

**HODNOTIACA SPRÁVA – ODBORNÉ STANOVISKO (NA ÚČELY KATEGORIZÁCIE
LIEKOV) K NÁVRHU ČÍSLO (23104, 23105, 23106, 23107, 23108)**

Ontozry 12,5 mg tablety

Ontozry 25 mg/50 mg/100 mg/150 mg/200 mg filmom obalené tablety

Dátum vypracovania: 20.04.2022

Vypracoval/a: Ivan Kraszkó

Skontroloval/a: Peter Polák

K dátam a údajom, ktoré boli zaslané v režime obchodného tajomstva a sú dôverné sa hodnotiteľ nebude v hodnotiacej správe podrobne vyjadrovať.

Obsah

SÚVISIACE PREDPISY	3
1. Žiadateľ a osoba oprávnená konať za žiadateľ:	4
2. Údaje o žiadosti	4
3. Hodnotenie klinického prínosu	4
3.1 Charakteristika lieku	4
3.2 Indikácie a indikačné obmedzenia a cieľová populácia liečby	5
3.3 Epidemiologické údaje	5
3.4 Postavenie lieku v klinickej praxi	5
3.4.1 Charakteristika ochorenia	5
3.4.2 Postavenie lieku v liečbe	6
3.4.3 Relevantný komparátor	7
3.4.4 Súhrn	7
3.5 Hodnotenie účinnosti a bezpečnosti posudzovaného lieku	7
6. Výsledky analýzy	14
7. Podmienky úhrady	15
7.1 Indikačné obmedzenie	15
8. Záverečné hodnotenie	15
REFERENCIE	17

SÚVISIACE PREDPISY

Zákon č. 363/2011 Z. z. o rozsahu a podmienkach úhrady liekov, zdravotníckych pomôcok a dietetických potravín na základe verejného zdravotného poistenia a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov (ďalej len „zákon“)

Vyhláška MZ SR č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku (ďalej len „vyhláška o farmako-ekonomickom rozbere lieku“)

Vyhláška MZ SR č. 93/2018 Z. z. o kritériách na stanovenie významnosti vplyvu lieku na prostriedky verejného zdravotného poistenia, o hodnotiacich kritériách pre výpočet koeficientu prahovej hodnoty a o podrobnostiach výpočtu koeficientu prahovej hodnoty (ďalej len „vyhláška o výpočte prahovej hodnoty“)

1. Žiadateľ a osoba oprávnená konať za žiadateľ:

Žiadateľ: Angeliny Pharma S. p. A., Viale Amelia, 7000181 Rím, Taliansko

Osoba oprávnená konať za žiadateľa: MUDr. Zuzana Barlíková

2. Údaje o žiadosti

Základné údaje o lieku	
ID žiadosti:	23104, 23105, 23106, 23107, 23108
Názov lieku:	Ontozry 12,5 mg tablety Ontozry 25 mg/50 mg/100 mg/150 mg/200 mg filmom obalené tablety
Lieková forma:	tbl; tbl flm
Liečivo/-á:	cenobamát
Cesta podania:	perorálne použite
Sila a veľkosť balenia/-í:	
ATC kód liečiva:	N03AX25

Štandardná dávka liečiva	
Veľkosť dennej definovanej dávky (ďalej len „DDD“) určenej Svetovou zdravotníckou organizáciou:	0,2 g
Návrh veľkosti ŠDL:	1 DF
Počet ŠDL v jednom balení lieku:	14,28
Návrh žiadateľa maximálnej výšky úhrady zdravotnej poisťovne za štandardnú dávku liečiva (ÚZP za ŠDL) v eurách:	7,414
	7,266
	7,119
	6,970
	6,667

3. Hodnotenie klinického prínosu**3.1 Charakteristika lieku**

Cenobamát je malá molekula s dvojitým mechanizmom účinku. Je to pozitívny alosterický modulátor podtypov iónového kanála kyseliny γ -aminomaslovej (GABA_A), ktorý sa neviaže na väzbové miesto benzodiazepínu. Takisto sa preukázalo, že cenobamát znižuje opakujúce sa

výboje neurónov zvyšovaním inaktívácie sodíkových kanálov a inhibíciou perzistentnej zložky sodíkového prúdu. Presný mechanizmus účinku, ktorým cenobamát dosahuje svoje liečebné účinky u pacientov s fokálnymi záchvatmi, nie je známy¹.

3.2 Indikácie a indikačné obmedzenia a cieľová populácia liečby

Podľa platnej verzie SPC¹ je Ontozry indikované dospelým pacientom na podpornú liečbu.

Žiadateľ vo svojom farmako-ekonomickom rozbere uviedol indikačné obmedzenia v súlade s údajmi uvedenými s SPC a v súlade s indikačnými obmedzeniami.

Hradená liečba sa môže indikovať ako prídavná terapia fokálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u dospelých pacientov s epilepsiou, ktorí nedosiahli adekvátnu kontrolu napriek anamnéze liečby najmenej 2 antiepileptikami.

3.3 Epidemiologické údaje

Žiadateľ uvádza údaje Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) o činnosti neurologických ambulancií v Slovenskej republike boli publikované v septembri 2021. Vyplýva z nich, že k 31.12.2020 bol počet sledovaných osôb s epilepsiou (G40.0 – G41.9) na úrovni 68 218 (z toho 55,2% tvoria muži a 44,8% ženy), čo predstavuje prevalenciu 1 249,46 na 100 000 obyvateľov. Z toho bolo v roku 2020 novodiagnostikovaných 11 015 osôb (6 162 mužov a 4 853 žien), čo predstavuje 201,74 nových prípadov na 100 000 obyvateľov (NCZI, 2021, Činnosť neurologických ambulancií v Slovenskej republike 2020).

V tabuľke žiadateľ uvádza odhadované počty pacientov, ktorí budú spĺňať indikačné obmedzenia.

Ontozry	2022	2023	2024	2025	2026
Počet začínajúcich pacientov	49	84	96	96	96
Počet pacientov pokračujúcich z predchádzajúceho obdobia	0	43	106	173	235
Spolu počet liečených pacientov	49	127	202	269	331

3.4 Postavenie lieku v klinickej praxi

3.4.1 Charakteristika ochorenia

Epilepsia celosvetovo ovplyvňuje asi 70 miliónov pacientov, čo z nej robí jedno z najprevalentnejších závažných neurologických ochorení. Ide o ochorenie mozgu, ktoré je charakterizované trvalou predispozíciou na vznik epileptických záchvatov¹⁷.

Epilepsia je definovaná Medzinárodnou ligou proti epilepsii (ILAE) akýmkoľvek z nasledovných stanov:

(1) najmenej 2 nevyprovokované (alebo reflexné) záchvaty vyskytujúce sa v intervale >24 hodín;

(2) jeden nevyprovokovaný (alebo reflexný) záchvat a pravdepodobnosť ďalších záchvatov podobná všeobecnému riziku recidívy ($\geq 60\%$) po 2 nevyprovokovaných záchvatoch, ktoré sa vyskytli v priebehu nasledujúcich 10 rokov;

(3) diagnóza epileptického syndrómu

Najnovšia klasifikácia ILAE epileptických záchvatov definuje fokálne, generalizované alebo neznáme záchvaty s podkategóriou motorických alebo nemotorických záchvatov so zachovaným alebo narušené vedomím. Fokálne záchvaty majú pôvod v neurónových sieťach, pričom sú obmedzené na časť jednej mozgovej hemisféry a môže, ale nemusia byť sekundárne generalizované cez celý kortex. Fokálne záchvaty sú najčastejšou formou sekundárnej epilepsie u dospelých¹⁷.

3.4.2 Postavenie lieku v liečbe

Antiepileptiká (AE) sa rozdeľujú do troch skupín:

- **AE I. generácie** - fenobarbital, fenytoín, primidon, etosuximid, diazepam a klonazepam s empiricky zisteným antikonvulzívnym účinkom
- **AE II. generácie** - kyselina valproová, jej sodná soľ, karbamazepín
- **AE III. generácie** - najnovšie antiepileptiká, ako napr. vigabatrín, lamotrigín, gabapentín, felbamát. K novším AE III. generácie schválených európskou liekovou agentúrou (EMA) patria **eslikarbazepín**, **lakosamid**, **perampanel**, **brivaracetam**, alebo **cenobamát** a predstavujú výrazný prínos v liečbe epilepsie z hľadiska účinnosti a bezpečnosti v porovnaní s predošlými liekmi

Žiadateľ vo svojom farmako-ekonomickom rozbere popísal nenaplnenú medicínsku potrebu účinnejších a bezpečnejších liekov na zvládanie fokálnych záchvatov epilepsie u pacientov, ktorí sú refraktérni voči dostupným spôsobom liečby. Žiadateľ prostredníctvom sekcie „iné podania“ predložil vypracované zhrnutie manažmentu liečby fokálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou (alebo bez nej) u dospelých pacientov.

Napriek výrazným pokrokom v liečbe epilepsie po zavedení celej novej generácie antiepileptík, zlepšením efektivity chirurgickej liečby, zostáva epilepsia naďalej závažným medicínskym a sociálnym problémom. Aj keď v súčasnosti je dostupných viac ako 25 schválených antiepileptík, nie je možné dosiahnuť úplné vymiznutie záchvatov alebo ich redukciu u približne 30 % pacientov s epilepsiou, najmä u tých s fokálnymi záchvatmi².

Existuje preto potreba rozšírenia portfólia prídavných AE pre pacientov vyžadujúcich túto liečbu, ktorí nedosahujú optimálnu kontrolu pri súčasne dostupných liekoch. Farmakorezistentná epilepsia sa spája s rizikom progresívneho poškodenia a

štrukturálnych zmien v mozgu a nervového systému³. Pacienti s epilepsiou majú zvýšené riziko úmrtia (vrátane náhleho neočakávaného úmrtia pri epilepsii, SUDEP), ktoré priamo koreluje s frekvenciou výskytu záchvatov. U pacientov s farmakorezistentnou fokálnou epilepsiou je riziko úmrtia vyššie nielen z dôvodu SUDEP, ale aj v dôsledku nepriamych príčin, ako je dopravná nehoda alebo náhle utopenie sa^{4, 5, 6}. Nekontrolované záchvaty a horšia znášateľnosť liečby majú negatívny vplyv na kvalitu života (HRQoL) pacientov s fokálnou epilepsiou.

Postavenie lieku v liečbe reflektuje aj pozitívne medicínske stanovisko odbornej pracovnej skupiny N01 (uverejnené na elektronickom portály kategorizácia).

3.4.3 Relevantný komparátor

Žiadateľ vo svojom farmako-ekonomickom rozbere predložil porovnanie s antiepileptikami, ktoré sa používajú ako prídavná liečba po liečbe 2 antiepileptikami. Žiadateľ sa porovnával s nasledovnými liekmi, ktoré obsahujú účinné látky levetiracetam, perampnel, lakosamid, karbazepín, briviracetam, eslikarbazepín acetát, zonisamid a lamotrigín.

Hodnotiteľ súhlasí s výberom a odôvodnením pre výber navrhovaných komparátorov.

3.4.4 Súhrn

Žiadateľ vo svojom farmako-ekonomickom rozbere predložil zhrnutie nenaplnenej medicínskej potreby u pacientov s epilepsiou, ktorí trpia fokálnymi záchvatmi so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej, ktorí nedosiahli adekvátnu kontrolu napriek anamnéze liečby najmenej 2 antiepileptikami.

Pravdepodobnosť dosiahnutia stavu bez záchvatov sa u pacienta znižuje s každým zlyhaním liečby. U pacientov je potreba bezpečnej a účinnej liečby, ktorú bude pacient dlhodobo tolerovať. U pacientov s epilepsiou je primárnym cieľom potlačenie záchvatov, keďže základný stav nie je možné liečiť.

Cenobamát je antiepileptikum tretej generácie s dvojitým mechanizmom účinku. Je to pozitívny alosterický modulátor podtypov iónového kanála kyseliny γ -aminomaslovej (GABA_A), ktorý sa neviaže na väzbové miesto benzodiazepínu. Takisto sa preukázalo, že cenobamát znižuje opakujúce sa výboje neurónov zvyšovaním inaktivácie sodíkových kanálov a inhibíciou perzistentnej zložky sodíkového prúdu¹.

Žiadateľ sa vo svojom farmako-ekonomickom rozbere porovnáva s antiepileptikami druhej generácie, čo hodnotiteľ považuje za správne a so zvolenými komparátormi súhlasí.

3.5 Hodnotenie účinnosti a bezpečnosti posudzovaného lieku

Žiadateľ vo svojom rozbere uvádza výsledky troch klinických štúdií (C013, C017 a C021).

V registračných štúdiách C013 a C017 bolo ako komparátor k prídavnej liečbe cenobamátom zvolené **placebo**, pričom pacienti boli súbežne liečení aj inými štandardnými antiepileptikami.

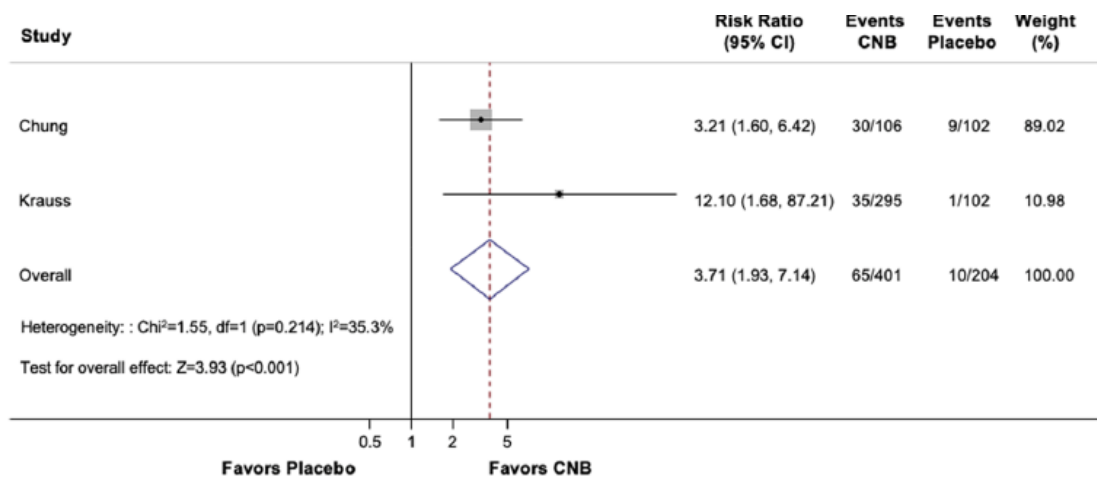
V multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepanej, placebom kontrolovanej štúdií fázy II C013 v populácii 222 dospelých pacientov s nedostatočnou kontrolou fokálnej epilepsie napriek liečbe 1 – 3 súbežne podávanými antiepileptikami^{7, 8}.

Výsledky štúdie potvrdili klinickú účinnosť a bezpečnosť Ontozry. Aj dlhodobé sledovanie prinieslo pozitívne výsledky v štúdií. Bezpečnosť a dobrá znášanlivosť prídavnej liečby ONTOZRY boli pozorované aj z dlhodobého hľadiska počas takmer 7,8- ročného pozorovania⁸.

V druhej štúdií fázy II C017, ktorá bola multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrovaná bol porovnávaný hodnotený liek v populácii 437 dospelých pacientov s nedostatočnou kontrolou fokálnej epilepsie napriek liečbe 1 – 3 súbežne podávanými antiepileptikami^{9, 10}.

V modifikovanej ITT populácii viedla prídavná liečba ONTOZRY vo všetkých dávkovacích režimoch **k signifikantne vyššej redukcii výskytu záchvatov $\geq 50\%$ (64% v skupine pri 400mg cenobamatu) vs. 24%** v porovnaní s placebom počas dvojito zaslepanej fázy liečby. Výsledky tejto štúdie slúžili ako podklad pre model na výpočet FEK analýzy.

Obrázok : **Meta-analýza C013 a C017** – pravdepodobnosť dosiahnutia stavu bez záchvatov pri liečbe ONTOZRY v akejkolvek dávke v porovnaní s placebom



V multicentrickej, otvorenej štúdií fázy III C021 v populácii 1347 dospelých pacientov s nedostatočnou kontrolou fokálnej epilepsie napriek liečbe 1 – 3 súbežne podávanými antiepileptikami s cieľom preukázať dlhodobú bezpečnosť a farmakokinetiku cenobamátu^{11, 12, 13}. V čase post-hoc analýzy pokračovalo ~70% (177 z 240) pacientov v liečbe ONTOZRY popri

iných súbežne podávaných AE. U pacientov, ktorí pokračovali v prídavnej liečbe ONTOZRY boli zaznamenané výraznejšie zníženia dávky (% zmena dávky oproti východiskovej hodnote) iných súbežne podávaných antiepileptík v porovnaní s tými, ktorí v liečbe ONTOZRY nepokračovali. 24,6% pacientov na prídavnej liečbe ONTOZRY mohlo úplne vysadiť liečbu jedným alebo viacerými súbežne podávanými antiepileptikami. K zníženiu dávky všetkých súbežne podávaných antiepileptík došlo ešte počas titračnej fázy alebo na začiatku udržiavacej fázy, najmä z dôvodu zníženia rizika nežiaducich reakcií súvisiacich s poruchami CNS, ako somnolencia, závraty, únava alebo porucha koordinácie a chôdze¹³.

4. Hodnotenie farmako-ekonomického rozboru

Žiadateľ vo svojom rozbere použil analýzu užitočnosti nákladov. Cieľom analýzy preukázanie nákladovej užitočnosti lieku s účinnou látkou cenobamát v liečbe dospelých pacientov s epilepsiou s fokálnymi záchvatmi so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej v porovnaní so zvolenými komparátormi.

Prahová hodnota lieku Ontozry v diagnóze fokálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej bola žiadateľom stanovená na hodnotu **37.401,- €/ QALY**.

Farmakoekonomická analýza sa zaoberá indikáciou navrhovanou v podmienkach úhrady lieku Ontozry a pre túto indikáciu žiadateľ prezentoval analýza užitočnosti. Žiadateľ na slovenské pomery pripravil adaptovaný globálny model vyvinutý v súlade s odporúčaniami ISPOR a s odporúčaniami NICE. Populáciu tvorili dospelí pacienti s epilepsiou s fokálnymi záchvatmi so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej, ktorí nedosiahli adekvátnu kontrolu napriek anamnéze liečby najmenej 2 antiepileptikami. V modeli je populácia prebratá zo štúdie C017

Tabuľka 11 Zhrnutie vstupov v modeli

Charakteristika	Popis
Štruktúra modelu	Kohortový Markovov model
Populácia	dospelí pacienti s epilepsiou s fokálnymi záchvatmi so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej, ktorí nedosiahli adekvátnu kontrolu napriek anamnéze liečby najmenej 2 antiepileptikami
Komparátor Účinná látka (názov originálneho lieku)	lakosamid (Vimpat), perampanel (Fycompa), brivaracetam (Briviact), eslikarbazepín (Zebinix), zonisamid (Zonegran), levetiracetam (Keppra), lamotrigín (Lamictal), karbamazepín (Tegretol)
Časový horizont	celoživotný časový horizont (60 rokov)
Dĺžka cyklu	4 týždne s korekciou na pol cyklu
Perspektíva	platca (zdravotné poisťovne), zahrnuté sú len priame náklady na liečbu

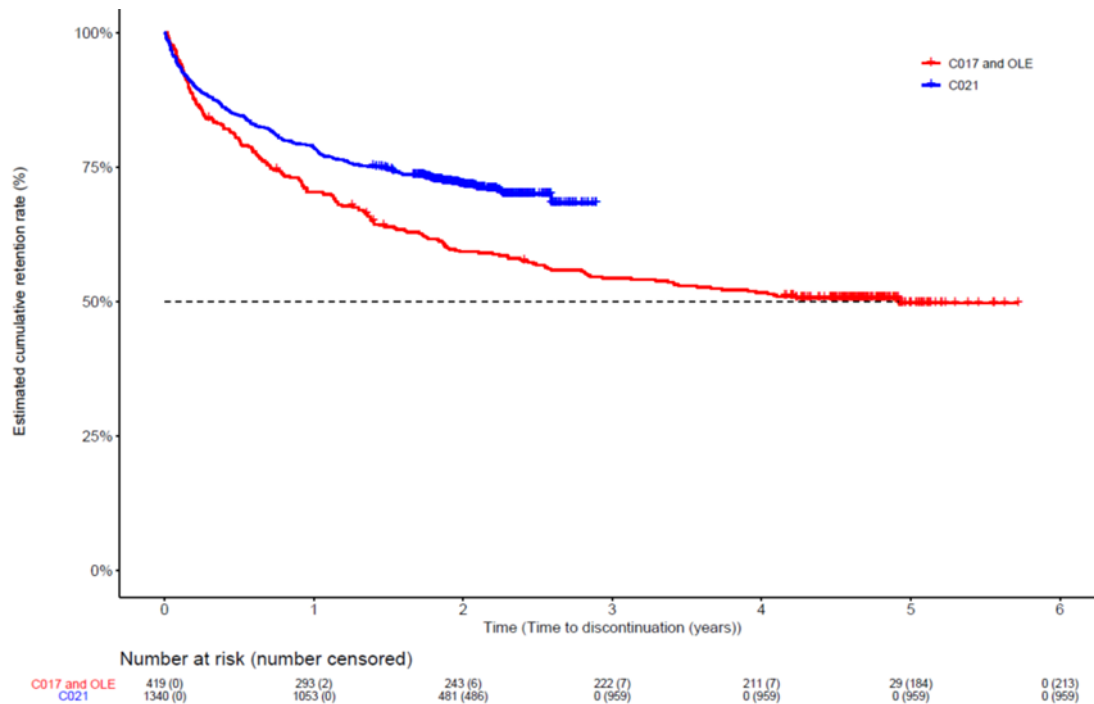
Účinnosť	štúdia C017
Nežiaduce účinky	štúdia C017
Kvalita života	štúdia C017
Náklady	ZKL 1.11.2021-30.11.2021, lokálne nákladové dáta
Diskontácia	5% na náklady aj prínosy
Analýza senzitivity	+/- 30%

Model, ktorý žiadateľ použil pre vstupujúceho pacienta počas liečby cenobamátom alebo komparátorom, má 5 stupňov odpovedí, uvedených v tabuľke 12 vo farmako-ekonomickom modeli.

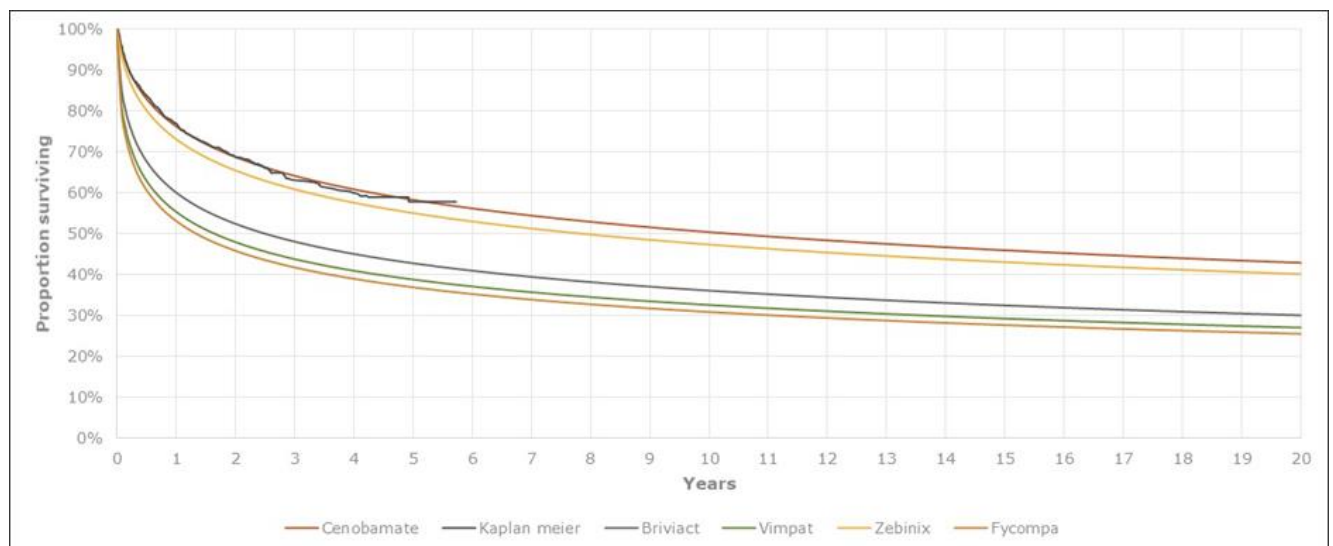
Tabuľka 12 Miera odpovede pacientov užívajúcich cenobamát podľa štúdie C017

Typ odpovede	Podiel	Popis
Bez odpovede	39,9%	Zníženie záchvatov o menej ako 50%
Stredná odpoveď	21,7%	Zníženie záchvatov o 50-75%
Dobrá odpoveď	15,6%	Zníženie záchvatov o 75-90%
Veľmi dobrá odpoveď	6,7%	Zníženie záchvatov o 90-100%
Úplná odpoveď	16,2%	Zníženie záchvatov o 100%

Dĺžka liečby: na extrapoláciu podielu pacientov pokračujúcich v liečbe nad rámec trvania štúdie sa použilo parametrické rozdelenie. V štúdiu C021 zostalo na liečbe po dvoch rokoch 73% pacientov, v porovnaní s 59% pacientov v štúdiu C017. Rozdiel pripisuje žiadateľ pomalšej titrácii, ako sa predpokladá v klinickej praxi.



Výsledný čas do ukončenia liečby pre cenobamát a všetkých komparátorov je uvedený v tabuľke č.18.



Zhodnotenie užitočnosti, kvality života a nákladov:

Liečba Ontozry v posudzovanej indikácii u pacientov s epilepsiou s fokálnymi záchvatmi so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej v porovnaní s jednotlivými komparátormi prináša

dodatočné kvalitné roky života v rozmedzí hodnôt 0,3708 (Zonegran, Keppra) až 0,5681 (Zebinix) pri úspore nákladov resp. pri zvýšení nákladov do 2334 €.

Hodnoty ICUR sú následne v rozmedzí dominantný (úspora nákladov pri pridaní QALY) až do 6 296 €/QALY. Hodnoty pre jednotlivé komparátory sú uvedené v nasledujúcej tabuľke. Žiadateľ uvádza vo svojej FEK žiadosti v prehľadnej tabuľke s jednotlivými komparátormi. V rozsiahlej tabuľkovej časti uvádza disagregované náklady pre cenobamát a jednotlivých komparátorov. Liek dosiahol počet pridaných QALY na základe CUA, ako aritmetický priemer za všetkých komparátorov: 0,432.

Žiadateľ dôsledne vysvetlil ako počítal náklady na liečbu v titračnej a udržiavacej fáze. Náklady boli vypočítané v súlade s dávkovaním v SPC. Náklady na liečbu v udržiavacej fáze boli vypočítané v súlade s dávkovaním v SPC a so zohľadnením štandardnej dávky liečiva (ŠDL) v zozname kategorizovaných liekov. Štandardná dávka liečiva pre jednotlivé liečivá je 100 mg pre brivaracetam, 300 mg pre lakosamid, 800 mg pre eslikarbazepín, 8 mg pre perampanel, 1500 mg pre levetiracetam, 300 mg pre lamotrigín, 300 mg pre zonisamid a 1000 mg pre karbamazepín.

Tabuľka 48. Výsledky analýzy užitočnosti nákladov

Liek	Náklady	QALY	Rozdiel nákladov	Rozdiel QALY	ICUR
Cenobamát (Ontozry)	92 932,60 €	8,4221			
Lakosamid (Vimpat)	96 927,23 €	7,9840	-3 994,63 €	0,4380	Dominantný
Perampanel (Fycompa)	99 877,82 €	7,9802	-6 945,22 €	0,4418	Dominantný
Brivaracetam (Briviact)	100 731,47 €	7,9559	-7 798,87 €	0,4661	Dominantný
Eslikarbazepín (Zebinix)	101 890,06 €	7,8539	-8 957,46 €	0,5681	Dominantný
Zonisamid (Zonegran)	93 830,97 €	8,0513	-898,37 €	0,3708	Dominantný
Levetiracetam (Keppra)	90 902,10 €	8,0513	2 030,50 €	0,3708	5 476,74 €
Lamotrigín (Lamictal)	90 991,77 €	8,0511	1 940,83 €	0,3710	5 231,99 €
Karbamazepín (Tegretol)	90 598,29 €	8,0513	2 334,31 €	0,3708	6 296,18 €

5. Odhadované náklady verejného zdravotného poistenia

Porovnanie odhadovaných nákladov verejného zdravotného poistenia pri použití lieku bolo robené s odhadovanými nákladmi na doterajšiu liečbu liekmi, ktoré obsahujú iné liečivo. Vo svojom porovnaní žiadateľ vychádzal z liekov, ktoré sú hrazené zo zdravotného poistenia, teda sú v zozname kategorizovaných liekov a spĺňajú indikačné obmedzenie pre liečbu epilepsie.

Podľa Vyhlášky MZ SR č. 422/2011 o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku: „Pri výpočte odhadovaných nákladov a vplyvov na rozpočet verejného zdravotného poistenia sa vychádza z cien liekov, zdravotníckych pomôcok, dietetických potravín alebo zdravotných výkonov a služieb, ktoré sú regulované vecne príslušným orgánom, inak z objektívne

overiteľných cien; vychádza sa z cien platných v deň podania farmako-ekonomického rozboru ministerstvu.“

V súlade s uvedenou právnou normou vychádza porovnanie úhrad zo Zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) platného k 1.11.2021. Žiadateľ detailne uvádza v priloženom FEK rozbere¹⁴, (zverejnený na portáli MZ 31.11.2021), v tabuľkovom prehľade Zoznam kategorizovaných liekov k 1.11.2021 s úhradami komparátorov.

Porovnanie nákladov Ontozry a komparátorov je zhrnuté vo farmako-ekonomickom rozbere v Tabuľke 9. Odporúčaná denná dávka Ontozry v udržiavacej fáze je 200 mg denne. Cena lieku na jeden cyklus (28 dní) je 207,58 EUR.

Tabuľka 9. Náklady na Ontozry a komparátory v udržiavacej fáze liečby

Liečivo (Názov originálneho lieku)	Priemerná denná dávka v udržiavacej fáze (mg)*	Balenie	Náklady na balenie (€):	Náklady na deň udržiavacieho cyklu (€):	Náklady na 28 dňový cyklus v udržiavacej liečbe (€)
Cenobamát (Ontozry)	200	14x200 mg	103,79	7,414	207,58
Brivaracetam (Briviact)	100	56x50mg	85,48	3,053	85,48
Lacosamid (Vimpat)	300	56x150 mg	52,50	1,875	52,50
Eslikarbazepín (Zebinix)	800	30x800 mg	52,26	1,742	48,78
Perampanel (Fycompa)	8	28 x 8 mg	97,24	3,473	97,24
Levetiracetam (Keppra)	1500	100x1000 mg, 100x 500 mg	56,01	0,560	15,68
Lamotrigín (Lamictal)	300	30x100 mg, 30x 200 mg	18,22	0,607	17,01
Zonisamid (Zonegran)	300	98x100 mg	64,48	1,974	55,27
Karbamazepín (Tegretol)	1000	30x 400 mg	4,97	0,414	11,60

*v súlade s dávkovaním v SPC a so zohľadnením štandardnej dávky liečiva (ŠDL) v zozname kategorizovaných liekov

Žiadateľ uvádza vo svojom farmako-ekonomickom rozbere odhaduje sumu úhrad za liek Ontozry vo výške 101 185 € počas prvých 12 mesiacov od zaradenia lieku do ZKL, a 277 610 € v priebehu 13.-24. mesiaca od zaradenia, spolu v sume 378 795 € za prvých 24 mesiacov.

Z farmako-ekonomického rozboru žiadateľa, tabuľka 64 Suma úhrad počas prvých 12 a 24 mesiacov od zaradenia lieku Ontozry do ZKL:

Počet cyklov	1.-12. mesiac	13.-24. mesiac	1.-24. mesiac
	500	1351	1 851
Suma úhrad	101 185 €	277 610 €	378 795 €

6. Výsledky analýzy

Liečba Ontozry v posudzovanej indikácii u pacientov s epilepsiou s fokálnymi záchvatmi so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej v porovnaní s jednotlivými komparátormi prináša dodatočné kvalitné roky života v rozmedzí hodnôt 0,3708 až 0,5681 pri úspore nákladov resp. pri zvýšení nákladov do 2334 €. Hodnoty ICUR sú následne v rozmedzí dominantný (úspora nákladov pri pridaní QALY) až do 6 296 €/QALY. Hodnoty pre jednotlivé komparátory uvádza žiadateľ v prehľadnej tabuľke číslo 48 .

Výsledky analýzy užitočnosti nákladov (z farmako-ekonomického rozboru žiadateľa):

Liek	Náklady	QALY	Rozdiel nákladov	Rozdiel QALY	ICUR
Cenobamát (Ontozry)	92 932,60 €	8,4221			
Lakosamid (Vimpat)	96 927,23 €	7,9840	-3 994,63 €	0,4380	Dominantný
Perampanel (Fycompa)	99 877,82 €	7,9802	-6 945,22 €	0,4418	Dominantný
Brivaracetam (Briviact)	100 731,47 €	7,9559	-7 798,87 €	0,4661	Dominantný
Eslikarbazepín (Zebinix)	101 890,06 €	7,8539	-8 957,46 €	0,5681	Dominantný
Zonisamid (Zonegran)	93 830,97 €	8,0513	-898,37 €	0,3708	Dominantný
Levetiracetam (Keppra)	90 902,10 €	8,0513	2 030,50 €	0,3708	5 476,74 €

Lamotrigín (Lamictal)	90 991,77 €	8,0511	1 940,83 €	0,3710	5 231,99 €
Karbamazepín (Tegretol)	90 598,29 €	8,0513	2 334,31 €	0,3708	6 296,18 €

Analýze sa detailne venuje agentúra NICE (Cenobamate for treating focal onset seizures in epilepsy (CDF Review of TA753)). Za limitujúce dôkazy uvádzajú málo evidencie pre dlhodobé používanie cenobamatu, z hľadiska nežiadúcich účinkov. Neurčitosť je aj v hodnotení nákladov, ktoré považujú za podhodnotenú. Po zohľadnení všetkých pripomienok dospel NICE k názoru, že ICER by mal mať hodnotu £20.522,- / QALY. Napriek významným neurčitostiam v klinických dátach, NHS dospelo k záveru, že Ontozry je nákladovo-efektívna ad-on liečba pre farmako-rezistentnú epilepsiu.

Škótska lieková agentúra SMC¹⁵ publikovala v januári 2022 pozitívne stanovisko pre Ontozry a na základe klinických dát dala pozitívne stanovisko k jeho použitiu na liečbu pacientov s farmako-rezistentnou epilepsiou, ako sekundárnu liečbu epilepsie, po zlyhaní účinku prvého pridaného antiepileptika.

Hodnotiteľ sa stotožňuje so závermi vyššie menovaných agentúr.

7. Podmienky úhrady

7.1 Indikačné obmedzenie

Indikačné obmedzenie podľa návrhu žiadateľa

Hradená liečba sa môže indikovať ako prídavná terapia fokálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u dospelých pacientov s epilepsiou, ktorí nedosiahli adekvátnu kontrolu napriek anamnéze liečby najmenej 2 antiepileptikami.

Hodnotiteľ súhlasí s navrhovaným indikačným obmedzením.

7.2 Preskripčné obmedzenie

Preskripčné obmedzenie podľa návrhu žiadateľa:

NEU

Hodnotiteľ súhlasí s navrhovaným preskripčným obmedzením.

8. Záverečné hodnotenie

Žiadateľ splnil legislatívne podmienky zákona 363/2011 Z. z. na zaradenie do zoznamu kategorizovaných liekov. Na základe predloženého farmako-ekonomického rozboru hodnotiteľ odporúča zaradiť liek do zoznamu kategorizovaných liekov. Predložená farmako-ekonomická analýza spĺňa metodické požiadavky a liečba liekom **Ontozry** je v zvolenej

indikácii nákladovo efektívna v porovnaní so všetkými komparátormi, uvedenými vo FEK Žiadosti.

REFERENCIE

1. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ontozry-epar-product-information_sk.pdf
2. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurol.* 2018 Mar 1;75(3):279-286. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.3949. Erratum in: *JAMA Neurol.* 2018 Mar 1;75(3):384. PMID: 29279892; PMCID: PMC5885858.
3. Laxer KD, Trinka E, Hirsch LJ, Cendes F, Langfitt J, Delanty N, Resnick T, Benbadis SR. The consequences of refractory epilepsy and its treatment. *Epilepsy Behav.* 2014 Aug;37:59-70. doi: 10.1016/j.yebeh.2014.05.031. Epub 2014 Jun 27. PMID: 24980390.
4. Thurman DJ, Logroscino G, Beghi E, Hauser WA, Hesdorffer DC, Newton CR, Scorza FA, Sander JW, Tomson T; Epidemiology Commission of the International League Against Epilepsy. The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 2017 Jan;58(1):17-26. doi: 10.1111/epi.13604. Epub 2016 Nov 26. PMID: 27888514; PMCID: PMC7004822.
5. Neligan A, Bell GS, Johnson AL, Goodridge DM, Shorvon SD, Sander JW. The long-term risk of premature mortality in people with epilepsy. *Brain.* 2011 Feb;134(Pt 2):388-95. doi: 10.1093/brain/awq378. PMID: 21278406.
6. Trinka E, Bauer G, et al. Cause-specific mortality among patients with epilepsy: Results from a 30-year cohort study. *Epilepsia.* 2013;54(3):495-501.
7. Chung SS, French JA, Kowalski J, Krauss GL, Lee SK, Maciejowski M, Rosenfeld WE, Sperling MR, Mizne S, Kamin M. Randomized phase 2 study of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures. *Neurology.* 2020 Jun 2;94(22):e2311-e2322. doi: 10.1212/WNL.0000000000009530. Epub 2020 May 14. PMID: 32409485; PMCID: PMC7357293
8. French JA, Chung SS, Krauss GL, Lee SK, Maciejowski M, Rosenfeld WE, Sperling MR, Kamin M. Long-term safety of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures: Open-label extension of a randomized clinical study. *Epilepsia.* 2021 Sep;62(9):2142-2150. doi: 10.1111/epi.17007. Epub 2021 Jul 13. PMID: 34254673; PMCID: PMC8456960
9. Krauss GL, Klein P, Brandt C, Lee SK, Milanov I, Milovanovic M, Steinhoff BJ, Kamin M. Safety and efficacy of adjunctive cenobamate (YKP3089) in patients with uncontrolled focal seizures: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, dose-response trial. *Lancet Neurol.* 2020 Jan;19(1):38-48. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30399-0. Epub 2019 Nov 14. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2020 Mar;19(3):e3. PMID: 31734103.

10. Klein P, Krauss GL, Aboumatar S, Kamin M. Long-term efficacy and safety of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures: open-label extension of a randomized clinical study. Presented at: 2019 American Epilepsy Society Annual Meeting. December 6-10, 2019; Baltimore, Maryland. Abstract 2.206.
11. Sperling MR, Klein P, Aboumatar S, Gelfand M, Halford JJ, Krauss GL, Rosenfeld WE, Vossler DG, Wechsler R, Borchert L, Kamin M. Cenobamate (YKP3089) as adjunctive treatment for uncontrolled focal seizures in a large, phase 3, multicenter, open-label safety study. *Epilepsia*. 2020 Jun;61(6):1099-1108. doi: 10.1111/epi.16525. Epub 2020 May 12. PMID: 32396252; PMCID: PMC7317552.
12. Rosenfeld, W.E and Lippmann S.M. (2019). Retrospective review of 25 patients from a single center in the phase 3 open-label study of cenobamate (YKP3089): Dose reduction in concomitant antiseizure drugs, SK life science AES Special Scientific Exhibit and Posters. 2019: Baltimore, MD
13. Rosenfeld WE, Abou-Khalil B, Aboumatar S, et al. 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. *Epilepsia*. Published October 11, 2021. doi:10.1111/epi.17092
14. <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Download/RequestAttachment/78701>
15. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6671/cenobamate-ontozry-final-jan-2022-amended-180122-for-website.pdf>
16. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta753/resources/cenobamate-for-treating-focal-onset-seizures-in-epilepsy-pdf-82611373757893>
17. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ontozry-epar-public-assessment-report .pdf>