

Cenobamat per al tractament concomitant de les crisis epilèptiques d'inici focal amb o sense generalització secundària en adults amb epilèpsia

Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Servei Català de la Salut

6 d'octubre de 2022

Autors:

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Albert Boada, Ana M. de Andrés, Patrícia Cabré, Diego Castillo, Anna Coma, Eva Comín, Albert Esteve, Dani Ferrández, Núria Gutiérrez, M. Ángeles Hortelano, Susana Lastra, Rosa Madrideo, Rosa Morros, Marta Pallarès, Víctor Pérez, Àngels Pellicer, Laia Riera, Ana Maria Ríos, Pascual Solanas, Pere Simonet, Antoni Vallano i Joan-Anton Vallés.
- Experts clínics externs: Luisa Panadés de Oliveira (Servei de Neurologia, Unitat d'Epilèpsia de l'Hospital del Mar), Mar Carreño (Servei de Neurologia, Unitat d'Epilèpsia de l'Hospital Clínic de Barcelona) i Manuel Toledo (Servei de Neurologia, Unitat d'Epilèpsia de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron).
- Gerència del Medicament del CatSalut: Lúdia Blanco, Roser Vives i Caridad Pontes.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Cenobamat per al tractament concomitant de les crisis epilèptiques d'inici focal amb o sense generalització secundària en adults amb epilèpsia. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2022.**

Alguns drets reservats

© 2022, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.

Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

Edita:

Servei Català de la Salut

Pendent de correcció lingüística

URL: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

Índex

Índex.....	3
1. Punts clau	4
2. Àrea descriptiva del problema de salut	6
2.1. Descripció del problema de salut	6
2.2. Tractament de la malaltia	7
3. Àrea descriptiva del medicament	9
3.1. Mecanisme d'acció	10
3.2. Indicacions i data d'autorització	10
3.3. Posologia i forma d'administració	10
3.4. Utilització en poblacions especials.....	11
3.5. Dades farmacocinètiques	11
4. Evidència disponible	11
5. Avaluació de l'eficàcia.....	12
5.1. Assaigs clínics	12
6. Avaluació de la seguretat	17
6.1. Esdeveniments adversos (EA).....	17
6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions	21
6.3. Pla de gestió de riscos	22
7. Validesa interna i aplicabilitat	22
8. Àrea econòmica	26
8.1. Cost del tractament / Cost incremental	26
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari	27
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries	28
Annex 2. Informació sobre els comparadors	32
Annex 3. Característiques i resultats dels estudis de fàrmacs antiepilèptics avaluats al Programa d'harmonització farmacoterapèutica	35
Bibliografia.....	36

1. Punts clau

- Cenobamat és un modulador al·lostèric positiu del canal iònic de l'àcid γ -aminobutíric (GABA_A) indicat per al tractament concomitant de les crisis epilèptiques (CE) d'inici focal (amb o sense generalització secundària), per a pacients adults amb epilèpsia que no han estat controlats adequadament malgrat tractament previ amb al menys 2 fàrmacs anticrisi (FAC).
- La dosi inicial recomanada és de 12,5 mg un cop al dia per via oral, que es dobla a 25 mg després de 2 setmanes. A partir de la 5^a setmana, els augments de dosi són de 50 mg cada dues setmanes fins a assolir la dosi objectiu de manteniment de 200 mg i fins a un màxim de 400 mg al dia.
- Les dades d'eficàcia i seguretat provenen principalment d'un assaig clínic aleatoritzat (C017) amb cegament doble en el qual es va avaluar l'eficàcia de cenobamat a diferents dosis (100 mg, 200 mg i 400 mg) respecte a placebo (PBO), afegits al tractament estàndard amb 1 – 3 FAC, en la reducció de la freqüència de CE. La variable primària de l'estudi va ser la taxa de pacients responsius (reducció respecte de la basal de $\geq 50\%$ en la freqüència de les CE durant la fase de manteniment de 12 setmanes).
- Els pacients inclosos a l'estudi principal C017 (N = 437) tenien una edat mitjana de 39 anys, el 50% eren dones i la mediana de la freqüència de CE a l'entrada a l'estudi era d'entre 8 i 11 CE focals al mes. Els subtipus de CE més freqüents van ser les focals amb consciència alterada (78,9%) i les bilaterals tònico-clòniques (60%). Gairebé el 50% dels pacients havien estat tractats prèviament amb 3 o més FAC amb resultat fallit. Durant l'estudi, els FAC més utilitzats van ser levetiracetam (42,6%), lamotrigina (31,6%), carbamazepina (25,6%) i àcid valproic (25,2%).
- Els resultats de l'estudi mostren diferències estadísticament significatives en la taxa de pacients responsius (reducció $\geq 50\%$ en la freqüència de CE) per a les tres dosis de cenobamat (40,2% amb 100 mg, 56,1% amb 200 mg i 64,2% amb 400 mg) respecte PBO (25,5%).
- La freqüència mensual (per 28 dies) de CE durant la fase de manteniment es va reduir en un 56,5% i 63% respecte la basal amb les dosis de 200 mg i 400 mg respectivament, mentre que amb PBO la reducció va ser del 27%. Aquestes diferències va ser estadísticament significatives. No es van observar diferències respecte PBO amb la dosi de 100 mg.
- Un major percentatge de pacients amb les dosis de 200 i 400 mg van presentar reduccions en la freqüència de CE $\geq 75\%$, $\geq 90\%$ i del 100% respecte a PBO. La taxa de pacients lliures de CE durant la fase de manteniment va ser del 11,2% amb 200 mg, del 21,1% amb 400 mg, i del 1% amb PBO. Aquestes diferències va ser estadísticament significatives. No es van observar diferències respecte PBO amb la dosi de 100 mg.
- Cenobamat no disposa de dades comparatives amb altres alternatives de tractament que s'afegeixen al tractament estàndard de les CE d'inici focal en adults amb epilèpsia farmacoresistent.
- Els esdeveniments adversos (EA) que van ser més freqüents amb cenobamat respecte PBO van ser la somnolència (24,7% vs. 10,2%), el mareig (23,3% vs. 15,7%), la fatiga (16,1% vs. 7,4) i la cefalea (11,3% vs. 9,3%). La majoria dels EA va tenir lloc durant la fase de titulació de dosi.
- Altres EA d'especial interès i que cal monitorar són l'escurçament del QT, les reaccions d'hipersensibilitat o la ideació suïcida (efecte de classe).

- Durant els desenvolupament clínic de cenobamat es van identificar 3 casos de DRESS (reacció medicamentosa amb eosinofília i símptomes sistèmics), que van tenir lloc en els estudis amb dosi d'inici ≥ 50 mg i una titulació ràpida (setmanal o inferior). Un estudi obert, de seguretat a llarg termini amb dosi d'inici baixa i titulació lenta que va incloure 1.340 pacients, no va identificar cap cas de DRESS. Per aquest motiu, es recomana iniciar el tractament amb una dosi baixa i una titulació lenta, tal i com s'indica a la fitxa tècnica.
- Cenobamat interacciona amb altres FAC. Quan s'administra conjuntament amb fenitoïna, fenobarbital, clobazam o lamotrigina cal ajustar les dosis d'aquests FAC.
- El nombre de pacients > 65 anys inclosos tant en l'estudi principal com en els estudis de suport és baix. Per tant, hi ha una manca d'evidències d'eficàcia i seguretat de cenobamat per a aquesta població.
- Cenobamat té un preu equivalent a brivaracetam i un 4,2% superior que perampamel. El preu de cenobamat és un 59% i 100% més elevat que eslicarbazepina i lacosamida, respectivament. Respecte els FAC de segona generació, el seu cost incremental és entre un 96% i un 285%.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

MEDICAMENT PER A PACIENTS QUE HAN EXHAURIT ALTRES ALTERNATIVES

(CATEGORIA C)

2. Àrea descriptiva del problema de salut

2.1. Descripció del problema de salut

L'epilèpsia és una alteració cerebral caracteritzada per la predisposició mantinguda per generar crisis epilèptiques (CE) i per les conseqüències que aquestes tenen per al pacient a nivell neurobiològic, cognitiu, psicològic i social.¹ La International League Against Epilepsy (ILAE) defineix l'epilèpsia com (1) l'aparició d'almenys dues crisis no provocades (o reflexes) separades per un període superior a 24 hores; (2) la presència d'una CE no provocada (o reflexa) amb alt risc de recurrència (> 60%); o bé (3) el diagnòstic d'una síndrome epilèptica.²

Una CE es defineix com a la presència transitòria de signes i/o símptomes deguts a una activitat neuronal anormal excessiva o neuronal síncrona al cervell.³ La majoria tenen una durada curta (2 - 3 minuts), tot i que es poden prolongar si els mecanismes inhibitoris del cervell fallen. En aquests casos es parla d'estat epilèptic i pot tenir conseqüències a llarg termini.⁴ La presentació clínica de les CE és molt variada i pot consistir en alteracions de consciència, alteracions motores, autonòmiques, sensibles, sensorials o psíquiques.⁵

La classificació de l'epilèpsia més recent de l'ILAE proposa que, en primer lloc, s'ha de classificar el tipus de crisi i, posteriorment, el tipus d'epilèpsia i la síndrome epilèptica, sempre que sigui possible (figura 1).^{3,6} L'etiologia i les comorbilitats es consideren transversals als diferents grups.⁷ Com es mostra a la figura 1, les CE es classifiquen en tres tipus: d'inici focal, d'inici generalitzat i d'inici desconegut. En cada grup es defineixen subgrups segons la presència o no d'activitat motora. En les CE focals, a més, es determina l'estat de consciència. Les CE focal s'inicien en xarxes limitades d'un dels hemisferis cerebrals, mentre que les CE generalitzades s'inicien en un punt i involucren xarxes neuronals distribuïdes bilateralment. Les CE focals a bilateral tònico-clòniques són un patró de propagació d'una CE focal que involucra xarxes bilaterals des del seu inici.

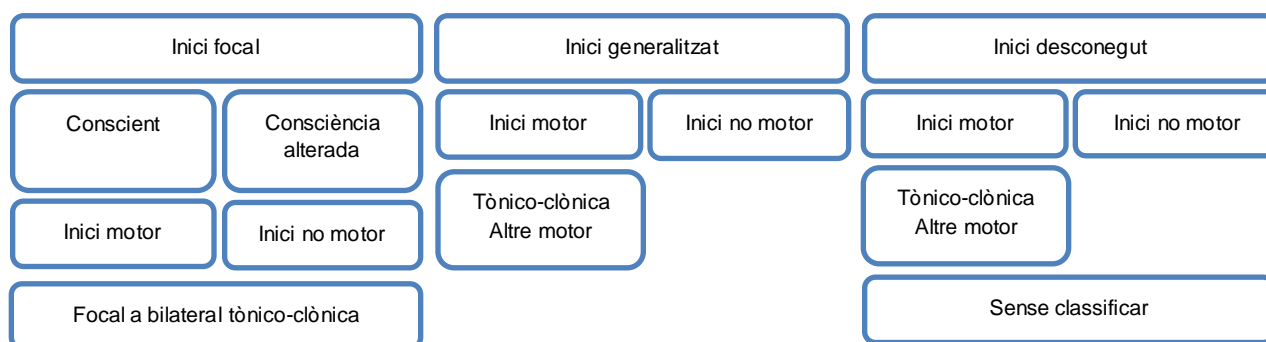


Figura 1. Classificació de les CE segons el seu inici.

Adaptada i traduïda de *Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizures types*.⁶

Segons les dades de l'Institut Nacional de Estadística de 2021, a Espanya 210.424 persones pateixen epilèpsia, amb 29.396 casos a Catalunya^a. L'estudi epidemiològic EPIBERIA publicat al 2015 va estimar que la prevalença de l'epilèpsia és 14,87 / 1.000 persones i la prevalença activa de 5,79 / 1.000 persones.⁸ Pel que fa al tipus de CE, les d'inici focal són les més prevalents (60%)⁹ i, dels pacients amb CE d'inici focal, el 50% presenta CE focals a bilaterals tònico-clòniques (secundàriament generalitzades). Hi ha dos pics d'incidència de les CE segons l'edat: un als primers mesos de vida i l'altre en adults d'edat avançada.¹⁰

El diagnòstic, tant de les CE com de l'epilèpsia, es basa fonamentalment en una anamnesi detinguda. A més, s'utilitza l'electroencefalograma (EEG), que busca registrar descàrregues epilèptiques intercrítiques a través del monitoratge vídeo-EEG. Són també d'interès les tècniques d'imatge com la ressonància magnètica nuclear (RMN) i la tomografia axial computeritzada (TAC) cerebral, encara que aquesta última és d'ús limitat. El primer pas ha de ser confirmar la CE, determinar el tipus i identificar si hi ha factors de risc per a epilèpsia. Es consideren factors de risc: 1) un EEG intercrític amb anomalies epileptiformes focals o generalitzades; 2) una lesió focal cortical cerebral; 3) retard mental o exploració neurològica anormal amb antecedents de patologia neonatal, meningoencefalitis, traumatisme cranioencefàlic o ictus.⁵

El risc de recurrència després d'una primera CE és molt variable i, atenent als factors de risc mencionats, se suggereix que aquest risc és del 40% als 2 anys. Després d'una segona CE, el risc de recurrència als 2 anys és superior al 60%.⁵ En un percentatge dels pacients, l'epilèpsia es resol, ja sigui de forma espontània (20% - 30% dels casos) o amb el tractament (30% - 40% del casos). Es considera que l'epilèpsia es resol en aquells individus que no han patit crisis durant els últims 10 anys i, com a mínim, s'han mantingut sense tractament amb fàrmacs anticrisi (FAC) durant els últims 5 anys.² Segons les dades d'un estudi de cohort longitudinal que va incloure pacients amb diagnòstic recent d'epilèpsia^b, el 45,7% dels pacients que prenen 1 FAC es mantenen lliures de crisis a l'any de tractament. Si aquest primer tractament falla, la llibertat de crisi s'aconsegueix en un 11,6% i en un 4,4% dels pacients que reben una segona i una tercera opció de tractament, respectivament. El control de les crisis es redueix fins a un 2,1% amb els posteriors tractaments.¹¹

L'epilèpsia provoca una gran càrrega per al pacient i la família, especialment quan no s'aconsegueix un control òptim de les CE. Els pacients presenten problemes mèdics i socials importants deguts a les CE recurrents, la malaltia neurològica subjacent, els efectes secundaris de la medicació i l'estigmatització social. Entre el 20% i el 30% dels pacients presenten comorbiditats psiquiàtriques i les més freqüents són la depressió, els trastorns d'ansietat, el dèficit d'intenció i la psicosi.¹ La probabilitat de mort és més alta en pacients que presenten un mal control de les CE. Concretament, les CE focals a bilaterals tònico-clòniques són les més greus, amb un risc de morbiditat i mortalitat major. S'ha estimat que la incidència de mort sobtada en l'epilèpsia en adults és de 1,2 / 1.000 pacients i any (IC 95%: 0,64 a 2,32).¹²

2.2. Tractament de la malaltia

L'objectiu del tractament farmacològic de l'epilèpsia és controlar les CE i mantenir o recuperar la

^a Consulta a l'Institut Nacional d'Estadística en data 29 de Novembre de 2021.

^b L'estudi va incloure una cohort longitudinal de pacients amb diagnòstic d'epilèpsia que inicien un primer tractament amb FAC. Es van incloure 1.795 pacients entre els anys 1982 i 2012, amb una mediana d'edat de 33 anys (rang 9 – 93 anys) amb qualsevol tipus de crisi epilèptica, independentment del seu inici.

qualitat de vida, tot evitant els efectes adversos del tractament. Els FAC s'utilitzen com a tractament simptomàtic i actuen incrementant el llindar de la gènesi o la propagació de les CE. Els seus mecanismes poden ser moduladors de la neurotransmissió (facilitació gabaèrgica o inhibició glutamatèrgica), dels canals iònics (bloqueig dels canals de sodi o calci o activació dels de potassi) o altres mecanismes, tot i que la majoria dels FAC presenta més d'un mecanisme d'acció.¹⁰

Durant les últimes dècades, el nombre de FAC ha augmentat exponencialment, amb 20 FAC disponibles amb indicació per al tractament de les CE focals en adults^c. Aquests es classifiquen en tres generacions, en base al període temporal en què van ser desenvolupats:

- Primera generació (fins als anys 70): fenobarbital (PB), primidona (PRM), fenitoïna (PHT), àcid valproic (VPA), carbamazepina (CBZ), clobazam (CLB) i clonazepam (CZP).
- Segona generació (des de 1992): vigabatrina (VGB), gabapentina (GBP), lamotrigina (LTG), levetiracetam (LEV), oxcarbazepina (OXC), tiagabina (TGB), topiramet (TPM), pregabalina (PGB) i zonisamida (ZNS).
- Tercera generació (des de 2008): lacosamida (LCM), eslicarbazepina (ESL), brivaracetam (BRV) i perampanel (PRP).

Segons dades provinents del fitxer de prestació farmacèutica del Servei Català de la Salut, 24.398 pacients adults estan tractats amb dos o més FAC. D'aquests, el 26,9% estan en tractament amb 1 FAC de primera o segona generació en combinació un FAC de tercera generació^d. Durant l'any 2021 la despesa en fàrmacs del grup d'antiepilèptics va ser de 79.514.206,46 € (60.358.578,82 € excloent la despesa en GBP i PGB, utilitzades majoritàriament en altres indicacions). D'aquesta despesa el 45,8% va ser en FAC de segona generació i el 40,8% en FAC de tercera generació.

En una primera CE no provocada, no s'ha de considerar el tractament anticrisi de manera immediata. El tractament amb FAC s'ha d'iniciar en aquells pacients que tenen un risc significatiu de CE recurrents, generalment, després de dues o més CE no provocades. Les recomanacions terapèutiques per a les CE d'inici focal en adults de les guies de pràctica clínica es presenten a l'Annex 1.

Primera línia de tractament de CE focals en adults

La primera opció terapèutica és la monoteràpia atès que fins a un 60% dels pacients es mantenen lliures de CE amb un únic FAC,⁹ es minimitzen els efectes adversos i es millora l'adherència al tractament.¹³ Els FAC d'última generació no han demostrat major efectivitat davant dels més antics però s'accepta que, en general, els de segona i tercera generació presenten una millor tolerabilitat respecte els de primera. En primera línia de tractament es recomana CBZ o LTG. Si aquestes no són ben tolerades, es recomana LEV, OXC o VPA (aquest últim no es recomana en dones amb capacitat reproductiva).^{1,14}

Tractament concomitant de CE focals en adults

^c No es consideren aquells FAC únicament indicats en síndrome de Lennox-Gastaut o síndrome de Dravet.

^d Tall a data 27 de Gener de 2022, sense incloure els FAC gabapentinoids.

El tractament concomitant amb FAC es recomana habitualment després d'1 a 3 monoteràpies seqüencials sense èxit. Com a primera elecció de FAC concomitant a la monoteràpia es recomana LTG, LEV, CBZ, CLB, GBP, OXC o TPM. Si la combinació és inefectiva, es poden considerar altres FAC com ESL, LCM, PB, PGB, TGB, ZNS i VGB.^{1,14} Es consideren també com alternatives BRV i PRP,^{1,14} els quals es van avaluar pel Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica i se'ls va assignar una categoria D (medicament sense valor terapèutic afegit)^{15,16}. La teràpia combinada aconsegueix entre un 10% - 20% adicional de pacients lliures de CE.⁹

Les característiques farmacocinètiques dels FAC tenen rellevància clínica ja que poden modificar l'eficàcia i seguretat dels altres FAC concomitants. El coneixement del mecanisme d'acció i les possibles interaccions poden ser d'utilitat per aconseguir combinacions adequades.¹ El maneig del tractament farmacològic ha de ser individualitzat i la seqüència o combinació de FAC depèn de cada pacient. Per tant, l'algorisme de tractament de l'epilèpsia és complex i no està clarament definit.

Epilèpsia farmacoresistent no controlada en adults amb al menys 2 FAC

Tot i que una gran part dels pacients presenten control de les CE amb el tractament, entre el 20% - 30% dels casos no obtenen beneficis dels FAC.¹ Es consideren pacients amb epilèpsia farmacoresistent aquells que presenten CE persistents, tot i la utilització d'almenys 2 FAC, en monoteràpia o en combinació, o que no toleren el tractament. Per a aquests pacients, es recomana CBZ, CLB, GBP, LTG, LEV, OXC, VPA o TPM com a tractament concomitant de les CE focals refractàries en homes o dones sense capacitat reproductiva. Si el tractament concomitant no és efectiu o ben tolerat, es recomana considerar altres FAC per part de l'especialista en epilèpsia, com ESL, LCM, PB, PHT, PGB, TGB, VGB, ZNS, BRV o PRP.¹⁷

Al gener de 2021 l'European Medicines Agency (EMA) va autoritzar cenobamat, un FAC indicat per al tractament concomitant de les CE d'inici focal amb o sense generalització secundària en adults amb epilèpsia que no han estat controlats adequadament malgrat tractament previ amb al menys 2 FAC.

3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques del cenobamat

Laboratori	Angelini Pharma S.p.A
Presentacions	Ontozry® 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg comprimits recoberts.
Excipients de declaració obligatòria	Lactosa monohidrat
Codi ATC	N03AX25
Procediment d'autorització	Centralitzat
Data de comercialització	01.09.2022
Condicions de dispensació	Medicament amb recepta mèdica

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#)¹⁸ per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

3.1. Mecanisme d'acció

Cenobamat presenta un mecanisme d'acció dual. És un modulador al·lostèric positiu del canal iònic de l'àcid γ -aminobutíric (GABA_A) mitjançant un lloc d'unió diferent al de les benzodiazepines. El cenobamat ha demostrat reduir la descàrrega neuronal repetitiva mitjançant la potenciació de la inactivació dels canals de sodi, inhibint el component persistent del corrent de sodi. No obstant, es desconeix el mecanisme d'acció pel qual exerceix els seus efectes terapèutics en pacients amb CE d'inici focal.^{18,19}

3.2. Indicacions i data d'autorització

EMA/AEMPS (26.03.2021)¹⁸:

Indicat per al tractament concomitant de les crisis d'inici focal amb o sense generalització secundària en adults amb epilèpsia que no han estat controlats adequadament malgrat tractament previ amb al menys 2 antiepilèptics.

FDA (21.11.2019)²⁰:

Indicat per al tractament de les crisis epilèptiques d'inici parcial en pacients adults.

3.3. Posologia i forma d'administració

La pauta posològica recomanada de cenobamat per a pacients adults amb epilèpsia i CE d'inici focal es mostra a la taula 2. Cenobamat s'administra per via oral un cop al dia, amb menjar o sense, a qualsevol hora del dia, preferiblement a la mateixa hora. En cas de necessitat de suspendre el tractament, es recomana que sigui de manera gradual per tal de reduir la probabilitat de CE per efecte rebot, durant al menys 2 setmanes, excepte si cal una retirada immediata per problemes relacionats amb la seguretat.

Taula 2. Pauta posològica de cenobamat recomanada per adults amb epilèpsia i CE d'inici focal

Fase de tractament	Dosi	Durada
Inici del tractament	12,5 mg/d	Setmanes 1 i 2
	25 mg/d	Setmanes 3 i 4
Ajust de dosi	50 mg/d	Setmanes 5 i 6
	100 mg/d	Setmanes 7 i 8
	150 mg/d	Setmanes 9 i 10
Dosi objectiu	200 mg/d	Setmanes 11 i 12, i endavant
Optimització de dosi	Alguns pacients que no aconsegueixen un control òptim de les CE poden beneficiar-se de dosis > 200 mg (en increments de 50 mg/d cada 2 setmanes), fins un màxim de 400 mg/d.	

CE: crisi epilèptica.

3.4. Utilització en poblacions especials

Taula 3. Poblacions especials¹⁸

Pacients d'edat avançada	Les dades en pacients ≥ 65 anys són limitades. El tractament s'ha d'iniciar amb la dosi més baixa del rang terapèutic atesa la possible disminució de la funció hepàtica o renal i les malalties concomitants en aquests pacients. Es recomana precaució i considerar possibles interaccions en els pacients polimedicats.
Pediatria	No s'ha establert la seguretat i l'eficàcia en menors de 18 anys.
Insuficiència renal (IR)	En pacients amb IR lleu-moderada (aclariment creatinina 30 a < 90 mL/min) o greu (aclariment creatinina < 30 mL/min) la dosi màxima recomanada és de 300 mg/d. No es recomana l'ús en malaltia renal terminal o en hemodiàlisi.
Insuficiència hepàtica (IH)	Es recomana una disminució de la dosi objectiu fins al 50%. La dosi màxima recomanada en IH lleu-moderada és de 200 mg/d. No es recomana en IH greu.
Embaràs i lactància	No es recomana en dones amb possibilitats d'embaràs que no utilitzen mètodes anticonceptius. Les dones en tractament anticonceptiu oral han de prendre mesures addicionals no hormonals de control de l'embaràs durant el tractament i fins 4 setmanes després d'haver suspès el tractament amb cenobamat. Es recomana suspendre la lactància durant el tractament.

mg/d: mg/dia; IH: insuficiència hepàtica; IR: insuficiència renal.

3.5. Dades farmacocinètiques

Després de l'administració per via oral d'una dosi única o múltiple en dejuni del rang 10 - 400 mg, les concentracions màximes s'assoleixen entre 1 i 4 hores amb una biodisponibilitat d'almenys el 88%. Cenobamat s'uneix a proteïnes plasmàtiques en un 60%, principalment a l'albumina humana. El volum de distribució és de 40 - 50 L i es metabolitza àmpliament i principalment per glucuronidació mitjançant l'UGT2B7. L'eliminació es produeix majoritàriament a través de l'orina i la semivida d'eliminació és de 50-60 hores a l'interval terapèutic 100 - 400 mg/d.

4. Evidència disponible

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica fins a finals de desembre de 2021. L'evidència disponible sobre l'eficàcia i la seguretat de cenobamat comparada amb placebo (PBO) per al tractament de les CE d'inici focal en pacients adults amb epilèpsia resistents a tractament previ amb al menys 2 FAC prové de dos assaigs clínics aleatoritzats (ACA)^{21,22} (un estudi principal [C017] i un estudi de suport [C013]) i d'un estudi de seguretat obert (C021).²³ Addicionalment, es disposa dels estudis d'extensió dels assaigs C017 i C013.

Estudi principal:

YKP3089C017 (C017) (NCT01866111; EudraCT 2013-001858-10)²¹: ACA, fase II, multicèntric (MC) i amb cegament doble (CD) per estudiar l'eficàcia en la reducció de crisis de tres dosis cenobamat (100, 200 i 400 mg/d) com a tractament concomitant per les CE focals, respecte PBO, de 18 setmanes de durada (6 setmanes de titulació de dosi).

Estudis de suport:

YKP3089C013 (C013) (NCT01397968)²²: ACA, fase II, MC i CD per estudiar l'eficàcia i la seguretat de 200 mg/d de cenobamat com a tractament concomitant per les CE focals respecte PBO, de 12 setmanes de durada (6 setmanes de titulació de dosi).

YKP3089C021 (C021) (NCT02535091)²³: ACA fase III, MC, obert i no controlat per estudiar la seguretat de cenobamat amb una dosi d'inici baixa (12,5 mg/d) i una titulació lenta (increments de dosi a intervals de 2 setmanes de 25, 50, 100, 150 i 200 mg/d) en pacients amb epilèpsia focal que prenen al menys 1 FAC (inclosos fenitoïna i fenobarbital) de 12 mesos de durada (12 setmanes de titulació).

Extensió oberta de l'estudi YKP3089C017 (C017) (NCT01866111; EudraCT 2013-001858-10): estudi amb un únic braç de tractament per estudiar la seguretat de cenobamat a llarg termini que va incloure pacients que havien completat la fase de CD de l'estudi C017 (355 pacients). L'estudi presentava una fase de conversió a una dosi objectiu de 300 mg/d cegada de 2 setmanes. Durant aquesta fase, es podia disminuir (mínim 50 mg/d) o augmentar (màxim 400 mg/d) la dosi de cenobamat, així com la d'altres FAC concomitants.

Extensió oberta de l'estudi YKP3089C013 (C013) (NCT01397968)²⁴: estudi amb un únic braç de tractament per estudiar la seguretat de cenobamat a llarg termini que va incloure pacients que havien completat la fase de CD de l'estudi C013 (149 pacients). Cenobamat s'iniciava a la dosi de 100 mg/d i s'incrementava 50 mg/d cada 2 setmanes. La dosi màxima inicial va ser 200 mg/d que, al cap de 2 anys des de l'inici de la fase oberta, va arribar als 400 mg/d. Es permetia l'ajust de dosi de cenobamat i d'altres FAC concomitants.

S'han identificat dues revisions sistemàtiques amb metaanàlisi que varen incloure els resultats d'eficàcia i seguretat de cenobamat obtinguts als ACA controlats amb PBO (C013 i C017)^{25,26}. Aquests estudis no s'han considerat en l'avaluació de cenobamat atès que no aporten informació addicional respecte la recollida als estudis C013, C017 i C021.

En cas de discrepància entre les dades reportades a l'*European Public Assessment Report* (EPAR)¹⁹ i les publicacions dels estudis, es consideren les presentades a l'EPAR.

5. Avaluació de l'eficàcia

5.1. Assaigs clínics

5.1.1. Característiques principals dels estudis

Taula 4. Característiques principals de l'estudi principal C017

Estudi	Disseny	Població	Durada	Grups intervenció	Grup control	Variable primària
YKP3089C017 Krauss et al. 2020 ²¹	ACA, MC, CD, fase II, grups paral·lels (1:1:1:1)	Edat de 18 a 70 anys amb epilèpsia focal* CE focals no controlades amb ≥ 1	18 set. (6 setmanes titulació)	Cenobamat 100 mg/d (N = 108) Cenobamat	PBO (N = 108)	Taxa de responsius (reducció $\geq 50\%$ en la freqüència de CE)

Estudi	Disseny	Població	Durada	Grups intervenció	Grup control	Variable primària
		FAC en els 2 anys previs ≥ 8 CE focals en les 8 set. prèvies a l'aleatorització (CE focal amb component motor, focals complexos o secundàriament generalitzades) amb interval lliure de convulsions < 25 dies. Tractament estable amb 1-3 FAC ≥ 4 set.	dosi [‡] , 12 set. manteniment)	200 mg/d (N = 110) Cenobamat 400 mg/d [§] (N = 111)		respecte a la basal)

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **CD:** cegament doble; **CE:** crisi epilèptica; **FAC:** fàrmac anticrisi; **MC:** multicèntric; **mg/d:** mg/dia; **N:** nombre de pacients; **PBO:** placebo; **set.:** setmanes.

* d'acord amb el criteri de la ILAE

*L'escalada de dosi es va iniciar a cenobamat 100 mg/d, amb augments setmanals de 100 mg. Es va modificar el protocol de l'estudi a una dosi inicial de 50 mg i increments setmanals de 50 mg fins a la dosi objectiu, per tal de millorar la tolerabilitat del fàrmac.

§Un cop assolida la dosi 200 mg/d, es va incrementar 100 mg/setmana fins als 400 mg/d. Si no es tolerava la dosi assignada, es podia reduir fins a la dosi anterior més alta.

Les variables d'eficàcia van ser les següents:

- Variable primària:

- Taxa de responsius (reducció freqüència CE focals $\geq 50\%$): percentatge de pacients responsius al tractament per presentar una reducció $\geq 50\%$ en la freqüència de CE (focals sense alteració de la consciència, focals amb consciència alterada, focals a bilaterals tònico-clòniques), durant la fase de manteniment (12 setmanes) de l'estudi respecte a la basal.

- Variables secundàries:

- Canvi percentual en la freqüència de CE focals: percentatge de canvi en la taxa mensual (per 28 dies) de CE (focals sense alteració de la consciència, focals amb consciència alterada, focals a bilaterals tònico-clòniques) durant la fase de manteniment de l'estudi respecte a la basal.
- Taxa de responsius (reducció freqüència CE focals $\geq 75\%$, $\geq 90\%$ i 100%): percentatge de pacients responsius al tractament per presentar una reducció $\geq 75\%$, $\geq 90\%$ i 100% en la freqüència de CE (focals sense alteració de la consciència, focals amb consciència alterada, focals a bilaterals tònico-clòniques) durant la fase de manteniment (12 setmanes) de l'estudi respecte a la basal.
- Impressió Clínica Global del Canvi (Clinical Global Impression of Change, CGIC): puntuació en l'escala CGIC (puntuada com a 1= molt millor a 7= molt pitjor) per avaluar el canvi clínic del pacient al final de la fase de manteniment.

- **Qualitat de vida** (Quality of Life in Epilepsy Questionnaire, QoLIE-31-P): qüestionari autoadministrat per avaluar la qualitat de vida. Consta de 7 subescales que valoren les dimensions de benestar emocional, funcionament social, energia/fatiga, funcionament cognitiu, preocupació per les crisis, efectes dels medicaments i qualitat de vida global. La seva puntuació pot anar de 0 a 100 i les puntuacions més altes indiquen millor qualitat de vida. La QoLIE-31-P es va mesurar en diferents visites de seguiment durant l'estudi.

5.1.2. Característiques dels pacients inclosos a l'estudi principal C017

Les característiques basals dels pacients es presenten a la taula 5. La mitjana d'edat va ser de 39 anys i aproximadament el 50% eren dones. El temps transcorregut des del diagnòstic d'epilèpsia va ser d'uns 24 anys. La mediana de la freqüència mensual (per 28 dies) de CE focals va ser 8 a 11 segons el grup de tractament, sent el subtipus CE focal amb consciència alterada el més freqüent (78,9%), seguit de les focals a bilaterals tònico-clòniques (60%), les conscient motores (21,5%) i no motores (20,8%). El 75,6% dels pacients havia pres 3 FAC o més sense èxit, amb una mediana de 4 FAC fallits. Durant el període d'estudi, el 84,1% dels pacients rebia, com a mínim, 2 FAC de manera concomitant i els més freqüents van ser LEV (42,6%), LTG (31,6%), CBZ (25,6%), VPA (25,2%), OXC (14,6%) i CLB (11,7%).

Es varen excloure pacients en tractament amb diazepam, PB o PHT el mes previ a la inclusió de l'estudi, i també aquells que havien rebut VGB durant l'any anterior, felbamat durant menys de 18 mesos consecutius o tractament de rescat amb benzodiazepines més d'una vegada al darrer mes. Va ser motiu d'exclusió presentar història clínica d'estat epilèptic durant els 3 mesos previs a l'estudi, malalties clínicament significatives o antecedents d'ideació suïcida en els darrers 6 mesos o d'alcoholisme o abús de substàncies durant els 2 anys anteriors.

Taula 5. Característiques basals dels pacients inclosos a l'estudi principal C017

	Cenobamat 100 mg N = 108	Cenobamat 200 mg N = 109	Cenobamat 400 mg N = 111	PBO N = 106
Edat (anys), mitjana (DE)	39 (12,1)	40,9 (12,4)	39,6 (10,3)	39,6 (12,4)
Dones, n (%)	51 (47%)	55 (50,5%)	59 (53%)	50 (47%)
IMC (kg/m²), mitjana (DE)	26 (5,4)	26,1 (5,4)	25,8 (4,9)	27,4 (7,9)
Temps des del diagnòstic (anys), mitjana (DE)	25,4 (13,1)	22,7 (13,3)	24,9 (14,1)	23,2 (14,2)
Tipus de CE focal*, n (%)				
Conscient no motor	23 (21%)	20 (18%)	24 (22%)	24 (22%)
Conscient motor	25 (23%)	25 (23%)	22 (20%)	22 (20%)
Consciència alterada	89 (82%)	83 (76%)	88 (78%)	82 (78%)
Focal a bilateral tònico-clònica	69 (64%)	60 (55%)	72 (65%)	59 (56%)
Freqüència de CE basal (28 dies)[‡], mediana (RIQ)	9,5 (6,0 – 19,8)	11,0 (6,0 – 26,0)	9,0 (6,0 – 21,5)	8,4 (6,0-19,0)
Sense alteració consciència, mediana [rang]	6,5 [0,5 – 187]	13,3 [0,5 – 292,5]	15 [0,5 – 103,5]	11,5 [1,5 – 634]
Consciència alterada, mediana [rang]	8 [0,5 – 92]	8 [1 – 418]	8 [0,5 -638]	8 [0,5 – 153]
Focal a bilateral tònico-clònica, mediana [rang]	3,3 [0,5 – 35,5]	2,8 [0,5 – 71]	2 [0,5 – 89]	2,5 [0,5 – 131,5]
FAC fallits, mediana [rang]	4 [1-17]	3 [1-16]	3 [1-15]	4 [1-18]

	Cenobamat 100 mg N = 108	Cenobamat 200 mg N = 109	Cenobamat 400 mg N = 111	PBO N = 106
FAC fallits, n (%)				
0	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
1	7 (6,5%)	11 (10,1%)	6 (5,4%)	6 (5,7%)
2	18 (16,7%)	19 (17,4%)	23 (20,7%)	16 (15,1%)
3	23 (21,3%)	30 (27,5%)	37 (33,3%)	30 (28,3%)
> 3	60 (55,6%)	49 (45,0%)	45 (40,5%)	54 (50,9%)
FAC concomitants[‡], n (%)				
1	16 (14,8%)	24 (22%)	13 (11,7%)	16 (15,1%)
2	43 (39,8%)	42 (38,5%)	44 (39,6%)	42 (39,6%)
≥ 3	49 (45,6%)	43 (39,4%)	54 (48,6%)	48 (45,3%)
FAC concomitants, n (%)				
LEV	47 (44%)	48 (44%)	50 (45%)	41 (38%)
LTG	44 (41%)	27 (25%)	36 (32%)	31 (28%)
VPA	23 (21%)	28 (26%)	28 (25%)	31 (28%)
CBZ	29 (27%)	29 (25%)	25 (23%)	29 (36%)
OXC	15 (14%)	17 (16%)	19 (17%)	13 (12%)
CLB	17 (16%)	12 (11%)	17 (15%)	5 (5%)

CBZ: carbamazepina; **CE:** crisi epilèptica; **CLB:** clobazam; **DE:** desviació estàndard; **FAC:** fàrmac anticrisi; **IMC:** índex de massa corporal; **RIQ:** rang interquartílic; **LTG:** lamotrigina; **LEV:** levetiracetam; **n:** nombre de pacients; **OXC:** oxcarbazepina; **PBO:** placebo; **VPA:** àcid valproic.

[‡]Els pacients podien haver manifestat diferents tipus de CE.

*Calculat segons el nombre de CE durant el període basal dividit pel nombre de dies en l'interval multiplicat per 28 (població ITT).

^{||}Nombre de FAC com a tractament concomitant a l'inici i fins la primera dosi del període de CD.

^{||}Inclou només els FAC utilitzats en ≥10% dels pacients inclosos.

5.1.3. Resultats dels ACA

A la taula 6 es presenten els resultats de les variables primària i secundàries de l'estudi C017.

Pel que fa la variable primària, el 40,2%, el 56,1% i el 64,2% dels pacients en els grups de cenobamat 100 mg, 200 mg i 400 mg respectivament, van ser responsius en comparació amb el 25,5% del grup PBO. Les diferències van ser estadísticament significatives per a totes les dosis respecte PBO, però la magnitud de l'efecte va ser major amb 200 mg i 400 mg.

Taula 6. Resultats principals d'eficàcia de l'estudi principal C017

	Cenobamat 100 mg (N= 102)	Cenobamat 200 mg (N= 98)	Cenobamat 400 mg (N= 95)	PBO (N= 102)
VARIABLE PRIMÀRIA*				
Taxa de responsius (≥ 50%), n (%)	41 (40,2%)	55 (56,1%)	61 (64,2%)	26 (25,5%)
p-valor [‡]	0,036	< 0,001	< 0,001	-
VARIABLES SECUNDÀRIES				
% de canvi en freqüència CE focals				
Freqüència basal, mediana [rang]	9,8 [3,5 – 202]	12 [4 – 418]	9 [4 – 638]	8,1 [4 – 704]
Freqüència al final de la fase de manteniment, mediana [rang]	5,7 [0 – 168]	5,4 [0 – 678,2]	3 [0 – 494,9]	6,4 [0 – 618,3]

	Cenobamat 100 mg (N= 102)	Cenobamat 200 mg (N= 98)	Cenobamat 400 mg (N= 95)	PBO (N= 102)
Canvi, mediana	-41,5	-56,5	-63	-27
[rang]	[-100 – 150]	[-100 – 188]	[-100 – 133]	[-100 – 282]
p-valor*	0,054	< 0,001	< 0,001	-
Taxa de responsius (≥ 75%), n (%)	17 (16,7%)	28 (28,6%)	43 (45,3%)	10 (9,8%)
p-valor*	0,215	0,001	< 0,001	-
Taxa de responsius (≥ 90%), n (%)	9 (8,8%)	17 (17,3%)	27 (28,4%)	3 (2,9%)
p-valor*	0,134	< 0,001	< 0,001	-
Taxa de responsius (≥ 100%), n (%)	4 (3,9%)	11 (11,2%)	20 (21,1%)	1 (1%)
p-valor*	0,369	0,002	< 0,001	-

CE: crisi epilèptica.

* Població ITT modificada per la fase de manteniment, definida com el nombre de pacients que completen la fase de titulació, que reben, com a mínim, una dosi de cenobamat o PBO durant la fase de manteniment i que presenten, com a mínim, una mesura de les CE durant la fase de manteniment.

* p-valor respecte placebo.

Es va dur a terme una anàlisi post hoc per a les taxes de responsius (≥ 50% i ≥ 100%) segons el subtipus de CE. Els resultats es presenten a la taula 7 i van ser consistents amb els observats a l'anàlisi principal.

Taula 7. Taxa de responsius (% de pacients amb reducció ≥ 50% o 100% de la freqüència CE focals durant fase de manteniment respecte basal) segons el subtipus de CE focal en l'estudi principal C017

	Cenobamat 100 mg		Cenobamat 200 mg		Cenobamat 400 mg		Placebo	
	N	Responsius (%)	N	Responsius (%)	N	Responsius (%)	N	Responsius (%)
CE focal sense alteració de la consciència								
≥ 50%	21	10 (47,6%)	24	15 (62,5%)	20	14 (70,0%)	17	2 (11,8%)
100%	21	5 (23,8%)	24	3 (12,5%)	20	6 (30,0%)	17	0 (0,0%)
CE focal consciència alterada								
≥ 50%	95	41 (43,2%)	87	46 (52,9%)	86	55 (64,0%)	87	28 (32,2%)
100%	95	5 (5,3%)	87	14 (16,1%)	86	22 (25,6%)	87	2 (2,3%)
Focal a bilateral tònic-clònica								
≥ 50%	34	21 (61,8%)	32	25 (78,1%)	36	24 (66,7%)	43	21 (48,8%)
100%	34	10 (29,4%)	32	18 (56,3%)	36	19 (52,8%)	43	11 (25,6%)

CE: crisi epilèptica.

Els resultats de l'estudi de suport C013 es troben en línia amb l'estudi principal C017. La taxa de responsius (≥ 50% de reducció de la freqüència CE) va ser del 50,4% per als pacients tractats amb la dosi de 200 mg i del 22,2% per al PBO (p < 0,0001). Durant la fase de manteniment de 6 setmanes, el 28,3% dels participants tractats amb cenobamat es va mantenir lliure de CE focals en comparació amb el 8,8% al grup PBO (p = 0,0001).

No s'han identificat resultats de la variable CGIC amb cenobamat respecte PBO. Pel que fa la qualitat de vida, l'EPAR indica que la mesura es va limitar a 133 pacients, i no es van trobar diferències clínicament rellevants entre cenobamat i PBO.

Les dades disponibles de l'efecte de cenobamat a llarg termini provenen d'estudis oberts no controlats amb PBO. Una anàlisi de dades agrupades dels estudis C013, C017 i C021 ha mostrat que 1.468 de 1.844 pacients (80%) continuaven participant en l'estudi durant el primer any. La taxa de retenció és del 72% en el segon any i del 67% al tercer any, reduint-se gradualment fins al 57% als 8 anys.²⁷ Pel que fa la reducció de CE, una anàlisi post hoc de l'estudi C021, que va incloure 240 pacients, va mostrar que la taxa de responsius ($\geq 50\%$) va ser del 71,7% als 30 mesos. El 36,3% va estar lliure de CE durant ≥ 12 mesos.²⁸

6. Avaluació de la seguretat

En total, 1.945 pacients han estat exposats a cenobamat en els estudis clínics. Per a caracteritzar la seguretat de cenobamat s'han considerat les següents poblacions:

Fases CD dels estudis C013 i C017: 442 pacients varen rebre cenobamat i 216 PBO. La durada mitjana d'exposició a cenobamat va ser de 17,9 setmanes, i el 85,5% dels pacients va rebre el fàrmac, com a mínim, 12 setmanes. La titulació de dosi va ser diferent als dos estudis:

- Estudi C013: la dosi inicial va ser de 50 mg/d, amb increments de 50 mg/d cada 2 setmanes fins arribar a la dosi objectiu de 200 mg/d.
- Estudi C017: la dosi inicial va ser de 100 mg/d, amb increments setmanals de 100 mg fins arribar a 100 mg, 200 mg o 400 mg. Degut a un 10,5% d'abandonaments per EA i a problemes amb la tolerabilitat per la identificació d'EA greus (erupció cutània pruriginosa i DRESS) durant la fase de titulació, es va modificar l'esquema: la dosi inicial va passar a ser de 50 mg/d, amb increments setmanals de 50 mg/d.

Fases d'extensió dels estudis C013 i C017: en aquests fases obertes, 504 pacients varen rebre cenobamat. Els pacients que provenien dels ACA varen discontinuar el tractament (cenobamat o PBO) durant 3 - 4 setmanes després del CD. Tots els pacients varen iniciar de nou la titulació de dosi amb 100 mg/d, seguit d'augment de 50 mg/d cada 2 setmanes. Dels inclosos a les fases de CD, 341 pacients varen continuar amb cenobamat i 163 pacients que havien rebut PBO varen iniciar novament el tractament amb cenobamat.

Estudi de seguretat C021: es varen incloure 1.340 pacients que varen rebre, al menys, 1 dosi de cenobamat de manera concomitant amb PHT (n= 83), PB (n= 37) o altres FAC (n= 1.220). Aquest estudi pretenia estudiar la incidència de DRESS amb una titulació de dosi lenta. El tractament s'iniciava amb 12,5 mg/d amb increments de 25, 50, 100, 150 i 200 mg/d cada 2 setmanes^e. La durada mitjana del seguiment dels pacients va ser de 9 mesos.

6.1. Esdeveniments adversos (EA)

6.1.1. EA més freqüents

Fase cegament doble C017 i C013

La majoria dels pacients va experimentar algun EA (76,9% cenobamat vs. 66,8% PBO) i el més freqüent amb cenobamat va ser la somnolència (24,7% vs. 10,2% PBO), seguit del mareig (23,3% vs. 15,7% PBO), la fatiga (16,1% vs. 7,4% PBO) i la cefalea (11,3% vs. 9,3% PBO). El

^e Aquesta titulació de dosi és la que consta a la fitxa tècnica de cenobamat.

64,5% dels EA identificats al grup cenobamat i el 44% al grup PBO es varen relacionar amb el tractament. La majoria dels EA va tenir lloc durant la fase de titulació i, tal i com mostren els resultats de l'estudi C017, la incidència augmentava amb la dosi (taula 8). Els EA varen ser majoritàriament lleus o moderats (36,2% i 25%) i la freqüència d'EA moderats augmentava també amb la dosi. En un 18,1% dels pacients assignats a cenobamat va ser necessari reduir la dosi degut a un EA (6,5% al grup PBO), les causes més comunes van ser la somnolència, el mareig i la diplopia.

Una subanàlisi de l'estudi principal C017 va mostrar un increment en la freqüència d'alguns EA com la somnolència, el mareig i la fatiga entre els pacients tractats amb cenobamat i CLB respecte els que no varen rebre CLB. La dosi de 400 mg de cenobamat es va associar amb una major incidència d'EA, especialment quan es prenia de manera concomitant amb CLB. Aquest resultat suggeriria la necessitat de reduir la dosi de CLB en administrar-se amb cenobamat,¹⁹ tal i com s'indica a l'apartat d'interaccions farmacocinètiques de cenobamat amb altres FAC.

Taula 8. Resultats de seguretat de l'estudi principal C017

EA, n (%)	Cenobamat 100 mg N = 108	Cenobamat 200 mg N= 110	Cenobamat 400 mg N= 111	PBO N = 108
Qualsevol EA	70 (64,8%)	84 (76,4%)	100 (90,1%)	76 (70,4%)
EA relacionats amb el tractament	62 (57,4%)	72 (65,5%)	92 (82,9%)	46 (42,6%)
EA greus	10 (9,3%)	4 (3,6%)	8 (7,2%)	6 (5,6%)
Discontinuations per EA	11 (10,2%)	15 (13,6%)	22 (19,8%)	5 (4,6%)

EA: esdeveniment advers; n: nombre de pacients; PBO: placebo.

Fase d'extensió dels estudis C017 i C013

Les dades de seguretat corresponents a les fases obertes dels ACA estan en línia amb les obtingudes a les fases de CD. Dels pacients exposats a cenobamat (N= 504), el 88,5% va experimentar algun EA. Els més freqüents es van ser els relacionats amb trastorns del sistema nerviós (65,7%), seguit d'infeccions i infestacions (40,5%), trastorns generals i del lloc d'administració (31,3%), trastorns gastrointestinals (27,6%), ferides, intoxicació i complicacions d'intervencions (24,2%), trastorns oculars (22,8%), trastorns musculoesquelètics i dels teixit connectiu (19%) i trastorns de l'oïda i el laberint (10,3%).

6.1.2. EA d'especial interès

Hipersensibilitat

Es van identificar 38 casos de reacció d'hipersensibilitat entre els pacients tractats amb cenobamat (4,6%). No es va identificar un augment d'aquestes reaccions depenent de la dosi, així com tampoc un augment associat a la durada del tractament amb cenobamat. Les reaccions cutànies o d'hipersensibilitat identificades als estudis clínics es van associar a una dosi inicial alta de cenobamat (≥ 100 mg/d) o a intervals entre increments de dosi curts, inferiors a 2 setmanes (vegeu la taula 9).

DRESS

Durant els desenvolupament clínic de cenobamat es van identificar 3 casos de DRESS: dos en

voluntaris sans (estudi fase I) i un en un pacient amb epilèpsia durant la fase de titulació de dosi de l'estudi C017 (assignat al grup de tractament de 200 mg/d). Un dels voluntaris de l'estudi de fase I va morir a causa d'una miocarditis eosinofílica associada a DRESS i possiblement relacionada amb cenobamat. Els casos de DRESS identificats varen tenir lloc en aquells estudis amb una dosi inicial alta (≥ 50 mg) i una titulació ràpida (setmanal o inferior) (taula 9). A l'estudi de seguretat C021 es va iniciar el tractament amb una dosi baixa i amb una titulació lenta, sense identificar-se cap cas de DRESS.

Taula 9. Incidència de reaccions d'hipersensibilitat i DRESS en subjectes exposats a diferents dosis de cenobamat als estudis clínics

	Dosi inicial 50 mg ↑ 50 mg / 2 set		Dosi inicial 50 mg ↑ 50 mg / set		Dosi inicial ≥ 100 mg ↑ 100 mg / 5 – 7 dies		Total	
	CBM	PBO	CBM	PBO	CBM	PBO	CBM	PBO
Subjectes/ Pacients	120	112	363	152	350	37	833	301
Hipersensibilitat, n (%)	1 (0,8)	3 (2,7)	18 (5,0)	4 (2,6)	19 (5,4)	3 (8,1)	38 (4,6)	10 (3,3)
DRESS, n	0	0	1	0	2	0	3	0

CBM: cenobamat; DRESS: reacció medicamentosa amb eosinofília i símptomes sistèmics; n: nombre de pacients; PBO: placebo.

Ideació suïcida

Es varen identificar 37 casos (1,9%) amb ideació suïcida entre els pacients que varen rebre cenobamat als estudis C013 i C017 (incloses les respectives fases d'extensió) i C021 i en dos dels casos es va consumir el suïcidi. Tanmateix, no es va establir una relació de causalitat amb el tractament.

Durant les fases de CD dels estudis C013 i C017 no es va observar un augment en la taxa de pacients amb ideació suïcida que prenen cenobamat en comparació amb PBO.

Després del tancament de la sol·licitud de comercialització del cenobamat a l'EMA, s'han notificat 6 EA d'ideació suïcida. D'aquests, 2 s'han relacionat amb el tractament. No es va modificar la dosi i, en tots els casos, amb excepció d'un, es va resoldre.

Escurçament del QT

Ateses les troballes en els estudis *in vitro* que mostraven un escurçament de l'interval QT, es va dur a terme un estudi específic per avaluar els efectes de cenobamat sobre el QT (estudi YKP3089C020) en el que es van analitzar els efectes de les dosis 200 mg/d i 400 mg/d de cenobamat sobre el l'interval QT corregit segons la fórmula de Fridericia (QTcF) en 108 voluntaris sans. Els resultats varen mostrar un escurçament del QT depenent de dosi, tot i que cap subjecte va presentar un QTcF < 340 ms.

Als estudis C013 i C017 no es varen observar diferències rellevants en quant la taxa d'EA cardíacs entre cenobamat i PBO. Es varen identificar alguns casos amb canvis del QTcF respecte el moment basal > 30 ms sense arribar a canvis > 60 ms. Alguns pacients varen presentar un QTcF < 360 ms, però cap per sota de 340 ms.

A l'estudi de seguretat C021 es varen observar canvis pronunciats al QTcF en pacients que varen rebre cenobamat i PHT durant 24 mesos. Tots els pacients que varen presentar EA cardíacs

havien rebut cenobamat en combinació amb un altre FAC. No obstant, aquesta evidència no es considera suficient per atribuir la causa a cenobamat o altres FAC.

Degut a les dades disponibles, cenobamat presenta a la fitxa tècnica una advertència de precaució a l'hora de prescriure'l en combinació amb altres medicaments que escurcen el QT, així com una contraindicació per al seu ús en pacients amb síndrome familiar del QT curt.

Augment dels nivells plasmàtics d'enzims hepàtics

Un dels EA freqüents va ser l'increment d'enzims hepàtics en sang, incloent un augment de l'alanina aminotransferasa (ALT) i de l'aspartat aminotransferasa (AST). Els nivells de AST i ALT van augmentar durant la fase final de titulació de cenobamat, relacionant-se amb la dosi. La proporció de pacients amb valors alts de ALT va ser del 6,5% amb 100 mg, de 8,2% amb 200 mg i de 16,5% amb 400 mg (vs. 4,7% PBO). L'augment en els nivells de AST es va observar entre l'1,9% dels pacients tractats amb 100 mg, el 5% amb 200 mg i el 7,3% amb 400 mg (vs. 3,3% PBO).

6.1.3. Esdeveniments adversos en poblacions especials

Pacients d'edat avançada

Es varen incloure 10 pacients (1,5%) majors de 65 anys a les fases de CD dels estudis C013 i C017 i 42 pacients (3,1%) a l'estudi obert de seguretat C021. Aquests pacients es trobaven en un rang d'edat de 65 i 74 anys, sense incloure'n cap ≥ 75 anys.

La incidència de EA greus entre els > 65 anys va ser comparable a la dels pacients més joves. Es va observar una major incidència dels EA comunament associats amb FAC (fatiga, alteracions de la marxa, caigudes, atàxia, trastorns de l'equilibri, mareig i somnolència) entre els pacients majors de 65 anys respecte els més joves.

6.1.4. Esdeveniments adversos greus

Durant el període de CD de l'estudi C017 es van notificar EA greus per a 10 (9,3%), 4 (3,6%), 8 (7,2%) i 6 (5,6%) subjectes en els grups de tractament de 100 mg, 200 mg, 400 mg i PBO respectivament. La majoria dels EA greus es relacionaven amb trastorns del sistema nerviós central, i el més freqüent va ser la crisi epilèptica. A l'estudi C013 va haver-hi 7 pacients amb un EA greu (2 al grup de cenobamat i 4 al grup PBO).

6.1.5. Mortalitat

Es va produir una mort per miocarditis eosinofílica associada a DRESS i possiblement relacionada amb cenobamat durant un estudi de fase I. Als estudis C013 i C017 no va haver-hi cap mort. A l'estudi de seguretat obert (C021) es varen produir 7 morts (0,5% dels pacients), cap d'elles relacionada amb el tractament.

6.1.6. Discontinuacions per esdeveniments adversos

Els abandonaments del tractament per EA durant la fase de CD dels estudis C013 i C017 varen ser més freqüents amb cenobamat (13,1% vs. 4,2% PBO). En l'estudi C017, la incidència

d'abandonaments per EA augmentava lleugerament amb la dosi: 10,2%, 13,6% i 19,8% amb 100 mg, 200 mg i 400 mg, respectivament (vs. 4,6% PBO). Els EA més freqüents que varen causar l'abandonament de l'estudi varen ser l'atàxia, el mareig, la somnolència, el vertigen i el nistagme.

6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#)¹⁸ per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

Contraindicacions

- Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients.
- Síndrome de QT curt familiar.

Precaucions

- Ideació suïcida: s'han notificat pensaments i comportaments suïcides en pacients tractats amb antiepilèptics. Es desconeix el mecanisme d'aquest risc i les dades disponibles no exclouen un major risc pel cenobamat. Es recomana controlar els pacients per detectar senyals d'ideació suïcida i considerar-se el tractament adequat.
- Reacció medicamentosa amb eosinofília i símptomes sistèmics (DRESS): s'han notificat DRESS que poden ser mortals o potencialment mortals associades a l'ús de cenobamat quan s'inicia el tractament amb les dosis més altes o si l'ajust de la dosi no és gradual (setmanal o més ràpid). Es recomana, en el moment de la prescripció, advertir als pacients dels símptomes de DRESS i controlar l'aparició de lesions cutànies. Si hi apareixen, es recomana retirar cenobamat de manera immediata i considerar un tractament alternatiu.
- Escurçament del QT: s'ha observat escurçament de l'interval QTcF depenent de la dosi de cenobamat. No s'han observat reduccions per sota de 340 ms. Als assaigs clínics no s'ha observat que la combinació de cenobamat amb altres antiepilèptics causi un major escurçament del QT. Es recomana precaució en la utilització de cenobamat amb altres medicaments que escurcen el QT. No es recomana cenobamat en pacients amb síndrome familiar del QT escurçat.
- Lactosa: cenobamat conté lactosa. Els pacients amb intolerància hereditària a la galactosa, deficiència de lactasa o problemes d'absorció de glucosa o galactosa no han de prendre aquest medicament.

Interaccions

Taula 10. Interaccions farmacocinètiques de cenobamat amb altres fàrmacs anticrisi

PHT	Les concentracions de PHT s'han de vigilar durant l'ajust de dosi de cenobamat i, en funció de la resposta individual, podria ser necessari reduir la dosi de PHT.
------------	--

PB	Les concentracions de PB s'han de vigilar durant l'ajust de dosi de cenobamat i, en funció de la resposta individual, podria ser necessari reduir la dosi de PB.
CLB	CLB augmenta lleugerament l'exposició a cenobamat (en un 24%). No es necessari ajustar la dosi de cenobamat, però podria ser necessari reduir les dosis de CLB.
LTG	L'administració conjunta de LTG i cenobamat pot reduir les concentracions de LTG.
CBZ, LCM, LEV, OXC i VPA	No és necessari ajustar la dosi de cenobamat.

CBZ: carbamazepina; **CLB:** clobazam; **LCM:** lacosamida; **LEV:** levetiracetam; **LTG:** lamotrigina; **OXC:** oxcarbazepina; **PB:** fenobarbital; **PHT:** fenitoïna; **VPA:** àcid valproic.

Taula 11. Altres interaccions de cenobamat

Depressors del SNC	En combinació amb cenobamat poden augmentar el risc de reaccions neurològiques adverses.
Anticonceptius orals	L'eficàcia dels anticonceptius hormonals metabolitzats per CYP3A4 podria reduir-se per l'ús de cenobamat.
Substrats de CYP3A4	Podria ser necessari augmentar la dosi dels medicaments metabolitzats per CYP3A4 quan s'utilitzen simultàniament amb cenobamat.
Substrats de CYP2B6	Podria ser necessari augmentar la dosi dels medicaments metabolitzats per CYP2B6 quan s'utilitzen simultàniament amb cenobamat.
Substrats de CYP2C19	Podria ser necessari reduir la dosi dels medicaments metabolitzats per CYP2C19 quan s'utilitzen simultàniament amb cenobamat.
Substrats de OAT3	L'administració simultània de cenobamat i medicaments transportats per OAT3 podria augmentar l'exposició d'aquests medicaments.

SNC: sistema nerviós central.

6.3. Pla de gestió de riscos

El pla de gestió de riscos inclou les DRESS com a risc identificat important. També inclou com a riscos importants potencials la hipersensibilitat, el suïcidi (efecte de classe), l'escurçament del QT i la toxicitat reproductiva i embrio-fetal. El pla de gestió de riscos de cenobamat inclou activitats de farmacovigilància relacionades amb l'embaràs i els riscos prèviament mencionats.

7. Validesa interna i aplicabilitat

L'evidència que ha donat suport a l'aprovació de cenobamat en el tractament concomitant de les CE d'inici focal en pacients farmacoresistents (tractament amb al menys 2 FAC) prové d'un ACA de fase 2 controlat amb PBO de 18 setmanes de durada. L'altre ACA disponible amb cenobamat és un estudi de fase 2 de 12 setmanes de durada (de les quals 6 són de titulació de dosi i 6 de

manteniment). D'altra banda, l'únic estudi de fase 3 disponible és un estudi obert dissenyat específicament per avaluar la incidència de DRESS amb una dosi baixa i una titulació lenta de cenobamat.

L'estudi principal és un ACA multinacional, de CD i controlat amb PBO que va incloure 437 pacients amb CE focals que rebien un tractament estable amb 1 - 3 FAC, al qual es va afegir cenobamat (200 mg, 200 mg o 400 mg) o PBO. La variable primària d'aquest estudi va ser el canvi en la freqüència de CE, considerada per l'aprovació de la FDA. La variable primària de referència de l'EMA va ser la taxa de pacients responsius, considerats com aquells que van tenir una reducció mínima del 50% de les CE, que va ser una variable secundària de l'estudi.

El disseny de l'estudi principal es considera de qualitat acceptable, ja que es va ocultar la seqüència de l'aleatorització, les característiques basals dels pacients varen ser comparables entre els grups d'intervenció i la durada de l'ACA va ser la mínima requerida per l'EMA (12 setmanes). Les pèrdues de seguiment varen ser d'un 18% i similars entre els grups d'intervenció, a excepció del grup que va rebre la dosi alta de cenobamat (27%). Els mètodes per imputar les dades perdudes i la població utilitzada per a l'anàlisi de les variables d'eficàcia (població per ITT modificada que va consistir en els pacients que van arribar a la fase de manteniment) es van considerar adequades. Tanmateix, l'estudi presenta algunes limitacions especialment derivades del fet que no es va dissenyar com a un estudi confirmatori sinó com un estudi per determinar la dosi eficaç de cenobamat. A més, la mida de la mostra es va calcular en base a una de les variables secundàries (primària per a l'FDA) i no per la variable primària considerada en l'avaluació de l'EMA.

El cenobamat o el PBO es van afegir al tractament de base que ja duia el pacient (1 – 3 FAC), el qual es mantenia durant tot el període de CD de l'estudi. La freqüència basal de les CE es va comprovar de forma prospectiva al llarg de les 8 setmanes prèvies a l'aleatorització, durant les quals el pacient seguia amb el tractament de base. El disseny "add-on" es considera adequat ja que compleix amb la guia de l'EMA i permet avaluar l'eficàcia de cenobamat quan s'afegeix al tractament de base. En relació a la durada de l'estudi, les dades disponibles de l'efecte de cenobamat comparades amb PBO són a curt termini i, tot i que compleixen l'establert a la guia de la EMA, seria desitjable disposar de dades més enllà de les 12 setmanes.

Pel que fa la validesa externa, cal destacar que els pacients majors de 70 anys no es trobaven representats a l'estudi principal. Tampoc hi eren representats pacients amb estat epilèptic ni amb ideació suïcida recent, ja que varen ser motius d'exclusió. La població d'estudi va representar adequadament aquells pacients amb epilèpsia farmacoresistent i amb CE bilaterals tònicoclòniques. Entre els FAC de base es trobaven LEV, LTG, VPA, CBZ, OXC i CLB, considerats els de primera elecció. En aquest estudi no estarien representats aquells pacients que prenen ESL, LCM, PB, PHT, PGB, TGB, ZNS, VGB, BRV o PRP, considerats FAC que presenten indicació de tractament concomitant.¹⁷

Relacionat també amb la validesa externa de l'estudi principal, un 9% dels pacients va abandonar l'estudi abans d'arribar a la fase de manteniment de dosi. Si s'analitza el nombre de pacients segons el grup de tractament, el 5,6%, el 10,9% i el 14,4% dels assignats a les dosis 100 mg, 200 mg i 400 mg, respectivament, va abandonar l'estudi durant la fase de titulació sense arribar a la fase de manteniment (vs. 5,6% PBO). No obstant, s'ha de tenir en compte que l'esquema de titulació de dosi d'aquest estudi va ser diferent al recomanat a la fitxa tècnica de cenobamat.

Els resultats d'eficàcia de la variable primària es consideren rellevants. Les taxes de resposta

amb cenobamat van ser altes (56,1% i 64,2% per a les dosis de 200 mg i 400 mg, respectivament) en comparació a les observades amb el PBO (25,5%). Aquest resultat és particularment rellevant per la població d'estudi inclosa, atès que la majoria complia criteris d'epilèpsia farmaco-resistent i CE focals a bilaterals tònico-clòniques amb una freqüència basal de CE molt elevada. Tanmateix, no s'ha pogut demostrar, en aquest estudi, que la reducció de la freqüència de CE es tradueixi en una millora de la qualitat de vida del pacient. En aquest sentit, la qualitat de vida és una variable secundària considerada per l'EMA a l'hora d'avaluar els resultats dels assaigs clínics d'epilèpsia i, en el cas de cenobamat, no s'han trobat diferències rellevants respecte al PBO. També es consideren importants els resultats de la variable secundària que mostren que un 11,2% i un 21,1% tractats amb les dosis de 200 i 400 mg respectivament es mantenen lliures de crisis durant les 12 setmanes de manteniment, mentre que en el grup PBO només hi va haver un pacient (1%) que va estar lliure de crisi. En analitzar aquest resultat segons el subtipus de CE, el 56,3% dels pacients que varen rebre la dosi de 200 mg i el 52,8% de 400 mg es varen mantenir lliures de CE focals a bilaterals tònico-clòniques (vs. 25,6% PBO). No obstant, aquest resultat presentaria algunes limitacions. D'una banda, cal considerar que prové de l'anàlisi *post hoc* d'una variable secundària i no s'observa que l'efecte de cenobamat sigui dosi-dependent. D'altra banda, el percentatge de responsius a PBO per la llibertat de crisis amb un patró bilateral tònico-clònic es podria explicar pel fet que aquest subtipus CE és menys freqüent, de manera que la durada de l'estudi podria no ser suficient per concloure aquest efecte.

La taxa de pacients responsius al PBO (25,5%) és similar a l'observada en estudis d'altres FAC com BRV i PRP (vegeu l'Annex 3). Aquest resultat indicaria un efecte PBO rellevant, de manera que es produeix una millora de la malaltia pel fet de participar en un assaig clínic. En pacients amb epilèpsia, factors com l'estrès o l'insomni poden desencadenar les CE, i aquests podrien estar millor controlats durant la fase d'estudi. Per altra banda, la resposta al PBO també es podria explicar pel component subjectiu de la variable, donat que és el propi pacient qui recull la freqüència de les CE. En aquest sentit, el pacient podria estar predisposat a percebre una millora de la malaltia i reportar, en menor mesura, les CE. No obstant, fins al moment no es troben implementats altres sistemes que ajudin a reportar les CE d'una manera més objectiva durant el període d'estudi.

Les anàlisis descriptives de subgrups de la variable primària d'eficàcia no han mostrat diferències notables en funció de les característiques basals dels pacients. No obstant, en algunes d'aquestes anàlisis, com la de pacients majors de 65 anys, en nombre de pacients va ser petit i no ha estat possible determinar si es produeixen canvis en l'eficàcia de cenobamat segons l'edat.

No hi ha cap estudi que hagi avaluat l'efecte d'afegir cenobamat en comparació amb un altre FAC al tractament estable de base al qual el pacient ha presentat una resposta insuficient. Tot i que és difícil establir quin seria el comparador adequat en un assaig clínic, els fàrmacs que es podrien considerar com comparadors de cenobamat són BRV, ESL, LCM, PRP, PB, PHT, PGB, TGB, VGB i ZNS.¹⁷ Una metanàlisi en xarxa va mostrar que cenobamat obtenia una major taxa de responsius en comparació amb altres FAC com BRV, ESL, LCM i PRP, sense identificar diferències rellevants d'eficàcia respecte als FAC de segona generació analitzats (LTG, LEV i TPM).²⁹ Tot i així, manquen evidències robustes de l'efecte comparat amb els FAC situats en la mateixa línia de tractament que cenobamat.

Pel que fa la seguretat, els EA més freqüents amb cenobamat es relacionen amb el sistema nerviós i són la somnolència, el mareig, la fatiga i la cefalea, majoritàriament de gravetat lleu o moderada. Els EA van ser més freqüents durant la fase de titulació i, tant la freqüència com la gravetat, augmentaven amb la dosi. El principal problema de seguretat identificat amb cenobamat

van ser les DRESS, de les quals se'n van identificar 3 casos durant els estudis de fase 1, una d'elles amb resultat de mort. Aquest fet es va relacionar amb que la dosi d'inici era alta (100 mg) i amb la velocitat de la titulació de la dosi (increments de 100 mg setmanals). En els següents estudis es va modificar a la baixa la dosi inicial (50 mg/d), amb una titulació lenta. A més, es va dur a terme l'estudi de seguretat C021 on es va observar que, amb una dosi inicial de 12,5 mg i increments de 25, 50, 100, 150 i 200 mg/d cada 2 setmanes, no es produïen casos de DRESS. Per tant, per tal de reduir el risc de DRESS és important seguir aquest esquema de titulació, tal i com consta a la fitxa tècnica del fàrmac.

8. Àrea econòmica

8.1. Cost del tractament / Cost incremental

Cenobamat està pendent de la decisió de preu i finançament.

Taula 12. Cost de cenobamat i d'altres fàrmacs utilitzats en el tractament concomitant de l'epilèpsia farmacoresistent en adults^f

	CBM	Primera generació		Segona generació					Tercera generació			
		CLB	CBZ	LEV	LTG	OXC	TPM	ZNS	ESL	LCM	PRP	BRV
Presentació	Ontozny® 12,5 mg + 25 mg: 14 i 14 comprimits 50 mg: 14 o 28 comprimits 100 mg: 14 o 28 comprimits 150 mg: 14 o 28 comprimits 200 mg: 14 o 28 comprimits	Noiafren® 10 mg, 20 mg 20 comprimits	Tegreto® 200 mg, 400 mg: 100 comprimits	Keppra® 250 mg, 500 mg: 60 comprimits 1.000 mg: 30 comprimits	Lamictal® 25 mg: 56 comprimits 50 mg: 56 comprimits 100 mg: 56 comprimits 200 mg: 30 comprimits	Trileptal® 300 mg, 600 mg 100 comprimits	Topamax® 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg 60 comprimits	Zonegran® 25 mg: 14 càpsules 50 mg: 28 càpsules 100 mg: 56 càpsules	Zebinix® 200 mg: 60 comprimits 800 mg: 30 comprimits	Vimpat® 50 mg: 14 comprimits 100 mg: 56 comprimits 150 mg: 56 comprimits 200 mg: 56 comprimits	Fycompa® 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg, 12 mg 28 comprimits	Briviact® 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100mg 56 comprimits
Preu envàs	142,16 80,86 97,03 80,86 135,7 80,86 151,91 80,86 151,91	2,13 3,32	3,98 7,96	27,27 54,53 54,53	6,59 13,18 26,35 28,24	22,06 44,12	9,16 18,31 36,64 73,26	4,85 19,4 77,59	51,14 102,28	8,79 70,37 105,58 140,79	131 147,34 152,58 145,98 150,83 155,68	151,91
Posologia	100 – 400 mg/d	15 – 80 mg/d	400-1.600 mg/d	1.000 – 3.000 mg/d	100 – 400 mg/d	600 – 2.400 mg/d	200 – 400 mg/d	300 – 500 mg/d	800 – 1.200 mg/d	200 – 400 mg/d	4 – 12 mg/d	50 – 200 mg/d
DDD	200 mg	20 mg	1000 mg	1.500 mg	300 mg	1000 mg	300 mg	200 mg	800 mg	300 mg	8 mg	100 mg
Cost dia (€)	5,43€	0,17€	0,20€	2,73€	1,41€	0,74€	1,83€	2,77€	3,41€	2,71€	5,21€	5,43€
Cost tractament anual (€)	1.981,95€	62,05€	73,00€	996,45€	514,65€	270,10€	667,95€	1.011,05€	1.244,65€	989,15€	1.901,65€	1.981,95€
Cost incremental anual (€ i %)^g	Referència	+1.919,90€ (+3.094,12%)	+1.908,95€ (+2.616%)	+985,50€ (+98,9%)	+1.467,30€ (+285,11%)	+1.711,85€ (+196,72%)	+1.314€ (+196,7%)	+970,90€ (+96,0%)	+737,30€ (+59,24%)	992,80€ (+100,37%)	+80,30€ (+4,22%)	0€ (0%)

^f S'inclouen, com a altres FAC, aquells considerats al "Manual de pràctica clínica en Epilèpsia. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2019" com a fàrmacs eficaços en el tractament concomitant de les CE d'inici focal amb o sense generalització secundària en adults (grau de recomanació A).

8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

Segons les dades aportades pel laboratori comercialitzador, el nombre de candidats a rebre tractament amb cenobamat a Catalunya és de 8.664 pacients amb CE d'inici focal i epilèpsia farmacoresistent. La incidència estimada és de 824 nous casos per any, el que sumaria 9.488 al segon any i 10.312 al tercer any.

Les dades provinents del fitxer de prestació farmacèutica del Servei Català de la Salut, a data del 27 de gener de 2022, indiquen que 6.564 pacients majors de 18 anys tenen una prescripció activa concomitant d'un FAC de primera o segona generació i un FAC de tercera generació.

A data d'elaboració d'aquest informe, hi ha en vigor un programa d'ús compassiu per al tractament amb cenobamat. En els últims 6 mesos s'han autoritzat un total de 88 sol·licituds de tractament a Catalunya.

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

Guia oficial de diagnòstic i tractament de les epilèpsies de la Societat Catalana de Neurologia. 2011⁵

- Tos els antiepilèptics clàssics, a excepció de etosuximida (ESM) o els nous antiepilèptics, estan indicats en el tractament de l'epilèpsia focal.
- CBZ, GBP, LEV, LTG, OXC, TPM i VPA són eficaços en el tractament inicial en monoteràpia en les crisis focals (recomanació de classe A).
- PHT i PB no es consideren fàrmacs de primera elecció pel seu perfil d'efectes adversos a llarg termini.
- CLO, LCM, PGB i ZNS són els fàrmacs amb eficàcia en epilèpsia focal refractària.
- CBZ, LEV, LTG, OXC, PB, PHT, TPM i VPA són eficaços en el tractament de les crisi tonicoclòniques generalitzades.
- ESM, LTG i VPA són eficaços en les crisis d'absència.
- CZP, LEV, TPM, VPA i ZNS són eficaços en les crisis mioclòniques.
- LEV, GBP, LTG, TPM, CBZ, VPA, PHT, PB i OXC són els fàrmacs recomanats per majors de 65 anys.
- La introducció dels fàrmacs antiepilèptics en majors de 65 anys s'ha de fer amb dosis més baixes i a menor velocitat i s'evitarà al màxim la politeràpia.
- La cirurgia en epilèpsia és una alternativa al tractament mèdic en aquells pacients amb epilèpsia resistent a fàrmacs, els quals presenten crisis persistents malgrat haver estat tractats de forma adequada amb dos fàrmacs antiepilèptics. Aquests pacients haurien de tenir una avaluació prequirúrgica per comprovar si son candidats a cirurgia.

Sociedad Española de Neurología. Manual de Práctica Clínica en Epilepsia. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN. 2019¹

- CBZ, ESL, GBP, LCM, LTG, OXC, PB, PHT, TPM, VPA i ZNS són eficaços i estan indicats en monoteràpia per al tractament d'adults amb epilèpsia i crisis focals (recomanació grau A).
- Les opcions preferents com a tractament en monoteràpia de les CE focals en adults són CBZ, ESL, LCM, LEV, LTG, OXC i ZNS (recomanació GESEN).
- BRV, CBZ, CLB, ESL, GBP, LCM, LEV, LTG, OXC, PRP, PGB, TPM i ZNS són eficaços i estan indicats com a tractament concomitant per adults amb epilèpsia i crisis focals (recomanació grau A).

- Les opcions preferents com a tractament concomitant de les CE focals en adults són BRV, CBZ, CLB, ESL, LCM, LEV, LTG, OXC, PRP, TPM i ZNS (recomanació del Grup d'estudi d'Epilèpsia de la Sociedad Española de Neurología).
- BRV, ESL, LCM, LEV, LTG, OXC i PRP són les opcions preferents per al tractament d'adults amb epilèpsia i crisis focals (recomanació grau C).
- ESL, LCM, LEV i LTG són les opcions preferents en el tractament de l'epilèpsia focal en pacients ancians (recomanació del Grup d'estudi d'Epilèpsia de la Sociedad Española de Neurología).
- És important identificar als pacients amb epilèpsia refractària a fàrmacs per poder-se beneficiar d'altres opcions de tractament (recomanació del Grup d'estudi d'Epilèpsia de la Sociedad Española de Neurología).
- Els pacients amb diagnòstic d'epilèpsia refractària a FAC han de ser avaluats en una unitat d'epilèpsia (recomanació del Grup d'estudi d'Epilèpsia de la Sociedad Española de Neurología).
- En pacients amb epilèpsia refractària a fàrmacs, els canvis seqüencials en el tractament farmacològic poden millorar el control de les crisis, així com disminuir la seva gravetat (recomanació grau C).

Pharmacological treatment for epilepsy. National Institute for Health and Care Excellence. 2021³⁰

- A primera línia de tractament de les CE focals, es recomana LTG per a dones amb capacitats reproductives. Es recomana LTG o CBZ per a homes o dones que no presenten capacitats reproductives.
- Si CBZ o LTG no són adequades o ben tolerades, es recomana LEV per a dones amb capacitat reproductiva i CE focals. Si LTG és inefectiva, pot oferir-se OXC, tot avisant de la reducció de l'efectivitat dels contraceptius hormonals.
- Si CBZ o LTG no són adequades o ben tolerades, es recomana LEV, OXC o VPA per a homes o dones sense capacitat reproductiva amb CE focals. Si un primer FAC és inefectiu, es recomana oferir una altra alternativa.
- Es recomana considerar el tractament concomitant si un segon FAC ben tolerat és inefectiu per al tractament de les CE focals.
- Si els FAC recomanats en primera línia de tractament no són efectius o ben tolerats, es recomana LTG, LEV, CBZ, CLO, GBP, OXC o TPM com a tractament concomitant de les CE focals refractàries en dones amb capacitat reproductiva.
- Si els FAC recomanats en primera línia de tractament no són efectius o ben tolerats, es recomana CBZ, CLO, GBP, LTG, LEV, OXC, VPA o TPM com a tractament concomitant de les CE focals refractàries en homes o dones sense capacitat reproductiva.

- Si el tractament concomitant no és efectiu o ben tolerat, es recomana considerar altres FAC per part de l'especialista en epilèpsia, com ESL, LCM, PB, PHT, PGB, TGB, VGB o ZNS. Es poden considerar BRV i PRP.

Diagnosis and management of epilepsy in adults. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2018³¹

- En pacients amb convulsions d'aparició focal, LTG és el tractament d'elecció. CBZ i LEV poden ser alternatives raonables quan LTG és poc tolerada (recomanació classe A).
- El tractament concomitant ha de considerar-se quan 2 FAC en primera línia de tractament no han estat efectius (recomanació classe D).
- CBZ, GBP, LCM, LTG, LEV, OXC, PER, PGB, TPM, VPA i ZNS poden utilitzar-se com a tractament concomitant de l'epilèpsia amb CE focals resistents (recomanació grau A).
- LTG, LEV, ESM, TPM i VPA poden utilitzar-se com a tractament concomitant de l'epilèpsia amb CE generalitzades resistents (recomanació grau A).
- L'elecció de la combinació de FAC s'ha d'escollir en funció del subtipus de CE, i a ser possible, limitar-la a 2 o 3 FAC (recomanació grau B).

Avaluacions per altres organismes

Taula 13 Recomanacions d'altres organismes sobre cenobamat per al tractament de l'epilèpsia en adults.

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ¹⁷	Anglaterra	15.12.2021 <ul style="list-style-type: none"> • Recomana cenobamat com a opció de tractament de les CE focals amb o sense generalització secundària en adults amb epilèpsia farmacoresistent (al menys a 2 FAC), com a tractament concomitant quan un altre tractament afegit no ha aconseguit controlar les CE. El tractament amb cenobamat s'ha d'iniciar en una unitat d'epilèpsia d'un hospital terciari.
Scottish Medicines Consortium (SMC) ³²	Escòcia	14.01.2022 <ul style="list-style-type: none"> • S'accepta l'ús restringit de cenobamat com a tractament concomitant de les CE d'inici focal amb o sense generalització secundària en pacients adults amb epilèpsia que no han estat adequadament controlats malgrat el tractament amb 2 FAC. • Es restringeix l'ús de cenobamat a pacients amb epilèpsia d'inici focal farmacoresistent com a tractament concomitant de segona línia, després del fracàs d'un primer FAC concomitant.

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
Haute Autorité de Santé (HAS) ³³	França	03.11.2021 <ul style="list-style-type: none"> Opinió favorable pel finançament de cenobamat com a tractament concomitant de les CE focals amb o sense generalització secundària en adults amb epilèpsia no controlada amb, al menys, 2 tractaments previs (farmacoresistent).
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Canadà	No avaluat (Octubre 2022)

Informe de posicionament terapèutic

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Cenobamato (Ontozry®) en el tratamiento concomitante de las crisis de inicio focal con o sin generalización secundaria en adultos con epilepsia (28.07.2022)

Cenobamat podria ser una alternativa per al tractament de pacients adults amb epilèpsia farmacoresistent i crisis d'inici focal que no han estat adequadament controlats amb al menys 2 fàrmacs antiepilèptics previs. Es recomana la prescripció de cenobamat per unitats especialitzades en epilèpsia.

Annex 2. Informació sobre els comparadors

Taula 14. Característiques dels fàrmacs anticrisi de segona i tercera generació indicats per al tractament de les CE d'inici focal (amb o sense generalització secundària)

FAC	Indicació	Mecanisme d'acció principal	Posologia*	EA destacables	Característiques diferencials
Segona generació					
LEV	Monoteràpia en adults i adolescents majors de 16 anys. Tractament concomitant a partir d'1 mes d'edat.	Modulació proteïna Sv2A	1.000 - 3.000 mg/d 2 cops/d	Somnolència, cefalea, mareig, fatiga, tremolor, vertigen, letargia, alteracions gastrointestinals, tos, nasofaringitis, convulsions, anorèxia, depressió, agressivitat, insomni, irritabilitat, erupcions cutànies, pancitopènia, lesió renal aguda, ideació suïcida.	Ajust de dosi en IR i IH greu Interacció amb metotrexat i probenecid En embaràs, es recomana la dosi efectiva més baixa.
LTG	Monoteràpia en adults i adolescents a partir dels 13 anys. Tractament concomitant en adults i adolescents a partir dels 13 anys.	Bloqueig canals Na+	Amb VPA: 100 – 200 mg/d 1 -2 cops/d Sense VPA: 200 – 400 mg/d 2 cops/d	Somnolència, cefalea, tremolor, insomni, agitació, alteracions gastrointestinals, artràlgia, sequedat de boca, agressivitat, irritabilitat, Síndrome Stevens – Johnson, necròlisi epidèrmica tòxica, DRESS, limfocitòsi hemofagocítica, ideació suïcida.	Ajust de dosi en IH Precaució en IR Interacció amb estradiol i inductors CYP3A4 Interacció FAC: VPA, PHT, PB, CBZ, PRM
OXC	Monoteràpia en adults i nens a partir dels 6 anys. Tractament concomitant en adults i nens a partir dels 6 anys.	Bloqueig canals Ca2+	600 – 2-400 mg/d 2 cops/d	Somnolència, cefalea, mareig, diplopia, alteracions gastrointestinals, agitació, depressió, estat confusional, astènia, atàxia, vertigen, tremolor, nistagme, alteració de l'atenció, amnèsia, alteracions visuals, hipersensibilitat, agreujament de les CE, hiponatrèmia, hipotiroïdisme, efectes hematològics, comportament suïcida.	Ajust de dosi IR Precaució en IH greu Precaució en embaràs Inductor de CYP3A4 i CYP3A5 Inhibidor de CYP2C19 Interacció amb etinilestradiol, rilpivirina, ulipristal i IMAO. Precaució amb diürètics per risc d'hiponatrèmia. Interacció FAC: CBZ, PB, PHT, VPA
TGB	Tractament concomitant en adults i adolescents a partir dels 12 anys no controlats amb altres FAC.	Acció gabaèrgica	Amb inductors enzimàtics: 30-70 mg 2 cops/d Sense inductors enzimàtics: 30-70 mg 2 - 3 cops/d	Somnolència, cansament, vertigen, tremolor, depressió, nerviosisme, dificultat de concentració, alteracions gastrointestinals, equimosi, alteracions visuals, ideació suïcida.	Ajust de dosi IH Contraindicació en IH greu Precaució en edat avançada Contraindicació en embaràs Interacció FAC: PHT, PB, CBZ, PRM

FAC	Indicació	Mecanisme d'acció principal	Posologia*	EA destacables	Característiques diferencials
Segona generació					
TPM	Monoteràpia en adults i nens a partir dels 6 anys. Tractament concomitant en adults, adolescents i nens a partir dels 2 anys.	Bloqueig canals Na+ Acció gabaèrgica	200 – 400 mg/d 2 cops/d	Somnolència, mareig, tremolor, fatiga, alteracions gastrointestinals, anorèxia, bradifrènia, insomni, coordinació anormal, disàrtria, disgèusia, hipoestèsia, letargia, nistagme, parestèsia, disminució de pes, oligohidrosi, alteracions afectives i cognitives, depressió, ideació suïcida, nefrolitiasi, disminució de la funció renal i hepàtica, miopia aguda, glaucoma secundari d'angle tancat, acidosi metabòlica, agreujament de les CE, hiperamonièmia, encefalopatia.	Ajust de dosi IR moderada i IH moderada – greu Contraindicació en embaràs Inhibidor CYP2C19 Interacció amb digoxina, hidroclorotiazida, metformina, pioglitazona, gliburida, clopidogrel, anticonceptius hormonal orals, amitriptilina i liti. No es recomana amb depressors del SNC. Interacció FAC: CBZ, PHT, VPA
VGB	Tractament concomitant en epilèpsia farmacoresistent.	Acció gabaèrgica	1.000 - 3.000 mg 2 cops/d	Somnolència, cefalea, mareig, fatiga, trastorns del llenguatge, parestèsia, trastorns cognitius, alteracions gastrointestinals, artràlgia, edema, irritabilitat, augment de pes, alteracions visuals i pèrdua de visió, trastorns neurològics i psiquiàtrics, ideació suïcida.	Precaució IR i pacients d'edat avançada Contraindicació en embaràs
ZNS	Monoteràpia en adults. Tractament concomitant en adults, adolescents i nens a partir dels 6 anys.	Bloqueig canals Na+ Bloqueig canals Ca2+	300 - 500 mg 1 – 2 cops/d	Somnolència, mareig, tremolor, parestèsia, bradifrènia, alteracions gastrointestinals, anorèxia, pèrdua de pes, ansietat, insomni, agitació, irritabilitat, estat de confusió, depressió, trastorn psicòtic, trastorns de memòria i del llenguatge, atàxia, miopia aguda, glaucoma secundari d'angle tancat, nistagme, diplopia, equimosi, hipersensibilitat, exantema, síndrome Stevens – Johnson, ideació suïcida, càlculs renals, acidosi metabòlica, pancreatitis, rabdomiòlisi.	Ajust de dosi IR lleu i IH Contraindicació IR moderada-greu Precaució en pacients d'edat avançada Contraindicació en embaràs Contraindicació amb inhibidors de la anhidrasa carbònica Interaccions: àcid ascòrbic, rifampicina, saquinavir, triamterè. Interaccions FAC: no es recomana ús concomitant amb TPM.
Tercera generació					
BRV	Tractament concomitant en adults, adolescents i nens a partir dels 4 anys.	Mediació Sv2A	50 - 200 mg 2 cops/d	Somnolència, mareig, vertigen, fatiga, convulsions, depressió, ansietat, insomni, irritabilitat, alteracions gastrointestinals, infeccions del tracte respiratori superior, tos, ideació suïcida.	Ajust de dosi IH Precaució en embaràs Interacció amb rifampicina Interacció FAC: CBZ, PB, PHT
ESL	Monoteràpia en adults. Tractament concomitant en adults, adolescents i nens a partir dels 6 anys.	Bloqueig canals Na+	Monoteràpia: 800 - 1.200 mg/d 1 cop/d Tractament concomitant: 800 - 1.600 mg 1 cop/d	Somnolència, mareig, cefalea, astènia, tremolor, trastorns de l'equilibri, alteracions gastrointestinals, insomni, atàxia, diplopia, visió borrosa, hiponatrèmia, Síndrome Stevens – Johnson, necròlisi epidèrmica tòxica, DRESS, prolongacions de l'interval PR, ideació suïcida.	Ajust de dosi IR Contraindicació IH greu i en bloqueig AV de segon o tercer grau Precaució en embaràs Inductor de CYP3A4 Inhibidor de CYP2C19 Interacció amb TAO, clopidogrel, simvastatina i rosuvastatina Precaució amb diürètics per risc d'hiponatrèmia Interacció FAC: CBZ, PHT, LTG, TPM. No es recomana ús concomitant amb OXC.

FAC	Indicació	Mecanisme d'acció principal	Posologia*	EA destacables	Característiques diferencials
Tercera generació					
LCM	Monoteràpia en adults, adolescents i nens a partir dels 4 anys. Tractament concomitant en adults, adolescents i nens a partir dels 4 anys.	Bloqueig canals Na+	Monoteràpia: 200 - 600 mg 2 cops/d Tractament concomitant: 200 – 400 mg 2 cops/d	Somnolència, mareig, cefalea, astènia, tremolor, vertigen, nistagme, alteracions de la marxa, caigudes, parestèsia, tinnitus, alteracions gastrointestinals, sequedat de boca, irritabilitat, trastorn de l'atenció, diplopia, visió borrosa, espasmes musculars, prolongacions de l'interval PR, fibril·lació i flutter auricular, bloqueig AV, ideació suïcida.	Ajust de dosi IR i IH lleu-moderada Contraindicació en embaràs Interacció amb antiarrítmics classe I Interacció FAC: CBZ, PHT, PB
PRP	Tractament concomitant a partir dels 4 anys.	Inhibició glutamatèrgica	4-12 mg 1 cop/d	Somnolència, mareig, fatiga, vertigen, atàxia, disàrtria, augment de pes, nàusees, agressivitat, irritabilitat, ansietat, estat de confusió, diplopia, visió borrosa, Síndrome Stevens – Johnson, DRESS, caigudes, potencial d'abús, ideació suïcida.	Ajust de dosi IR lleu i moderada. Contraindicació IR moderada, greu o hemodiàlisi i IH greu. Precaució en pacients d'edat avançada Contraindicació en embaràs Interacció amb rifampicina Interacció FAC: OXC

*Dosi recomanada per adults.

AV: auriculoventricular; **BRV:** brivaracetam; **EA:** esdeveniments adversos; **ESL:** eslicarbazepina; **FAC:** fàrmac anticrisi; **IH:** insuficiència hepàtica; **IMAO:** inhibidor de la monoaminoxidasa; **IR:** insuficiència renal; **LCM:** lacosamida; **LEV:** levetiracetam; **LTG:** lamotrigina; **Sv2A:** proteïna de vesícula sinàptica 2A; **OXC:** oxcarbazepina; **PRP:** perampanel; **TAO:** tractament anticoagulant oral; **TGB:** tiagabina; **TPM:** topiramet; **VGB:** vigabatrina; **VPA:** àcid valproic; **ZNS:** zonisamida.

Annex 3. Característiques i resultats dels estudis de fàrmacs antiepilèptics avaluats al Programa d'harmonització farmacoterapèutica

	Brivaracetam	Perampanel	Cenobamat
Indicació avaluada	Tractament concomitant de CE d'inici focal (amb o sense generalització secundària) a partir dels 16 anys.	Tractament concomitant de CE d'inici focal (amb o sense generalització secundària) partir dels 12 anys.	Tractament concomitant de CE d'inici focal (amb o sense generalització secundària) en adults no controlats amb ≥ 2 FAC.
ACA principals	N01252^a : fase III, CD, PBO, 14 set. N = 398 N01253^b : fase III, CD, PBO, 13 set. N = 396 N01358^c : fase III, CD, PBO, 16 set. N = 754	304^a : fase III, CD, PBO, 19 set. N = 388 305^b : fase III, CD, PBO, 19 set. N = 386 306^c : fase III, CD, PBO, 19 set. N = 706	C017 : fase II, CD, PBO, 18 set. N = 437
Críteris inclusió i exclusió	≥ 16 anys fins a 70 o 80 anys Epilèpsia focal o síndrome epilèptica ≥ 2 CE focals/mes en els 3 mesos anteriors i ≥ 8 en les 8 set. prèvies a l'aleatorització. Dosi estable 1 – 2 FAE durant ≥ 4 set. Exclusos pacients amb només CE focals no motores.	≥ 12 anys ≥ 5 CE focals en 3 set. sense període lliure de CE de ≥ 25 dies en el moment basal. CE d'inici focal no controlades amb ≥ 3 FAC. Dosi estable 1 – 3 FAC durant > 21 dies. Exclusos pacients amb només CE focals no motores.	18 - 70 anys ≥ 8 CE focals en les 8 set. prèvies a l'aleatorització amb interval lliure de convulsions < 25 dies. CE focals no controlades amb ≥ 1 FAC durant els 2 anys previs. Dosi estable amb 1 – 3 FAC ≥ 4 set.
Característiques principals dels pacients	35 – 40 anys, 8 – 10 CE/28 dies 84,2% focal amb consciència alterada 67,1% focal a bilateral tònico-clònica 70 – 80% 2 FAC concomitants CBZ, TPM, VPA, LEV i LTG més utilitzats	33 – 36 anys, 9 – 14 CE/28 dies 85,5% focal amb consciència alterada 69,5% focal a bilateral tònico-clònica $\geq 50\%$ 2 FAC concomitants CBZ, LTG, LEV i VPA més utilitzats	39 anys, 8 – 11 CE/28 dies 78,9% focal amb consciència alterada 60% focal a bilateral tònico-clònica 48,3% 2 FAC concomitants LEV, CBZ, VPA, OXC i CLB més utilitzats
Taxa pacients responsius ($\geq 50\%$)	BRV 50 mg: 27,3% (p = 0,372) ^a i 32,7% (p = 0,08) ^b BRV 100 mg: 36% (p = 0,023) ^a , 38,9% (p < 0,001) ^c BRV 200 mg: 37,8% (p < 0,001) ^c PBO: 20% ^a , 16,7% ^b i 21,6% ^c	PRP 2 mg: 20,6% (p = 0,486) ^c PRP 4 mg: 28,5% (p = 0,013) ^c PRP 8 mg: 37,6% (p = 0,076) ^a , 33,3% (p = 0,002) ^b i 34,9% (p < 0,001) ^c PRP 12 mg: 36,1% (p = 0,091) ^a i 19,2% (p = 0,001) ^b PBO: 26,4% ^a , 14,7% ^b i 17,9% ^c	CBM 100 mg/d: 40,2% (p = 0,036) CBM 200 mg/d: 56,1% (p < 0,001) CBM 400 mg/d: 64,2% (p < 0,001) PBO: 25,5%
Taxa pacients lliures de CE (100%)	BRV 50 mg: 0% ^a i 4% ^b BRV 100 mg: 4% ^a i 5,3% ^c BRV 200 mg: 4% ^c PBO: 0% ^a , 0% ^b i 2% ^c	Anàlisi <i>post hoc</i> (N = 1.358 pacients) PRP 4 mg: 4,3% PRP 8 mg: 3,3% PRP 12 mg: 3,7% PBO: 1%	CBM 100 mg/d: 3,9% (p = 0,002) CBM 200 mg/d: 11,2% (p < 0,001) CBM 400 mg/d: 21,1% (p < 0,001) PBO: 1%
Acord CAMAPCE	Categoria D. No es considera cap posicionament.	Categoria D. No prioritzar en CE focals farmacoresistents.	Pendent
Acord CFT-SISCAT	Categoria D. Benefici clínic modest. No es poden identificar situacions clíniques en les quals l'ús sigui prioritari. Es recomana utilitzar preferentment altres FAC.	Categoria B. Benefici clínic modest. No es poden identificar situacions clíniques en les quals l'ús en el tractament de les crisis d'inici parcial amb o sense generalització secundària sigui prioritari.	Pendent

ACA: assaig clínic aleatoritzat; BRV: brivaracetam; CBM: cenobamat; CBZ: carbamazepina; CD: cegament doble; CE: crisi epilèptica; CLB: clobazam; FAC: fàrmac anti-crisi; LEV: levetiracetam; LTG: lamotrigina; MC: multicèntric; N: nombre de pacients aleatoritzats; OXC: oxcarbazepina; PRP: perampanel, TPM: topiramat; VPA: àcid valproic.

Bibliografia

1. Sociedad Española de Neurología. Manual de Práctica Clínica en Epilepsia. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2019; 2019 [citad 28 desembre 2021]. Disponible a: <http://epilepsia.sen.es/wp-content/uploads/2020/06/Recomendaciones-Epilepsia-SEN-2019.pdf>
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55:475–82.
3. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58:522–30.
4. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56:1515–23.
5. Societat Catalana de Neurologia. Guia oficial de diagnòstic i tractament de les epilèpsies de la Societat Catalana de Neurologia; 2011 [citad 14 gener 2022]. Disponible a: <https://www.scneurologia.cat/wp-content/uploads/2019/01/Guia-M%C3%A8dica-Epil%C3%A8psia-2011-de-la-Societat-Catalana-de-Neurologia.pdf>
6. Fisher RS, Cross JH, Souza CD, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017;58:531–42.
7. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58:512–21.
8. Serrano-Castro PJ, Mauri-Llerda JA, Hernández-Ramos FJ, Sánchez-Alvarez JC, Parejo-Carbonell B, Quiroga-Subirana P, et al. Adult Prevalence of Epilepsy in Spain: EPIBERIA, a Population-Based Study. *Sci World J*. 2015;2015:1–8.
9. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders; 2018 [citad 14 gener 2022]. Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-epileptic-disorders>
10. Sociedad Andaluza de Epilepsia. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y tratamiento de la epilepsia en niños y adultos; 2020 [citad 14 gener 2022]. Disponible a: <http://sade.org.es/wp-content/uploads/2021/10/GUIA-SADE-2020.pdf>
11. 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;75:279–286.
12. Harden C, Tomson T, Gloss D, Buchhalter J, Cross JH, Donner E, et al. Practice Guideline Summary: Sudden Unexpected Death in Epilepsy Incidence Rates and Risk Factors: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr*. 2017;17:180–7.
13. Bartolini E, Sander JW. Dealing with the storm: An overview of seizure precipitants and spontaneous seizure worsening in drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2019;97:212–8.
14. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Anti-epileptic drugs to offer based on presenting epilepsy seizure type(s) - NICE Pathways; 2021 [citad 4 febrer 2022]. Disponible a: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/epilepsy/anti-epileptic-drugs-to-offer->

based-on-presenting-epilepsy-seizure-types

15. CatSalut. Acord de la Comissió Farmacoterapèutica per al Sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (CFT-SISCAT) del CatSalut sobre l'ús de brivaracetam per al tractament de l'epilèpsia; 2018 [citat 9 febrer 2022]. Disponible a: https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/brivaracetam-epilepsia/Acord_CFT-SISCAT_Brivaracetam_Epilepsia.pdf
16. CatSalut. Acord de la Comissió Farmacoterapèutica per al Sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (CFT-SISCAT) del CatSalut sobre l'ús de perampanel per al tractament de l'epilèpsia. [citat 9 febrer 2022]. Disponible a: https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/perampanel-epilepsia/Acord_CFT-SISCAT_Perampanel_Epilepsia.pdf
17. Cenobamate for treating focal onset seizures in epilepsy (TA753). London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); desembre 2021 [citat 4 febrer 2022]. Disponible a: www.nice.org.uk/guidance/ta753
18. Ficha técnica de Ontorzy® (Cenobamato). Angelini Pharma S.p.A. London (United Kingdom). European Medicines Agency (EMA); 2021 [citat 17 gener 2022]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ontozry-epar-product-information_es.pdf
19. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Assessment report. Ontozry® (Cenobamate). EMEA/H/C/005377/0000. Amsterdam (Països Baixos): European Medicines Agency (EMA) abril 2021 [citat 17 gener 2022]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ontozry-epar-public-assessment-report_.pdf
20. Food and Drug Administration (FDA). Full prescribing information XCOPRI® (Cenobamate) [Internet]. 2019 [citat 17 gener 2022]. Disponible a: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212839s000lbl.pdf
21. Krauss GL, Klein P, Brandt C, Lee SK, Milanov I, Milovanovic M, et al. 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;19:38–48.
22. Chung SS, French JA, Kowalski J, Krauss GL, Lee SK, Maciejowski M, et al. Randomized phase 2 study of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures. *Neurology.* 2020;94:e2311–22.
23. 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. *Epilepsia.* 2020;61:1099–108.
24. French J, Chung S, Krauss G, Lee S, Maciejowski M, Rosenfeld W, et al. Long-term Efficacy and Safety of Adjunctive Cenobamate in Patients With Uncontrolled Focal Seizures: Open-label Extension of a Randomized Clinical Study (1008) | *Neurology. Epilepsia.* 2021. Disponible a: https://n.neurology.org/content/94/15_Supplement/1008
25. Lattanzi S, Trinka E, Zaccara G, Striano P, Del Giovane C, Silvestrini M, et al. Adjunctive Cenobamate for Focal-Onset Seizures in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs.* 2020;34:1105–20.
26. Zhang L, Wang J, Wang C. Efficacy and safety of cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures: A meta-analysis. *Acta Neurol Scand.* 2021;144:58–66.
27. Sander JW, Rosenfeld WE, Halford JJ, Steinhoff BJ, Biton V, Toledo M. Long-term

- individual retention with cenobamate in adults with focal seizures: Pooled data from the clinical development program. *Epilepsia*. 2021;1–11.
28. Sperling MR, Abou-Khalil B, Aboumatar S, Bhatia P, Biton V, Klein P, et al. Efficacy of cenobamate for uncontrolled focal seizures: Post hoc analysis of a Phase 3, multicenter, open-label study. *Epilepsia*. 2021;62:3005–15.
 29. Privitera M, Richy FF, Schabert VF. Indirect treatment comparison of cenobamate to other ASMs for the treatment of uncontrolled focal seizures. *Epilepsy Behav*. 2022;126:108429.
 30. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Epilepsies: diagnosis and management. Clinical guideline [CG137]; 2021 [citad 8 febrer 2022]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137>
 31. Scottish International Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of epilepsy in adults (SIGN 143); 2015 [citad 28 gener 2022]. Disponible a: https://www.sign.ac.uk/media/1079/sign143_2018.pdf
 32. Cenobamate (Ontozry ®) (SMC2408). Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); 2021 [citad 28 gener 2022]. Disponible a: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cenobamate-ontozry-full-smc2408/>
 33. Ontozry (cénobamate). Paris (France). Haute Autorité de Santé (HAS); novembre 2021 [citad 16 desembre 2021]. Disponible a: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/ontozry_08092021_avis_ct19275.pdf