



Rekomendacja nr 78/2022

z dnia 16 sierpnia 2022 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego leku Ontozry
(cenobamat) we wskazaniu: leczenie wspomagające napadów
ogniskowych ulegających albo nieulegających wtórnemu
uogólnieniu u dorosłych pacjentów z padaczką z brakiem kontroli
napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej
jednej próby terapii dodanej**

Prezes Agencji nie rekomenduje 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), GTIN: 05909991459161;
- Ontozry, Cenobamat, tabletki powlekane, 50 mg, 28, tabl., GTIN: 05909991458966;
- Ontozry, Cenobamat, tabletki powlekane, 200 mg, 28, tabl., GTIN: 05909991459093;
- Ontozry, Cenobamat, tabletki powlekane, 100 mg, 28, tabl., GTIN: 05909991458997;
- Ontozry, Cenobamat, tabletki powlekane, 150 mg, 28, tabl., GTIN: 05909991459062

we wskazaniu: leczenie wspomagające napadów ogniskowych ulegających albo nieulegających wtórnemu uogólnieniu u dorosłych pacjentów z padaczką z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej jednej próby terapii dodanej, na proponowanych warunkach.

Uzasadnienie rekomendacji

W ocenie wzięto pod uwagę wyniki analizy klinicznej, której wyniki wskazują, że CNB dodany do aktualnej terapii przeciwpadaczkowej porównany pośrednio do BRV, LCM i TPM w zakresie paramentu względnych (OR) istotnie statystycznie (IS) wpływa na $\geq 50\%$ redukcję częstości ogniskowych napadów padaczkowych (CNB vs BRV [redacted] CNB vs LCM [redacted] CNB vs TPM dla okresu utrzymania dawki (OR=2,01 [95% CI: 1,05;



3,85]), w przypadku VGB, TGB oraz GBP wyniki nie uzyskały istotności statycznej dla tego parametru. Ponadto w żadnym z porównań z komparatorami w zakresie: całkowitego ustąpienia napadów padaczkowych nie uzyskano IS dla OR. 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.

Podkreślenia wymaga, że w wytycznych refundacyjnych NICE 2021 wskazano, że wyniki skuteczności dla $\geq 50\%$ redukcji napadów padaczkowych należy traktować z ostrożnością, gdyż głównym celem leczenia jest zachowanie lub odzyskanie niezależności przez przedłużone i niezawodne okresy bez napadów lub prawie wolne od napadów, a 50% redukcja napadów padaczkowych może nie zmienić poziomu niezależności lub zdolności do wykonywania codziennych czynności. NICE zaznacza, że punkt końcowy całkowite ustąpienie napadów padaczkowych może być zatem istotniejszy dla pacjenta. Zatem uzyskane efekty mogą nie stanowić efektu istotnego klinicznie.

Analiza bezpieczeństwa we wszystkich przeprowadzonych porównaniach pośrednich nie wykazała istotnych różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych (AE) w tym również o charakterze ciężkim, poza częstością raportowania zawrotów głowy dla CNB vs LCM oraz raportowania senności CNB vs TGB

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

Wzięto pod uwagę, że analiza kliniczna jest obciążona kilkoma ograniczeniami, wśród których jako najważniejsze należy wskazać brak porównania bezpośredniego wnioskowanej technologii z komparatorami i w związku z tym konieczności przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólny komparator. Należy podkreślić, że porównanie pośrednie metodą Buchera, z uwagi na charakter samej metody, nie jest równorzędne z porównaniem terapii w badaniu head-to-head. Ponadto na niepewność wnioskowania ma także wpływ fakt, że w uwzględnionych badaniach populacja pacjentów była szersza od populacji docelowej niniejszej analizy, a także dla VGB i TGB dane dotyczące odsetka osób z daną odpowiedzią na leczenie były ograniczone. Warto także zwrócić uwagę, że wyniki analizy heterogeniczności badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim, wskazują na rozbieżności, w szczególności pomiędzy badaniami dla CNB, a badaniami dla VGB i TGB. Ponadto lista przyjętych komparatorów może nie w pełni odzwierciedlać praktykę kliniczną.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej dla perspektywy NFZ stosowanie CNB jest niż komparatorów: t oraz w pozostałych dwóch przypadkach gdzie CNB jest

Niepewność wnioskowania na podstawie analizy ekonomicznej wynika w szczególności z ograniczeń analizy klinicznej, dotyczącej uzyskanych efektów zdrowotnych oraz komparatorów.

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała wzrost wydatków płatnika publicznego w kolejnych latach refundacji w perspektywie NFZ

w wariancie z RSS [REDAKTOWANE] w przypadku braku RSS, wyniki z perspektywy wspólnej były zbliżone.

Niepewność wnioskowania na podstawie analizy wpływu na budżet związana jest w szczególności z ograniczeniami wskazanymi w analizie klinicznej i ekonomicznej. [REDAKTOWANE]

Zidentyfikowano 4 rekomendacje dotyczące stosowania wnioskowanej technologii: trzy pozytywne (HAS, NICE, SMC), oraz jedną negatywną (IQWiG). W rekomendacji negatywnej zwraca się głównie uwagę na brak wystarczających danych do udowodnienia dodatkowych korzyści z zastosowania CNB w terapii pacjentów z padaczką, we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym.

Jednocześnie Prezes Agencji, mając na uwadze stanowisko Rady Przejrzystości rekomendacje refundacyjne oraz potencjalne korzyści (w zakresie $\geq 50\%$ redukcji częstości ogniskowych napadów padaczkowych) z wprowadzenia dodatkowej opcji terapeutycznej uważa za zasadne rozważenie ewentualnego objęcia refundacją produktu leczniczego Ontozry (cenobamat) we wskazaniu: leczenie wspomagające napadów ogniskowych ulegających albo nieulegających wtórnemu uogólnieniu u dorosłych pacjentów z padaczką z brakiem kontroli napadów po zastosowaniu co najmniej dwóch (≥ 2) prób terapii dodanej, stosowanych przez co najmniej 3 miesiące w optymalnych dawkach, jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością [REDAKTOWANE] jeśli zostanie spełniony warunek polegający na znacznym pogłębieniu zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Ontozry, Cenobamat, tabletki, 12,5 mg; 25 mg, 28, tabl., zestaw do rozpoczynania leczenia: 28 tabletek (14 x 25 mg + 14 x 12,5 mg), GTIN: 05909991459161, proponowana cena zbytu netto (CZN): [REDAKTOWANE]
- Ontozry, Cenobamat, tabletki powlekane, 50 mg, 28, tabl., GTIN: 05909991458966, proponowana CZN: [REDAKTOWANE]
- Ontozry, Cenobamat, tabletki powlekane, 200 mg, 28, tabl., GTIN: 05909991459093, proponowana CZN: [REDAKTOWANE]
- Ontozry, Cenobamat, tabletki powlekane, 100 mg, 28, tabl., GTIN: 05909991458997, proponowana CZN: [REDAKTOWANE]
- Ontozry, Cenobamat, tabletki powlekane, 150 mg, 28, tabl., GTIN: 05909991459062, proponowana CZN: [REDAKTOWANE]

we wskazaniu: leczenie wspomagające napadów ogniskowych ulegających albo nieulegających wtórnemu uogólnieniu u dorosłych pacjentów z padaczką z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej jednej próby terapii dodanej.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta – [REDAKTOWANE] w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Padaczka (ICD 10: G40) to przewlekła choroba mózgu, w której w sposób samoistny i nawracający dochodzi do napadów padaczkowych. Napady padaczkowe to występujące w sposób przemijający dolegliwości i/lub objawy, które są efektem nieprawidłowej, nadmiernej lub synchronicznej czynności bioelektrycznej w mózgu. Napady padaczkowe mogą mieć charakter ruchowy, czuciowy, wegetatywny i psychiczny.

W oparciu o rodzaje napadów, padaczki można podzielić na uogólnione, ogniskowe oraz encefalopatię padaczkową (EP). Postępujące encefalopatię mogą prowadzić do stopniowej utraty funkcji ruchowych i poznawczych, współistniejących z pogłębiającymi się zaburzeniami neurologicznymi.

Padaczka lekooporna jest rozpoznawana, gdy dwie kolejne próby interwencji lekowych w monoterapii lub terapii dodanej nie doprowadzą do osiągnięcia utrwalonej i pełnej kontroli napadów.

Ocenia się, że na padaczkę choruje do 1% ludzi (w Polsce ok. 400 tys., na świecie 60-70 mln).

Rokowanie jest zależne od rozpoznania ewentualnego zespołu padaczkowego lub typu napadów padaczkowych. Śmiertelność chorych na padaczkę jest 2-4 razy większa niż w populacji ogólnej. Roczna śmiertelność wśród osób z padaczką waha się od 1 do 8 na 100 tys. osób. Największe ryzyko zgonu jest u chorych z nieopanowanymi napadami.

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca w analizowanym wskazaniu za komparator dla cenobamatu (CNB) uznał brywaracetam (BRV), lakozamid (LCM), wigabatrynę (VGB), tiagabinę (TGB), w ramach uzupełnienia dodano także topiramate (TPM), gabapentynę (GBP). Mając na względzie wytyczne kliniczne, a także biorąc pod uwagę technologie obecnie finansowane w przedmiotowym wskazaniu wybór komparatora uznaje się za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Cenobamat (CNB) to związek drobnocząsteczkowy o podwójnym mechanizmie działania. Jest on pozytywnym modulatorem allosterycznym podtypów receptora jonotropowego kwasu γ -aminomasłowego (GABAA), który nie wiąże się do miejsca wiązania benzodiazepin. CNB powoduje zahamowanie powtarzalnych wyładowań neuronów poprzez nasilenie inaktywacji kanałów sodowych i hamowanie składowej stałej prądu kationów sodowych. Dokładny mechanizm działania tej substancji czynnej jest nieznan.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Ontozry (cenobamat; CNB) 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.

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem produkt leczniczy Ontozry ma być stosowany w leczeniu wspomagającym napadów ogniskowych ulegających albo nieulegających wtórnemu uogólnieniu u pacjentów dorosłych z padaczką, u których nie osiągnięto dostatecznej kontroli choroby z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej jednej próby terapii dodanej.

W związku z powyższym treść proponowanego wskazania w stosunku do rejestracyjnego dla produktu leczniczego Ontozry jest węższe, ponieważ ogranicza możliwość stosowania CNB do pacjentów z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej jednej próby terapii dodanej.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W wyniku przeglądu przeprowadzonego przez wnioskodawcę nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących cenobamat (CNB) z wybranymi komparatorami tj. brywaracetam (BRV), lakoamid (LCM), wigabatryna (VGB), tiagabina (TGB), topiramam (TPM), gabapentyna (GBP). W związku z powyższym przeprowadzono porównanie pośrednie (metoda Buchera) przez wspólny komparator tj. Placebo (PLC).

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla poszczególnych interwencji włączono:

- CNB – 67 publikacji, wśród których uwzględniono:
 - badania RCT:
 - C017 (publikacja główna Krauss 2020) – międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie II fazy. Jego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa CNB vs PLC u dorosłych pacjentów z niekontrolowaną ogniskową padaczką, leczonych 1–3 lekami przeciwpadaczkowymi (LPP). Liczba pacjentów ogółem N=329, w tym n=110 (CNB 200 mg), n=111 (CNB 400 mg), n=108 (PLC). W poszczególnych grupach (CNB 200 mg vs CNB 400 mg vs PLC) częstość napadów w baseline/28 dni [mediana] wynosiła odpowiednio 11,0 vs 9,0 vs 8,4. Okres obserwacji 18 tyg. (faza dostosowania dawki 6 tyg. + faza utrzymania dawki 12 tyg.);
 - C013 (publikacja główna Chung 2020) – międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie II fazy. Jego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa CNB vs PLC u dorosłych pacjentów z lekooporną ogniskową padaczką, leczonych 1–3 LPP. Liczba pacjentów ogółem N=122, w tym n=113 (CNB 200 mg) i n=109 (PLC). W poszczególnych grupach (CNB 200 mg vs PLC) częstość napadów w baseline/28 dni [mediana] wynosiła odpowiednio 7,5 vs 5,5. Okres obserwacji 12 tyg. (faza dostosowania dawki 6 tyg. + faza utrzymania dawki 6 tyg.);
 - C021 (publikacja główna: Sperling 2020), badanie przedłużone RCT – międzynarodowe, wieloośrodkowe, eksperymentalne, niezaślepienie badanie III fazy. Jego celem była ocena bezpieczeństwa CNB w terapii dodanej u dorosłych pacjentów z niekontrolowaną padaczką z napadami ogniskowymi. Liczba pacjentów N=1339. Okres obserwacji 12 mies. (faza dostosowania dawki 12 tyg. + faza utrzymania dawki do 12 mies.);
 - badania rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD, ang. real-world data):
 - Connor 2022 – retrospektywne, jednoośrodkowe badanie obejmujące dorosłych pacjentów (≥18 r.ż.) z niepełnosprawnością rozwojową, z niekontrolowanymi napadami ogniskowymi pomimo stabilnej terapii ≥1 LPP, którzy rozpoczęli leczenie terapią skojarzoną z CNB. Liczba pacjentów N=28. Okres obserwacji 6 miesięcy;

- Elliott 2022 – retrospektywne, jednośrodkowe badanie obejmujące pacjentów w wieku ≥ 12 lat z lekooporną padaczką ogniskową, leczonych CNB. Liczba pacjentów N=45 w tym 32 osoby dorosłe. Okres obserwacji [średnia (zakres)]: 10,8 miesiące (2–15);
- Bodnya 2021 – retrospektywne, jednośrodkowe badanie obejmujące dorosłych pacjentów leczonych CNB z powodu napadów padaczkowych. Liczba pacjentów N=54. W badaniu brak danych w zakresie okresu obserwacji;
- badania nRCT: Sander 2021 (analiza łączna C013 OLE, C017 OLE, C021) oraz Elizabeth 2021 (analiza dodatkowa uwzględniająca pacjentów z C017/C017 OLE, C013/C013 OLE, C021);
- opracowania wtórne: Buckley 2021, Cutillo 2021, Lattanzi 2020, Lattanzi 2022, Mula 2021, Privitera 2021, Specchio 2021, Zhang 2021. W których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii wspomagającej CNB;
- Komparatorów – 31 badań RCT, w tym dla:
 - BRV – Van Paesschen 2013, French 2010, Biton 2014, Ryvlin 2014; Klein 2015;
 - LCM – Ben-Menachem 2007, Halász 2009, Chung 2010, Hong 2016;
 - VGB – Dean 1999, French 1996, Grünwald 1994, Beran 1996, Gram 1985, McKee 1993, Rimmer 1984, Tartara 1986 (quasi-RCT:);
 - TGB – Kälviäinen 1998, Sachdeo 1997, Uthman 1998;
 - TPM – Chung 2014 (PREVAIL), Faught 1996, Guberman 2002, Sharief 1996, Yen 2000, Zhang 2011;
 - GBP – Anhut 1994, Sivenius 1991, UK Gabapentin 1990, US Gabapentin 1993, Yamauchi 2006.

Szczegółowy opis ww. publikacji znajduje się w Analizie Klinicznej (AK) wnioskodawcy.

Ryzyko błędu systematycznego w przypadku:

- badań RCT oceniono za pomocą narzędzia RoB-2 opracowanego przez Cochrane Collaboration. Zgodnie z podsumowaniem wnioskodawcy dla porównania:
 - CNB + LPP vs PLC + LPP jako niskie określił ryzyko w badaniach C013 i C017;
 - BRV + LPP vs PLC + LPP jako niskie określił ryzyko w badaniach French 2010, Klein 2015 i w Van Paesschen 2013, natomiast w Biton 2014 i Ryvlin 2014 jako nieznanne;
 - LCM + LPP vs PLC + LPP jako nieznanne określił ryzyko w badaniach Ben-Menachem 2007, Chung 2010, Halász 2009, Hong 2016;
 - VGB + LPP vs PLC + LPP jako wysokie określił ryzyko w badaniach Dean 1999, French 1996, Grünwald 1994, Beran 1996, Gram 1985, McKee 1993, Rimmer 1984, Tartara 1986;
 - TGB + LPP vs PLC + LPP jako nieznanne określił ryzyko w badaniach Kälviäinen 1998, Sachdeo 1997, Uthman 1998;
 - TPM + LPP vs PLC + LPP jako niskie określił ryzyko w badaniach Chung 2014, Faught 1996, Guberman 2002, Sharief 1996, Yen 2000, Zhang 2011;
 - GBP + LPP vs PLC + LPP jako wysokie określił ryzyko w badaniach Anhut 1994, Sivenius 1991, UK Gabapentin 1990, US Gabapentin 1993, Yamauchi 2006;
- badań jednoramiennych oceniono w skali NICE: C021 na 7/8 pkt.; Bodnya 2021 na 2/8 pkt.; Connor 2022 oceniono na 5/8 pkt.;

- przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR 2. W tym przypadku jakość wszystkich publikacji oceniono jako krytycznie niską z wyjątkiem publikacji Lattanzi 2022 oraz Privitera 2021 (ocena niska).

W analizie zaprezentowano wyniki uzyskane w fazie utrzymania dawki docelowej (FII) oraz łącznie w fazie dostosowywania dawkowania (FI) i FII. Powyższe jest zgodne z rekomendacją Europejskiej Agencji Leków (EMA) dotyczącą projektowania badań dla terapii przeciwpadaczkowych.

Skuteczność

Przedstawiono wyniki porównania pośredniego CNB vs komparatory dla dwóch punktów końcowych, tj. $\geq 50\%$ redukcji napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych oraz całkowitego ustąpienia napadów padaczkowych. Analiza danych wykazała różnice na korzyść CNB przy czym różnice istotne statystycznie odnotowano tylko dla części porównań:

CNB vs BRV

- $\geq 50\%$ redukcji napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych:

– FI + FII – [redacted]

– FII – [redacted]

- Całkowitego ustąpienia napadów padaczkowych:

– FI + FII – [redacted]

– FII – [redacted]

CNB vs LCM

- $\geq 50\%$ redukcji napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych:

– FI + FII – [redacted]

– FII – [redacted]

- Całkowitego ustąpienia napadów padaczkowych:

– FI + FII – [redacted]

– FII – [redacted]

CNB vs VGB

- $\geq 50\%$ redukcji napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych:

– FI + FII – [redacted]

– FII – [redacted]

- Całkowitego ustąpienia napadów padaczkowych:

– FI + FII – [redacted]

– FII – [redacted]

CNB vs TGB

Analiza danych wykazała różnice na korzyść CNB w zakresie:

- $\geq 50\%$ redukcji napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych:

– FI + FII – [redacted]

– FII – [redacted]

- Całkowitego ustąpienia napadów padaczkowych – nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego ze względu na brak wyników odnoszących się do tego punktu końcowego w badaniach dla TGB.

CNB vs TPM

- $\geq 50\%$ redukcji napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych:
 - FI + FII – [redacted]
 - FII – OR=2,01 [95% CI: 1,05; 3,85] IS; NNT=7 [95% CI: 4; 52] (4–12 tyg.) IS;
- Całkowitego ustąpienia napadów padaczkowych:
 - FI + FII – [redacted]
 - FII – OR=2,56 [95% CI: 0,94; 6,95] NS; NNT=11 [95% CI: 6; 40] (4–12 tyg.) IS;

CNB vs GBP

- $\geq 50\%$ redukcji napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych:
 - FI + FII – [redacted]
 - FII – OR=1,64 [95% CI: 0,83; 3,21] NS; NNT=5 [95% CI: 3; 10] (6–14 tyg.) IS;
- Całkowitego ustąpienia napadów padaczkowych – nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego ze względu na brak wyników odnoszących się do tego punktu końcowego w badaniach dla GBP.

Bezpieczeństwo

Porównanie pośrednie CNB vs BRV

Nie zaobserwowano istotnych różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych (AE) ogółem w tym również o charakterze ciężkim. Jedynie dla parametrów bezwzględnych (RD, NNT) wyniki wskazują wśród pacjentów leczonych CNB na istotnie wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii [redacted] oraz senności [redacted].

Porównanie pośrednie CNB vs LCM

Nie zaobserwowano istotnych różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych (AE) ogółem w tym również o charakterze ciężkim, poza częstością raportowania zawrotów głowy na korzyść CNB vs LCM [redacted].

Porównanie pośrednie CNB vs VGB

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla wszystkich analizowanych zdarzeń niepożądanych w tym również o charakterze ciężkim.

Porównanie pośrednie CNB vs TGB

Nie zaobserwowano istotnych różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych (AE), w tym również o charakterze ciężkim, poza częstością raportowania senności na niekorzyść CNB vs TGB [redacted]. Ponadto analiza wartości bezwzględnych wykazała u pacjentów leczonych CNB na istotnie statystycznie różnice vs TGB pod względem wystąpienia drżenia [redacted] obniżenia nastroju [redacted] i zaburzeń koncentracji [redacted].

Porównanie pośrednie CNB vs TPM

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla wszystkich analizowanych zdarzeń niepożądanych w tym również o charakterze ciężkim, jedynie dla porównania parametrów bezwzględnych stwierdzono istotną statystycznie różnicę na niekorzyść CNB vs TPM w odniesieniu do zmęczenia (RD=0,07 [0,01; 0,13]; NNH = 14 [7; 100]).

Porównanie pośrednie CNB vs GBP

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla wszystkich analizowanych zdarzeń niepożądanych, w tym również o charakterze ciężkim.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Długoterminowa obserwacja pacjentów (C017 OLE; C021; C013 OLE)

- C017 OLE (publikacja główna Krauss 2020) - [redacted]
[redacted] Odsetek pacjentów całkowicie wolnych od napadów padaczkowych wynosił 20,2% po 25–30 mies. leczenia oraz 23% po 42–48 miesiącach.
- C021 (publikacja główna Sperling 2020) – w analizie post hoc u pacjentów leczonych CNB przez okres 30,2 mies. (mediana) nastąpiła redukcja częstości ogniskowych napadów padaczkowych, wynosząca -75,9% dla napadów ogniskowych z zaburzoną świadomością oraz -89,5% dla napadów ogniskowych wtórnie uogólnionych. W fazie utrzymania dawki CNB wynoszącej 29,5 mies. (mediana) co najmniej 50% redukcję 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 ≥ 12 miesięcy.
- Analiza łączna C013 OLE / C017 OLE / C021 – 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 nagłe zgony z niewyjaśnionych przyczyn w przebiegu padaczki (ang. sudden unexpected death in epilepsy, 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 (Bodnya 2021, Elliott 2022 oraz Connor 2022)

Wyniki analizy skuteczności wykazały, iż:

- 50% redukcję częstości napadów padaczkowych uzyskało od 60% (Elliott 2022) do 93% (Connor 2022) pacjentów leczonych CNB;
- całkowite uwolnienie od napadów padaczkowych raportowano u 16% (Elliott 2022) do 48,2% (Connor 2022) pacjentów leczonych CNB.

W zakresie analizy bezpieczeństwa wykazano, że najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w trakcie terapii CNB były senność (Bodnya 2021, Elliott 2022), zawroty głowy (Bodnya 2021, Connor 2022), zaburzenia równowagi oraz zmęczenie (Bodnya 2021).

Opracowania wtórne (Buckley 2021, Cutillo 2021, Lattanzi 2020, Lattanzi 2022, Mula 2021, Privitera 2021, Specchio 2021, Zhang 2021)

Zgodnie z wnioskami autorów uzyskane wyniki wskazują, że:

- Na tle innych LPP, CNB wyróżniał się wyższym odsetkiem pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie (Buckley 2021);
- Redukcja częstości wtórnie uogólnionych ogniskowych napadów padaczkowych wynosiła 44–59% dla CNB vs PLC. 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 (Cutillo 2021);
- 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 IS wyższy CNB vs PLC (RR=3,71 [95% CI: 1,93; 7,14]) (Lattanzi 2020);
- Terapia wspomagająca CNB prowadzi do IS 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. CNB sklasyfikowano jako leczenie związane z największym prawdopodobieństwem wystąpienia TEAE, głównie przy zastosowaniu najwyższej dawki dobowej (Lattanzi 2022);
- Spośród obserwowanych AE zwrócono uwagę na zwiększone ryzyko reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) przy przyjmowaniu CNB w badaniach początkowej fazy. Do najczęściej raportowanych AE należały: senność, zwroty głowy i zmęczenie (Mula 2021);
- 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) (Privitera 2021);
- CNB uznano za potencjalnie skuteczny lek w zmniejszaniu liczby napadów u pacjentów z padaczką ogniskową. W badaniach klinicznych obserwowano wysokie odsetki pacjentów z całkowitym uwolnieniem od napadów padaczkowych wynoszące do 28%. Bezpieczeństwo terapii CNB oceniono jako porównywalne z innymi zatwierdzonymi LPP (Specchio 2021);
- 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]). Do najczęściej raportowanych AE należały: zawroty głowy, senność, zmęczenie, ból głowy i nudności (Zhang 2021).

Informacje na podstawie ChPL

Zgodnie z ChPL do zdarzeń niepożądanych zgłaszanych przez pacjentów bardzo często ($\geq 1/10$) należały: senność, zaburzenia koordynacji i chodu, ból głowy, a do zgłaszanych często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): 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.

Informacje na podstawie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ontozry (cenobamat) na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji do spraw Żywności i Leków (FDA), Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA) oraz WHO Uppsala Monitoring Centre (VigiBase).

URPL, EMA oraz MHRA nie odnaleziono żadnych komunikatów na temat bezpieczeństwa stosowania CNB.

VigiBase od 2020 r. (udostępnienie CND dla pacjentów) zareportowano łącznie 1 683 zdarzenia, najczęściej raportowano zaburzenia układu nerwowego oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak bezpośredniego porównania CNB z wybranymi komparatorami w docelowej populacji chorych i w związku z tym konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólny komparator, czyli PLC. Porównanie pośrednie wiąże się z ograniczeniami metodologicznymi. Wykorzystana metoda Buchera, z uwagi na założenia metody, nie jest równorzędna z porównaniem terapii w badaniu head-to-head. Ponadto w uwzględnionych badaniach populacja pacjentów była szersza od populacji docelowej niniejszej analizy, a dla VGB i TGB dane dotyczące odsetka osób z daną odpowiedzią na leczenie były ograniczone. Warto także zwrócić uwagę, że wyniki analizy heterogeniczności badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim, wskazują na rozbieżności, w szczególności pomiędzy badaniami dla CNB a badaniami dla VGB i TGB, które dotyczą przede wszystkim terapii tła i spowodowane były tym, że badania dla VGB i TGB przeprowadzono 20-30 lat wcześniej niż badania dla CNB.

Ponadto na niepewność wnioskowania mogą wpływać następujące kwestie:

- W większości przedstawionych badań pierwotnych rejestrowanie częstości i rodzaju napadów spoczywało po stronie pacjentów. W dostępnych publikacjach raportuje się niską wiarygodność samodzielnie zgłaszanych dzienników napadów wśród pacjentów;
- W wytycznych refundacyjnych NICE 2021 zwraca 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;

Szczegółowy opis wszystkich ograniczeń przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Zaproponowano zasady umowy podziału ryzyka, w ramach którego wnioskodawca

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi

na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 166 758 zł (3 x 55 586 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Ocena opłacalności stosowania w Polsce terapii Ontozry (cenobamat; CNB) została przeprowadzona z zastosowaniem analizy kosztów-żyteczności (*ang. cost utility analysis, CUA*). W analizie przyjęto:

- komparatory: brywaracetam (BRV), lakozamid (LCM), wigabatryna (VGB), tiagabina (TGB), topiramam (TPM) oraz gabapentynę (GBP);
- perspektywa: płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), oraz wspólnej (NFZ i pacjenta)
- horyzont czasowy: 60-letni;
- kategorie kosztowe: koszty leków; 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;
- dyskontowanie: roczna stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy z perspektywy NFZ w wariantach:

- z RSS stosowanie CEN w miejsce:

[Redacted content]

- bez RSS stosowanie CEN w miejsce:

[Redacted content]

Wyniki dla perspektywy wspólnej były zbliżone.

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził:

- deterministyczną analizę wrażliwości (DEA) – dla kluczowych parametrów (m.in.: bazowej liczby napadów padaczkowych, wielkości dawek podtrzymujących komparatorów, użyteczności stanów zdrowia, kosztów jednostkowych leków, kosztu leczenia napadu padaczkowego). Zmiana wniosku w stosunku do analizy podstawowej nastąpiła tylko dla porównania CNB z:
 - TGB - [REDAKTOWANE];
 - GBP - [REDAKTOWANE].
- probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA) – prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej przy porównaniu CNB z komparatorami wynosi odpowiednio dla: [REDAKTOWANE].
Dla GBP i TPM nie przeprowadzono.

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy ekonomicznej związane są z ograniczeniami analizy klinicznej i wynikają przede wszystkim z braku porównania bezpośredniego CNB vs komparatory. Na niepewność wniosku ma także wpływ przyjęte założenie dotyczące rozkładu leków LPP, gdyż dla terapii tła jest taki sam dla interwencji ocenianej i komparatorów oraz kolejnej linii leczenia. Ponadto w ramach analizy nie zostały uwzględnione dodatkowe koszty leczenia urazów powstałych podczas napadów padaczkowych.

Szczegółowy opis ograniczeń przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.).

Jeżeli analiza kliniczna Wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W analizowanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji z uwagi na brak badań porównujących CNB z refundowanym komparatorem. [REDAKTOWANE]

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet (AWB) przeprowadzono w celu oszacowania wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Ontozry (cenobamat, CNB) w leczeniu wspomagającym napadów ogniskowych ulegających albo nieulegających wtórnemu uogólnieniu u pacjentów dorosłych z padaczką z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej jednej próby terapii dodanej.

Założenia analizy:

- perspektywa: płatnika publicznego i perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta);
- horyzont czasowy: 2-letni;
- poziom odpłatności: [redacted];
- uwzględnione kategorie kosztowe: koszty leków, terapii tła, wizyt specjalistycznych, związane z napadami padaczkowymi, leczenia zdarzeń niepożądanych.
- liczebność populacji w:

[redacted]

[redacted]

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Ontozry, z perspektywy:

- NFZ będzie się wiązało ze wzrostem wydatków w wariantcie z RSS [redacted] zaś bez RSS [redacted]
- wspólnej to zwiększenie kosztów w wariantcie z RSS [redacted] a bez RSS [redacted]

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w której testowano 17 alternatywnych wariantów (dla oszacowania populacji docelowej, udziałów wnioskowanej technologii, parametrów klinicznych oraz kosztów).

Największy wpływ na wyniki analizy w przypadku uwzględnienia RSS ma wariant:

[redacted]

[redacted]

Ograniczenia

Niepewność wnioskowania na podstawie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy związana jest w szczególności z ograniczeniami wskazanymi w analizie klinicznej i ekonomicznej. [redacted]

[redacted]

Szczegółowy opis ograniczeń przedstawiono w AWA.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Mając na uwadze wyniki analizy wpływu na budżet, ograniczenia wynikające z przeprowadzonych analiz a także to, iż objęcie refundacją produktu leczniczego Ontozry niewątpliwie wpłynie na wzrost jego sprzedaży proponowany instrument dzielenia ryzyka należy uznać za niewystarczający. W związku z tym za zasadne wydaje się jego znaczne pogłębienie.

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Zastosowanie zaproponowanego w ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) przez wnioskodawcę rozwiązania pozwoli w jego ocenie na wygenerowanie

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Uwzględniono wytyczne kliniczne następujących towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN 2020; Polska);
- Polskie Towarzystwo Epileptologii (PTE 2019; Polska);
- The National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2021; Wielka Brytania);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 2018; Szkocja);
- The American Academy of Neurology, The American Epilepsy Society (AAN/AES 2018; Stany Zjednoczone);
- The International League Against Epilepsy (ILAE 2013; Ogólnoświatowe).

Odnalezione wytyczne wskazują, iż z uwagi na mnogość proponowanych terapii, podstawą wyboru LPP powinna być znajomość jego profilu farmakologicznego, mechanizmu działania oraz występowania potencjalnych objawów niepożądanych. Najczęściej wymienianymi lekami w terapii skojarzonej leczenia padaczki ogniskowej były: karbamazepina, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazapina, perampanel, lakozamid, walproniany, zonisamid i topiramate.

Należy zauważyć, że tylko NICE 2021 (rejestracja CNB w marcu 2021 r. pozostałe wytyczne są starsze) wymienia lek Ontozry jako jedną z opcji leczenia skojarzonego po niepowodzeniu wcześniejszych terapii w przypadku padaczki ogniskowej.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono rekomendacje refundacyjne 4 agencji HTA, w tym 3 pozytywne [francuska HAS (Haute Autorité de Santé), brytyjska NICE oraz szkocka SMC] oraz 1 negatywną [niemiecka IQWiG].

W rekomendacjach pozytywnych HAS zaleca finansowanie CNB w populacji odpowiadającej wskazaniu rejestracyjnemu leku, zaś NICE i SMC w populacji ograniczonej w stosunku do wskazań rejestracyjnych (tj. 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 IQWiG zwraca się głównie uwagę na brak wystarczających danych do udowodnienia dodatkowych korzyści z zastosowania CNB w terapii pacjentów z padaczką, we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Ontozry jest finansowany w krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych),

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia 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, PLR.4500.895.2022.2.JWI) dotyczącego przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku: Ontozry, Cenobamate, we wskazaniu: leczenie wspomagające napadów ogniskowych ulegających albo nieulegających wtórnemu uogólnieniu u dorosłych pacjentów z padaczką z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej jednej próby terapii dodanej, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2022. poz. 463), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 75/2022 z dnia 16 sierpnia 2022 roku w sprawie oceny leku Ontozry (cenobamat) we wskazaniu: leczenie wspomagające napadów ogniskowych ulegających albo nieulegających wtórnemu uogólnieniu u dorosłych pacjentów z padaczką z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej jednej próby terapii dodanej.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 75/2022 z dnia 16 sierpnia 2022 roku w sprawie oceny leku Ontozry (cenobamat) we wskazaniu: leczenie wspomagające napadów ogniskowych ulegających albo nieulegających wtórnemu uogólnieniu u dorosłych pacjentów z padaczką z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej jednej próby terapii dodanej
2. Analiza weryfikacyjna nr OT.4230.4.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku Ontozry (cenobamat) we wskazaniu: leczenie wspomagające napadów ogniskowych ulegających albo nieulegających wtórnemu uogólnieniu u dorosłych pacjentów z padaczką z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej jednej próby terapii dodanej; Data ukończenia: 4.08.2022 r.