]
Zawroty głowy	12–18 tyg.	1,85 [1,18; 2,92]	0,10 [0,03; 0,16]	2,80 [1,77; 4,43]	0,10 [0,06; 0,14]	0,66 [0,35; 1,26]	0,00 [-0,08; 0,08]
Ból głowy	12–18 tyg.	1,37 [0,76; 2,46]	0,03 [-0,02; 0,08]	0,83 [0,49; 1,42]	-0,01 [-0,05; 0,03]	1,65 [0,75; 3,65]	0,04 [-0,02; 0,10]

AE – zdarzenia niepożądane (ang. adverse events); SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events); OR – iloraz szans (ang. odds ratio); CNB – cenobamat; PLC – placebo; GBP – gabapentyna;

W odniesieniu do częstości poszczególnych analizowanych zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy CNB i GBP.

### **Długoterminowa obserwacja pacjentów**

Wyniki długoterminowej oceny skuteczności CNB pochodzą z dwóch jednoramiennych niezaślepionych badań eksperymentalnych – C017 OLE oraz C021, w których uczestniczyła podgrupa pacjentów z ośrodków ze Stanów Zjednoczonych. Poniżej przedstawiono część wyników z niniejszych badań zamieszczonych również w analizie klinicznej wnioskodawcy. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione wyniki z publikacjami źródłowymi

#### *Analiza skuteczności*

Badanie C017 OLE (publikacja główna Krauss 2020) to wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie II fazy mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa CNB względem PLC u dorosłych pacjentów z niekontrolowaną ogniskową padaczką, leczonych 1–3 LPP.

Dodatkowo przeprowadzono analizę *post hoc*, w ramach której oceniano skuteczność CNB w podziale na podgrupy pacjentów leczonych wyjściowo LEV, LTG i LCM. Uzyskane wyniki dotyczące procentowej redukcji mediany częstości napadów padaczkowych były podobne we wszystkich podgrupach niezależnie od przyjmowanych LPP. W przypadku punktu końcowego odpowiedź na leczenie, odsetek pacjentów całkowicie wolnych od napadów padaczkowych wynosił 20,2% po 25–30 mies. leczenia oraz 23% po 42–48 miesiącach.

Z kolei badanie C021 (publikacja główna Sperling 2020) było wieloośrodkowym, eksperymentalnym, niezaślepionym badaniem III fazy, którego celem była ocena bezpieczeństwa CNB w terapii dodanej u dorosłych pacjentów z niekontrolowaną padaczką z napadami ogniskowymi. W odniesieniu do wyników w analizie *post hoc* u pacjentów leczonych CNB przez okres 30,2 mies. (mediana) również nastąpiła znaczna redukcja częstości ogniskowych napadów padaczkowych, wynosząca 75,9% dla napadów ogniskowych z zaburzoną świadomością oraz -89,5% dla napadów ogniskowych wtórnie uogólnionych. Z kolei w fazie utrzymania dawki CNB wynoszącej 29,5 mies. (mediana), odpowiedź na leczenie, zdefiniowaną jako co najmniej 50% redukcja częstości napadów padaczkowych, uzyskało blisko 76% pacjentów, u 40,2% nastąpiła co najmniej 90% redukcja napadów, a 13% było całkowicie wolnych od napadów padaczkowych w całym okresie leczenia. Całkowite uwolnienie od napadów padaczkowych przez okres co najmniej 12 miesięcy uzyskało 36% pacjentów. W grupie pacjentów, którzy pozostali na terapii CNB po dacie odcięcia badania, 47% nie doświadczyło napadów padaczkowych przez  $\geq 12$  miesięcy. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie był podobny niezależnie od rodzaju LPP przyjmowanych wyjściowo.

#### *Analiza bezpieczeństwa*

Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa terapii uzupełniającej CNB pochodzą z dwóch faz przedłużonych badań C017 i C013 oraz z jednoramiennego badania C021.

Badanie C013 to wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie II fazy mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa CNB względem PLC u dorosłych pacjentów z lekooporną ogniskową padaczką, leczonych 1–3 LPP.

**Tabela 34. Wyniki bezpieczeństwa raportowane w badaniach długoterminowych dla CNB**

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

W odniesieniu do wyników analizy bezpieczeństwa dowolne zdarzenie niepożądane wystąpiło u 87,3% pacjentów, u większości miało nasilenie łagodne do umiarkowanego. Zdarzenia o charakterze ciężkim raportowano u 13,6%, łącznie we wszystkich badaniach wystąpiło 13 zgonów, w tym 3 SUDEP, żaden nie został uznany za związany z przyjmowaną interwencją. Zdarzenia niepożądane były przyczyną przerwania terapii u blisko 11% chorych. Do najczęściej raportowanych AE należały senność, zawroty głowy, ból głowy i zmęczenie.

**Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD, ang real-world data)**

Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa stosowania CNB w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej opisano w retrospektywnych badaniach Bodnya 2021, Elliott 2022 oraz Connor 2022, w których grupy pacjentów stanowili leczeni w trzech niezależnych ośrodkach w USA. Oceniany lek w badaniu Bodnya 2021 podawano w dawkach 50, 100 i 200 mg/d, w badaniu Elliott 2022 w dawkach 200–400 mg/d, zakres dawkowania w badaniu Connor 2022 wyniósł 50–300 mg/d.

## Analiza skuteczności

Tabela 35. Wyniki analizy skuteczności CNB na podstawie badań RWD

Punkt końcowy	Bodnya 2021	Elliott 2022	Connor 2022
	Okres interwencji: bd	Okres interwencji [średnia (zakres)]: 10,8 (2–15) mies.	Okres interwencji: 6 mies.
≥50% redukcja napadów padaczkowych względem <i>baseline</i> , n/N (%)	81%	Wszyscy: 27/45 (60%) Dorośli: 19/32 (59,4%)	24/26 (92,3%)
≥75% redukcja napadów padaczkowych względem <i>baseline</i> , n/N (%)	bd	bd	22/27 (81,5%)
≥90% redukcja napadów padaczkowych względem <i>baseline</i> , n/N (%)	bd	bd	15/27 (55,6%)
Całkowite ustąpienie napadów padaczkowych, n/N (%)	33%	Wszyscy: 7/45 (15,6%) Dorośli: bd	13/27 (48,2%)

W badaniu Bodnya 2021 odpowiedź na leczenie (≥50% redukcja częstości napadów padaczkowych) uzyskało 81% pacjentów leczonych CNB w dawce 200 mg/d, a 33% chorych było wolnych od napadów padaczkowych. W pracy nie podano jednak informacji odnośnie do czasu ekspozycji na CNB. Z kolei w badaniu Elliott 2022, w okresie obserwacji wynoszącym średnio 10,6 miesięcy, odpowiedź na leczenie (≥50% redukcja częstości napadów padaczkowych) uzyskało 60% pacjentów, a u 16% wystąpiła całkowita redukcja napadów padaczkowych. W badaniu Connor 2022 48,2% leczonych terapią skojarzoną CNB przez 6 miesięcy uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie, z kolei co najmniej 50% redukcję częstości napadów padaczkowych obserwowano u 93% pacjentów poddanych leczeniu CNB.

## Analiza bezpieczeństwa

Tabela 36. Wyniki analizy bezpieczeństwa CNB na podstawie badań RWD

Punkt końcowy	Bodnya 2021	Elliott 2022	Connor 2022
	Okres interwencji: bd	Okres interwencji [średnia (zakres)]: 10,8 (2–15) mies.	Okres interwencji: 6 mies.
TEAE ogółem, n/N (%)	bd	bd	9/28 (32%)
TEAE prowadzące do przerwania terapii, n/N (%)	bd	0/45 (0%)	2/28 (7%)
Senność, n/N (%)	20/54 (37%)	8/45 (18%)	3/28 (11%)
Zmęczenie, n/N (%)	13/54 (24%)	bd	bd
Zaburzenia równowagi, n/N (%)	14/54 (26%)	bd	bd
Zawroty głowy, n/N (%)	11/54 (20%)	bd	4/28 (14%)
Wysypka, n/N (%)	2/54 (4%)	bd	bd
Ataksja, n/N (%)	bd	bd	2/28 (7%)

TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment emergent adverse events);

W badaniu Bodnya 2021 do najczęstszych zdarzeń niepożądanych w trakcie terapii CNB należały: senność, zawroty głowy, zaburzenia równowagi oraz zmęczenie. Z kolei w badaniu Elliott 2022 wyniki analizy bezpieczeństwa były ograniczone do informacji, iż najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądany była senność, której przeciwdziałano zmniejszając dawkę cenobamatu lub innych leków (n=8; 18%), oraz iż żaden pacjent nie przerwał stosowania cenobamatu z powodu działań niepożądanych. W badaniu Connor 2022 zdarzeń niepożądanych doświadczyło 32% pacjentów leczonych CNB, a najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądany były zawroty głowy (14% pacjentów).

## **Opracowania wtórne**

W wyniku przeszukania systematycznego baz informacji medycznej wnioskodawca odnalazł 8 opracowań wtórnych, których celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej z CNB w populacji dorosłych pacjentów z padaczką ogniskową.

### **Przegląd systematyczny Buckley 2021**

Przegląd farmakologii, skuteczności i bezpieczeństwa cenobamatu podawanego doustnie w leczeniu niekontrolowanej padaczki ogniskowej.

#### *Analiza skuteczności*

Zebrane w ramach przeglądu prace wskazywały na wyższą skuteczność CNB względem PLC w odniesieniu do zmniejszenia częstości napadów padaczkowych, zwiększenia odsetka osób z  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$  i  $\geq 90\%$  odpowiedzią na leczenie oraz całkowitego ustąpienia napadów padaczkowych. Na tle innych LPP, CNB wyróżniał się wyższym odsetkiem pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie. W odnalezionych otwartych badaniach przedłużonych wskaźniki odpowiedzi u pacjentów leczonych CNB były zbliżone do obserwowanych w badaniach klinicznych.

#### *Analiza bezpieczeństwa*

Profil bezpieczeństwa CNB nie odbiegał od innych LPP. Najwięcej AE związanych było z ośrodkowym układem nerwowym. Odnotowano pojedyncze przypadki DRESS oraz skrócenia odcinka QT na początku terapii CNB. Pod kątem tych dwóch AE, zalecono szczególną uważność podczas stopniowego zwiększania dawki CNB.

### **Przegląd systematyczny Cutillo 2021**

Przegląd systematyczny leków przeciwpadaczkowych LPP i ich skuteczności w kontroli ogniskowych napadów padaczkowych wtórnie uogólnionych.

#### *Analiza skuteczności*

W opracowaniu stwierdzono ograniczoną dostępność dowodów naukowych odnoszących się do skuteczności LPP w redukcji częstości wtórnie uogólnionych ogniskowych napadów padaczkowych. W badaniach dla CNB redukcja częstości wtórnie uogólnionych ogniskowych napadów padaczkowych wynosiła 44–59% względem PLC. W badaniach dla komparatorów różnica procentowej redukcji względem PLC wynosiła 11,6–57,4% dla BRV, 45,1–78,7% dla LCM i 21,8–61% dla TGB.

### **Przegląd systematyczny Lattanzi 2020**

Przegląd skuteczności i bezpieczeństwa cenobamatu w leczeniu napadów ogniskowych u dorosłych pacjentów z padaczką.

#### *Analiza skuteczności*

W oparciu o wyniki dwóch badań RCT stwierdzono, że CNB może stanowić skuteczną opcję w terapii skojarzonej dorosłych pacjentów w zakresie redukcji częstości ogniskowych napadów padaczkowych. Odsetek pacjentów z całkowitym ustąpieniem napadów padaczkowych był istotnie statystycznie wyższy w porównaniu z PLC (RR = 3,71 95%CI [1,93; 7,14]).

#### *Analiza bezpieczeństwa*

Do najczęściej raportowanych AE podczas leczenia CNB należały senność, zawroty głowy, zmęczenie, zaburzenia równowagi oraz podwójne widzenia.

### **Przegląd systematyczny Lattanzi 2022**

Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa LPP w leczeniu napadów ogniskowych u dorosłych z padaczką.

#### *Analiza skuteczności*

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej wskazują, że terapia wspomagająca CNB prowadzi do istotnie statystycznie wyższej odpowiedzi na leczenie ( $\geq 50\%$  redukcja napadów padaczkowych) w porównaniu z terapią BRV (OR = 2,02 95%CI [1,11; 3,66]), eslikarbazepiną (OR = 1,93 95%CI [1,07; 3,48]), LCM (OR = 1,86 95%CI [1,04; 3,32]) oraz perampanelem (OR = 2,07 95%CI [1,16; 3,70]). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy CNB a komparatorami w odniesieniu do odsetka pacjentów z całkowitym ustąpieniem napadów padaczkowych. Na podstawie analizy SUCRA dla terapii CNB stwierdzono największe prawdopodobieństwo uzyskania korzyści terapeutycznych w odniesieniu do  $\geq 50\%$  i 100% redukcji częstości napadów.



### *Analiza bezpieczeństwa*

Największe prawdopodobieństwo najlepszej tolerancji leczenia wskazano dla BRV i LCM. CNB sklasyfikowano jako leczenie związane z największym prawdopodobieństwem wystąpienia TEAE, głównie przy zastosowaniu najwyższej dawki dobowej. Sugeruje się, iż szybkie zwiększanie dawki o 100 mg na tydzień z 200 do 400 mg i niemożność dostosowania dawki wspomagających LPP mogły przyczynić się do wyższych wskaźników TEAE w grupie przyjmującej 400 mg. Co ciekawe, nieco większą częstość występowania TEAE zaobserwowano wśród pacjentów leczonych CNB i jednocześnie przyjmujących blokery kanału sodowego (SCB, ang. sodium channel blockers) w porównaniu z tymi, którzy ich nie przyjmowali.

### **Przegląd systematyczny Mula 2021**

Przegląd dostępnych dowodów na temat aktualnych i przyszłych opcji i strategii farmakologicznych dla dorosłych z padaczką ogniskową ze szczególnym uwzględnieniem ostatnich 5 lat.

#### *Analiza skuteczności*

W przeglądzie uwzględniono CNB jako nowy lek w terapii skojarzonej padaczki ogniskowej u pacjentów dorosłych. Przytoczone wyniki z zakresu skuteczności CNB odnoszące się do redukcji częstości napadów padaczkowych uznano za obiecujące.

#### *Analiza bezpieczeństwa*

Spośród obserwowanych AE zwrócono uwagę na zwiększone ryzyko DRESS przy przyjmowaniu CNB w badaniach początkowej fazy. Wolniejsze tempo dochodzenia do dawki docelowej w badaniach późniejszych faz przyczyniło się do zmniejszenia ryzyka DRESS. Do najczęściej raportowanych AE należały: senność, zwroty głowy i zmęczenie.

### **Przegląd systematyczny Privitera 2021**

Opracowanie zawiera porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa) w celu ustalenia, czy podawany wspomagająco cenobamat zwiększa iloraz szans (OR) dla wskaźnika odpowiedzi >50% lub przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAE) w porównaniu z leczeniem wspomagającym innymi LPP.

#### *Analiza skuteczności*

Wykazano przewagę CNB w odniesieniu do  $\geq 50\%$  redukcji częstości napadów padaczkowych (OR = 4,20 95%CI [2,28; 7,74] dla CNB vs PLC) względem wyniku łącznego dla wszystkich 7 komparatorów (OR = 2,20 95%CI [1,92; 2,53]; p = 0,044 względem PLC) oraz dla nowszych LPP tj. BRV, ESL, LCM i perampanelu (OR = 2,15 95%CI [1,85; 2,49]; p = 0,037 względem PLC).

#### *Analiza bezpieczeństwa*

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy CNB a wszystkimi 7 komparatorami w odniesieniu do ryzyka przerwania terapii z powodu AE.

### **Przegląd systematyczny Specchio 2021**

Narracyjny przegląd przedstawiający dostępne wyniki badań cenobamatu od przedklinicznych modeli zwierzęcych po badania kliniczne fazy 3.

#### *Analiza skuteczności*

Na podstawie zakwalifikowanych do przeglądu prac, CNB uznano za potencjalnie skuteczny lek w zmniejszaniu liczby napadów u pacjentów z padaczką ogniskową. W badaniach klinicznych obserwowano, niespotykane dotąd w badaniach dla innych LPP, wysokie odsetki pacjentów z całkowitym uwolnieniem od napadów padaczkowych wynoszące do 28%. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących CNB z innymi LPP.

#### *Analiza bezpieczeństwa*

Bezpieczeństwo terapii CNB oceniono jako porównywalne z innymi zatwierdzonymi LPP. Przytoczono wyniki wskazujące na mniejsze ryzyko wystąpienia DRESS dzięki stopniowemu dostosowaniu dawki CNB, przy rozpoczynaniu leczenia. Wyniki obserwacji długoterminowej pacjentów wskazują, że zmniejszenie częstości napadów padaczkowych może utrzymywać się do 30 miesięcy.

## Przegląd systematyczny Zhang 2021

Przegląd oceniający skuteczność i bezpieczeństwo podawanego wspomagająco cenobamatu w leczeniu niekontrolowanych napadów ogniskowych.

### Analiza skuteczności

Wyniki przeglądu wskazują, że CNB stanowi skuteczną opcję w terapii skojarzonej u dorosłych pacjentów z rozpoznaną padaczką ogniskową. Najwyższą skuteczność uzyskano w analizie dla podgrupy otrzymującej CNB w dawce 400 mg/d w porównaniu z PLC (RR = 2,28 95%CI [1,57; 3,32]).

### Analiza bezpieczeństwa

Nie obserwowano istotnie statystycznie wyższego ryzyka wystąpienia AE prowadzących do przerwania terapii ani SAE u pacjentów otrzymujących CNB względem PLC. Do najczęściej raportowanych AE należały: zawroty głowy, senność, zmęczenie, ból głowy i nudności.

## 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W analizie klinicznej wnioskodawcy podano, że przeprowadzono wyszukiwanie na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA) oraz WHO Uppsala Monitoring Centre (*VigiBase*). Nie podano daty przeprowadzenia wyszukiwania.

Wnioskodawca podał, iż na stronach internetowych URPL, EMA oraz MHRA nie odnaleziono żadnych komunikatów na temat bezpieczeństwa stosowania CNB, niemniej jednak zgodnie z informacją podaną na stronie EMA, bezpieczeństwo produktu leczniczego Ontozry (CNB) znajduje się pod dodatkowym nadzorem – produkt oznaczony jest symbolem czarnego trójkąta.

Wnioskodawca przedstawił zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących lek Ontozry odnalezione w bazie *VigiBase* (zarządzanej przez WHO Uppsala Monitoring Centre). Szczegóły znajdują się w rozdz. 6 AKL wnioskodawcy.

Analitik Agencji w dniu 13.07.2022 r. przeprowadził weryfikująco-aktualizujące wyszukiwanie na stronach URPL, EMA i FDA. Również nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących bezpieczeństwa zastosowania cenobamatu.

### ChPL Ontozry (data ostatniej aktualizacji 21.03.2022 r.)

Poniżej przedstawiono zestawienie działań niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ) oraz często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), zgłoszonych po podaniu cenobamatu.

**Tabela 37. Częstość występowania działań niepożądanych dla produktu leczniczego Ontozry (ChPL Ontozry)**

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Senność, zaburzenia koordynacji i chodu, ból głowy
	Często	Dyzartria, oczopląs, afazja, zaburzenia pamięci
Stan splątania, drażliwość		
Podwójne widzenie, niewyraźne widzenie		
Zaparcie, biegunka, nudności, wymioty, suchość w jamie ustnej		
Wysypka		
Podwyższona aktywność enzymów wątrobowych		
Badania diagnostyczne		
Zaburzenia psychiczne		
Zaburzenia oka		
Zaburzenia żołądka i jelit		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		

Wśród wymienionych w ChPL działań niepożądanych zgłoszonych po podaniu leku zawierającego substancję czynną cenobamat, bardzo często raportowano senność, zaburzenia koordynacji i chodu oraz ból głowy.

Ponadto w ChPL Ontozry wskazano w sekcji „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”, iż „u pacjentów leczonych przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi w kilku wskazaniach zgłaszano występowanie myśli i zachowań samobójczych. Nieznacznie zwiększone ryzyko występowania myśli i zachowań samobójczych wykazano również w metaanalizie randomizowanych badań dotyczących przeciwpadaczkowych produktów leczniczych z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Mechanizm odpowiedzialny za to ryzyko jest nieznan, a dostępne dane nie wykluczają możliwości zwiększenia ryzyka

w przypadku stosowania cenobamatu. Z tego względu należy monitorować pacjentów pod kątem myśli i zachowań samobójczych oraz rozważyć odpowiednie leczenie. Pacjentom (oraz opiekunom pacjentów) należy zalecić, aby w razie wystąpienia objawów myśli albo zachowań samobójczych zwrócili się po pomoc lekarską”.

### 4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii z wykorzystaniem cenobamatu (CNB) stosowanego w leczeniu wspomagającym napadów ogniskowych ulegających albo nieulegających wtórnemu uogólnieniu u pacjentów dorosłych z padaczką

. Przyjęto, że we wnioskowanym wskazaniu komparatorami dla cenobamatu stosowanymi w terapii skojarzonej z innymi LPP będą: brywaracetam (BRV), lakozamid (LCM), wigabatryna (VGB) oraz tiagabina (TGB). W ramach uzupełnień analizy w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych o objęcie refundacją produktu leczniczego Ontozry (cenobamat) wnioskodawca wybrał dodatkowe potencjalne komparatory dla wnioskowanej interwencji – topiramatu (TPM) oraz gabapentyny (GBP).

W ramach wyszukiwania przeprowadzonego w elektronicznych bazach informacji medycznej nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujący cenobamat z wybranymi komparatorami w ramach wnioskowanego wskazania. Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zatem włączono 67 publikacji, w tym 2 badania RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo przeciwpadaczkowej terapii skojarzonej z CNB względem PLC dodanego do innych LPP – C013 i C017. Ponadto do analizy włączono 3 eksperymentalne niezaślepienie badania nRCT oceniające długoterminowe bezpieczeństwo CNB oraz 3 badania przeprowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD, ang. real-world data). Do analizy włączono również 8 przeglądów systematycznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii wspomagającej CNB. Z uwagi na brak badań bezpośrednio oceniających skuteczność i bezpieczeństwo CNB względem aktywnych komparatorów, do analizy włączono również 31 badań RCT umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną (PLC), w tym: 5 RCT dla BRV, 4 dla LCM, 8 dla VGB, 3 dla TGB, 6 dla TPM oraz 5 dla GBP.

Badanie C017 stanowiło podwójnie zaślepioną, wielośrodkową randomizowaną próbę kliniczną II fazy, której celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii uzupełniającej CNB u dorosłych pacjentów (w wieku 18–70 lat) z niekontrolowaną padaczką ogniskową pomimo terapii  $\geq 1$  LPP w ciągu ostatnich 2 lat (leczonych aktualnie 1–3 LPP w stabilnych dawkach przez co najmniej 4 tyg. przed skринingiem). Badanie składało się z 3 faz: 8-tygodniowej fazy wstępnej (*baseline*), 6-tygodniowej fazy miareczkowania dawki CNB (F I) oraz 12-tygodniowej fazy utrzymania docelowej dawki CNB (F II). Kryteria włączenia do 18-tygodniowej podwójnie zaślepionej fazy leczenia ostatecznie spełniło 437 pacjentów, których zrandomizowano w stosunku 1:1:1:1 do jednej z 4 grup: CNB 100 mg/d (N = 108), CNB 200 mg/d (N = 110), CNB 400 mg/d (N = 111) oraz PLC (N = 108). W analizie klinicznej wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie grupy, w których CNB stosowany był w dawce docelowej zgodnej z kryteriami włączenia do analizy, tj. CNB 200 mg/d i 400 mg/d.

Z kolei badanie C013 było podwójnie zaślepioną wielośrodkową randomizowaną próbą kliniczną II fazy, której celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii uzupełniającej CNB u dorosłych pacjentów z niekontrolowaną lekooporną padaczką ogniskową. Do badania kwalifikowano pacjentów w wieku 18–65 lat leczonych 1–3 LPP w stabilnych dawkach przez ostatnie 12 miesięcy. Badanie składało się z 3 faz: 8-tygodniowej fazy *baseline*, 6-tygodniowej fazy miareczkowania dawki CNB (F I) oraz 6-tygodniowej fazy utrzymania docelowej dawki CNB (F II). Kryteria włączenia do 12-tygodniowej podwójnie zaślepionej fazy leczenia ostatecznie spełniło 222 pacjentów, których zrandomizowano w stosunku 1:1 do jednej z 2 grup, w których pacjenci przyjmowali: CNB 200 mg/d (N = 113) lub PLC (N = 109).

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności oraz jakości metodologicznej włączonych do przeglądu badań. W przypadku badań C013 oraz C017 ocena wiarygodności wg narzędzia Cochrane (RoB2) wskazuje na niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Pozostałe włączone badania RCT ocenione wg narzędzia Cochrane (RoB2) cechowały się różną wiarygodnością. W dwóch badaniach dla BRV (Biton 2014 i Ryvlin 2014) obserwowano pewne zastrzeżenia. Podobnie jak w badaniach dla LCM oraz TGB. Z kolei we wszystkich badaniach dla VGB stwierdzono nieprawidłowości skutkujące wysokim ryzykiem błędu systematycznego. Wszystkie włączone badania dla TPM ocenione zostały jako cechujące się niskim ryzykiem popełnienia błędu, z kolei badania dla GBP, wg oceny autorów przeglądu systematycznego Panebianco 2021 cechowały się wysokim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego. Wiarygodność badania nRCT oceniającego CNB C012 została oceniona na 7/8 punktów wg kwestionariusza NICE. W przypadku badań RWD, wiarygodność oceniano wg skali NICE. Wiarygodność badania Bodnya 2021 została oceniona na 2 z 8 pkt, badania Elliott 2022 na 6 z 8 pkt w skali NICE, z kolei wiarygodność badania Connor 2022 w skali NICE wyniosła 5, z 8 możliwych punktów. Szczegółową ocenę wiarygodności odnalezionych przeglądów systematycznych dokonano narzędziem

AMSTAR II. Poza przeglądem Privitera 2021, który według przeprowadzonej oceny cechował się niską wiarygodnością, pozostałe przeglądy (Buckley 2021, Cutillo 2021, Lattanzi 2020, Lattanzi 2022, Mula 2021, Specchio 2021 and Zhang 2021) oceniono jako cechujące się krytycznie niską jakością.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję względem komparatorów. Porównanie względnej skuteczności i bezpieczeństwa oparto o wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem przez wspólną grupę referencyjną PLC. Ponadto w uwzględnionych badaniach populacja pacjentów była szersza od populacji docelowej niniejszej analizy. W analizie populacją docelową dla CNB są dorośli pacjenci z padaczką ogniskową [REDACTED], z kolei w badaniach dopuszczano pacjentów leczonych co najmniej 1 LPP, w tym również chorych będących na monoterapii. Łącznie 73% w badaniu C017 i 86% w badaniu C013, stanowili chorzy, którzy w chwili włączenia do badania byli leczeni 2 lub 3 LPP. Do innych ograniczeń analizy klinicznej należą wyniki analizy heterogeniczności badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim, które wskazują na pewne rozbieżności, w szczególności pomiędzy badaniami dla CNB a badaniami dla VGB i TGB. Rozbieżności te dotyczyły przede wszystkim terapii tła i spowodowane były tym, że badania dla VGB i TGB przeprowadzono 20-30 lat wcześniej niż badania dla CNB. Z tego względu wyniki porównania pośredniego CNB z VGB i TGB należy traktować z pewną ostrożnością.

W odniesieniu do wyników, przeprowadzone porównanie pośrednie CNB + LPP względem BRV + LPP wykazało IS wyższą skuteczność terapii wspomagającej CNB w porównaniu z BRV w odniesieniu do:  $\geq 50\%$  redukcji częstości napadów padaczkowych zarówno na podstawie porównania parametrów względnych [REDACTED] jak i bezwzględnych [REDACTED] dla 12-tygodniowego okresu obserwacji oraz całkowitego ustąpienia napadów padaczkowych na podstawie parametrów bezwzględnych [REDACTED] dla 12-tygodniowego okresu obserwacji. W przypadku analizy bezpieczeństwa, wyniki porównania parametrów względnych nie były istotne statystycznie. Na podstawie porównania parametrów bezwzględnych, u pacjentów leczonych CNB, stwierdzono natomiast IS wyższe ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania terapii [REDACTED] oraz senności [REDACTED].

Wyniki porównania pośredniego CNB + LPP względem LCM + LPP wskazują na IS wyższą skuteczność terapii wspomagającej CNB w porównaniu z LCM w odniesieniu do:  $\geq 50\%$  redukcji częstości napadów padaczkowych, zarówno na podstawie parametrów względnych [REDACTED] jak i bezwzględnych [REDACTED] dla 12-tygodniowego okresu obserwacji oraz całkowitego ustąpienia napadów padaczkowych na podstawie parametrów bezwzględnych [REDACTED] w 12-tygodniowym okresie obserwacji. W przypadku analizy bezpieczeństwa, wyniki porównania parametrów względnych wskazują na IS niższe ryzyko wystąpienia senności wśród pacjentów leczonych CNB w porównaniu z LCM [REDACTED]. Wyniki porównania parametrów bezwzględnych w żadnym przypadku nie były istotne statystycznie.

Wyniki porównania pośredniego CNB + LPP względem VGB + LPP wskazują na IS wyższą skuteczność terapii wspomagającej CNB w porównaniu z VGB w odniesieniu do:  $\geq 50\%$  redukcji częstości napadów padaczkowych na podstawie parametrów bezwzględnych [REDACTED] dla okresu obserwacji 8–12 tyg., całkowitego ustąpienia napadów padaczkowych na podstawie parametrów bezwzględnych [REDACTED] dla okresu obserwacji 6–12 tyg. Wyniki porównania parametrów względnych nie osiągnęły progu istotności statystycznej. Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują na podobny ogólny profil bezpieczeństwa obu interwencji. Zarówno wyniki porównania parametrów względnych, jak i bezwzględnych w żadnym przypadku nie były istotne statystycznie.

Wyniki porównania pośredniego CNB + LPP względem TGB + LPP wskazują na IS wyższą skuteczność terapii wspomagającej CNB w porównaniu z TGB w odniesieniu do:  $\geq 50\%$  redukcji częstości napadów padaczkowych na podstawie porównania parametrów bezwzględnych [REDACTED] dla okresu obserwacji 12–18 tyg). Wynik porównania parametrów względnych nie osiągnął progu istotności statystycznej. W przypadku analizy bezpieczeństwa, nie wykazano IS różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do AE ogółem, SAE ogółem, czy AE prowadzących do przerwania terapii. Wykazano natomiast, że z terapią CNB związane jest IS wyższe ryzyko wystąpienia senności [REDACTED]. Z kolei na podstawie porównania parametrów bezwzględnych u pacjentów leczonych CNB stwierdzono IS niższe ryzyko drżenia [REDACTED], obniżenia nastroju [REDACTED] oraz zaburzeń koncentracji [REDACTED].

Wyniki porównania pośredniego CNB + LPP względem GBP + LPP w zakresie parametrów bezwzględnych wskazują na IS przewagę CNB nad GBP w odniesieniu do  $\geq 50\%$  redukcji częstości napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych. Porównanie pośrednie CNB vs GBP w odniesieniu do całkowitego ustąpienia napadów padaczkowych nie było możliwe ze względu na brak danych dla tego punktu końcowego w badaniach dotyczących GBP. W przypadku analizy bezpieczeństwa nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym również o charakterze ciężkim, związanych z leczeniem, jak również prowadzących do przerwania terapii. W odniesieniu do częstości



poszczególnych analizowanych zdarzeń niepożądanych również nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy CNB i GBP.

Wyniki porównania pośredniego CNB + LPP względem TPM + LPP wskazują na istotnie wyższą skuteczność CNB w porównaniu z TPM w odniesieniu do redukcji częstości napadów padaczkowych. IS różnice na korzyść CNB stwierdzono w zakresie  $\geq 50\%$  redukcji napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych. Wyniki porównania były IS zarówno w zakresie parametrów względnych (dla okresu utrzymania dawki), jak i bezwzględnych. Ponadto, na podstawie parametrów bezwzględnych, stwierdzono również IS przewagę CNB nad TPM w odniesieniu do odsetka pacjentów doświadczających całkowitego ustąpienia napadów padaczkowych. Wyniki porównania w zakresie parametrów względnych nie przekroczyły progu istotności statystycznej. W przypadku analizy bezpieczeństwa nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym również o charakterze ciężkim, związanych z leczeniem, jak również prowadzących do przerwania terapii. W odniesieniu do częstości poszczególnych analizowanych zdarzeń niepożądanych również nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy CNB i TPM. Jedynie dla porównania parametrów bezwzględnych stwierdzono IS różnicę na niekorzyść CNB w odniesieniu do zmęczenia, wynik porównania parametrów względnych nie był IS.

Wyniki analizy skuteczności przeprowadzonej w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej wykazały, iż 50% redukcję częstości napadów padaczkowych uzyskało od 60% do 92% pacjentów leczonych CNB, z kolei całkowite uwolnienie od napadów padaczkowych raportowano u 16% do 48% chorych. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych w trakcie terapii CNB należały senność, zawroty głowy, zaburzenia równowagi oraz zmęczenie.

Podsumowując, wyniki analizy klinicznej wskazują, że CNB dodany do aktualnej terapii przeciwpadaczkowej porównany pośrednio do BRV, LCM i TPM w zakresie paramentu OR przyczynił się do IS  $\geq 50\%$  redukcji częstości ogniskowych napadów padaczkowych. W przypadku porównania pośredniego z VGB, TGB oraz GBP wyniki nie uzyskały istotności statycznej w zakresie paramentu OR. W żadnym z porównań z technologiami alternatywnymi nie uzyskano istotności statystycznej w zakresie całkowitego ustąpienia napadów padaczkowych (w zakresie paramentu OR).

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Ontozry (cenobamat)

##### Porównywane interwencje

Wnioskowaną technologię porównano z brywaracetamem, lakozamidem, wigabatryną oraz tiagabiną. W ramach analizy uzupełniającej przedstawiono porównanie z topiramatem oraz gabapentyną.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego – Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), oraz z perspektywy wspólnej płatnika i świadczeniobiorcy.

##### Technika analityczna

Wykonano analizę kosztów-użyteczności (CUA).

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 60-letnim horyzoncie czasowym.

##### Model

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano globalny kohortowy model Markowa, dostosowany do warunków polskich. Dostosowanie modelu obejmowało implementację odpowiednich danych oraz dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń.

Model składa się z 11 stanów zdrowia:

- odwzorowującymi odpowiedź na leczenie cenobamatem lub jego komparatorami:
  - brak odpowiedzi (<50% redukcja częstości napadów),
  - umiarkowana odpowiedź (≥50% do <75% redukcja częstości napadów),
  - wysoka odpowiedź (≥75% do <90% redukcja częstości napadów),
  - bardzo wysoka odpowiedź (≥90% do <100% redukcja częstości napadów),
  - całkowita odpowiedź tzn. brak napadów (100% redukcja częstości napadów);
- odwzorowującymi kolejne licznice leczenia (w tym leczenie inwazyjne):
  - kolejna linia leczenia,
  - operacja,
  - stan po operacji,
  - stymulacja nerwu błędnego,
  - stan po stymulacji nerwu błędnego;

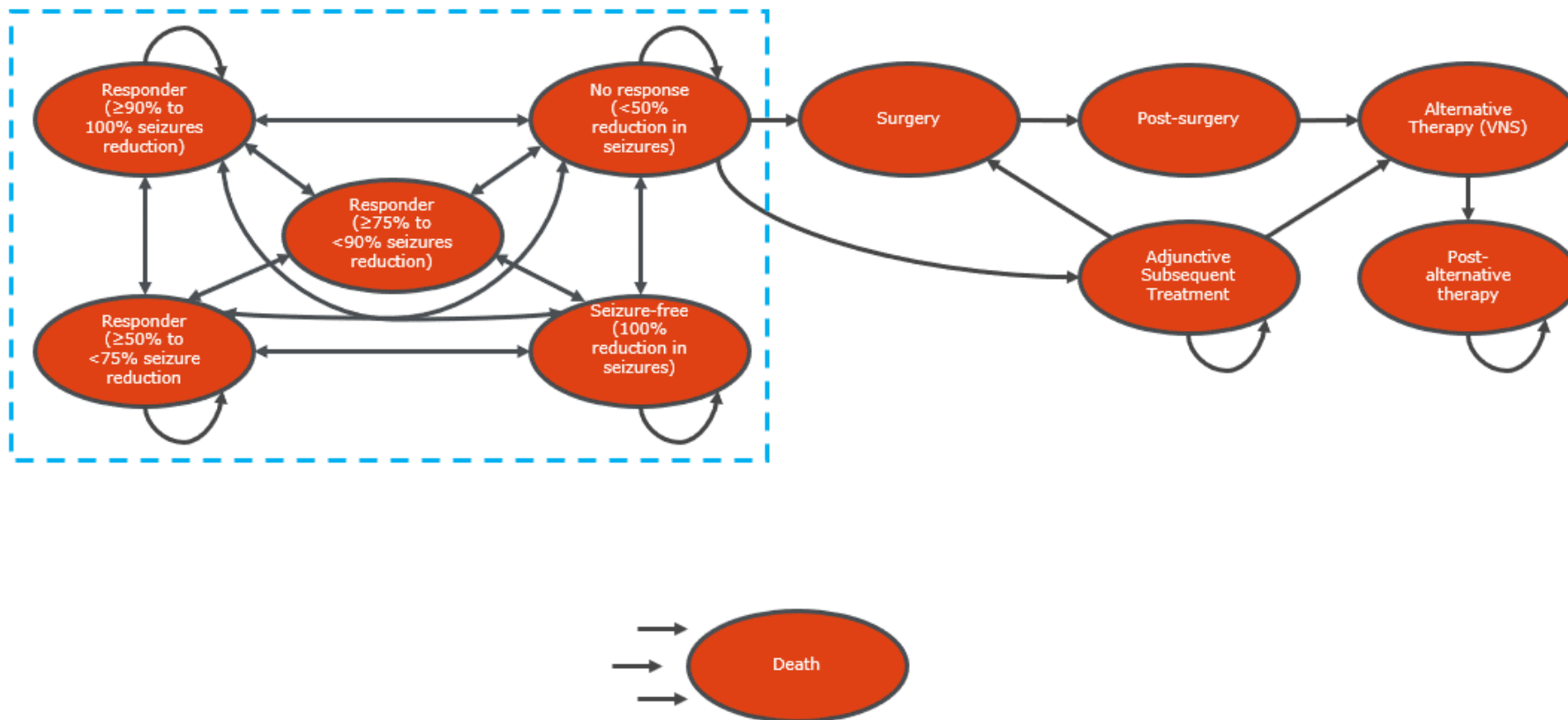
- zgon.

Stanem początkowym w modelu jest "Brak odpowiedzi (<50% zmniejszenie częstości napadów)", z którego pacjenci mogą cyklicznie przechodzić przez stany zdrowia związane z odpowiedzią. Stany związane z odpowiedzią bazują na pierwszorzędowych i drugorzędowych punktach końcowych badania C017. Po zaprzestaniu leczenia cenobamatem lub jego komparatorami pacjenci mogą przejść do stanu „kolejna linia leczenia”, a następnie przejść do stanów „operacja” lub „stymulacja nerwu błędnego” jeżeli kwalifikują się do ww. zabiegów (pacjenci nie kwalifikujący się do procedur inwazyjnych pozostają w stanie „kolejna linia leczenia” do końca horyzontu czasowego lub do zgonu).

Długość cyklu w modelu wynosi 4 tygodnie (28 dni) do 5 cyklu oraz 84 dni od 6 cyklu. Uwzględniono korektę połowy cyklu.



Patient on intervention or comparator therapy



Rysunek 8. Struktura modelu wnioskodawcy

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Skuteczność kliniczna

W modelu uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- odpowiedzi na leczenie,
- częstości występowania napadów padaczkowych,
- czasu trwania terapii (ToT, ang. time on treatment),
- wystąpienie zdarzeń niepożądanych,
- przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival).

W analizie uwzględniono dane dotyczące odpowiedzi na leczenie cenobamatem z badania C017 (z ramion 200 oraz 400 mg). Poziom odpowiedzi na leczenie cenobamatem określono wyznaczając względną redukcję napadów w ciągu ostatnich 28 dni w porównaniu z wyjściową częstością napadów.

Tabela 38. Rozkład pacjentów w badaniu C017 (po 12 tygodniach leczenia)

Poziom odpowiedzi	Odsetek pacjentów
Brak odpowiedzi	■
Umiarkowania odpowiedź	■
Wysoka odpowiedź	■
Bardzo wysoka odpowiedź	■
Pełna odpowiedź	■

Szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.2.1. analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Odpowiedź na leczenie dla komparatorów wyznaczono z wykorzystaniem ilorazów szans oszacowanych w ramach porównania pośredniego, które przedstawiono w analizie klinicznej. Uwzględniono po dwa współczynniki dla każdego z komparatorów: OR dla odsetka pacjentów z odpowiedzią umiarkowaną oraz OR dla odsetka pacjentów z odpowiedzią całkowitą

Tabela 39. Ryzyka względne dla komparatorów względem cenobamatu uwzględnione w modelu

Komparator	Wartości RR względem cenobamatu			
	Umiarkowana odpowiedź	Wysoka odpowiedź	Bardzo wysoka odpowiedź	Pełna odpowiedź
Brywaracetam	■	■	■	■
Lakozamid	■	■	■	■
Tiagabina	■	■	■	■
Wigabatryna	■	■	■	■
Topiramát	■	■	■	■
Gabapentyna	■	■	■	■

Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na kolejną linię leczenia określono odnosząc iloraz szans dla niekontrolowanej padaczki w kolejnej linii leczenia z badania Chen 2018 do najmniej efektywnego komparatora tj. lakozamidu.

Efektywność procedur inwazyjnych określono na podstawie badań Picot 2016 (zabieg operacyjny) oraz Hamilton 2018 (VNS). Prawdopodobieństwa zgonu w wyniku zabiegów pochodzą z badań Sperling 2016 oraz Granbichler 2015.

Założono, że pacjenci z redukcją częstości napadów poniżej 90% po zastosowaniu zabiegu inwazyjnego wymagają dalszego stosowania leków przeciwpadaczkowych

Wartości pochodzące z badań C013 oraz C017 testowano w ramach analizie wrażliwości.

**Tabela 40. Bazowa średnia liczba napadów uwzględniona w modelu**

Typ napadu	Bazowa średnia liczba napadów (na cykl)
Napad ogniskowy świadomy	
Napad ogniskowy z zaburzoną świadomością	
Napad ogniskowy przechodzący w obustronny toniczno-kloniczny	

Czas trwania terapii określono na podstawie krzywej KM dla czasu trwania terapii cenobamatem z badań C017, C017 OLE oraz C021 eksstrapolowanych przy użyciu rozkładów parametrycznych

Krzywe dla komparatorów wyznaczono poprzez zastosowanie odpowiednich wartości współczynnika hazardu do krzywej TTD. Dla lakozamidu wykorzystano dane z publikacji Rosenfeld 2014. W przypadku brywacetamu wartość HR wyznaczono w oparciu o badanie O'Brien 2020. Nie zidentyfikowano danych pozwalających na wyznaczenie wartości współczynników hazardu dla tiagabiny i wigabatryny w związku z czym przyjęto wartość 1 (brak różnic). W ramach analizy wrażliwości dla obu leków testowano wartość współczynnika dla lakozamidu.

Częstość zdarzeń niepożądanych z leczeniem określono na podstawie danych z badania C021 (dla fazy miareczkowania) oraz C017 (dla fazy utrzymania dawki). Wartości dla komparatorów oszacowano stosując wartości ilorazów szans z porównania pośredniego do wartości dla cenobamat.

### Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono koszty:

- cenobamatu,
- komparatorów,
- terapii tła,
- wizyt specjalistycznych,
- związane z napadami padaczkowymi,
- związane z leczeniem operacyjnym padaczki,
- związane z wszczepieniem stymulatora nerwu błędnego (VNS),
- leczenia zdarzeń niepożądanych,
- kolejnej linii leczenia.

Koszty leków zostały zaczerpnięte z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2022 r. Koszty procedur oszacowano w oparciu do: Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 206/2021/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna oraz Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 1/2022/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.

Tabela 41. Koszt stosowania cenobamatu



Tabela 42. Koszt stosowania komparatorów (w fazie utrzymania dawki/28 dni)

Substancja	Podtrzymująca dawka dobową [mg]	Średni koszt terapii / 28 dni	
		NFZ	NFZ + pacjent
Brywaracetam	118,60	419,64 zł	423,43 zł
Tiagabina	32,39	331,81 zł	338,14 zł
Wigabatryna	2 835,29	388,37 zł	395,14 zł
Lakozamid	317,92	131,45 zł	136,15 zł
Topirammat	233,54	70,47 zł	86,35 zł
Gabapentyna	1 228,94	54,08 zł	58,29 zł

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie danych przedstawiono w rozdziale 3.8. analizy ekonomicznej wnioskodawcy oraz w rozdziale 3.2.2 analizy uzupełniającej wnioskodawcy.

### Użyteczności stanów zdrowia

W modelu zastosowano wartości użyteczności stanów zdrowia będące wynikiem mapowania danych SF-6D z badania C017 wykorzystaniem modelu OLS (ang. ordinary least squares). W ramach analizy wrażliwości testowano wartości użyteczności wynikające z mapowania metodą ALDVMM (ang. adjusted limited dependent variable mixture models) oraz pochodzące z badania Phumart 2018.

Dodatkowo uwzględniono spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych wynikających z: stosowania leków, zabiegu VNS oraz zabiegu operacyjnym.

Dla zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem uwzględniono dane z badania Kinderem 2016. Spadki użyteczności dla zdarzeń związanych z VNS określono na podstawie badań Oppong 2011 oraz Matza 2019. Spadek użyteczności związany z infekcją został wyznaczony na podstawie danych z publikacji Chotai 2015. Spadki użyteczności zdarzeń niepożądanych związanych z zabiegiem operacyjnym oraz czas ich trwania, zaczerpnięto z badań Chotai 2015, Utne 2016, McGill2018 i Mangen 2017.

Tabela 43. Wartości użyteczności wykorzystane w modelu



[Redacted text block]

Wyniki w perspektywie wspólnej przedstawiono w rozdziale 4 Analizy Ekonomicznej wnioskodawcy.

### 5.2.2. Wyniki analizy uzupełniającej

W ramach analizy uzupełniającej wnioskodawca przedstawił porównanie z dwoma dodatkowymi komparatorami: topiramatem oraz gabepentyną.

Tabela 45. Wyniki analizy uzupełniającej (perspektywa NFZ)

Parametr	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Efekt [QALY]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
Koszt leczenia [zł]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
ICUR [zł/QALY]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
Koszt leczenia [zł]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
ICUR [zł/QALY]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Wyniki w perspektywie wspólnej przedstawiono w rozdziałach 3.4. oraz 3.6. analizy uzupełniającej wnioskodawcy.

### 5.2.3. Wyniki analizy progowej

W związku z brakiem badań porównujących cenobamat z refundowanym komparatorem w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

### 5.2.4. Wyniki analiz wrażliwości

Przeprowadzono probabilistyczną oraz deterministyczną analizę wrażliwości. Zakres analiz uznano za wystarczający.

W deterministycznej analizie wrażliwości testowano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- macierzy przejść między stanami zdrowia,
- współczynników ilorazu szans dla efektywności i bezpieczeństwa,
- kształtu krzywej TTD cenobamatem,
- HR dla przerywania terapii tiagabiny i wigabatryny,
- bazowej liczby napadów padaczkowych,
- wielkości dawek podtrzymujących komparatorów,
- użyteczności stanów zdrowia,
- kosztów jednostkowych leków,
- kosztu leczenia napadu padaczkowego.

Szczegóły dot. poszczególnych scenariuszy przedstawiono w rozdziale 5.1. analizy ekonomicznej oraz w rozdziale 3.5. analizy uzupełniającej wnioskodawcy.

Dla komparatorów uwzględnionych w Analizie Uzupełniającej (topiramet oraz gabapentyna) nie przedstawiono probabilistycznych analiz wrażliwości.

#### 5.2.4.1. Cenobamat vs brywaracetam



[Redacted text block]

[Redacted text block]

**5.2.4.2. Cenobamat vs lakoamid**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**5.2.4.3. Cenobamat vs tiagabina**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

5.2.4.4. **Cenobamat vs wigabatryna**

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

5.2.4.5. **Cenobamat vs gabepentyna**5.3. **Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy**

Tabela 47. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Poruszono w rozdziale 3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto horyzont 60 letni – odpowiadający dożywnotniemu.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości dla komparatorów uwzględnionych w analizie podstawowej. Dla porównań z analizy uzupełniającej przedstawiono wyłącznie deterministyczną analizę wrażliwości.

**Ograniczenia analizy ekonomicznej wskazane przez wnioskodawcę (Rozdział 8 Analizy Ekonomicznej wnioskodawcy):**

- „Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego. Wszelkie ograniczenia oryginalnego modelu stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.”
- „Efektywność interwencji uwzględnionych w analizie określono na podstawie wyników badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej. Ograniczenia przeprowadzonej analizy klinicznej wpływają na ograniczenia niniejszej analizy.”
- „Bazową częstość wystąpienia napadów wyrażoną w średniej liczbie napadów na cykl 4-tygodniowy przyjęto zgonie z modelem globalnym na podstawie [redacted]. W ramach analizy wrażliwości testowano skrajne wartości tych parametrów wynikających z badań C013 i C017. Należy zwrócić uwagę na ograniczenia oszacowań przeprowadzonych na podstawie danych z badań C013 i

C017 - oparte zostały one na medianach wartości w poszczególnych ramionach. Ponadto istnieje rozbieżność wartości w zależności od przyjętego podejścia do przeliczenia dostępnych danych.”

- „Ze względów konstrukcyjnych modelu przyjęto, że rozkład leków przeciwpadaczkowych dla terapii tła jest taki sam dla interwencji ocenianej i komparatorów oraz kolejnej linii leczenia. W rzeczywistości terapia tła może się różnić w zależności od stosowanego leczenia.”
- „Ze względu na brak danych dotyczących przerywania terapii TGB i VGB przyjęto, że pacjenci stosujący te leki będą przerywać leczenie w takim samym tempie, co pacjenci leczeni CNB. Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.”
- „Ze względu na niewielki zakres danych odnalezionych w ramach systematycznego dotyczących jakości życia wyrażonych przy użyciu kwestionariusza EQ-5D, użyteczności stanów zdrowia określono na podstawie modeli mapujących zastosowanych do danych SF-6D z badania klinicznego C017.”
- „W ramach analizy nie zostały uwzględnione dodatkowe koszty leczenia urazów powstałych podczas napadów padaczkowych. Wynika to z zastosowanego w ramach dostosowania modelu do warunków polskich sposobu wyznaczenia kosztu leczenia napadu padaczkowego, który z dużym prawdopodobieństwem obejmuje już koszty leczenia urazów. W celu zachowania spójności z tym założeniem, w niniejszej analizie nie uwzględniono również spadków użyteczności związanych z urazami. Są to ponadto założenia konserwatywne ze względu na wyższą efektywność CNB w porównaniu z komparatorami, a co za tym idzie, mniejszą liczbę napadów padaczkowych w ramieniu CNB i potencjalnych urazów z nimi związanych.”

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W modelu przyjęto 60-letni horyzont czasowy który odpowiada horyzontowi dożywności.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W toku prac nad weryfikacją analiz wnioskodawcy analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów obliczeniowych w elektronicznej wersji modelu wnioskodawcy.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo. Dane kosztowe można uznać za poprawne, aktualne i zgodne z wnioskiem refundacyjnym i stanem faktycznym.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności przedstawionego modelu przeprowadzona została walidacja wewnętrzna. Walidacja ta polegała na:

- sprawdzeniu wpływu wprowadzenia wartości skrajnych na wyniki;
- weryfikacji poprawności kodu źródłowego;
- przetestowaniu powtarzalności wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych.

W toku prac nad analizą nie odnaleziono badań obserwacyjnych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami niniejszej analizy.

W ramach analizy konwergencji przeprowadzono porównanie modelu AE wnioskodawcy z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. Zidentyfikowano analizy NICE 2021 oraz SMC 2022.

Zestawienie założeń i wyników odnalezionych modeli przedstawiono w rozdziale 6.2 Analizy Ekonomicznej wnioskodawcy.

#### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

### 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Ontozry (cenobamat)

Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności. Za komparatory dla ocenianej technologii uznano brywaracetam, lakozamid, wigabatrynę, tiagabinę, topiramam oraz gabapentynę. Źródłem danych dotyczących względnej skuteczności poszczególnych terapii była przeprowadzona przez wnioskodawcę metaanaliza metodą Buchera. Nie przedstawiono dowodów z porównania bezpośredniego w stosunku do żadnego z komparatorów.



## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

**Cel:**

Celem analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych cenobamatu (CNB) [redacted]

**Perspektywa:**

Płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólna (NFZ + pacjent)

**Horyzont czasowy analizy:**

2 lata

**Grupa limitowa:**

Nowa

**Poziom odpłatności:**

[redacted]

**Założenia dotyczące porównywanych scenariuszy:**

- istniejący – odzwierciedla obecną sytuację, w której wnioskowana technologia nie jest finansowana, a pacjenci stosują w ramach leczenia wspomagającego: brywaracetam, lakozamid, tiagabinę i wigabatrynę;
- nowy – zakłada, że produkt leczniczy Ontozry jest stosowany we wnioskowanym wskazaniu, a przyszłe udziały cenobamatu określono w oparciu o [redacted]

**Analiza wrażliwości:**

Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

**Populacja**

[redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Tabela 48. Dane wejściowe dotyczące populacji – analiza podstawowa**

[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]

**Udziały**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Tabela 49. Dane wejściowe dotyczące udziałów – analiza podstawowa**

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	

[Redacted text block]

Udział poszczególnych leków wchodzących w skład terapii tła przyjęto tak jak w analizie ekonomicznej.

## Koszty

W modelu uwzględniono koszty:

- cenobamatu,
- technologii alternatywnych,
- terapii tła,
- wizyt specjalistycznych,
- związane z napadami padaczkowymi,
- leczenia zdarzeń niepożądanych.

Uwzględnione dane kosztowe były zgodne z analizą ekonomiczną, dlatego odstąpiono od ponownego ich przedstawiania w niniejszym rozdziale (patrz rozdz. 5.1.2.).

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, [redacted]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty leków ogółem				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty leków ogółem				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty leków ogółem				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 52. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Nie jest pewne miejsce wnioskowanej technologii w ścieżce terapeutycznej pacjentów (patrz szerzej rozdz. 6.3.1.)
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	W AKL i AE Wnioskodawcy w ramach uzupełnienia przeprowadzono dodatkową analizę porównującą wnioskowaną interwencję z topiramatem i gabapentyną, w przypadku BIA odstąpiono od takiego scenariusza. Zgodnie z uzasadnieniem Wnioskodawcy, technologie te nie będą w praktyce klinicznej zastępowane przez cenobamat. Komentarz do wyboru technologii alternatywnych znajduje się w rozdz. 3.6.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK/?	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Patrz rozdz. 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Patrz rozdz. 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości (patrz rozdz. 6.3.2.)

#### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia wskazane w analizie klinicznej i ekonomicznej mają również zastosowanie w niniejszej analizie, gdyż analiza wpływu na budżet została ona oparta na założeniach i wynikach powyższych analiz.

Koszty jednostkowe komparatorów wyznaczono na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 21 lutego 2022 r. Na czas pracy nad niniejszą analizą dostępne były bardziej aktualnej dane kosztowe z raportu refundacyjnego NFZ za okres styczeń – kwiecień 2022 r.<sup>2</sup> Niemniej jednak wartości przyjęte przez Wnioskodawcę są zbieżne z najnowszymi danymi NFZ.



### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości dotyczące wybrane parametrów dla oszacowania populacji docelowej, udziałów wnioskowanej technologii, parametrów klinicznych oraz kosztów. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 53. Parametry testowane w analizie wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie
		I rok	II rok	
Liczebność populacji docelowej na podstawie danych z raportu NFZ	PopF			
Współczynnik wzrostu populacji	GR1			
	GR2			
Współczynnik śmiertelności	DR1			
	DR2			
Rozpowszechnienie CNB	CNB_MS1			
	CNB_MS2			
Wartości OR dla odpowiedzi na leczenie i bezpieczeństwa CNB vs technologia opcjonalna	OR_MIN	Dostępne wartości minimalne OR, wartości dla bezpieczeństwa bez zmian)		Alternatywne wartości na podstawie wyników analizy klinicznej
	OR_NS	W przypadku braku istotności statystycznej OR, uwzględniono wartości równe 1		
Przerywanie terapii TGB i VGB	ToT	Przyjęto przerywanie leczenia takie jak dla LCM		Założenie
Bazowa liczba napadów padaczkowych	BaseS1	Wartości minimalne na podstawie badań klinicznych		Na podstawie analizy klinicznej i ekonomicznej
	BaseS2	Wartości maksymalne na podstawie badań klinicznych		
Wielkości dawek podtrzymujących technologii opcjonalnych	Dos_C	Na podstawie wartości DDD według WHO		Założenie
Koszty jednostkowe leków	DCost1	Wartości minimalne na podstawie dostępnych opakowań		Wartości skrajne na podstawie danych sprzedażowych IkarPro
	DCost2	Wartości maksymalne na podstawie dostępnych opakowań		

<sup>2</sup> [https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny\\_8231.html](https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny_8231.html) (dostęp: 15.07.2022 r.)

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach	Uzasadnienie
Koszt leczenia napadów padaczkowych z zaburzoną świadomością oraz napadów ogniskowych przechodzących w obustronny toniczno-kloniczny	SC1	109,63 zł	Wartości skrajne na podstawie badania Kopciuch 2019
	SC2	194,95 zł	

Poniższa tabela przedstawia wyniki dla wariantów, gdzie obserwowany wynik różnił się w porównaniu do wariantu podstawowego. Wyniki dla pozostałych scenariuszy znajdują się w Aneksie A.1 BIA Wnioskodawcy.

Tabela 54. Wyniki analizy wrażliwości – wyniki inkrementalne [zł],

Wariant	Perspektywa NFZ				Perspektywa wspólna			
	I rok	Zmiana %	II rok	Zmiana %	I rok	Zmiana %	II rok	Zmiana %

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych cenobamatu (CNB)

Analiza została przeprowadzona w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej.

Zgodnie z założeniami Wnioskodawcy, prognozowana liczba pacjentów stosujących CNB w scenariuszu nowym wyniosła





## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy było wskazanie oszczędności pozwalających na pokrycie wydatków związanych z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu, ze środków publicznych cenobamatu (CNB, preparat Ontozry)

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Tabela 55. Podsumowanie analizy racjonalizacyjnej [zł]

Kategoria	2023	2024
Wyniki inkrementalne BIA	[Redacted]	[Redacted]
Suma uwolnionych środków w wyniku zaproponowanych rozwiązań	[Redacted]	[Redacted]
Wyniki inkrementalne analizy racjonalizacyjnej	[Redacted]	[Redacted]

## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Ontozry (cenobamat) we wskazaniu leczenie lekoopornej padaczki ogniskowej u dorosłych przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 21.06.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *ontozry / cenobamate*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono trzy rekomendacje pozytywne i jedną rekomendację negatywną, a także dwa dokumenty, w których nie wydano rekomendacji (NCPE 2022 oraz AWMSG 2021).

W dokumencie wydanym przez agencję NCPE 2022 wskazuje się, że obecnie trwa ocena leku Ontozry przez niniejszą agencję, z kolei w dokumencie wydanym przez zespół AWMSG 2021 wskazano, iż wykluczono z oceny lek Ontozry (cenobamat) z uwagi na wydaną ocenę agencji NICE.

Trzy agencje – francuska HAS, brytyjska NICE oraz szkocka SMC – zaopiniowały w sposób pozytywny finansowanie leku Ontozry ze środków publicznych. Agencja francuska rekomenduje finansowanie cenobamatu w populacji odpowiadającej wskazaniu rejestracyjnemu leku. Z kolei agencje NICE i SMC rekomendują finansowanie cenobamatu ze środków publicznych w populacji ograniczonej w stosunku do wskazań rejestracyjnych. W obu przypadkach lek rekomenduje się do stosowania w leczeniu napadów ogniskowych lub wtórnie uogólnionych w populacji dorosłych pacjentów z lekooporną padaczką, u których nie osiągnięto dostatecznej kontroli choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch przeciwpadaczkowych produktów leczniczych, wyłącznie, jeśli u pacjenta zastosowano uprzednio co najmniej jedną próbę terapii dodanej, W rekomendacji negatywnej niemieckiej agencji IQWiG zwraca się głównie uwagę na brak wystarczających danych do udowodnienia dodatkowych korzyści z zastosowania cenobamatu w terapii pacjentów z padaczką, we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 56. Rekomendacje refundacyjne dla leku Ontozry (cenobmat)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2022 Szkocja	Leczenie wspomagając napadów ogniskowych ulegających albo nieulegających wtórnemu uogólnieniu u dorosłych pacjentów z padaczką, u których nie osiągnięto dostatecznej kontroli choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch przeciwpadaczkowych produktów leczniczych. Lek rekomendowany jest wyłącznie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• u pacjentów z padaczką lekooporną jako terapia wspomagająca drugiej linii, <b>po niepowodzeniu co najmniej jednej próby terapii dodanej.</b></li> </ul>	Rekomendacja: <b>POZYTYWNA</b> <u>Uzasadnienie:</u> Agencja SMC rekomenduje finansowanie cenobamatu ze środków publicznych w populacji ograniczonej w stosunku do wskazań rejestracyjnych. Cenobamat rekomendowany jest w leczeniu napadów ogniskowych lub wtórnie uogólnionych w populacji dorosłych pacjentów z lekooporną padaczką, u których nie osiągnięto dostatecznej kontroli choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch przeciwpadaczkowych produktów leczniczych, wyłącznie, jeśli u pacjenta zastosowano uprzednio co najmniej jedną próbę terapii dodanej.

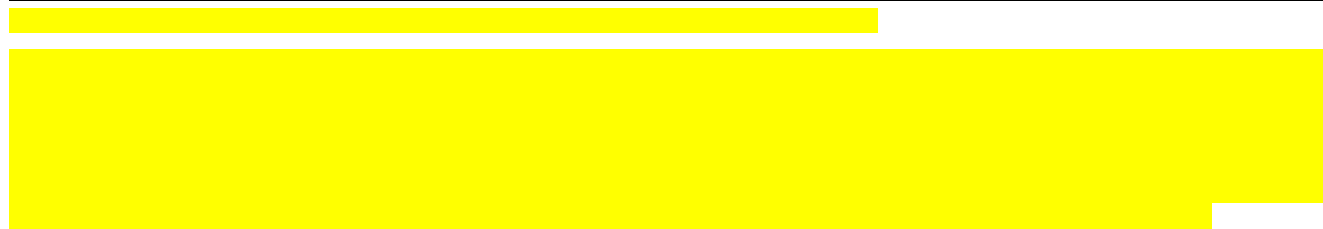
<p><b>NICE 2021</b> <i>Wielka Brytania</i></p>	<p>Leczenie wspomagające napadów ogniskowych ulegających albo nieulegających wtórnemu uogólnieniu u dorosłych pacjentów z lekooporną padaczką, u których nie osiągnięto dostatecznej kontroli choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch przeciwpadaczkowych produktów leczniczych. Lek rekomendowany jest wyłącznie, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jest stosowany jako terapia dodana, u pacjentów z brakiem kontroli napadów <b>po zastosowaniu co najmniej jednej próby terapii dodanej</b>;</li> <li>• leczenie rozpoczyna się w ośrodku III stopnia leczenia padaczki.</li> </ul>	<p>Rekomendacja: <b>POZYTYWNA</b> <u>Uzasadnienie:</u> Agencja NICE rekomenduje finansowanie CNB ze środków publicznych w populacji ograniczonej w stosunku do wskazań rejestracyjnych. Cenobamat rekomendowany jest w leczeniu napadów ogniskowych lub wtórnym uogólnionych w populacji dorosłych pacjentów z lekooporną padaczką, u których nie osiągnięto dostatecznej kontroli choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch przeciwpadaczkowych produktów leczniczych, wyłącznie, jeśli u pacjenta zastosowano uprzednio co najmniej jedną próbę terapii dodanej. Dodatkowo rekomenduje się rozpoczęcie leczenia lekiem Ontozry wyłącznie w ośrodku specjalistycznym III stopnia, specjalizującym się w leczeniu padaczki. Argumentowane jest to tym, iż pomimo iż w badaniach udowodniono korzystny wpływ cenobamatu na redukcję częstości napadów, a leczenie zwiększa odsetek osób niedoświadczających żadnych napadów, to brak jest badań bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję z interwencjami alternatywnymi, a przeprowadzone porównania pośrednie obciążone są znaczną niepewnością. Ze względu na brak możliwości określenia stosunku ryzyka do korzyści, leczenie CNB powinno być rozpoczynane pod kontrolą ośrodka specjalizującego się w leczeniu padaczki</p>
<p><b>HAS 2021</b> <i>Francja</i></p>	<p>Leczenie wspomagające napadów ogniskowych ulegających albo nieulegających wtórnemu uogólnieniu u dorosłych pacjentów z padaczką, u których nie osiągnięto dostatecznej kontroli choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch przeciwpadaczkowych produktów leczniczych w przeszłości.</p>	<p>Rekomendacja: <b>POZYTYWNA</b> <u>Uzasadnienie:</u> Agencja uważa, że korzyść kliniczna ze stosowania preparatu Ontozry (cenobamat) jest znacząca w uzupełniającym leczeniu napadów ogniskowych z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u dorosłych pacjentów z padaczką, których nie uzyskano odpowiedniej kontroli pomimo leczenia co najmniej dwoma przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi. Niemniej jednak Agencja podsumowuje kliniczną wartość dodaną, biorąc pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wykazanie wyższości cenobamatu, w skojarzeniu z innymi przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi, w zakresie zmienności częstości napadów ogniskowych w porównaniu z placebo,</li> <li>• brak bezpośredniego porównania z klinicznie istotnymi aktywnymi komparatorami,</li> <li>• medyczną potrzebę dostępu do nowych metod leczenia padaczki u dorosłych,</li> </ul> <p>następująco: produkt leczniczy Ontozry (cenobamat) <b>nie zapewnia klinicznej wartości dodanej (CAV V)</b> w skojarzonym leczeniu napadów ogniskowych z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u dorosłych pacjentów z padaczką, których nie uzyskano odpowiedniej kontroli pomimo leczenia co najmniej dwoma lekami przeciwpadaczkowymi, produkty lecznicze przeciwpadaczkowe.</p>
<p><b>IQWiG 2021</b> <i>Niemcy</i></p>	<p>Leczenie wspomagające napadów ogniskowych ulegających albo nieulegających wtórnemu uogólnieniu u dorosłych pacjentów z padaczką, u których nie osiągnięto dostatecznej kontroli choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch przeciwpadaczkowych produktów leczniczych w przeszłości.</p>	<p>Rekomendacja: <b>NEGATYWNA</b> <u>Uzasadnienie:</u> Stwierdza się, że przedstawione przez wnioskodawcę dane nie były wystarczające do udowodnienia dodatkowych korzyści z zastosowania cenobamatu w terapii pacjentów z padaczką, we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym. Wobec braku danych z badań bezpośrednio porównujących ocenianą technologię lekową z terapiami alternatywnymi, wnioskodawca przedstawił porównanie pośrednie. Agencja oceniła Przedłożone porównanie oceniono jako niewiarygodne z powodu znaczącej heterogeniczności uwzględnionych badań, przez co niemożliwe było wykazanie dodatkowej korzyści ocenianego leku względem terapii alternatywnych</p>

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 57. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA dla wszystkich pięciu wnioskowanych opakowań leku (12,5 mg–25 mg; 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg cenobamatu)

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bułgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			
Finlandia			
Francja			
Grecja			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
Litwa			
Luksemburg			
Łotwa			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
Portugalia			
Rumunia			
Słowacja			
Słowenia			

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Szwajcaria	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Szwecja	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Węgry	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Włochy	[redacted]	[redacted]	[redacted]



## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 16.05.2022 r., znak PLR.4500.891.2022.2.JWI, PLR.4500.892.2022.2.JWI, PLR.4500.893.2022.2.JWI, PLR.4500.894.2022.2.JWI oraz PLR.4500.895.2022.2.JWI (data wpływu do AOTMiT 16.05.2022 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Ontozry (cenobamat), tabletki, 12,5 mg; 25 mg, 28, tabl., zestaw do rozpoczęcia leczenia: 28 tabletek (14 x 25 mg + 14 x 12,5 mg), kod GTIN: 05909991459161;
- Ontozry (cenobamat), tabletki powlekane, 50 mg, 28, tabl., kod GTIN: 05909991458966;
- Ontozry (cenobamat), tabletki powlekane, 200 mg, 28, tabl., kod GTIN: 05909991459093;
- Ontozry (cenobamat), tabletki powlekane, 100 mg, 28, tabl., kod GTIN: 05909991458997;
- Ontozry (cenobamat), tabletki powlekane, 150 mg, 28, tabl., kod GTIN: 05909991459062;

w leczeniu wspomagającym napadów ogniskowych ulegających albo nieulegających wtórnemu uogólnieniu u pacjentów dorosłych z padaczką

### Problem zdrowotny

Padaczka jest przewlekłą chorobą mózgu cechującą się trwałą skłonnością do występowania napadów padaczkowych nieprovokowanych lub odruchowych. Napad padaczkowy jest skutkiem wystąpienia przemijającej, nieprawidłowej, nadmiernej synchronizacji czynności komórek mózgu, co prowadzi do pojawienia się stereotypowych epizodów o nagłym początku, w czasie których mogą występować zaburzenia świadomości, zachowania, emocji, czynności ruchowych, czuciowych lub wegetatywnych.

Padaczka jest jedną z najczęstszych chorób układu nerwowego. Ocenia się, że na padaczkę choruje do 1% ludzi (w Polsce ok. 400 tys., na świecie 60-70 mln). Lekarz z reguły rozpoznaje padaczkę, gdy u chorego wystąpiły co najmniej dwa niesprovokowane napady padaczkowe, co oznacza, że napady nie były poprzedzone żadną konkretną sytuacją, nie były sprowokowane przez czynnik zewnętrzny.

### Alternatywne technologie medyczne

W odnalezionych wytycznych zwraca się uwagę, iż z uwagi na mnogość proponowanych terapii, podstawą wyboru LPP powinna być znajomość jego profilu farmakologicznego, mechanizmu działania oraz występowania potencjalnych objawów niepożądanych. Należy mieć na uwadze, że z uwagi na niedawną rejestrację leku Ontozry, cenobamat wymieniany jest, jako jedna z opcji leczenia skojarzonego po niepowodzeniu wcześniejszych terapii w przypadku padaczki ogniskowej, jedynie w rekomendacji brytyjskiej NICE 2021. Z kolei do najczęściej wymienianych leków w odnalezionych rekomendacjach w terapii skojarzonej leczenia padaczki ogniskowej należą: karbamazepina, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazapina, perampnel, lakozamid, walproniany, zonisamid i topiramát.

Zdaniem ankietowanego przez Agencję jednego z ekspertów klinicznych: „(...) zgodnie z wnioskowanym wskazaniem do terapii opcjonalnych dla cenobamatu można zaliczyć leki, które nie należą do leków pierwszego rzutu zgodnie z wytycznymi PTE i PTN oraz te, które są finansowane w padaczce lekoopornej i nie posiadają rejestracji do stosowania w monoterapii. To zawęży opcje terapeutyczne do brywaracetamu, wigabatryny, tiagabiny i lakozamidu, który ma wskazania do stosowania w monoterapii, ale w Polsce jest finansowany wyłącznie w terapii dodanej z innymi lekami przeciwpadaczkowymi”. Ponadto pozostali eksperci wskazują dodatkowo na lewetyracetam, perampnel oraz eslikarbazepinę jako alternatywne technologie we wnioskowanym wskazaniu.

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla produktu leczniczego Ontozry we wnioskowanym wskazaniu wskazał leki przeciwpadaczkowe: brywaracetam, lakozamid, wigabatrynę oraz tiagabinę. W ramach uzupełnień analiz przeprowadzono dodatkowe porównanie względem potencjalnych komparatorów wnioskowanej interwencji, tj.: z topiramatem oraz gabapentyną.



## Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii z wykorzystaniem cenobamatu (CNB) stosowanego w leczeniu wspomagającym napadów ogniskowych ulegających albo nieulegających wtórnemu uogólnieniu u pacjentów dorosłych z padaczką [REDACTED]

[REDACTED] Przyjęto, że we wnioskowanym wskazaniu komparatorami dla cenobamatu stosowanymi w terapii skojarzonej z innymi LPP będą: brywaracetam (BRV), lakozamid (LCM), wigabatryna (VGB) oraz tiagabina (TGB). W ramach uzupełnień analizy w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych o objęcie refundacją produktu leczniczego Ontozry (cenobamat) wnioskodawca wybrał dodatkowe potencjalne komparatory dla wnioskowanej interwencji – topiramatu (TPM) oraz gabapentynę (GBP).

W ramach wyszukiwania przeprowadzonego w elektronicznych bazach informacji medycznej nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących cenobamat z wybranymi komparatorami w ramach wnioskowanego wskazania. Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zatem włączono 67 publikacji, w tym 2 badania RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo przeciwpadaczkowej terapii skojarzonej z CNB względem PLC dodanego do innych LPP – C013 i C017. Ponadto do analizy włączono 3 eksperymentalne niezaślepienie badania nRCT oceniające długoterminowe bezpieczeństwo CNB oraz 3 badania przeprowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD, ang. real-world data). Do analizy włączono również 8 przeglądów systematycznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii wspomagającej CNB. Z uwagi na brak badań bezpośrednio oceniających skuteczność i bezpieczeństwo CNB względem aktywnych komparatorów, do analizy włączono również 31 badań RCT umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną (PLC), w tym: 5 RCT dla BRV, 4 dla LCM, 8 dla VGB, 3 dla TGB, 6 dla TPM oraz 5 dla GBP.

W odniesieniu do wyników, przeprowadzone porównanie pośrednie **CNB + LPP względem BRV + LPP** wykazało IS wyższą skuteczność terapii wspomagającej CNB w porównaniu z BRV w odniesieniu do:  $\geq 50\%$  redukcji częstości napadów padaczkowych zarówno na podstawie porównania parametrów względnych [REDACTED] jak i bezwzględnych [REDACTED] dla 12-tygodniowego okresu obserwacji oraz całkowitego ustąpienia napadów padaczkowych na podstawie parametrów bezwzględnych [REDACTED] dla 12-tygodniowego okresu obserwacji.

Wyniki porównania pośredniego **CNB + LPP względem LCM + LPP** wskazują na IS wyższą skuteczność terapii wspomagającej CNB w porównaniu z LCM w odniesieniu do:  $\geq 50\%$  redukcji częstości napadów padaczkowych, zarówno na podstawie parametrów względnych [REDACTED], jak i bezwzględnych [REDACTED] dla 12-tygodniowego okresu obserwacji oraz całkowitego ustąpienia napadów padaczkowych na podstawie parametrów bezwzględnych (NNT = 8 [6; 15]) w 12-tygodniowym okresie obserwacji.

Wyniki porównania pośredniego **CNB + LPP względem VGB + LPP** wskazują na IS wyższą skuteczność terapii wspomagającej CNB w porównaniu z VGB w odniesieniu do:  $\geq 50\%$  redukcji częstości napadów padaczkowych na podstawie parametrów bezwzględnych [REDACTED] dla okresu obserwacji 8–12 tyg., całkowitego ustąpienia napadów padaczkowych na podstawie parametrów bezwzględnych [REDACTED] dla okresu obserwacji 6–12 tyg. Wyniki porównania parametrów względnych nie osiągnęły progu istotności statystycznej.

Wyniki porównania pośredniego **CNB + LPP względem TGB + LPP** wskazują na IS wyższą skuteczność terapii wspomagającej CNB w porównaniu z TGB w odniesieniu do:  $\geq 50\%$  redukcji częstości napadów padaczkowych na podstawie porównania parametrów bezwzględnych [REDACTED] dla okresu obserwacji 12–18 tyg. Wynik porównania parametrów względnych nie osiągnął progu istotności statystycznej.

Wyniki porównania pośredniego **CNB + LPP względem TPM + LPP** wskazują na istotnie wyższą skuteczność CNB w porównaniu z TPM w odniesieniu do redukcji częstości napadów padaczkowych. IS różnice na korzyść CNB stwierdzono w zakresie  $\geq 50\%$  redukcji napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych. Wyniki porównania były IS zarówno w zakresie parametrów względnych (dla okresu utrzymania dawki), jak i bezwzględnych. Ponadto, na podstawie parametrów bezwzględnych, stwierdzono również IS przewagę CNB nad TPM w odniesieniu do odsetka pacjentów doświadczających całkowitego ustąpienia napadów padaczkowych. Wyniki porównania w zakresie parametrów względnych nie przekroczyły progu istotności statystycznej.

Wyniki porównania pośredniego **CNB + LPP względem GBP + LPP** w zakresie parametrów bezwzględnych wskazują na IS przewagę CNB nad GBP w odniesieniu do  $\geq 50\%$  redukcji częstości napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych. Porównanie pośrednie CNB vs GBP w odniesieniu do całkowitego ustąpienia napadów padaczkowych nie było możliwe ze względu na brak danych dla tego punktu końcowego w badaniach dotyczących GBP.

Wyniki analizy skuteczności przeprowadzonej w warunkach **rzeczywistej praktyki klinicznej** wykazały, iż 50% redukcję częstości napadów padaczkowych uzyskało od 60% do 92% pacjentów leczonych CNB, z kolei całkowite uwolnienie od napadów padaczkowych raportowano u 16% do 48% chorych.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję względem komparatorów. Porównanie względnej skuteczności i bezpieczeństwa oparto o wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem przez wspólną grupę referencyjną PLC. Ponadto w uwzględnionych badaniach populacja pacjentów była szersza od populacji docelowej niniejszej analizy. W analizie populacją docelową dla CNB są dorośli pacjenci z padaczką ogniskową [redacted], z kolei w badaniach dopuszczano pacjentów leczonych co najmniej 1 LPP, w tym również chorych będących na monoterapii. Łącznie 73% w badaniu C017 i 86% w badaniu C013, stanowili chorzy, którzy w chwili włączenia do badania byli leczeni 2 lub 3 LPP.

### Analiza bezpieczeństwa

Wyniki porównania pośredniego **CNB + LPP względem BRV + LPP** parametrów względnych nie były istotne statystycznie. Na podstawie porównania parametrów bezwzględnych, u pacjentów leczonych CNB, stwierdzono natomiast IS wyższe ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania terapii [redacted] oraz senności [redacted].

Wyniki porównania pośredniego **CNB + LPP względem LCM + LPP** parametrów względnych wskazują na IS niższe ryzyko wystąpienia senności wśród pacjentów leczonych CNB w porównaniu z LCM [redacted]. Wyniki porównania parametrów bezwzględnych w żadnym przypadku nie były istotne statystycznie.

Wyniki porównania pośredniego **CNB + LPP względem VGB + LPP** wskazują na podobny ogólny profil bezpieczeństwa obu interwencji. Zarówno wyniki porównania parametrów względnych, jak i bezwzględnych w żadnym przypadku nie były istotne statystycznie.

Wyniki porównania pośredniego **CNB + LPP względem TGB + LPP** nie wykazano IS różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do AE ogółem, SAE ogółem, czy AE prowadzących do przerwania terapii. Wykazano natomiast, że z terapią CNB związane jest IS wyższe ryzyko wystąpienia senności [redacted]. Z kolei na podstawie porównania parametrów bezwzględnych u pacjentów leczonych CNB stwierdzono IS niższe ryzyko drżenia (NNT = 10 [6; 34]), obniżenia nastroju [redacted] oraz zaburzeń koncentracji [redacted].

Wyniki porównania pośredniego **CNB + LPP względem TPM + LPP** nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym również o charakterze ciężkim, związanych z leczeniem, jak również prowadzących do przerwania terapii. W odniesieniu do częstości poszczególnych analizowanych zdarzeń niepożądanych również nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy CNB i TPM. Jedynie dla porównania parametrów bezwzględnych stwierdzono IS różnicę na niekorzyść CNB w odniesieniu do zmęczenia, wynik porównania parametrów względnych nie był IS.

Wyniki porównania pośredniego **CNB + LPP względem GBP + LPP** nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym również o charakterze ciężkim, związanych z leczeniem, jak również prowadzących do przerwania terapii. W odniesieniu do częstości poszczególnych analizowanych zdarzeń niepożądanych również nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy CNB i GBP.

Z kolei do najczęstszych zdarzeń niepożądanych w trakcie terapii CNB raportowanych w badaniach **rzeczywistej praktyki klinicznej** należały senność, zawroty głowy, zaburzenia równowagi oraz zmęczenie.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

W związku z brakiem badań porównujących cenobamat z refundowanym komparatorem w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych cenobamatu (CNB) [redacted]

Analiza została przeprowadzona w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej.

Zgodnie z założeniami Wnioskodawcy, prognozowana liczba pacjentów stosujących CNB w scenariuszu nowym wyniosła [redacted]

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono trzy rekomendacje pozytywne i jedną rekomendację negatywną, a także dwa dokumenty, w których nie wydano rekomendacji (NCPE 2022 oraz AWMSG 2021).

Trzy agencje – francuska HAS, brytyjska NICE oraz szkocka SMC – zaopiniowały w sposób pozytywny finansowanie leku Ontozry ze środków publicznych. Agencja francuska rekomenduje finansowanie cenobamatu w populacji odpowiadającej wskazaniu rejestracyjnemu leku. Z kolei agencje NICE i SMC rekomendują finansowanie cenobamatu ze środków publicznych w populacji ograniczonej w stosunku do wskazań rejestracyjnych. W obu przypadkach lek rekomenduje się do stosowania w leczeniu napadów ogniskowych lub wtórnie uogólnionych w populacji dorosłych pacjentów z lekooporną padaczką, u których nie osiągnięto dostatecznej kontroli choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch przeciwpadaczkowych produktów leczniczych, wyłącznie, jeśli u pacjenta zastosowano uprzednio co najmniej jedną próbę terapii dodanej, [redacted] W rekomendacji negatywnej niemieckiej agencji IQWiG zwraca się głównie uwagę na brak wystarczających danych do udowodnienia dodatkowych korzyści z zastosowania cenobamatu w terapii pacjentów z padaczką, we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym.

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem dwukrotnych uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych po ponownej (drugiej) weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 58. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W ramach analizy ekonomicznej: Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy wrażliwości. (§5 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: W ramach analizy uzupełniającej nie przedstawiono analizy wrażliwości dla porównania CNB z TPM i GBP.	<b>NIE</b>	Odpowiedź wnioskodawcy: „Zgodnie z argumentacją przedstawioną powyżej (pkt. 3) przedłożona analiza uzupełniająca nie stanowi analizy ekonomicznej, a zatem nie podlega ocenie względem Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. Wychodząc jednak naprzeciw oczekiwaniom wyrażonym w piśmie, do przedmiotowego dokumentu dodano odpowiednie analizy wrażliwości dla porównania cenobamatu z topiramatem i gabapentyną w oparciu o dotychczasowy model ekonomiczny”. Niemniej jednak w ostatecznie dostarczonych analizach uzupełniających (wersja 2.0) nie przedstawiono probabilistycznych analiz wrażliwości dla następujących komparatorów: topiramat oraz gabapentyna.

### **13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

**Informacje wstępne:** nie dotyczy

**Analiza problemu decyzyjnego:** nie dotyczy

**Analiza kliniczna:** nie dotyczy

**Analiza ekonomiczna:** nie dotyczy

**Analiza wpływu na budżet:** nie dotyczy

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

<b>Anhut 1994</b>	Anhut H, Ashman P, Feuerstein TJ, Sauermann W, Saunders M, Schmidt B. (1994) Gabapentin (Neurontin) as Add-on Therapy in Patients with Partial Seizures: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. <i>Epilepsia</i> 35(4):795–801.
<b>Beghi 2015</b>	Beghi E, Giussani G, Sander JW. (2015) The natural history and prognosis of epilepsy. <i>Epileptic Disorders</i> 17(3):243–253.
<b>Ben-Menachem 2007</b>	Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, Abou-Khalil B, Doty P, Rudd GD. (2007) Efficacy and Safety of Oral Lacosamide as Adjunctive Therapy in Adults with Partial-Onset Seizures. <i>Epilepsia</i> 48(7):1308–1317.
<b>Beran 1996</b>	Beran RG, Berkovic SF, Buchanan N, Danta G, Mackenzie R, Schapel G, Sheean G, Vajda F. (1996) A double-blind, placebo-controlled crossover study of vigabatrin 2 g/day and 3 g/day in uncontrolled partial seizures. <i>Seizure</i> 5(4):259–265.
<b>Biton 2014</b>	Biton V, Berkovic SF, Abou-Khalil B, Sperling MR, Johnson ME, Lu S. (2014) Brivaracetam as adjunctive treatment for uncontrolled partial epilepsy in adults: A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Epilepsia</i> 55(1):57–66.
<b>Bodnya 2021</b>	Bodnya J, Smith M, O'Dwyer R, Hoepfner T. Clinical Update For Cenobamate: Patients' Experiences of Efficacy and Side Effects (2832). 2021 American Academy of Neurology 96 (15 Supplement):
<b>Brandt 2020</b>	Brandt C, Sanchez J, Steinhoff B, Serratos J, Milanov I. (2020) Efficacy and safety of cenobamate in european epilepsy patients with uncontrolled focal-onset seizures. <i>Eur. J. Neurol.</i> 6th Congress of the European Academy of Neurology148.
<b>Brandt 2022</b>	Brandt C, Sánchez-Álvarez JC, Steinhoff BJ, Milanov I, Serratos JM. (2022) Efficacy and safety of adjunctive cenobamate: Post-hoc analysis of study C017 in patients grouped by mechanism of action of concomitant antiseizure medications. <i>Seizure</i> 96:86–93.
<b>Bresnahan 2019</b>	Bresnahan R, Hounsome J, Jette N, Hutton JL, Marson AG. (2019) Topiramate add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2019(10):.
<b>Bresnahan 2020</b>	Bresnahan R, Gianatsi M, Maguire MJ, Tudur Smith C, Marson AG. (2020) Vigabatrin add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2020(7):.
<b>Buckley 2021</b>	Buckley CT, Waters OR, DeMaagd G. (2021) Cenobamate: A New Adjunctive Agent for Drug-Resistant Focal Onset Epilepsy. <i>Ann Pharmacother</i> 55(3):318–329.
<b>Chung 2014</b>	Chung SS, Fakhoury TA, Hogan RE, Nagaraddi VN, Blatt I, Lawson B, Arnold S, Anders B, Clark AM, Laine D, Meadows RS, Halvorsen MB, the PREVAIL Study Group. (2014) Once-daily USL 255 as adjunctive treatment of partial-onset seizures: Randomized phase III study. <i>Epilepsia</i> 55(7):1077–1087.
<b>Chung 2021</b>	Chung S, Sperling MR, Biton V, Krauss G, Hebert D, Rudd GD, Doty P, on behalf of the SP754 Study Group. (2010) Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: A randomized controlled trial: Lacosamide for Partial-Onset Seizures. <i>Epilepsia</i> 51(6):958–967.
<b>Connor 2022</b>	Connor GS, Williamson A. (2022) Effectiveness and safety of adjunctive cenobamate for focal seizures in adults with developmental disability treated in clinical practice. <i>Epilepsy &amp; Behavior Reports</i> 18:100533.
<b>Cutillo 2021</b>	Cutillo G, Tolba H, Hirsch LJ. (2021) Anti-seizure medications and efficacy against focal to bilateral tonic-clonic seizures: A systematic review with relevance for SUDEP prevention. <i>Epilepsy &amp; Behavior</i> 117:107815.
<b>Dean 1999</b>	Dean C, Mosier M, Penry K. (1999) Dose-Response Study of Vigabatrin as Add-On Therapy in Patients with Uncontrolled Complex Partial Seizures. <i>Epilepsia</i> 40(1):74–82.
<b>Elizebath 2021</b>	Elizebath R, Zhang E, Coe P, Gutierrez EG, Yang J, Krauss GL. (2021) Cenobamate treatment of focal-onset seizures: Quality of life and outcome during up to eight years of treatment. <i>Epilepsy &amp; Behavior</i> 116:107796.
<b>Elliott 2022</b>	Elliott T, Ridley-Pryor T, Gienapp AJ, Wheless JW. (2022) Initial Real-World Experience With Cenobamate in Adolescents and Adults: A Single Center Experience. <i>Pediatric Neurology</i> 129:19–23.
<b>Faught 1996</b>	Faught E, Wilder BJ, Ramsay RE, Reife RA, Kramer LD, Pledger GW, Karim RM. (1996) Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, and 600-mg daily dosages. <i>Neurology</i> 46:1684–1690.



<b>Ferrari 2021</b>	Ferrari L, Rosenfeld W. (2021) Long-Term efficacy of cenobamate by concomitant antiseizure medication: Post-hoc analysis of the C017 open-label extension study. Neurology 73rd Annual Meeting of the American Academy of Neurology, AAN 2021.
<b>French 1996</b>	French JA, Mosier M, Walker S, Sommerville K, Sussman N. (1996) A double-blind, placebo-controlled study of Vigabatrin three g/day in patients with uncontrolled complex partial seizures. Neurology 46(1):54–61.
<b>French 2010</b>	French JA, Costantini C, Brodsky A, Rosenstiel P von, On behalf of the N01193 Study Group. (2010) Adjunctive brivaracetam for refractory partial-onset seizures: A randomized, controlled trial. Neurology 75(6):519–525.
<b>Gram 1985</b>	Gram L, Klosterkov P, Dam M. (1985) $\gamma$ -Vinyl GABA: A double-blind placebo-controlled trial in partial epilepsy. Ann Neurol. 17(3):262–266.
<b>Grunewald 1994</b>	Grunewald RA, Thompson PJ, Corcoran R, Corden Z, Jackson GD, Duncan JS. (1994) Effects of vigabatrin on partial seizures and cognitive function. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 57(9):1057–1063.
<b>Guberman 2002</b>	Guberman A, Neto W, Gassmann-Mayer C, the EPAJ-119 Study Group. (2002) Low-dose topiramate in adults with treatment-resistant partial-onset seizures. Acta Neurologica Scandinavica 106:183–189.
<b>Halász 2009</b>	Halász P, Kälviäinen R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Rosenow F, Doty P, Hebert D, Sullivan T, on behalf of the SP755 Study Group. (2009) Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. Epilepsia 50(3):443–453.
<b>Halczuk 2013</b>	Halczuk I. (2013) Komentarz do artykułu „Nagły niespodziewany zgon w padaczkę: mechanizmy, częstość występowania oraz zapobieganie”. Neurologia praktyczna 1(70):33–36.
<b>Hong 2016</b>	Hong Z, Inoue Y, Liao W, Meng H, Wang X, Wang W, Zhou L, Zhang L, Du X, Tennigkeit F. (2016) Efficacy and safety of adjunctive lacosamide for the treatment of partial-onset seizures in Chinese and Japanese adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Epilepsy Research 127:267–275.
<b>Kälviäinen 1998</b>	Kälviäinen R, Brodie MJ, Duncan J, Chadwick D, Edwards D, Lyby K. (1998) A double-blind, placebo-controlled trial of tiagabine given three-times daily as add-on therapy for refractory partial seizures. Epilepsy Research 30(1):31–40.
<b>Klein 2015</b>	Klein P, Schiemann J, Sperling MR, Whitesides J, Liang W, Stalvey T, Brandt C, Kwan P. (2015) A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of adjunctive brivaracetam in adult patients with uncontrolled partial-onset seizures. Epilepsia 56(12):1890–1898.
<b>Klein 2020</b>	Klein P, Krauss G, Aboumatar S, Kamin M. (2020) Long-term Efficacy and Safety of Adjunctive Cenobamate in Patients With Uncontrolled Focal Seizures: Open-label Extension of a Randomized Clinical Study (1008). Neurology 94(15 Supplement):1008.
<b>Krauss 2020</b>	Krauss GL, Klein P, Brandt C, Lee SK, Milanov I, Milovanovic M, Steinhoff BJ, Kamin M. (2020) Safety and efficacy of adjunctive cenobamate (YKP3089) in patients with uncontrolled focal seizures: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, dose-response trial. The Lancet Neurology 19(1):38–48.
<b>Lattanzi 2020</b>	Lattanzi S, Trinka E, Zaccara G, Striano P, Del Giovane C, Silvestrini M, Brigo F. (2020) Adjunctive Cenobamate for Focal-Onset Seizures in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. CNS Drugs 34(11):1105–1120.
<b>Lattanzi 2022</b>	Lattanzi S, Trinka E, Zaccara G, Striano P, Russo E, Del Giovane C, Silvestrini M, Brigo F. (2022) Third-Generation Antiseizure Medications for Adjunctive Treatment of Focal-Onset Seizures in Adults: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Drugs 82(2):199–218.
<b>Lhatoos 2005</b>	Lhatoos SD, Sander JWAS. (2005) Cause-Specific Mortality in Epilepsy. Epilepsia 46(s11):36–39.
<b>McKee 1993</b>	McKee PJW, Blacklaw J, Friel E, Thompson GG, Gillham RA, Brodie MJ. (1993) Adjuvant Vigabatrin in Refractory Epilepsy: A Ceiling to Effective Dosage in Individual Patients? Epilepsia 34(5):937–943.
<b>Mula 2021</b>	Mula M. (2021) Pharmacological treatment of focal epilepsy in adults: an evidence based approach. Expert Opinion on Pharmacotherapy 22(3):317–323.
<b>Panebianco 2021</b>	Panebianco M, Al-Bachari S, Hutton JL, Marson AG. (2021) Gabapentin add-on treatment for drug-resistant focal epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021(1).
<b>Privitera 2022</b>	Privitera M, Richy FF, Schabert VF. (2022) Indirect treatment comparison of cenobamate to other ASMs for the treatment of uncontrolled focal seizures. Epilepsy & Behavior 126:108429.
<b>Rimmer 1984</b>	Rimmer E, Richens A. (1984) Double-blind study of $\gamma$ -vinyl gaba in patients with refractory epilepsy. The Lancet 323(8370):189–190.



<b>Rosenfeld 2021</b>	Rosenfeld WE, Nisman A, Ferrari L. (2021) Efficacy of adjunctive cenobamate based on number of concomitant antiseizure medications, seizure frequency, and epilepsy duration at baseline: A post-hoc analysis of a randomized clinical study. <i>Epilepsy Research</i> 172:106592.
<b>Rosenfeld 2021</b>	Rosenfeld WE, Abou-Khalil B, Aboumatar S, Bhatia P, Biton V, Krauss GL, Sperling MR, Vossler DG, Klein P, Wechsler R. (2021) Post hoc analysis of a phase 3, multicenter, open-label study of cenobamate for treatment of uncontrolled focal seizures: Effects of dose adjustments of concomitant antiseizure medications. <i>Epilepsia</i> 62(12):3016–3028.
<b>Ryvlin 2014</b>	Ryvlin P, Werhahn KJ, Blaszczyk B, Johnson ME, Lu S. (2014) Adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled focal epilepsy: Results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. <i>Epilepsia</i> 55(1):47–56.
<b>Sachdeo 1997</b>	Sachdeo RC. (1997) Tiagabine Therapy for Complex Partial Seizures: A Dose-Frequency Study. <i>Arch Neurol</i> 54(5):595.
<b>Sander 2021</b>	Sander JW, Rosenfeld WE, Halford JJ, Steinhoff BJ, Biton V, Toledo M. (2021) Long-term individual retention with cenobamate in adults with focal seizures: Pooled data from the clinical development program. <i>Epilepsia</i> epi.17134.
<b>Sharief 1996</b>	Sharief M, Viteri C, Ben-Menachem, Weber M, Reife R, Pledger G, Karim R. (1996) Double-blind, placebo-controlled study of topiramate in patients with refractory partial epilepsy. <i>Epilepsy Research</i> 25:217–224.
<b>Shea 2017</b>	Shea B J, Reeves B C, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both <i>BMJ</i> 2017; 358 :j4008 doi:10.1136/bmj.j4008
<b>Sivenius 1991</b>	Sivenius J, Kalviainen R, Ylilin A, Riekkien P. (1991) Double-Blind Study of Gabapentin in the Treatment of Partial Seizures. <i>Epilepsia</i> 32(4):539–542.
<b>Specchio 2021</b>	Specchio N, Pietrafusa N, Vigevano F. (2021) Is Cenobamate the Breakthrough We Have Been Wishing for? <i>IJMS</i> 22(17):9339.
<b>Sperling 2020</b>	Sperling MR, Klein P, Aboumatar S, Gelfand M, Halford JJ, Krauss GL, Rosenfeld WE, Vossler DG, Wechsler R, Borchert L, Kamin M. (2020) Cenobamate (YKP3089) as adjunctive treatment for uncontrolled focal seizures in a large, phase 3, multicenter, open-label safety study. <i>Epilepsia</i> 61(6):1099–1108.
<b>Sperling 2021</b>	Sperling MR, Abou-Khalil B, Aboumatar S, Bhatia P, Biton V, Klein P, Krauss GL, Vossler DG, Wechsler R, Ferrari L, Grall M, Rosenfeld WE. (2021) Efficacy of cenobamate for uncontrolled focal seizures: Post hoc analysis of a Phase 3, multicenter, open-label study. <i>Epilepsia</i> 62(12):3005–3015.
<b>Tartara 1986</b>	Tartara A, Manni R, Galimberti CA, Hardenberg J, Orwin J, Perucca E. (1986) Vigabatrin in the Treatment of Epilepsy: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. <i>Epilepsia</i> 27(6):717–723.
<b>UK Gabapentin 1990</b>	UK Gabapentin Study Group. (1990) Gabapentin in partial epilepsy. <i>The Lancet</i> 335:1114–17.
<b>UK Gabapentin 1993</b>	The US Gabapentin Study Group No. 5. (1993) Gabapentin as add-on therapy in refractory partial epilepsy: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. <i>Neurology</i> 43:2292–2298.
<b>Uthman 1998</b>	Uthman BM, Rowan AJ, Ahmann PA, Leppik IE, Schachter SC, Sommerville KW, Shu V. (1998) Tiagabine for Complex Partial Seizures: A Randomized, Add-on, Dose-Response Trial. <i>Arch Neurol</i> 55(1):56.
<b>Van Paesschen 2013</b>	Van Paesschen W, Hirsch E, Johnson M, Falter U, Rosenstiel P von. (2013) Efficacy and tolerability of adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled partial-onset seizures: A phase IIb, randomized, controlled trial: Brivaracetam in Partial-Onset Seizures. <i>Epilepsia</i> 54(1):89–97.
<b>Yamauchi 2006</b>	Yamauchi T, Kaneko S, Yagi K, Sase S. (2006) Treatment of partial seizures with gabapentin: Double-blind, placebo-controlled, parallel-group study*. <i>Psychiatry Clin Neurosci</i> 60(4):507–515.
<b>Yen</b>	Yen D-J, Yu H-Y, Guo Y-C, Chen C, Yiu C-H, Su M-S. (2000) A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Topiramate in Adult Patients with Refractory Partial Epilepsy. <i>Epilepsia</i> 41(9):1162–1166.
<b>Zhang 2011</b>	Zhang L, Huang J, Zhuang J-H, Huang L-Q, Zhao Z-X. (2011) Topiramate as an Adjunctive Treatment for Refractory Partial Epilepsy in the Elderly. <i>J Int Med Res</i> 39(2):408–415.
<b>Zhang 2021</b>	Zhang L, Wang J, Wang C. (2021) Efficacy and safety of cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures: A meta-analysis. <i>Acta Neurol Scand</i> 144(1):58–66.

#### Rekomendacje kliniczne i finansowe

<b>AAN/AES 2018</b>	Kanner, A. M., Ashman, E., Gloss, D., Harden, C., Bourgeois, B., Bautista, J. F., Abou-Khalil, B., Burakgazi-Dalkilic, E., Llanas Park, E., Stern, J., Hirtz, D., Nespeca, M., Gidal, B., Faught, E., & French, J. (2018). Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. <i>Neurology</i> , 91(2), 82–90.
<b>HAS 2021</b>	Kanner, A. M., Ashman, E., Gloss, D., Harden, C., Bourgeois, B., Bautista, J. F., Abou-Khalil, B., Burakgazi-Dalkilic, E., Llanas Park, E., Stern, J., Hirtz, D., Nespeca, M., Gidal, B., Faught, E., & French, J. (2018). Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new-onset epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. <i>Neurology</i> , 91(2), 74–81.
<b>ILAE 2013</b>	Rekomendacja finansowa HAS (Francja). ONTOZRY (cénobamate), <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/p_3287323/fr/ontozry-cenobamate">https://www.has-sante.fr/jcms/p_3287323/fr/ontozry-cenobamate</a> [dostęp: 20.07.2022]
<b>IQWiG 2021</b>	Glaser, T., Ben-Menachem, E., Bourgeois, B., Cnaan, A., Guerreiro, C., Kälviäinen, R., Mattson, R., French, J. A., Perucca, E., Tomson, T., & ILAE Subcommission on AED Guidelines (2013). Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. <i>Epilepsia</i> , 54(3), 551–563.
<b>NICE 2021</b>	IQWiG. A21-78 - Cenobamat - Kurzfassung - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0., <a href="https://www.iqwig.de/download/a21-78_cenobamat_kurzfassung_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf">https://www.iqwig.de/download/a21-78_cenobamat_kurzfassung_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf</a> [dostęp: 20.07.2022]
<b>NICE 2021</b>	NICE. (2021) Epilepsies: diagnosis and management Clinical guideline [CG137]. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/cg137">https://www.nice.org.uk/guidance/cg137</a> [dostęp: 17.06.2022].
<b>NICE 2021</b>	NICE. (2021) Cenobamate for focal onset seizures in epilepsy. Technology appraisal guidance [TA753], <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta753">https://www.nice.org.uk/guidance/ta753</a> [dostęp: 20.07.2022]
<b>PTE 2019</b>	Jędrzejczak J, Majkowska-Zwolińska B, Ryglewicz D, Nagańska E, Mazurkiewicz-Beldzińska M. (2019) Zalecenia Polskiego Towarzystwa Epileptologii dotyczące leczenia napadów padaczkowych u dorosłych. Aktualizacja. <i>Journal of Epileptology</i> 27(Supplement 1):5–12.
<b>PTN 2020</b>	Rejda K, Rola R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Halczuk I, Błaszczak B, Rysz A, Sienkiewicz-Jarosz H, Ryglewicz D. (2020) Diagnostyka i leczenie padaczki - rekomendacje Sekcji Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. <i>Polski Przegląd Neurologiczny</i> 16(3):129–144.
<b>SIGN 2018</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). (2015) Diagnosis and management of epilepsy in adults. (SIGN publication no. 143). <a href="https://www.sign.ac.uk/media/1079/sign143_2018.pdf">https://www.sign.ac.uk/media/1079/sign143_2018.pdf</a> [dostęp: 17.06.2022].
<b>SMC 2022</b>	Cenobamate (Ontozry). Scottish Medicines Consortium, <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cenobamate-ontozry-full-smc2408/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cenobamate-ontozry-full-smc2408/</a> [dostęp: 20.07.2022]
<b>Pozostałe publikacje</b>	
<b>Beghi 2015</b>	Beghi E, Giussani G, Sander JW. (2015) The natural history and prognosis of epilepsy. <i>Epileptic Disorders</i> 17(3):243–253.
<b>Brinkmann 2021</b>	Brinkmann, B. H., Karoly, P. J., Nurse, E. S., Dumanis, S. B., Nasser, M., Viana, P. F., Schulze-Bonhage, A., Freestone, D. R., Worrell, G., Richardson, M. P., & Cook, M. J. (2021). Seizure Diaries and Forecasting With Wearables: Epilepsy Monitoring Outside the Clinic. <i>Frontiers in Neurology</i> , 12, 690404.
<b>Chen 2018</b>	Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. (2018) Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. <i>JAMA Neurol</i> 75(3):279–286.
<b>eZDROWIE 2022</b>	Zdrowe dane. Świadczenia z rozpoznaniem padaczki, Warszawa. <a href="https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/zestawienia/swiadczenia-z-rozpoznaniem-padaczki">https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/zestawienia/swiadczenia-z-rozpoznaniem-padaczki</a> [dostęp: 14.06.2022].
<b>Fiest 2017</b>	Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon C-S, Dykeman J, Pringsheim T, Lorenzetti DL, Jetté N. (2017) Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. <i>Neurology</i> 88(3):296–303.
<b>Fisher 2014</b>	Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, i in. (2014) ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. <i>Epilepsia</i> 55(4):475–482.
<b>Granbichler 2015</b>	Granbichler CA, Nashef L, Selway R, Polkey CE. (2015) Mortality and SUDEP in epilepsy patients treated with vagus nerve stimulation. <i>Epilepsia</i> 56(2):291–296.

<b>Halczuk 2013</b>	Halczuk I., komentarz do artykułu "Nagły niespodziewany zgon w padaczce: mechanizmy, częstość występowania oraz zapobieganie". <i>Neurologia Praktyczna</i> 2013; 1(70): 33-36.
<b>Hamilton 2018</b>	Hamilton P, Soryal I, Dhahri P, Wimalachandra W, Leat A, Hughes D, Toghill N, Hodson J, Sawlani V, Hayton T, Samarasekera S, Bagary M, McCorry D, Chelvarajah R. (2018) Clinical outcomes of VNS therapy with AspireSR® (including cardiac-based seizure detection) at a large complex epilepsy and surgery centre. <i>Seizure</i> 58:120–126.
<b>ILAE 2017</b>	Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang Y, i in. (2017) ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. <i>Epilepsia</i> 58(4):512–521.
<b>Lhato 2005</b>	Lhato SD, Sander JWAS. (2005) Cause-Specific Mortality in Epilepsy. <i>Epilepsia</i> 46(s11):36–39.
<b>NFZ 2020</b>	NFZ o zdrowiu Padaczka. Warszawa <a href="https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-padaczka?modSingleId=37688">https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-padaczka?modSingleId=37688</a> [dostęp: 13.06.2022]
<b>Picot 2016</b>	Picot M-C, Jaussent A, Neveu D, Kahane P, Crespel A, Gelisse P, Hirsch E, Derambure P, Dupont S, Landré E, Chassoux F, Valton L, Vignal J-P, Marchal C, Lamy C, i in. (2016) Cost-effectiveness analysis of epilepsy surgery in a controlled cohort of adult patients with intractable partial epilepsy: A 5-year follow-up study. <i>Epilepsia</i> 57(10):1669–1679.
<b>Sánchez 2016</b>	Sánchez, S.; Rincon, F. Status Epilepticus: Epidemiology and Public Health Needs. <i>J. Clin. Med.</i> 2016, 5, 71.
<b>Sperling 2016</b>	Sperling MR, Barshow S, Nei M, Asadi-Pooya AA. (2016) A reappraisal of mortality after epilepsy surgery. <i>Neurology</i> 86(21):1938–1944.
<b>Szczeklik 2021</b>	Gajewski P. <i>Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych.</i> 2021.



**Załącznik 1. Wykaz leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym</b>							
<b>Carbamazepinum</b>							
Amizepin, tabl., 200 mg	50 szt.	05909990043910	10,79	11,33	14,31	ryczałt	7,17
Finlepsin, tabl., 200 mg	50 szt.	05909991014117	9,99	10,49	13,47	ryczałt	6,33
Finlepsin 200 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	50 szt.	05909991030315	9,99	10,49	13,47	ryczałt	6,33
Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	30 szt.	05909991014216	11,75	12,34	15,82	ryczałt	6,61
Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	50 szt.	05909991014223	19,53	20,51	25,32	ryczałt	7,83
Neurotop retard 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 szt.	05909990244515	11,82	12,41	16,39	ryczałt	4,07
Neurotop retard 600, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 600 mg	50 szt.	05909990244614	23,63	24,81	31,03	ryczałt	3,20
Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml	100 ml	05909990341917	6,48	6,80	9,21	ryczałt	4,19
Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml	250 ml	05909990341924	15,12	15,88	20,56	ryczałt	3,20
Tegretol CR 200, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200 mg	50 szt.	05909990120215	9,72	10,21	13,19	ryczałt	6,05
Tegretol CR 400, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 400 mg	30 szt.	05909990120116	11,73	12,32	15,80	ryczałt	6,59
<b>Phenytoinum</b>							
Phenytoinum WZF, tabl., 100 mg	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	05909990093519	10,80	11,34	15,11	ryczałt	3,20
<b>Acidum valproicum</b>							
Convulex, kaps. miękkie, 500 mg	100 szt.	05909990023813	34,78	36,52	44,49	ryczałt	3,56
Convulex 150, kaps. miękkie, 150 mg	100 szt.	05909990244317	10,43	10,95	14,64	ryczałt	4,49
Convulex 300, kaps. miękkie, 300 mg	100 szt.	05909990244416	20,94	21,99	27,78	ryczałt	4,29
<b>Natrii valproas</b>							
Absenor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	100 szt.	05909990042371	32,40	34,02	41,81	ryczałt	3,20
Absenor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	100 szt.	05909990042364	56,16	58,97	69,35	ryczałt	3,56
Convival Chrono, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	50 szt.	05909990930166	25,49	26,76	33,67	ryczałt	3,20

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Convulex, syrop, 50 mg/ml	1 but.po 100 ml	05909990023912	8,38	8,80	10,26	ryczałt	9,01
Depakine, syrop, 288.2 mg/5 ml	150 ml	05909990307418	12,84	13,48	15,87	ryczałt	11,38
ValproLEK 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	30 szt.	05909990619658	9,40	9,87	13,49	ryczałt	3,20
ValproLEK 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909990619672	15,93	16,73	21,76	ryczałt	3,20
<b>Acidum valproicum + Natrii valproas</b>							
Depakine Chrono 300, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 87+200 mg	30 szt. (blis.)	05909990694327	12,26	12,87	16,49	ryczałt	6,09
Depakine Chrono 500, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 145+333 mg	30 szt.	05909991210328	15,61	16,39	21,42	ryczałt	3,20
Depakine Chrono 500, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 145+333 mg	30 szt.	05909991229610	15,88	16,67	21,71	ryczałt	3,20
Depakine Chrono 500, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 145+333 mg	30 szt. (blis.)	05909990694426	16,79	17,63	22,66	ryczałt	3,20
Depakine Chronosphere 100, granulaty o przedłużonym uwalnianiu, 29,03+66,66 mg	30 sasz.po 303 mg	05909990425693	5,02	5,27	6,68	ryczałt	5,35
Depakine Chronosphere 1000, granulaty o przedłużonym uwalnianiu, 290,27+666,60 mg	30 sasz.po 3030 mg	05909990425754	42,23	44,34	52,13	ryczałt	10,01
Depakine Chronosphere 250, granulaty o przedłużonym uwalnianiu, 72,61+166,76 mg	30 sasz.po 758 mg	05909990425709	12,56	13,19	16,33	ryczałt	8,20
Depakine Chronosphere 500, granulaty o przedłużonym uwalnianiu, 145,14+333,30 mg	30 sasz.po 1515 mg	05909990425730	21,11	22,17	27,20	ryczałt	7,74
Depakine Chronosphere 750, granulaty o przedłużonym uwalnianiu, 217,75+500,06 mg	30 sasz.po 2273 mg	05909990425747	31,59	33,17	39,64	ryczałt	8,85
<b>Phenobarbitalum</b>							
Luminalum, tabl., 100 mg	10 szt.	05909990260614	4,27	4,48	6,27	ryczałt	3,20
Luminalum Unia, tabl., 100 mg	10 szt.	05909990812615	4,32	4,54	6,33	ryczałt	3,26
<b>Oxcarbazepinum</b>							
Karbagen, tabl. powl., 150 mg	50 szt.	05909990048809	17,82	18,71	23,95	ryczałt	3,20
Karbagen, tabl. powl., 300 mg	50 szt.	05909990048823	35,64	37,42	45,53	ryczałt	3,20
Karbagen, tabl. powl., 600 mg	50 szt.	05909990048854	71,28	74,84	86,82	ryczałt	3,20
Oxcarbazepin NeuroPharma, tabl. powl., 150 mg	50 tabl.	05909991303518	17,71	18,60	23,84	ryczałt	3,20
Oxcarbazepin NeuroPharma, tabl. powl., 300 mg	50 tabl.	05909991300661	35,42	37,19	45,31	ryczałt	3,20
Oxcarbazepin NeuroPharma, tabl. powl., 600 mg	50 tabl.	05909991300739	70,85	74,39	86,37	ryczałt	3,20

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Oxepilax, tabl., 300 mg	50 szt.	05909991057480	38,63	40,56	48,67	ryczałt	3,97
Oxepilax, tabl., 600 mg	50 szt.	05909991057497	81,00	85,05	97,03	ryczałt	4,43
Trileptal, tabl. powl., 300 mg	50 szt.	05909990825615	38,63	40,56	48,67	ryczałt	3,97
Trileptal, zawiesina doustna, 60 mg/ml	250 ml	05909990747115	67,80	71,19	82,81	ryczałt	3,20
Trileptal, tabl. powl., 600 mg	50 szt.	05909990825714	76,90	80,75	92,73	ryczałt	3,20
<b>Levetiracetamum</b>							
Cezarius, roztwór doustny, 100 mg/ml	300 ml	05909990928149	59,40	62,37	73,03	ryczałt	4,00
Cezarius, tabl. powl., 1000 mg	50 szt.	05909990928248	60,48	63,50	72,16	ryczałt	25,49
Cezarius, tabl. powl., 250 mg	50 szt.	05909990928200	15,12	15,88	19,46	ryczałt	10,10
Cezarius, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	05909990928224	30,24	31,75	37,37	ryczałt	15,45
Cezarius, tabl. powl., 750 mg	50 szt.	05909990928231	45,36	47,63	54,81	ryczałt	20,34
Keppra, roztwór doustny, 100 mg/ml	1 bute ka 300 ml + 1 strzykawka 10 ml	05909990006755	91,76	96,35	107,01	ryczałt	37,98
Levebon, tabl. powl., 1000 mg	50 szt.	05909990989805	46,36	48,68	57,34	ryczałt	10,67
Levebon, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	05909990989379	23,18	24,34	29,96	ryczałt	8,04
Levetiracetam Accord, roztwór doustny, 100 mg/ml	1 but.po 150 ml + strz.po 1 ml	05909991374518	29,16	30,62	37,74	ryczałt	4,82
Levetiracetam Accord, roztwór doustny, 100 mg/ml	1 but.po 300 ml + strz.po 10 ml	05909991374501	58,32	61,24	71,90	ryczałt	3,20
Levetiracetam Accord, tabl. powl., 1000 mg	100 szt.	05909990921751	79,19	83,15	95,81	ryczałt	7,11
Levetiracetam Accord, tabl. powl., 1000 mg	50 szt.	05909990921737	39,59	41,57	50,23	ryczałt	3,56
Levetiracetam Accord, tabletki powlekane, 250 mg	100 szt.	05909990921522	19,77	20,76	26,38	ryczałt	4,46
Levetiracetam Accord, tabl. powl., 250 mg	50 szt.	05909990921492	9,89	10,38	13,96	ryczałt	4,60
Levetiracetam Accord, tabl. powl., 500 mg	100 szt.	05909990921591	39,59	41,57	50,23	ryczałt	3,56
Levetiracetam Accord, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	05909990921577	19,80	20,79	26,41	ryczałt	4,49
Levetiracetam Accord, tabletki powlekane, 750 mg	100 szt.	05909990921676	59,36	62,33	73,06	ryczałt	5,33
Levetiracetam Accord, tabl. powl., 750 mg	50 szt.	05909990921652	29,68	31,16	38,34	ryczałt	3,87
Levetiracetam Aurovitas, roztwór doustny, 100 mg/ml	1 but.po 300 ml + strz.po 10 ml	05909991361372	58,16	61,07	71,73	ryczałt	3,20
Levetiracetam Aurovitas, tabl. powl., 1000 mg	50 szt.	05909990971305	39,25	41,21	49,87	ryczałt	3,56



Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Levetiracetam Aurovitas, tabl. powl., 250 mg	50 szt.	05909990970957	9,81	10,30	13,88	ryczałt	4,52
Levetiracetam Aurovitas, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	05909990971060	19,62	20,60	26,22	ryczałt	4,30
Levetiracetam Aurovitas, tabl. powl., 750 mg	50 szt.	05909990971183	29,43	30,90	38,08	ryczałt	3,61
Levetiracetam NeuroPharma, roztwór doustny, 100 mg/ml	300 ml (but.)	05909990958672	56,16	58,97	69,63	ryczałt	3,20
Levetiracetam NeuroPharma, tabl. powl., 1000 mg	100 szt.	05909990959167	97,20	102,06	114,72	ryczałt	21,37
Levetiracetam NeuroPharma, tabl. powl., 1000 mg	50 szt.	05909990959129	48,60	51,03	59,69	ryczałt	13,02
Levetiracetam NeuroPharma, tabl. powl., 500 mg	100 szt.	05909990959037	48,60	51,03	59,69	ryczałt	13,02
Levetiracetam NeuroPharma, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	05909990958986	24,30	25,52	31,14	ryczałt	9,22
Levetiracetam NeuroPharma, tabl. powl., 750 mg	100 szt.	05909990958894	72,90	76,55	87,28	ryczałt	17,26
Levetiracetam NeuroPharma, tabl. powl., 750 mg	50 szt.	05909990958856	36,45	38,27	45,46	ryczałt	10,99
Normeg, tabl. powl., 1000 mg	50 szt.	05909990998302	45,14	47,40	56,06	ryczałt	9,39
Normeg, tabl. powl., 250 mg	50 szt.	05909990998135	11,29	11,85	15,43	ryczałt	6,07
Normeg, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	05909990998180	22,57	23,70	29,32	ryczałt	7,40
Normeg, tabl. powl., 750 mg	50 szt.	05909990998258	33,86	35,55	42,73	ryczałt	8,26
Polkepral, tabl. powl., 1000 mg	100 szt.	05909991032043	116,47	122,29	134,95	ryczałt	41,60
Polkepral, tabl. powl., 1000 mg	50 szt.	05909991031992	58,23	61,14	69,80	ryczałt	23,13
Polkepral, tabl. powl., 250 mg	50 szt.	05909991031497	14,56	15,29	18,87	ryczałt	9,51
Polkepral, tabl. powl., 500 mg	100 szt.	05909991031640	58,23	61,14	69,80	ryczałt	23,13
Polkepral, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	05909991031602	29,12	30,58	36,19	ryczałt	14,27
Polkepral, tabl. powl., 750 mg	50 szt.	05909991031886	43,14	45,30	52,48	ryczałt	18,01
Trund, roztwór doustny, 100 mg/ml	1 but.po 300 ml ze strz.po 10 ml i łącznikiem	05909990925841	58,64	61,57	72,23	ryczałt	3,20
Trund, tabl. powl., 1000 mg	100 szt.	05909990925957	108,00	113,40	126,06	ryczałt	32,71
Trund, tabl. powl., 1000 mg	50 szt.	05909990925940	54,00	56,70	65,36	ryczałt	18,69
Trund, tabl. powl., 250 mg	50 szt.	05909990925858	13,50	14,18	17,76	ryczałt	8,40
Trund, tabl. powl., 500 mg	100 szt.	05909990925889	54,00	56,70	65,36	ryczałt	18,69
Trund, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	05909990925872	27,00	28,35	33,97	ryczałt	12,05
Trund, tabl. powl., 750 mg	50 szt.	05909990925926	40,50	42,53	49,71	ryczałt	15,24
Vetira, roztwór doustny, 100 mg/ml	1 but.po 300 ml + strz.po 10 ml	05909990935901	59,40	62,37	73,03	ryczałt	4,00

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Vetira, roztwór doustny, 100 mg/ml	150 ml	05909990935895	29,81	31,30	38,42	ryczałt	5,50
Vetira, tabl. powł., 1000 mg	50 szt.	05909990936250	60,48	63,50	72,16	ryczałt	25,49
Vetira, tabl. powł., 250 mg	50 szt.	05909990935956	15,12	15,88	19,46	ryczałt	10,10
Vetira, tabl. powł., 500 mg	50 szt.	05909990936052	30,24	31,75	37,37	ryczałt	15,45
Vetira, tabl. powł., 750 mg	50 szt.	05909990936151	45,36	47,63	54,81	ryczałt	20,34
<b>Lamotriginum</b>							
Epitrigine 100 mg tabletki, tabl., 100 mg	30 szt.	05909990334766	18,36	19,28	24,81	ryczałt	3,20
Epitrigine 50 mg tabletki, tabl., 50 mg	30 szt.	05909990334759	9,18	9,64	13,16	ryczałt	3,20
Lamilept, tabl., 100 mg	30 szt.	05909990038480	19,25	20,21	25,74	ryczałt	3,20
Lamilept, tabl., 25 mg	30 szt.	05909990038701	4,81	5,05	7,07	ryczałt	3,46
Lamilept, tabl., 50 mg	30 szt.	05909990038565	9,62	10,10	13,62	ryczałt	3,20
Lamitrin, tabl., 100 mg	30 szt.	05909990346318	24,02	25,22	30,75	ryczałt	6,71
Lamitrin, tabl., 100 mg	60 szt.	05909990346325	48,06	50,46	59,00	ryczałt	7,72
Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia, 100 mg	30 szt.	05909990787319	50,92	53,47	63,32	ryczałt	3,20
Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia, 25 mg	30 szt.	05909990787210	12,97	13,62	17,79	ryczałt	5,16
Lamotrix, tabl., 100 mg	30 szt.	05909991006617	21,06	22,11	27,64	ryczałt	3,60
Lamotrix, tabl., 100 mg	90 szt.	05909990961092	61,02	64,07	74,63	ryczałt	3,20
Lamotrix, tabl., 25 mg	30 szt.	05909991006419	5,27	5,53	6,81	ryczałt	3,94
Lamotrix, tabl., 50 mg	30 szt.	05909991006518	10,53	11,06	13,62	ryczałt	4,16
Symla, tabl., 100 mg	30 szt.	05909990972616	19,13	20,09	25,62	ryczałt	3,20
Symla, tabl., 25 mg	30 szt.	05909991138349	4,77	5,01	6,81	ryczałt	3,42
Symla, tabl., 25 mg	30 szt.	05909990972418	4,77	5,01	6,81	ryczałt	3,42
Symla, tabl., 50 mg	30 szt.	05909990972517	9,56	10,04	13,56	ryczałt	3,20
<b>Tiagabinum</b>							
Gabitril, tabl. powł., 10 mg	50 szt.	05909990058839	162,00	170,10	186,85	ryczałt	3,20
Gabitril, tabl. powł., 15 mg	50 szt.	05909990058846	246,24	258,55	277,43	ryczałt	3,20
Gabitril, tabl. powł., 5 mg	50 szt.	05909990058822	77,76	81,65	94,40	ryczałt	4,18
<b>Vigabatrinum</b>							
Sabril, tabl. powł., 500 mg	100 szt.	05909990312818	204,74	214,98	232,85	ryczałt	3,20
Sabril, granulata do sporządzania roztworu doustnego, 500 mg	50 sasz.	05909990832712	119,75	125,74	140,53	ryczałt	3,20

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>Gabapentinum</b>							
Gabapentin Aurovitas, kaps. twarde, 100 mg	100 szt.	05909991331108	11,88	12,47	16,69	ryczałt	3,42
Gabapentin Aurovitas, kaps. twarde, 300 mg	100 szt.	05909991331153	35,64	37,42	46,00	ryczałt	3,20
Gabapentin Aurovitas, kaps. twarde, 400 mg	100 szt.	05909991331207	47,52	49,90	59,84	ryczałt	3,20
Gabapentin Teva, kaps. twarde, 100 mg	100 szt.	05909990339495	15,66	16,44	20,66	ryczałt	7,39
Gabapentin Teva, kaps. twarde, 300 mg	100 szt.	05909991425340	35,10	36,86	45,44	ryczałt	3,20
Gabapentin Teva, kaps. twarde, 300 mg	100 szt.	05909990339709	38,88	40,82	49,40	ryczałt	3,20
Gabapentin Teva, kaps. twarde, 400 mg	100 szt.	05909990339600	53,24	55,90	65,84	ryczałt	3,20
Gabapentin Teva, tabl. powł., 600 mg	100 szt.	05909990338542	82,08	86,18	98,76	ryczałt	3,56
Gabapentin Teva, tabl. powł., 800 mg	100 szt.	05909990338658	112,32	117,94	131,88	ryczałt	4,89
Neurontin 100, kaps. twarde, 100 mg	100 szt.	05909990769216	17,01	17,86	22,08	ryczałt	8,81
Neurontin 300, kaps. twarde, 300 mg	100 szt.	05909990769315	50,65	53,18	61,76	ryczałt	15,56
Neurontin 400, kaps. twarde, 400 mg	100 szt.	05909990769414	66,74	70,08	80,02	ryczałt	17,35
Neurontin 600, tabl. powł., 600 mg	100 szt.	05909991017422	97,96	102,86	115,44	ryczałt	20,20
Neurontin 800, tabl. powł., 800 mg	100 szt.	05909991017521	113,72	119,41	133,34	ryczałt	6,35
<b>Topiramatum</b>							
Epitoram, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	05909990649594	27,95	29,35	36,15	ryczałt	5,60
Epitoram, tabl. powł., 200 mg	28 szt.	05909990649617	55,90	58,70	68,93	ryczałt	4,63
Epitoram, tabl. powł., 25 mg	28 szt.	05909990649556	6,98	7,33	9,98	ryczałt	4,74
Epitoram, tabl. powł., 50 mg	28 szt.	05909990649570	13,98	14,68	19,04	ryczałt	5,36
Etopro, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	05909990061495	29,75	31,24	38,04	ryczałt	7,49
Etopro, tabl. powł., 200 mg	28 szt.	05909990061464	58,75	61,69	71,92	ryczałt	7,62
Etopro, tabl. powł., 25 mg	28 szt.	05909990061488	7,34	7,71	10,36	ryczałt	5,12
Etopro, tabl. powł., 50 mg	28 szt.	05909990061471	14,69	15,42	19,78	ryczałt	6,10
Oritop, tabl. powł., 100 mg	60 szt.	05909990715169	56,16	58,97	69,61	ryczałt	3,20
Oritop, tabl. powł., 25 mg	60 szt.	05909990715084	16,20	17,01	21,58	ryczałt	6,70
Oritop, tabl. powł., 50 mg	60 szt.	05909990715145	30,24	31,75	38,85	ryczałt	5,89
Topamax, tabl. powł., 100 mg	1 but.po 28 szt.	05909990759019	28,94	30,39	37,19	ryczałt	6,64
Topamax, tabl. powł., 200 mg	1 but.po 28 szt.	05909990759118	54,54	57,27	67,50	ryczałt	3,20
Topamax, tabl. powł., 25 mg	1 but.po 28 szt.	05909990758814	11,19	11,75	14,40	ryczałt	9,16

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Topamax, tabl. powl., 50 mg	1 but.po 28 szt.	05909990758913	14,47	15,19	19,54	ryczałt	5,86
Toramát, tabl. powl., 100 mg	30 szt. (blister)	05909990671496	28,73	30,17	37,28	ryczałt	4,32
Toramát, tabl. powl., 200 mg	30 szt.	05909990671502	57,46	60,33	70,97	ryczałt	3,20
Toramát, tabl. powl., 25 mg	30 szt. (blister)	05909990671472	7,18	7,54	10,34	ryczałt	4,50
Toramát, tabl. powl., 50 mg	30 szt.	05909990671489	14,36	15,08	19,65	ryczałt	4,77
<b>Brivaracetamum</b>							
Briviact, roztwór doustny, 10 mg/ml	300 ml	05909991272234	343,00	360,15	381,65	ryczałt	3,20
Briviact, tabl. powl., 50 mg	56 szt.	05909991272333	320,13	336,14	357,04	ryczałt	3,20
<b>Lacosamidum</b>							
Lacosamide Accord, tabletki powlekane, 100 mg	56 tabl. w blisterze	05055565743331	70,16	73,67	85,30	ryczałt	3,20
Lacosamide Accord, tabletki powlekane, 150 mg	56 tabl. w blisterze	05055565743348	105,24	110,50	124,34	ryczałt	3,20
Lacosamide Accord, tabletki powlekane, 200 mg	56 tabl. w blisterze	05055565743355	140,30	147,32	162,95	ryczałt	3,98
Lacosamide Accord, tabletki powlekane, 50 mg	14 tabl. w blisterze	05055565743324	8,77	9,21	12,08	ryczałt	3,50
Lacosamide Glenmark, tabl. powl., 100 mg	56 szt.	05902020241591	68,55	71,98	83,61	ryczałt	3,20
Lacosamide Glenmark, tabl. powl., 150 mg	56 szt.	05902020241607	102,82	107,96	121,81	ryczałt	3,20
Lacosamide Glenmark, tabl. powl., 200 mg	56 szt.	05902020241614	137,08	143,93	159,56	ryczałt	3,98
Lacosamide Glenmark, tabl. powl., 50 mg	14 szt.	05902020241584	8,56	8,99	12,08	ryczałt	3,28
Lacosamide Teva, tabl. powl., 100 mg	56 szt.	05909991358358	67,91	71,31	82,94	ryczałt	3,20
Lacosamide Teva, tabl. powl., 150 mg	56 szt.	05909991358365	101,87	106,96	120,81	ryczałt	3,20
Lacosamide Teva, tabl. powl., 200 mg	56 szt.	05909991358372	135,82	142,61	158,24	ryczałt	3,98
Lacosamide Teva, tabl. powl., 50 mg	14 szt.	05909991358341	8,49	8,91	12,08	ryczałt	3,20
Seizpat, tabl. powl., 100 mg	56 szt.	05909991376017	64,80	68,04	79,67	ryczałt	3,20
Seizpat, tabl. powl., 150 mg	56 szt.	05909991376055	97,20	102,06	115,91	ryczałt	3,20
Seizpat, tabl. powl., 200 mg	56 szt.	05909991376093	129,60	136,08	151,71	ryczałt	3,98
Seizpat, tabl. powl., 50 mg	14 szt.	05909991375966	8,10	8,51	11,68	ryczałt	3,20
Trelema, tabl. powl., 100 mg	56 tabl.	05909991384234	64,37	67,59	79,22	ryczałt	3,20
Trelema, tabl. powl., 150 mg	56 tabl.	05909991384241	96,55	101,38	115,23	ryczałt	3,20
Trelema, tabl. powl., 200 mg	56 tabl.	05909991384258	128,74	135,18	150,81	ryczałt	3,98
Trelema, tabl. powl., 50 mg	14 tabl.	05909991384197	8,05	8,45	11,62	ryczałt	3,20

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Vimpat, syrop, 10 mg/ml	200 ml (but.)	05909990935505	108,00	113,40	127,57	ryczałt	3,20
Zil bra, tabl. powł., 100 mg	56 szt.	05909991368371	67,89	71,28	82,91	ryczałt	3,20
Zil bra, tabl. powł., 150 mg	56 szt.	05909991368401	101,84	106,93	120,78	ryczałt	3,20
Zil bra, tabl. powł., 200 mg	56 szt.	05909991368432	135,79	142,58	158,21	ryczałt	3,98
Zil bra, tabl. powł., 50 mg	14 szt.	05909991368333	8,48	8,90	12,07	ryczałt	3,20
<b>Clonazepamum</b>							
Clonazepamum TZF, tabl., 0,5 mg	30 szt.	05909990135615	6,48	6,80	4,46	ryczałt	6,90
Clonazepamum TZF, tabl., 2 mg	30 szt.	05909990135516	12,96	13,61	17,83	ryczałt	3,20
<b>Ethosuximidum</b>							
Petimid, kaps., 250 mg	100 szt.	05909990244911	49,14	51,60	61,26	ryczałt	3,20
<b>Diazepamum</b>							
Relsed, m krowlewk a doodbytnicza, roztwór, 2 mg/ml	5 m krowlewk a 2,5 ml	05909990751518	16,09	16,89	12,45	ryczałt	11,07
Relsed, m krowlewk a doodbytnicza, roztwór, 4 mg/ml	5 m krowlewk a 2,5 ml	05909990751617	18,58	19,51	24,90	ryczałt	3,20
<b>Stiripentolum</b>							
Diacomit, proszek do sporządzenia zawiesiny doustnej, 250 mg	60 sasz.	05909990017294	675,00	708,75	731,86	ryczałt	10,31
Diacomit, kaps. twarde, 250 mg	60 szt.	05909990017232	675,00	708,75	731,86	ryczałt	10,31
Diacomit, proszek do sporządzenia zawiesiny doustnej, 500 mg	60 sasz.	05909990017331	1350,00	1417,50	1463,72	ryczałt	3,20
Diacomit, kaps. twarde, 500 mg	60 szt.	05909990017263	1350,00	1417,50	1463,72	ryczałt	3,20