

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT/V2/24102022

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 que no han sido controlados de forma adecuada a pesar del tratamiento previo con al menos 2 antiepilépticos

Fecha de publicación: 24 de octubre de 2022

INTRODUCCIÓN

Más de 400.000 personas padecen epilepsia en España, una enfermedad neurológica conocida desde la antigüedad, que se caracteriza por la predisposición continuada a la aparición de crisis epilépticas con consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales (1, 2).

La epilepsia según la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE 2014) es una enfermedad cerebral que se define por cualquiera de las siguientes circunstancias: Al menos dos crisis no provocadas (o reflejas) separadas más de 24 horas, o una crisis no provocada (o refleja) y una probabilidad de presentar nuevas crisis durante los 10 años siguientes similar al riesgo general de recurrencia (al menos el 60%) tras la aparición de dos crisis no provocadas, o bien por tener un diagnóstico de síndrome epiléptico (2).

Las crisis epilépticas se producen por una actividad neuronal anómala, excesiva o simultánea en el cerebro que provoca la aparición transitoria de signos y/o síntomas (3). Se clasifican según la zona de la corteza cerebral en la que se originan, la presencia o ausencia de síntomas motores y la afectación o no del nivel de conciencia. Las crisis focales (antes llamadas parciales) se originan en una zona o red limitada a uno de los dos hemisferios cerebrales, las generalizadas surgen y rápidamente involucran a redes distribuidas en los dos hemisferios; las crisis focales con evolución a crisis tónico-clónica bilateral ocurren cuando la crisis de inicio focal se propaga rápidamente al otro hemisferio (antes llamadas parciales con generalización secundaria), y si la evidencia es insuficiente para caracterizarlas como focales, generalizadas o ambas se habla de crisis de inicio desconocido (1,2).

Entre un 5-10% de la población puede tener una crisis epiléptica a lo largo de su vida, y hasta un 20% de ellos desarrollarán epilepsia (4, 5).

La epilepsia afecta a todos los grupos de edad, con un mayor pico de incidencia en niños y ancianos. Se clasifica según el tipo de crisis en epilepsia focal, generalizada, combinada (si un paciente tiene crisis focales y generalizadas) o desconocida, y, según la etiología en estructural (si se identifica una lesión cerebral), genética, metabólica, inmune, infecciosa o desconocida (1).

Se considera que más del 60% de los síndromes epilépticos son focales (5) siendo la epilepsia focal, la más frecuente en la edad adulta.

La Organización Mundial de la Salud estima que más de 50 millones de personas en el mundo padecen esta enfermedad (6), la prevalencia es de 4,9 por cada 1.000 personas en países desarrollados, y 12,7 por cada 1.000 personas en zonas rurales de países en vías de desarrollo (7).

La prevalencia estimada de la epilepsia activa en adultos en España es de 5,79 personas por cada 1.000 aunque es variable según regiones. La incidencia de epilepsia varía en los diversos estudios de 31 a 57 casos por cada 100.000 habitantes al año, lo que supone un total de entre 12.000 y 22.000 casos nuevos anuales en España (8).

La epilepsia comprende un amplio abanico de entidades con características propias, con un pronóstico y respuesta al tratamiento variable (9).

El pronóstico es bueno para un 50-70% de los pacientes con epilepsia: un 20-30% tiene una remisión espontánea, un 30-40% de pacientes remite con antiepilépticos, pero hay un 20-30% de pacientes con persistencia de crisis epilépticas en el tiempo (1, 9). Se conoce la historia natural de algunos síndromes epilépticos como por ejemplo la esclerosis mesial temporal, pero hoy en día el pronóstico de la epilepsia en el momento de su diagnóstico es indeterminado para muchos pacientes, aunque parece que está directamente relacionado con la probabilidad de conseguir estar sin crisis (10).

El tratamiento de la epilepsia es crónico y se basa en controlar las crisis y mejorar las otras manifestaciones neurológicas que se pueden asociar con la enfermedad.

Los fármacos anticrisis (o antiepilépticos) son el pilar del tratamiento, como otros fármacos, no están exentos de efectos adversos que pueden ser fuente de discapacidad y morbilidad provocando un abandono precoz de tratamiento.

El descubrimiento del fenobarbital a principios del siglo XX supuso el inicio de los tratamientos farmacológicos de la epilepsia. En las décadas posteriores se incorporaron otros potentes fármacos como fenitoína, etosuximida, valproato, carbamazepina y benzodiazepinas (diazepam, clobazam y clonazepam) que siguen siendo utilizados en nuestros días.

Es a finales del siglo XX y principios del XXI cuando el desarrollo de fármacos anticrisis adquiere un desarrollo exponencial incorporándose la vigabatrina, zonisamida, gabapentina, lamotrigina, topiramato, pregabalina, levetiracetam, oxcarbazepina, y rufinamida y en la última década acetato de eslicarbazepina, lacosamida, perampanel y brivaracetam (1).

Este amplio abanico de fármacos ha permitido individualizar el tratamiento en función de las características de cada individuo y disponer de fármacos con un perfil metabólico y farmacocinético mejor. El tratamiento de la epilepsia es complejo, no hay un único tratamiento estándar de elección para cada persona con epilepsia. Debe comenzar con un fármaco en monoterapia, y, si este fármaco es ineficaz, debe intentarse asociar otro fármaco intentando conseguir la monoterapia con este segundo fármaco o una biterapia con la menor dosis eficaz como tratamiento. En cada caso, se intenta individualizar la selección del fármaco más eficaz, con el menor número de efectos adversos y el mejor perfil metabólico para el paciente dentro del espectro farmacológico disponible. Sin embargo, un subgrupo de pacientes sigue sin conseguir el control óptimo de sus crisis. Estos pacientes con una epilepsia no controlada tienen más riesgo de exclusión social y laboral, accidentes y muerte prematura, así como una peor calidad de vida. Por ello es importante definir cuándo un paciente con epilepsia es refractario a los fármacos anticrisis, es decir tiene una epilepsia farmacorresistente. Durante muchos años, no ha habido un consenso respecto a la definición de farmacorresistencia. Actualmente se acepta la definición de la ILAE para epilepsia farmacorresistente considerando que es la persistencia de crisis cuando se han utilizado de forma adecuada, y a una dosis apropiada, dos fármacos anticrisis bien en monoterapia de forma secuencial o en combinación (11). Esta definición permite valorar otras opciones diagnósticas y de tratamiento de forma más precoz en los pacientes no controlados. Las personas que tienen más probabilidades de tener una epilepsia farmacorresistente son las que tienen muchas crisis antes de iniciar el tratamiento, o los que tienen una respuesta inadecuada al tratamiento inicial con fármacos anticrisis, o tienen una epilepsia focal estructural (12).

El concepto actual de farmacorresistencia se basa en el análisis de criterios previos de refractariedad y resultados de estudios de pacientes con epilepsia (13). En un estudio de seguimiento de un grupo de pacientes con epilepsia diagnosticada de novo durante años, se determinó que el primer fármaco anticrisis utilizado tiene una probabilidad de conseguir una libertad de crisis del 45,7%, si este primer fármaco no es efectivo, el segundo fármaco tiene un 11,6% de posibilidad de conseguir la libertad de crisis. Cuando han fracasado dos fármacos sólo el 4,4% conseguirá este resultado si se añade un tercer fármaco, y para aquellos que han fracasado 3 fármacos anticrisis, sólo un 2,4% conseguirán el control de las crisis en combinaciones sucesivas independientemente de la medicación usada (14), lo que implica que la mayoría de los pacientes que se controlan, lo hacen con el primer o segundo fármaco y que la posibilidad de conseguir estar libre de crisis disminuye sustancialmente con cada sucesivo régimen de fármacos anticrisis intentado. Otro dato importante del estudio de

Chen et al (13) es que en su serie, a pesar de los nuevos fármacos anticrisis disponibles aproximadamente entre el 30%-40% de estos pacientes siguen teniendo una epilepsia refractaria.

Esto implicaría en España una cifra superior a 100000 pacientes con persistencia de crisis a pesar de recibir un tratamiento actual apropiado (1).

Los ensayos clínicos desarrollados para la aprobación de los últimos fármacos anticrisis se han realizado en personas con epilepsia focal farmacorresistente que estaban recibiendo ya tratamiento antiepiléptico, a los que se les añade el nuevo fármaco del estudio o placebo como tratamiento coadyuvante.

La variable de eficacia primaria recomendada por la guía europea de la Agencia Europea de Medicamentos para los ensayos clínicos en terapia combinada es la tasa de respondedores, es decir, el porcentaje de pacientes con una reducción en la frecuencia de su crisis superior al 50% cuando se combina un tratamiento previo con el fármaco del ensayo (15). De los resultados obtenidos en estos estudios de terapia coadyuvante suelen derivarse estudios para evaluar la eficacia del fármaco en monoterapia o en otros tipos de epilepsia.

En los últimos años han obtenido aprobación como tratamiento concomitante para pacientes con crisis focales perampanel (2012), acetato de eslicarbazepina (2012) y brivaracetam (2017).

Además, se añadió como indicación en monoterapia en primera línea en la epilepsia focal: zonisamida (2012), lacosamida (2016) y acetato de eslicarbazepina (2017), fármacos que habían recibido su aprobación inicial como terapias concomitantes en epilepsia focal.

Basado en la revisión de los niveles de evidencia de diferentes sociedades científicas, así como la literatura disponible en ensayos clínicos y las recientes aprobaciones de fármacos anticrisis, hay diferentes pautas de tratamiento antiepiléptico tanto para la epilepsia focal como generalizada (1).

Las recomendaciones de la Sociedad Española de Neurología para el tratamiento de las crisis focales con o sin generalización secundaria en adultos son:

- Carbamazepina, acetato de eslicarbazepina, gabapentina, lacosamida, levetiracetam, lamotrigina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, topiramato, valproico y zonisamida son eficaces y están indicados en monoterapia (grado de recomendación A)
- Brivaracetam, carbamazepina, clobazam, acetato de eslicarbazepina, gabapentina, lacosamida, levetiracetam, lamotrigina, oxcarbazepina, perampanel, pregabalina, topiramato, zonisamida son eficaces y están indicados como tratamiento coadyuvante (grado de recomendación A)
- Cenobamato: indicado como tratamiento coadyuvante en pacientes farmacorresistentes (grado de recomendación A)

La epilepsia es la segunda patología neurológica en años de vida potencialmente perdidos o vividos con discapacidad. La

expectativa de vida de los pacientes con epilepsia se ve reducida entre 2 y 10 años, su tasa de mortalidad es entre dos y tres veces mayor que la población general y el 60% de los pacientes asocian trastornos neurológicos, psiquiátricos o intelectuales (5, 16). El tratamiento de la epilepsia farmacorresistente es prioritario, no se sabe cómo o por qué, se desarrolla una resistencia a los fármacos en un sujeto particular, pero sí se sabe que esta epilepsia puede ser progresiva, tiene riesgo de producir daño en la estructura cerebral, asocia mayor riesgo de comorbilidad y mortalidad (SUDEP, muerte súbita e inesperada en epilepsia) y consecuencias psicosociales negativas. Por eso, se necesitan nuevos fármacos que mejoren las tasas de respuesta de los fármacos que tenemos actualmente.

CENOBAMATO (ONTOZRY®)

Cenobamato está indicado en el tratamiento de las crisis de inicio focal con o sin generalización secundaria en adultos con epilepsia que no han sido controlados de forma adecuada a pesar del tratamiento previo con al menos 2 fármacos antiepilépticos.

Cenobamato se presenta en comprimidos no recubiertos de 12,5 mg y en comprimidos recubiertos con película de 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg y 200 mg (17).

Cenobamato debe tomarse normalmente una vez al día, en una dosis única con o sin alimento. El comprimido se debe tragar con un vaso de agua. Los comprimidos no se pueden dividir con precisión ya que no están ranurados.

La dosis de inicio recomendada es de 12,5 mg al día, con ajuste gradual para llegar a la dosis recomendada de 200 mg al día. Se aconseja hacer aumentos graduales de dosis cada 2 semanas. En función de la respuesta clínica, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 400 mg/día (Tabla 1).

Cenobamato debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal; la dosis máxima recomendada en estos casos es de 300 mg/día. No debe utilizarse en pacientes con enfermedad renal terminal o en hemodiálisis.

La concentración plasmática de cenobamato fue mayor en pacientes con insuficiencia hepática leve-moderada. En estos casos, puede ser necesario considerar disminución de la dosis objetivo; la dosis máxima recomendada en casos de insuficiencia hepática leve y moderada es de 200 mg/día. No debe utilizarse cenobamato en personas con insuficiencia hepática grave.

No hay datos de seguridad y eficacia de cenobamato en niños de 0 meses a 18 años al no estar incluidos en los ensayos clínicos realizados.

Se han notificado 3 casos de DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), que es una reacción adversa a un fármaco que puede ser potencialmente mortal. Se caracteriza por la aparición de una erupción cutánea, fiebre, eosinofilia, además de trastornos en órganos internos. Debido a esta reacción adversa, se modificaron las dosis de inicio utilizadas inicialmente en los estudios pivotaes y la velocidad de escalada del fármaco. Tras realizarse estos cambios, no se han notificado más casos de DRESS.

La suspensión de cenobamato debe ser gradual para reducir al mínimo la posibilidad de que se produzcan crisis por efecto rebote (es decir, durante al menos dos semanas) salvo que los problemas de seguridad exijan una retirada rápida.

Farmacología

Se desconoce el mecanismo exacto por el que el cenobamato es eficaz en el control de las crisis epilépticas de inicio focal. Basándose en estudios experimentales se sabe que cenobamato tiene un mecanismo de acción dual: por un lado, es un modulador alostérico positivo del receptor del canal iónico del ácido γ -aminobutírico (GABA-A) mediante un lugar de unión diferente al de las benzodiazepinas; y, por otro, es un bloqueante de los canales de sodio que aumenta la inactivación de estos canales e inhibe el componente persistente de la corriente del sodio. Esta inhibición es dosis dependiente y en los estudios realizados, fue más potente que la producida por lamotrigina y carbamacepina, lo que resultó en hiperpolarización del potencial de membrana (17, 18).

Se absorbe bien vía oral (aproximadamente 88%). Se une a proteínas plasmáticas en un 60%, especialmente a la albúmina humana y se elimina principalmente por la orina tras una amplia metabolización principalmente por glucuronidación a través de UGT2B7 y en menor medida UGT2B4. La oxidación contribuye en menor grado. Más del 50% de la dosis se excreta en el plazo de 72 horas. Se calcula una vida media de 30-76 horas, en las dosis terapéuticas de 100-400 mg, la vida media osciló de 50 a 60 horas.

Cenobamato puede producir interacciones con otros fármacos. Puede reducir la exposición de los productos metabolizados principalmente por CYP3A4 y 2B6 y puede aumentar la exposición de los fármacos metabolizados por CYP2C19. Esto puede implicar la necesidad de reducción en la dosis de fármacos como la fenitoina, el fenobarbital, el clobazam cuando se utilizan de forma concomitante con cenobamato y aumento de la dosis de cenobamato cuando se usa de forma concomitante con lamotrigina. No es necesario ajuste de dosis en el uso concomitante de carbamazepina, ácido valproico, lacosamida, levetiracetam u oxcarbazepina.

Puede verse afectada la eficacia de los anticonceptivos orales con el uso concomitante de cenobamato si son metabolizados por el CYP3A4, así como el del midazolam.

Puede aumentar la exposición de los sustratos del OAT3 (sitagliptina, bencilpenicilina...)

Se ha demostrado que el cenobamato atraviesa la barrera placentaria en ratas. Se desconoce si el cenobamato o sus metabolitos se excretan en la leche humana materna.

No se han objetivado diferencias estadísticamente significativas en la farmacocinética en función de la edad según datos de sujetos de 18 a 77 años.

Eficacia

La eficacia de cenobamato en el tratamiento de las crisis epilépticas en adultos de inicio focal no controladas con

fármacos antiepilépticos fue evaluado en dos estudios fase II doble ciego, aleatorizados, multicéntricos, controlados con placebo. Los estudios C013 y C017. (19)

En el estudio C013 se evaluó la respuesta de los pacientes con epilepsia a la dosis de 200 mg de cenobamato y en el C017 a las dosis de 100, 200 y 400 mg.

Los datos obtenidos indicaron que la mayoría de los pacientes tendrán un efecto terapéutico con dosis de 200 mg/día, pero algunos pacientes se beneficiarán de alcanzar una dosis de 400 mg/día.

Los dos estudios tenían un diseño similar con un periodo basal, un periodo doble ciego y una fase abierta. En el periodo basal el paciente continuaba con su tratamiento previo y se hacía un registro de crisis. En el periodo doble ciego el paciente se aleatorizaba para recibir cenobamato o placebo como terapia coadyuvante. En esta fase doble ciego había una fase de titulación de dosis y otra de mantenimiento. En la fase abierta los pacientes podían escoger continuar con cenobamato o salir del estudio.

Estudio C017

El estudio C017 es considerado como el estudio principal (20). Es un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo para investigar la dosis efectiva (100, 200 o 400 mg) y la seguridad del cenobamato como terapia coadyuvante en el tratamiento de las crisis de inicio focal no controladas. En el estudio se incluyeron pacientes de 18 a 70 años, con crisis de inicio focal (ILAE), no controladas, con al menos un fármaco anticrisis en los últimos 2 años. Se debía mantener una dosis estable de un máximo de 3 fármacos anticrisis desde al menos 4 semanas previas a la visita de screening.

Se excluyeron pacientes que habían tenido un estatus epiléptico en los 3 meses previos, personas con crisis psicógenas no epilépticas, con crisis simples no motoras, epilepsia generalizada, síndrome de Lennox-Gastaut o aquellos casos que tenían programada una cirugía para su epilepsia, también se excluyeron personas con ideas suicidas, trastornos psicóticos o afectivos que precisaran antipsicóticos, o con un episodio depresivo mayor. Por la posibilidad de interacciones medicamentosas se excluyeron también pacientes que estuvieran en tratamiento con felbamato, diazepam, fenitoína, fenobarbital, (o sus metabolitos), vigabatrina y si necesitaban tratamiento con benzodiazepinas de rescate más de 1 vez/mes.

El estudio consta de un periodo basal de 8 semanas en el que los pacientes debían tener un mínimo de 8 crisis considerando como criterio de inclusión sólo crisis con componente motor, crisis focales con nivel de conciencia alterado (anteriormente crisis parciales complejas) o secundariamente generalizadas. Tres o más de estos tipos de crisis tenían que ocurrir en cada uno de los periodos de 4 semanas consecutivos de esta fase con un intervalo libre de crisis inferior a 25 días.

Después de esta fase de 8 semanas, el paciente se aleatorizaba a una dosis de 100, 200 o 400 mg de cenobamato o placebo (1:1:1) y entraba en una fase de titulación de dosis de 6 semanas y posteriormente en una fase de mantenimiento de 12 semanas.

A los pacientes asignados al grupo de cenobamato, inicialmente se les administraba una dosis de 100 mg que se debía ir aumentando semanalmente en 100 mg, pero esto condujo a una alta tasa de abandono debido a efectos adversos (10,5%) por lo que tras el análisis de los primeros 9 pacientes, se realizó una enmienda al protocolo recomendando comenzar con una dosis de 50 mg y continuar con ascensos semanales de 50 mg hasta llegar a la dosis de 200 mg; en aquellos pacientes a los que se les había asignado la dosis de 400 mg, después de llegar a la dosis de 200 mg, se aumentaba 100 mg a la semana hasta llegar a los 400 mg. En la primera semana no se permitía reducción de dosis; si el paciente no toleraba la medicación asignada, debía discontinuar el tratamiento, en la semana 2-6 se permitía una reducción de dosis para posteriormente intentar llegar a la dosis asignada.

El objetivo primario del estudio era determinar el rango de dosis de cenobamato efectiva como tratamiento coadyuvante en la epilepsia de inicio focal y el objetivo secundario evaluar su seguridad y tolerabilidad.

En Europa, (así como Australia, Nueva Zelanda y Sudáfrica) la variable de eficacia primaria fue la tasa de respondedores definida como la reducción $\geq 50\%$ del número de crisis durante la fase de mantenimiento de la fase doble ciego respecto al periodo basal y la secundaria fue el cambio porcentual en la frecuencia de crisis (todas incluidas) del periodo basal (tasa media mensual en 28 días) comparado con la fase de mantenimiento.

Otros parámetros de eficacia estudiados fueron tasas de respondedores considerando puntos de corte de reducción de crisis más altos ($\geq 75\%$, $\geq 90\%$, y del 100%), cambio en la frecuencia de crisis según los tipos, la tasa de crisis a lo largo del tiempo, la escala de "Impresión global de cambio" y el cuestionario de calidad de vida.

Se aleatorizaron 437 pacientes, 434 se incluyeron en la población de intención de tratar modificada (pacientes que habían sido aleatorizados y habían tomado al menos una dosis del fármaco del estudio y tenían cualquier dato de crisis posterior al periodo basal) y 397 en la población modificada de intención de tratar de fase de mantenimiento (pacientes que habían completado la fase de titulación y tenían cualquier dato de crisis en la fase de mantenimiento). Las características basales eran similares entre los grupos siendo la mediana de edad en todos los grupos inferior a 40 años y la mediana de crisis en el periodo basal (por 28 días) entre 8,4 a 11 crisis (media de 21,5 a 30) según los grupos de tratamiento (Tabla 2). De los 437 pacientes aleatorizados, el 74% estaban tomando 2 ó 3 fármacos anticrisis, los más utilizados eran levetiracetam, lamotrigina y carbamacepina.

La tasa de respondedores (reducción en la frecuencia de crisis $\geq 50\%$) fue más alta en el grupo de cenobamato que en el grupo placebo con una tasa de 40,2% ($p=0,0365$) para el grupo de 100 mg, 56,1% para el grupo con la dosis de 200 mg/día y 64,2% para el grupo con las dosis de 400 mg respectivamente, en el grupo placebo sólo el 25,5% de los pacientes alcanzó esta respuesta con una $p<0,0001$ para los grupos de 200 y 400 mg (Tabla 3).

Los resultados de las variables secundarias se muestran en la tabla 3. Se observó una reducción de la frecuencia crisis en el grupo de cenobamato de -41,5% para el grupo de 100 mg, ($p=0,054$), -56,5% para el grupo de 200 mg, ($p<0,001$) y -63,0% para el grupo de 400 mg, ($p<0,001$) frente a placebo (-27,0%) (los números negativos indican la reducción).

Un 16,7% de los pacientes en el grupo de cenobamato de 100 mg tuvo una reducción de crisis $\geq 75\%$ ($p=0,215$), en el grupo de 200 mg, esta reducción fue del 28,6% ($p=0,001$) y un 45,3% ($p<0,001$) en el grupo de 400 mg frente al 9,8% en el grupo placebo.

Cuatro pacientes en el grupo de 100 mg ($p=0,3688$), 11 pacientes en el grupo de 200 (11%, $p=0,002$) y 20 pacientes en el grupo de 400 mg (21%, $p<0,0001$) se quedaron libres de crisis (respuesta del 100%) frente a un único paciente en el grupo placebo.

El análisis post-hoc según los diferentes tipos de crisis, los tres grupos de tratamiento con cenobamato redujeron significativamente las crisis focales sin alteración del nivel de conciencia durante la fase doble ciego, y los grupos de tratamiento con cenobamato de 200 mg y 400 mg tuvieron una reducción significativa de las crisis focales con alteración del nivel de conciencia y las secundariamente generalizadas respecto a placebo (Tabla 4). Las crisis secundariamente generalizadas son las más graves en los pacientes con epilepsia y las que más pueden comprometer la seguridad de los pacientes.

La fase abierta del estudio incluyó a 355 pacientes (90 pacientes asignados inicialmente a placebo y 265 de cenobamato), en los primeros 6 meses de tratamiento los pacientes asignados previamente a placebo, tuvieron una reducción media de crisis del 63%, lo que es similar al 65,7% obtenido en los aleatorizados inicialmente a cenobamato, este efecto se mantuvo durante la duración de tratamiento.

Estudio C013

El otro ensayo clínico doble ciego desarrollado con cenobamato es el estudio C013 es un estudio fase II, multicéntrico, aleatorizado, de terapia coadyuvante controlado con placebo con una fase de extensión abierta para evaluar la eficacia y seguridad de cenobamato en pacientes con epilepsia focal resistente a fármacos.

Se incluyeron pacientes con el diagnóstico de epilepsia resistente a fármacos según la ILAE, con historia de epilepsia de al menos 2 años, al menos 3 crisis focales mensuales sin un periodo entre crisis mayor de 21 días y con una dosis de medicación estable durante las 12 semanas previas a la aleatorización con 1 a 3 fármacos anticrisis.

Los pacientes aleatorizados al grupo de cenobamato comenzaban con una dosis de 50 mg y se hacían ascensos graduales de dosis de medicación quincenales durante 6 semanas, se permitían reducciones de dosis si la nueva dosis no era bien tolerada; después entraban en una fase de mantenimiento de 6 semanas seguido de una fase abierta.

La eficacia se evaluaba según el diario de crisis del paciente. El objetivo primario de eficacia era el cambio en el porcentaje de frecuencia de crisis en 28 días durante el periodo de tratamiento frente al periodo basal. El objetivo

secundario de eficacia era la tasa de respondedores (reducción \geq del 50% en la frecuencia de crisis).

Se incluyeron 222 pacientes (200 mg de cenobamato: 113 pacientes, placebo: 106 pacientes).

La media de edad de los pacientes era de 39,6 años. La mediana de crisis en 28 días en el periodo basal era de 7,5 en el grupo de cenobamato y 5,5 en el placebo.

Aproximadamente la mitad de los pacientes tenían 2 fármacos anticrisis en el periodo basal de reclutamiento, (46,9% en el grupo de cenobamato y 48,1% en el grupo placebo), menos del 20% de los pacientes en cada grupo de tratamiento tenía sólo un fármaco anticrisis.

Respecto a los resultados de eficacia se vio que en el grupo de cenobamato hubo una reducción de la frecuencia de crisis de 7,5 crisis del periodo basal a 3,8 crisis en la fase doble ciego (reducción media del 55,6%), en el grupo placebo la cifra también descendió pero en menor medida, de 5,5 crisis a 5,0 crisis (-21,5% de reducción). La diferencia en la reducción de la frecuencia de crisis entre el grupo de cenobamato y de placebo fue estadísticamente significativa ($p<0,0001$).

La tasa de respondedores en el periodo doble ciego fue estadísticamente significativa ($p<0,0001$) mayor en el grupo que tomaba 200 mg de cenobamato (50,4%) que en el grupo placebo (22,2%).

En general, un 8,8% de los pacientes que recibieron cenobamato 200 mg se quedaron sin crisis frente al 0,9% en el grupo placebo en la fase doble ciego, si consideramos sólo la fase de mantenimiento, el 28,3% de los pacientes en el grupo de cenobamato estuvieron sin crisis frente al 8,8% de los pacientes que recibieron placebo.

Los resultados de los estudios C013 y C017 indican que el tratamiento con cenobamato se ha asociado con una alta tasa de respondedores, con una reducción muy marcada en la frecuencia de crisis epilépticas siendo ésta estadísticamente significativa frente a placebo y con una sorprendente tasa de pacientes sin crisis.

El Comité de Medicamentos de Uso en Humanos (Committee for Medicinal Products for Human Use) de la Agencia Europea del Medicamento confirmó que estos datos avalan la eficacia del uso de cenobamato como terapia coadyuvante en el tratamiento de la epilepsia con crisis de inicio focal en adultos con epilepsia que no están adecuadamente controlados a pesar de tratamiento con al menos dos fármacos anticrisis (21).

Cenobamato ha sido aprobado por la FDA en noviembre de 2019, con los datos de los primeros ensayos clínicos que sirvieron para avalar su eficacia.

Los resultados de los estudios de seguimiento de los pacientes que entraron en la fase abierta de estos ensayos clínicos han demostrado una eficacia de cenobamato mantenida en el tiempo. (22, 23). La tasa de retención a largo plazo, que es una medida aceptada de efectividad que engloba eficacia, seguridad y tolerabilidad, se mantiene alta durante los años de seguimiento en la fase de extensión abierta del ensayo C013. En el punto de corte de análisis de

datos para los pacientes de este ensayo clínico (mediana de tratamiento con cenobamato de 6,25 años), se comprobó que la probabilidad de continuar con cenobamato al año era del 73%, y que aquellos pacientes que continuaban con cenobamato al año, tenían una probabilidad de continuar con cenobamato a los 5 años del 82%. En la fase abierta del C017 (con 25-30 meses de seguimiento) la reducción en la frecuencia de crisis en un 76% se mantuvo en el tiempo, así como una tasa de 20% de los pacientes libres de crisis lo que es consistente con los datos del estudio.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

Posibles limitaciones de estos estudios:

1. Utilización de un grupo placebo como comparador: La utilización de un grupo placebo como comparador en los ensayos clínicos de epilepsia focal está apoyado por la importancia de evaluar la seguridad del fármaco del estudio, no obstante, limitan la duración del ensayo por razones éticas. Teniendo en cuenta estas consideraciones, el diseño de los ensayos clínicos con cenobamato se adapta al estándar de ensayos clínicos con fármacos antiepilépticos.

2. Pocos datos en pacientes mayores de 65 años: En los estudios doble ciego sólo hay datos de 10 personas entre 65 y 74 años del total de 658 pacientes incluidos en los estudios. No hay datos en pacientes mayores de 75 años en estudios controlados. Estos datos son similares a los obtenidos en otros ensayos clínicos de epilepsia. No obstante, la epilepsia focal en estas edades suele ser menos refractaria. Conforme se use el fármaco en la práctica clínica habitual tendremos más información para poblaciones más específicas.

3. Exclusión de pacientes que tomaban fenitoína, fenobarbital, o sus metabolitos. Dado el amplio metabolismo del cenobamato, en los estudios doble ciego se excluyeron pacientes que tomaban estos fármacos. Estos antiepilépticos, aunque de gran utilidad, no suelen ser el primer fármaco de elección en pacientes con epilepsia focal por sus efectos adversos, su farmacocinética y perfil de seguridad por lo que en la actualidad probablemente no tiene un gran impacto en práctica clínica. Probablemente la posible interacción entre cenobamato y estos fármacos se controle con ajustes de dosis de los diferentes fármacos.

4. Titulación lenta del fármaco: La titulación de un fármaco hasta conseguir la dosis deseada de forma muy gradual ya se hace con otros fármacos clásicos y de última generación (lamotrigina, perampánel...). Esta velocidad puede asumirse en la mayoría de los pacientes atendidos de forma ambulatoria y quizás en el futuro se compruebe que no todos los pacientes necesitan llegar a la dosis de 200 mg. Pero hoy por hoy sabemos que cenobamato no es un fármaco para utilizar en situaciones de urgencias (tampoco hay disponibilidad intravenosa).

5. Estudios fase II: Los resultados obtenidos sobre la utilidad de cenobamato en pacientes con epilepsia focal se basan en los resultados de estudios fase II. No se diseñaron de forma específica estudios tipo III posteriores a la vista de los resultados. Actualmente hay más de mil personas que han recibido cenobamato como tratamiento concomitante de la epilepsia focal.

Evaluaciones por otros organismos

1. **NICE (UK National Institute for Health and Clinical Excellence-NICE)** recomienda cenobamato como una opción para el tratamiento de las crisis de inicio focal con o sin generalización secundaria en adultos con epilepsia resistente a fármacos que no ha sido adecuadamente controladas con al menos 2 fármacos anticrisis (24). Cenobamato se recomienda sólo si se usa como tratamiento concomitante, después de que al menos otro tratamiento concomitante no haya controlado las crisis, y el tratamiento se inicia en un servicio de epilepsia terciario.
2. **TLV (Swedish Dental and Pharmaceutical Benefits Agency)**, la Agencia de evaluación de Suecia, recomienda cenobamato como una opción para el tratamiento de las crisis de inicio focal con o sin generalización secundaria en adultos con epilepsia resistente a fármacos que no ha sido adecuadamente controlada con al menos 2 fármacos anticrisis. (25)
3. **Scottish Medicines Consortium:** Se restringe el uso de cenobamato a pacientes con epilepsia de inicio focal farmaco-resistente como tratamiento concomitante a otros fármacos anticrisis cuando ha fracasado el primer tratamiento add-on (26)
4. **Haute Autorité de Santé francés:** Opinión favorable para la financiación de cenobamato como tratamiento concomitante de las crisis epilépticas focales con o sin generalización secundaria en adultos con epilepsia no controlada con, al menos, 2 tratamientos previos. (27)
5. **IQWiG: Instituto para la calidad y eficiencia en la atención de la salud alemán:** Beneficio adicional no probado, como tratamiento complementario de las crisis focales con o sin generalización secundaria en pacientes adultos con epilepsia que no están adecuadamente controlados a pesar del tratamiento previo con al menos 2 fármacos antiepilépticos. (28)

Seguridad

El perfil de seguridad del cenobamato está bien caracterizado. Se han desarrollado un total de 26 ensayos clínicos que han incluido 2.564 personas. (19, 23)

La mayoría de los datos se han obtenido de los estudios de las poblaciones de los ensayos doble ciego (C013 y C017), de su seguimiento en la fase abierta, de un estudio fase 1, y de un estudio fase 3 (C021) de seguridad, multicéntrico, abierto, de pacientes con epilepsia focal que tomaban al menos un fármaco anticrisis. En el momento de analizar los datos publicados incluía 1.340 pacientes. Este estudio se diseñó con la intención de valorar el riesgo de DRESS (22): se iniciaba con una dosis baja y se realizaba una titulación lenta. Se recomendaba iniciar el tratamiento con una dosis de 12.5 mg/día de cenobamato, que se aumentaba a 25 mg/día a los 15 días y a 50 mg/día dos semanas después, posteriormente se aumentaba 50 mg/día cada dos semanas hasta alcanzar los 200 mg/día y podían llegar a un máximo

de 400 mg/día. En este estudio también se incluyeron pacientes que tomaban fenitoína y fenobarbital.

Efectos adversos más frecuentes:

En base a estos estudios, se ha registrado que los efectos adversos (EA) más frecuentes (>10% de la población) son sobre el sistema nervioso central y son somnolencia, mareo, fatiga y cefalea.

Otros efectos también frecuentes pero en menos proporción ($\leq 10\%$) fueron cuadros confusionales, irritabilidad, diplopía, disartria, nistagmo, afasia y alteración de la memoria, menos frecuentes fueron la ataxia, y las alteraciones gastrointestinales como náuseas, vómitos y estreñimiento.

La mayoría de los EA fueron leves o moderados y se resolvieron con el tiempo.

La ataxia y el mareo fueron los efectos adversos que más frecuentemente condujeron a la discontinuación de tratamiento.

Existe una relación directa con la dosis administrada y la aparición de efectos secundarios como el mareo, la somnolencia, fatiga, náuseas, trastornos del equilibrio, nistagmo, estreñimiento, vómitos, trastornos de la marcha, ataxia, disartria, vértigo, cuadros confusionales, visión borrosa y aumento de ALT y AST.

Los efectos adversos fueron más frecuentes en el grupo de cenobamato (77%) comparado con los del grupo placebo (68%) en los estudios doble ciego (Tabla 5).

Los EA fueron similares en todos los estudios pero en los que la titulación había sido más rápida (semanal) fueron más graves.

Los EAs que provocaron abandono de tratamiento, fueron mayores en el grupo de cenobamato que en el de placebo en los ensayos doble ciego y mayores con la dosis de 400 mg.

Se ha visto una reducción en la frecuencia de los efectos adversos durante la fase de mantenimiento en los ensayos doble ciego comparada con la fase de titulación especialmente respecto a la somnolencia, mareo y fatiga, ya que estos efectos en la fase de mantenimiento resultaron ser comparables en frecuencia a los del grupo placebo incluso con la dosis de 400 mg.

Efectos adversos de especial interés:

- Reacciones cutáneas: La proporción de pacientes que tuvieron reacciones cutáneas y aquellos que tuvieron que discontinuar el tratamiento por este motivo fueron similares en el grupo de placebo y en el de cenobamato.
- DRESS: Ha habido 3 casos de pacientes con DRESS en los primeros 935 pacientes estudiados, (1 paciente con epilepsia y 2 voluntarios sanos). Un caso ocurrió en fase 2/3 y dos en los estudios fase 1. Todos afectaron a personas que habían empezado con una dosis más alta de la recomendada actualmente y con un esquema de titulación rápido de cenobamato (semanal). Debido a la experiencia previa con los casos detectados de síndrome de DRESS, la FDA recomendó la realización de estudios de seguridad, abiertos, en práctica clínica habitual. En estos estudios se recomendó iniciar el tratamiento con

Cenobamato a una dosis más baja que la utilizada previamente en ensayos clínicos y con una velocidad de titulación más lenta, a partir de entonces no se han detectado más casos de DRESS (22).

- Suicidio, aparición de ideas o conductas suicidas: Cenobamato no parece aumentar el riesgo de aparición de ideas suicidas. Ha habido dos casos de suicidio (uno en el estudio C013 después de 132 días de tratamiento y otro en la fase abierta del C017 después de 3,8 años de tratamiento). Ninguno de los casos fue atribuido al tratamiento. Se han descrito otros casos de presencia de ideas suicidas, que en su mayoría se resolvieron sin reducción o abandono de tratamiento con cenobamato (19, 22).

Efectos adversos graves:

En el estudio doble ciego C017 el EA grave más frecuentemente comunicado fueron las crisis epilépticas. En el C013 se comunicaron 7 EA graves (4 en el grupo placebo, 2 en el de cenobamato (un ingreso hospitalario por infección urinaria no relacionada con el fármaco del estudio, y una reacción de hipersensibilidad al fármaco), y el otro EA grave fue un status epiléptico en la fase de retirada de cenobamato. En el estudio C021, aproximadamente un 14,1% experimentaron un EA grave con una proporción comparable entre los grupos. Siete pacientes fallecieron, ninguno relacionado con la medicación del estudio.

Otros efectos adversos:

- Cardíacos: Dados los hallazgos en los estudios in vitro que mostraban un acortamiento del intervalo QT, se llevó a cabo un estudio específico para evaluar los efectos de cenobamato sobre el QT (estudio YKP3089C020) en 108 voluntarios sanos. Los resultados mostraron un acortamiento del QT dependiendo de dosis, aunque ningún sujeto presentó un intervalo QT corregido según la fórmula de Fridericia (QTcF) < 340 ms. En los estudios C013 y C017 no se observaron diferencias relevantes en cuanto a la tasa de EA cardíacos entre cenobamato y PBO. Se identificaron algunos casos con cambios del QTcF respecto al momento basal > 30 ms sin llegar a cambios > 60 ms. Algunos pacientes presentaron un QTcF < 360 ms, pero ninguno por debajo de 340 ms. En el estudio de seguridad C021 se observaron cambios pronunciados en el QTcF en pacientes que recibieron cenobamato y fenitoína durante 24 meses. Todos los pacientes que presentaron EA cardíacos habían recibido cenobamato en combinación con otro FAE. Sin embargo, esta evidencia no se considera suficiente para atribuir la causa a cenobamato u otro FAE. Debido a los datos disponibles, se incluye en la ficha técnica una advertencia de precaución si se prescribe en combinación con otros medicamentos que acortan el QT, así como una contraindicación para su uso en pacientes con síndrome del QT corto familiar.
- Alteraciones sanguíneas: parece haber una tendencia al descenso de los niveles de plaquetas con cenobamato pero sin impacto en el porcentaje de sujetos que pasan de un límite normal de plaquetas en el periodo basal a un nivel bajo durante la fase de tratamiento. Se han descrito 2 casos de hiperkaliemia sin repercusión clínica y sin

relación con eventos cardíacos durante el desarrollo del programa clínico. Los parámetros bioquímicos fueron en general similares entre los diferentes grupos de tratamiento y el periodo basal. Los cambios más frecuentemente relacionados con la medicación fueron aumentos de AST y ALT registrados en 4 y 3 pacientes respectivamente en el grupo de 400 mg de cenobamato.

- Riesgo de abuso de cenobamato: A pesar de ser un fármaco con un mecanismo de acción GABA-érgico, no se han descrito casos de dependencia, abuso, ni uso con fines recreativos.
- Dificultad para la conducción o manejo de maquinaria pesada. Cenobamato como otros fármacos antiepilépticos puede provocar fallos de atención que dificulten la realización de estas tareas. Hay una notable diferencia en la comunicación de AEs en el grupo de cenobamato respecto a placebo (19).
- Los estudios disponibles no han demostrado un riesgo mayor en pacientes mayores de 65 años, pero sí se ha descrito mayor incidencia de EA como fatiga, trastorno de la marcha, caída, ataxia, alteraciones del equilibrio, mareo y somnolencia.

En base a los estudios pivotaes y los estudios de extensión, cenobamato presenta un perfil de seguridad favorable, con efectos adversos predecibles y que en la mayoría de los casos son dosis dependientes. El riesgo de DRESS descrito con dosis más altas de inicio y con titulaciones rápidas, no se ha descrito iniciando el fármaco a dosis más bajas y con titulaciones más lentas.

Evaluación económica

Se ha realizado una búsqueda exhaustiva en MEDLINE y en las bases de datos del CRD de York, no encontrando ninguna evaluación económica publicada de cenobamato para la indicación propuesta.

Por su parte, el laboratorio titular de cenobamato, presentó junto al dossier de valor, una evaluación coste-utilidad basada en un modelo de Markov que no está publicada ni accesible en abierto. Por este motivo, se solicitó al laboratorio el citado modelo para evaluarlo y analizar las posibles limitaciones que surgían de la lectura de la documentación aportada. El resumen del modelo presentado por el laboratorio se puede ver en la tabla 6 del Anexo, así como el modelo conceptual en la figura 1. Una vez analizado el modelo, se observa lo siguiente:

- El modelo de evaluación coste-utilidad, es el mismo que se ha remitido al NICE de Reino Unido (24) y al Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV) (25) de Suecia.
- El coste tratamiento año a dosis diaria definida (DDD) de cenobamato se ha estimado en un 12,5% superior al de brivaracetam.
- El modelo utiliza los datos de una revisión sistemática y un posterior metaanálisis de comparaciones indirectas que no está publicado. Se solicitó al laboratorio el informe de las comparaciones indirectas para su evaluación metodológica. Tras la revisión del informe, la metodología parece adecuada aunque en el análisis

de viabilidad (supuesto de transitividad) se identifican estudios con diferencias en la edad de reclutamiento y en la severidad de la enfermedad pero no se excluyen del análisis, de hecho en el análisis de comparaciones indirectas realizado para evaluar la homogeneidad, los valores de I^2 son cercanos al 50% (49,7% y 49,4% para las variables de proporción de pacientes con EA y con EA que lleva a interrupción respectivamente) en los estudios que comparan acetato de eslicarbazepina con placebo, que son también parte de los estudios sobre los que existen dudas de si deberían haber sido excluidos.

- Las utilidades empleadas en el modelo provienen de un mapeo entre un instrumento (no se menciona cual en la información remitida por la compañía y el cuestionario SF-6D. Tras revisar la documentación publicada por el NICE, se comprueba que el mapeo se realiza entre los cuestionarios SF-36 y QOLIE-31-P y de ahí se derivan los datos de utilidad. Este mapeo no está publicado.
- El modelo utiliza disutilidades para los cuidadores obtenidas de una encuesta de la que no se dispone información, solo los valores de disutilidad. La utilización de estas disutilidades puede sobrestimar el beneficio de cenobamato.
- La evaluación económica presentada no refleja el posible escenario de adición de cenobamato a la doble terapia que se describe en el siguiente apartado de impacto presupuestario.
- Se han testado las asunciones del modelo, así como los parámetros utilizados y su variabilidad.
- El análisis de sensibilidad univariante no ofrece ningún escenario en el que algún parámetro pueda variar el sentido de los resultados del caso base.
- Los resultados determinísticos del modelo son similares a los resultados probabilísticos en términos de costes y utilidades, reduciendo la incertidumbre relativa a la variabilidad de los parámetros en conjunto.
- Teniendo en cuenta la incertidumbre sobre los estudios con eslicarbazepina incluidos en el análisis de comparaciones indirectas, y la pequeña diferencia de costes entre ésta y cenobamato, es probable que cenobamato no fuera una opción dominante sobre eslicarbazepina, pero en cualquier caso la ratio coste-utilidad incremental (RCUI) de cenobamato y eslicarbazepina estaría probablemente por debajo de cualquier umbral utilizado en países del entorno. No se ha podido realizar este cálculo al no disponer de los datos para recalcular las comparaciones indirectas sin incluir estos estudios. De hecho, en el informe de evaluación de Cenobamato publicado por el NICE (REF), después de realizar los ajustes por todas las incertidumbres, se muestra un RCEI de 20.522 £/AVAC (24.400 €/AVAC) (24). De manera similar, en el informe publicado por TLV, tras el ajuste, el RCEI es de 180.000 SEK/AVAC (17.268 €/AVAC) (25).
- Se ha testado el impacto de no utilizar las disutilidad del cuidador manteniéndose la situación de dominancia de cenobamato.

Tras este análisis, cenobamato parece una opción dominante o coste-efectiva dependiendo del escenario, frente a las alternativas estudiadas. Con el resultado de la evaluación coste-utilidad presentada por el laboratorio titular y las

correcciones tanto del NICE y el TLV, no consideramos realizar una nueva evaluación coste-utilidad y pasamos a realizar el análisis de impacto presupuestario.

Estimación de impacto presupuestario

Se ha realizado un análisis de impacto presupuestario utilizando los datos epidemiológicos que se resumen en las tablas 7 a 10 del Anexo.

Para estimar la población de pacientes susceptibles de ser tratados con cenobamato, se ha partido de la población adulta prevalente con epilepsia activa, según el estudio español EPIBERIA (8), y considerando que del 20% al 30% de estos pacientes padecen epilepsia refractaria (1, 9, 12, 13, 29, 30). Asimismo, se ha considerado una tasa de mortalidad en pacientes con epilepsia focal farmacorresistente del 8% (31, 32, 33) (Anexo, tabla 7).

Para calcular la incidencia de la epilepsia farmacorresistente se ha tenido en cuenta la incidencia general de la epilepsia (34) y qué porcentaje de estos pacientes terminan siendo farmacorresistentes. (Anexo, tablas 8 y 9).

En línea con lo anterior, se espera que el nº de pacientes con crisis de inicio focal no controlados a pesar del tratamiento previo con 2 fármacos antiepilépticos (en adelante, FAEs) en España sea de 53.937, 54.022 y 54.109 pacientes en los años 1, 2 y 3, respectivamente. (Anexo, tabla 10).

La descripción de la clasificación de los fármacos antiepilépticos en primera, segunda y tercera generación atiende a criterios de aparición temporal, basada en el momento de su comercialización. Se consideran FAEs de tercera generación: brivaracetam, perampanel, acetato de eslicarbazepina y lacosamida. Se parte de la premisa de que las epilepsias farmacorresistentes tienen una alta probabilidad de ser tratadas con FAEs de tercera generación por sus menores interacciones medicamentosas, perfil de efectos adversos más suaves y nuevos mecanismos de acción.

En cuanto al posible uso en la práctica clínica, y sin perjuicio de que la estrategia terapéutica podría ser individualizada, se han tenido en cuenta las recomendaciones de la Sociedad Española de Neurología (1) para el tratamiento de epilepsia en adultos con crisis focales.

Se parte de la premisa de que los pacientes con crisis focales farmacorresistentes han sido tratados en 1ª línea en monoterapia y en 2ª línea con una segunda opción de monoterapia o bien con una primera adyuvancia, según su respuesta al fármaco.

Si a pesar de ello no se consigue un control completo o adecuado de las crisis o dicha combinación es mal tolerada, los pacientes son tratados en 3ª línea con una primera o segunda adyuvancia (según si anteriormente el paciente estaba en monoterapia o ya en adyuvancia). Esta sería la línea a partir de la cual se utilizaría cenobamato, asumiendo que su uso será en tratamiento concomitante, según su indicación de ficha técnica y teniendo en cuenta que el 74% de los pacientes del estudio principal C017 recibían 2 o 3 FAEs como tratamiento previo (terapia de base) y que en el estudio de fase 3 en curso C021, el tratamiento en monoterapia no estaba permitido.

Al flujo de pacientes se le ha aplicado una distribución de mercado, según asunciones efectuadas por la compañía, tal y como se refleja en la tabla 11 del Anexo.

Teniendo en cuenta el algoritmo anterior, se ha realizado un análisis de impacto presupuestario planteándose dos opciones:

OPCIÓN 1 (Anexo, tabla 12): cenobamato se introduce en biterapia (al menos en tercera línea), sustituyendo a alguno de los FAEs de tercera generación con indicación en adyuvancia (brivaracetam o perampanel), esperando una mayor efectividad, de modo que, considerando su uso, las potenciales asociaciones podrían ser:

- 1 FAE de 2ª generación + cenobamato
- Eslicarbazepina + cenobamato
- Lacosamida + cenobamato

En el escenario potencial de esta opción, y en un ejercicio de máximos, se asume que cenobamato coge la cuota de mercado de brivaracetam y perampanel, en un 80%.

Se considera solo desplazamiento de brivaracetam o perampanel por ser los dos FAEs de tercera generación que, al igual que cenobamato, sólo se pueden utilizar en terapia concomitante.

OPCIÓN 2 (Anexo, tabla 13): en el abordaje de tratamiento de una epilepsia farmacorresistente, pueden darse casos en los que la biterapia no resulte suficiente y en vez de considerar la introducción de cenobamato en el escenario de sustitución anteriormente descrito en la opción 1, se recurra a una triple asociación de FAEs. En esta triple terapia, cenobamato se añade a las asociaciones a partir de 3ª línea, según lo descrito anteriormente y éstas potencialmente podrían ser:

- 1 FAE de 2ª generación + brivaracetam + cenobamato
- 1 FAE de 2ª generación + perampanel + cenobamato
- Eslicarbazepina + brivaracetam + cenobamato
- Eslicarbazepina + perampanel + cenobamato
- Lacosamida + brivaracetam + cenobamato
- Lacosamida + perampanel + cenobamato

Para el ejercicio de esta opción, en un escenario conservador, se asume que un 30% de los pacientes son tratados con 3 FAEs, a la vista de los porcentajes observados en los estudios C017, C013 y C021.

Para el cálculo comparativo de los costes farmacológicos se han seleccionado las presentaciones en comprimidos, disponibles para todos los principios activos.

Se utiliza el PVL del nomenclátor oficial de facturación del Sistema Nacional de Salud (en adelante, SNS) <https://www.msbs.gob.es/profesionales/nomenclator.do> y se aplican las correspondientes deducciones según el Real Decreto-ley 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público.

Ninguno de los FAEs de tercera generación se encuentra afectado por el sistema de precios de referencia, si bien para eslicarbazepina existe agrupación homogénea. El resto de antiepilépticos indicados para crisis de inicio parcial

(excepto clobazam) sí están integrados en precios de referencia. Para la realización de cálculos se elige la presentación que determina el precio de referencia del conjunto, siendo ésta la que determina el coste/tratamiento/día menor. Para clobazam se selecciona la presentación de 20 mg por ser ésta la DDD y la presentación con menor coste/mg.

Para estandarizar costes en el marco del SNS, con independencia de la deducción correspondiente, se realizan los cálculos en términos netos.

Para el caso base en ambas opciones, se realizan las siguientes asunciones:

- El coste tratamiento año (CTA) neto (a dosis diarias definidas-DDD-) de cenobamato es igual al CTA neto (a DDD) de brivaracetam. Se elige brivaracetam por ser el último FAE de tercera generación financiado como tratamiento concomitante para pacientes con crisis focales
- El coste del régimen de titulación de cenobamato hasta DDD cuesta cuatro veces menos que el CTA neto (a DDD) de brivaracetam, habida cuenta de que brivaracetam no requiere régimen de titulación
- En el escenario actual de ambas opciones, se calcula, para cada FAE, su CTA neto a la DDD por considerar que éstos vienen de utilizarse de forma crónica anterior, a dosis estables.
- El CTA neto de los FAEs de segunda generación se ha obtenido como resultado del coste medio ponderado de los FAE, teniendo en cuenta el % de ese FAE concomitante como medicación base en el subgrupo de población por intención de tratar (ITT) que recibió la dosis de 200 mg de cenobamato a partir de la información proporcionada por la compañía extraída del Clinical Study Report del estudio principal C017 (Anexo, tabla14).
Se desestiman fenitoína, fenobarbital y vigabatrina dado que los pacientes que los tomaban como terapia de base fueron excluidos en el estudio C017 por el potencial de interacciones medicamentosas. Se seleccionan aquellos tratamientos reconocidos con un nivel de evidencia I como eficaces para el tratamiento concomitante en la epilepsia focal con o sin evolución generalizada, según Manual de Práctica Clínica en epilepsia de la Sociedad Española de Neurología (1).
- En el 1º año del escenario potencial en ambas opciones, en relación a cenobamato, se calcula el CTA neto sumando el coste asociado a su régimen de titulación hasta alcanzar DDD (84 días) más el coste de mantenimiento (281 días). Para años subsecuentes y para el resto de alternativas, se calcula el CTA neto a DDD de mantenimiento, por considerar su uso a dosis estables.

Con todo esto, el impacto presupuestario para el caso base de la opción 1 por incluir cenobamato en biterapia y asumiendo un desplazamiento de brivaracteam y perampanel del 80%, sería de 1.342.673,70 euros en el primer año, 1.913.965,43 euros el segundo año y

1.917.047,78 euros el tercer año, asumiendo que el CTA de cenobamato es igual al de brivaracetam. (Anexo, tabla 15.1)

Asimismo, el impacto presupuestario para el caso base de la opción 2, añadiendo cenobamato en triple terapia, y considerando un 30% de pacientes tratados con 3 FAEs, sería de 22.320.761,12 euros en el primer año, 22.569.377,61 euros el segundo año y 22.605.724,57 euros el tercer año. (Anexo, tabla 16.1)

Análisis de sensibilidad en el impacto presupuestario

Se han realizado dos análisis de sensibilidad (AS, por sus siglas) tanto para la opción 1 como para la opción 2:

- AS1 por dosis: dado que cuando no existe respuesta o la respuesta es parcial, se recomienda un aumento de dosis (1), se calcula el CTA neto teniendo en cuenta la dosis máxima establecida en ficha técnica para todas las alternativas. En consecuencia, para cenobamato, se ajusta la duración de su titulación hasta alcanzar dicha dosis máxima. Se extiende la pauta de ajuste gradual, considerando los mismos incrementos semanales establecidos en ficha técnica, lo que suponen 140 días.

Para este análisis, se ha considerado que un 8% de los pacientes pueden llegar a requerir la dosis máxima de 400 mg, en base a los resultados del ensayo de extensión abierta del ensayo C013, hasta la fecha de corte de datos (23).

Considerando que todas las presentaciones de brivaracetam tienen el mismo PVL (precio plano), el CTA neto de brivaracetam a DDD y dosis máxima es el mismo. Para realizar este análisis de sensibilidad por dosis, se asume que el CTA neto de cenobamato a dosis máxima es 2,25 veces mayor que el CTA neto de brivaracetam a dosis máxima. Asimismo, se asume que el coste del régimen de titulación de cenobamato hasta dosis máxima cuesta 2,4 veces más que el coste del régimen de titulación de cenobamato empleado en el caso base.

Para las presentaciones que se encuentran en precios de referencia, se calcula el CTA neto a partir del coste/mg neto de la presentación que determina el precio de referencia del conjunto. Para las presentaciones que no están en precios de referencia se calcula el CTA neto a partir del coste de las unidades de dosificación que son necesarias para la pauta total de titulación.

Al igual que en el caso base, en relación a cenobamato, en el 1º año del escenario potencial de ambas opciones, se calcula el CTA neto sumando el coste asociado a su régimen de titulación hasta alcanzar la dosis máxima (140 días) más el coste de mantenimiento a dosis máxima (225 días). Para años subsecuentes y para el resto de alternativas, se calcula el CTA neto a dosis máxima, por considerar su uso a dosis estables.

Como resultado de este análisis de sensibilidad, el impacto presupuestario de la opción 1 se refleja en la Tabla 15.2 del Anexo. Asimismo, el impacto

presupuestario de la opción 2 se refleja en la Tabla 16.2 del Anexo.

- **AS2 por precio:** para cenobamato, se asume que el CTA neto a la DDD es un 5% o un 10% superior que el CTA neto a la DDD de brivaracetam. Del mismo modo, en cuanto al coste del régimen de titulación, se considera que éste sea un 5% o un 10% superior que el coste asumido para esta fase de titulación en el caso base.

Se calcula el impacto considerando el coste total de los años 1, 2 y 3, para cada una de las opciones.

Como resultado de este análisis de sensibilidad, el impacto presupuestario de la opción 1 se refleja en la Tabla 15.3 del Anexo. Asimismo, el impacto presupuestario de la opción 2 se refleja en la Tabla 16.3 del Anexo.

DISCUSIÓN

Los fármacos anticrisis introducidos durante las tres últimas décadas han mejorado nuestra capacidad para elegir el tratamiento epiléptico de acuerdo con las necesidades individuales, pero han tenido una escasa repercusión en el control de las crisis en las personas con epilepsia refractaria. Por ello, la necesidad de acceder a fármacos anticrisis más eficaces es prioritaria. Los ensayos clínicos que han demostrado la efectividad de los fármacos anticrisis aprobados en las últimas décadas se han basado en estudios comparativos frente a placebo, actualmente no existe un fármaco que pueda considerarse un comparador de referencia en la epilepsia focal del adulto (35, 36).

Los resultados de los estudios doble ciego comparados con placebo con cenobamato han demostrado una reducción significativa de las crisis en pacientes con epilepsia focal no controlada frente a placebo y una alta tasa de respondedores entendiéndose por ello pacientes que tienen una reducción de crisis mayor o igual al 50%. En la fase de mantenimiento de 12 semanas del estudio C017 (cenobamato 100, 200 o 400 mg frente a placebo) hubo un 56,1% de respondedores en el grupo de 200 mg y del 64,2% en el de 400 mg en comparación con el 27% del grupo placebo ($p < 0,0001$). Con la dosis de 100 mg también se ha visto un ligero efecto, estos datos apoyan que cenobamato es más eficaz que placebo en el control de la epilepsia focal y que la dosis objetivo recomendada en la mayoría de los pacientes es de 200 mg. Este efecto es independiente del fármaco anticrisis previo que utilizaba el paciente.

Además, en un análisis post-hoc según el tipo de crisis, se vio que las tres dosis de cenobamato analizadas fueron eficaces en el control de las crisis focales sin alteración del nivel de conciencia, y las dosis de 200 y 400 mg redujeron especialmente las crisis con alteración del nivel de conciencia y las focales a bilateral tónico clónicas que son las más graves y las que tienen un mayor impacto en los pacientes.

El resultado más relevante de estos estudios es probablemente la tasa de pacientes libres de crisis (tasa de respuesta del 100%). En el estudio C013 (cenobamato de 200 mg frente a placebo) la tasa de pacientes libres de crisis

fue del 9,1% en el grupo de placebo frente al 27,5% en el grupo de cenobamato. En la fase de mantenimiento del estudio C017 el 1% de los pacientes del grupo placebo se quedaron sin crisis, frente al 4% ($p=0,3688$) en el grupo de 100 mg, 11% ($P=0,0022$) en el grupo de 200 mg y 21% ($P < 0,0001$) en el grupo de 400 mg. Esta tasa de pacientes sin crisis, que llega a ser superior al 20%, contrasta con la observada en los ensayos clínicos de otros fármacos disponibles, donde el porcentaje se encuentra alrededor del 5% (22,23)

Aunque no se pueden comparar directamente los diferentes estudios con fármacos anticrisis al tratarse de poblaciones de pacientes diferentes, las características de los estudios y de los pacientes son similares lo que permite hacer algunas comparaciones indirectas. En una revisión sistemática con metaanálisis realizado en 2011 (37) que incluía lacosamida, eslicarbazepina, levetiracetam, tiagabina, zonisamida, pregablina, gabapentina, topiramato, lamotrigina y oxcarbazepina, la tasa de pacientes sin crisis más alta fue del 6,5%. Respecto al brivaracetam y al perampanel, fármacos de última generación indicados en el tratamiento de la epilepsia focal, la tasa de pacientes libres de crisis más alta fue del 4,4% para el perampanel y 5,1% para brivaracetam respectivamente (38, 39).

La eficacia de cenobamato en control de las crisis se observa desde las fases iniciales y se mantiene en el tiempo para aquellos pacientes que entran en la fase abierta (23).

La tasa de retención en los análisis a largo plazo es una medida muy valiosa que nos permite evaluar de forma conjunta eficacia, seguridad y tolerabilidad del fármaco estudiado y que en los estudios de extensión abiertos puede proporcionar información útil para la práctica clínica habitual pues traduce satisfacción del paciente con los resultados del fármaco (23). En la fase abierta del estudio C013, se incluyeron 149 pacientes de los que 85 seguían en tratamiento con cenobamato en el momento del cierre de datos o finalización del estudio (mediana de seguimiento de 6,8 años). La dosis diaria de cenobamato media fue de 200 mg con un rango de dosis de 50 a 400 mg. La probabilidad de continuar con tratamiento con cenobamato del año 1 al 6 era 73%, 67%, 63%, 61%, 60% y 59% respectivamente. De los pacientes que continuaban con este tratamiento en el primer año ($n=107$), la probabilidad de continuar del 2º al 5º año era 92%, 87%, 83% y 82%. Estas tasas de retención de cenobamato en el primer y segundo años son similares o superiores a las publicadas para otros fármacos anticrisis en epilepsia focal como lacosamida (75,1% para primer y 64,7% para el segundo año), perampanel (75,3% para el primer año y 35,9% para el segundo año), eslicarbazepina (72,5% para el primer año) y brivaracetam (79,8% y 68,1% para primer y segundo años respectivamente) (40). Un estudio observacional para evaluar la tasa de continuidad a los 2 años de los fármacos antiepilepticos en un hospital terciario, utilizando registros de historias clínicas y entrevistas con los pacientes mostró una tasa para el levetiracetam de 53,6%, 74,1% con lamotrigina, 58,8% oxcarbazepina, topiramato 44,2% y 60,2% para zonisamida (40). Durante el tercer y sexto año de seguimiento las tasas de retención de cenobamato se mantuvieron estables y superiores a las de otros fármacos anticrisis, con una tasa de

retención del 59% después de 6 años. Las tasas de retención publicadas en centros de referencia de epilepsia a los 3 años es para lacosamida de 37%, perampanel 42,7% y levetiracetam: 58% (23, 40, 41).

Cenobamato es un fármaco, con un metabolismo hepático y por lo tanto puede interactuar con otros fármacos que comparten la misma vía metabólica. Se realizaron varios análisis por subgrupos según los tratamientos anticrisis concomitantes y no se observaron diferencias relevantes en la frecuencia de efectos adversos, efectos adversos graves o que implicaran el abandono de tratamiento entre los pacientes que tomaban o no fármacos bloqueantes de los canales de sodio o moduladores del GABA y cenobamato. Los pacientes que tomaban cenobamato y benzodiazepinas tenían un riesgo más alto de efectos adversos especialmente somnolencia, que en algunos casos, conducían al abandono del tratamiento. Es posible que el metabolismo hepático de cenobamato condicione el ajuste de dosis de cenobamato o del otro fármaco anticrisis usado, por ello por ejemplo se recomienda utilizar dosis de cenobamato algo mayores dependiendo de la respuesta obtenida cuando se administra simultáneamente con lamotrigina.

Cenobamato no está disponible en formulación endovenosa, por lo que no es un fármaco a considerar en situaciones de urgencia, y precisa una titulación de dosis lenta, se puede tardar de 2 a 3 meses alcanzar la dosis deseada, esta práctica se hace con otros fármacos anticrisis (ej: lamotrigina y perampanel...) en la consulta ambulatoria con el objetivo de asegurar una buena tolerabilidad a fármacos eficaces valorando el beneficio que estos fármacos pueden aportar.

El cenobamato se administra una vez al día, es bien tolerado y parece tener un perfil de efectos adversos similar al de otros fármacos anticrisis (23, 40)

La mayoría de los efectos adversos afectan al sistema nervioso central y son leve-moderados y dosis dependiente. Los más frecuentes son somnolencia, mareo, fatiga y cefalea.

Un efecto adverso de especial interés es el síndrome de DRESS que apareció en 3 de los primeros 953 pacientes expuestos a cenobamato, todos habían recibido una titulación rápida del fármaco, y habían comenzado con dosis más altas a las recomendadas actualmente. Uno de estos 3 pacientes falleció por una miocarditis eosinofílica. Estos efectos propiciaron la realización de estudios de seguridad con una dosis de inicio de fármaco más baja (12,5 mg) y una titulación de dosis más lenta con ascensos de dosis quincenal. Con esta nueva titulación no se han descrito más casos de DRESS.

Cenobamato no parece aumentar los casos de pacientes con ideas suicidas, agresividad o alteraciones conductuales, pero, como otros fármacos antiepilépticos, debe advertirse a los pacientes de la eventual aparición de estas ideas y la necesidad de solicitar valoración médica. Debido al acortamiento detectado del intervalo QT, aunque no ha sido clínicamente significativo, se recomienda especial cuidado cuando se prescribe cenobamato en combinación con otros productos que pueden acortar el QT y está contraindicado en pacientes con el síndrome del QT corto familiar. Como ocurre con otros fármacos anticrisis, el cenobamato puede

disminuir el nivel de atención, por lo que se desaconseja conducir o utilizar maquinaria pesada hasta que se compruebe el efecto que tiene sobre la persona que comienza a tomar cenobamato. El cenobamato puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos orales (puede reducir la dosis de estradiol y por ello puede haber riesgo de ineficacia en el control anticonceptivo) (19), por lo que se recomienda usar un método anticonceptivo adicional o utilizar un método anticonceptivo no hormonal alternativo. Cenobamato no debe utilizarse durante el embarazo al no existir datos de seguridad al respecto, al igual que sucede con otros fármacos de última generación. Después de los años de estudio, desarrollo y seguimiento de personas que han recibido cenobamato, no se han descrito nuevos ni inesperados.

No se han encontrado evaluaciones económicas publicadas, pero se ha analizado el modelo de evaluación económica utilizado por el laboratorio. El modelo presenta limitaciones mostrando un resultado de dominancia de cenobamato ante los comparadores utilizados, todos ellos FAEs de 3ª generación. Cuando se compara con eslicarbazepina, estas limitaciones pueden hacer desaparecer la dominancia de cenobamato pero manteniendo una RCUI por debajo de los umbrales utilizados en los países del entorno, como ocurre en Reino Unido y Suecia. Se debe tener en cuenta que la evaluación coste-utilidad no asume la adición de cenobamato a doble terapia tal y como se ha descrito en el impacto presupuestario.

Se ha realizado un análisis de impacto presupuestario considerándose dos opciones, descritas como opción 1 y opción 2, asumiendo un CTA de cenobamato igual al CTA de brivaracetam, a la DDD.

Cuando se considera la introducción de cenobamato en biterapia (opción 1), sustituyendo a brivaracetam o perampanel (asumiendo que cenobamato coge la cuota de ambos en un 80%), los resultados del análisis de impacto presupuestario sugieren un aumento del impacto económico derivado del tratamiento de los pacientes adultos con epilepsia focal farmacorresistente de más de 5 millones de € en tres años.

Sin embargo, cuando se suma cenobamato en triple terapia (opción 2), considerando un 30% de pacientes tratados con 3 FAEs, el impacto económico aumenta resultando en más de 67 millones de € en tres años.

El análisis de sensibilidad planteado por dosis máxima, asumiendo que un 8% de los pacientes podrían necesitar un aumento de dosis, sugiere un impacto de más de 5 millones de euros para el primer año y más de 7 millones de euros a partir del segundo año, para la opción 1. Para la opción 2 el impacto económico aumenta resultando en más de 24 millones de euros en el primer año, con mayor aumento en los siguientes.

En cuanto al análisis de sensibilidad planteado por precio, si el coste tratamiento año de cenobamato fuese un 10% superior que el coste tratamiento año de brivaracetam el impacto sería de más de 24 millones en 3 años para la opción 1 y más de 74 millones en 3 años para la opción 2. Si el coste tratamiento año de cenobamato fuese un 5% superior que el coste tratamiento año de brivaracetam el impacto sería de

más de 16 millones en 3 años para la opción 1 y más de 70 millones en 3 años para la opción 2.

CONCLUSIÓN

Cenobamato es un fármaco anticrisis cuya eficacia sólo ha sido comparada frente a placebo en ensayos clínicos. Actualmente, no se dispone de estudios que comparen su eficacia con otros fármacos antiepilépticos, no obstante, los datos disponibles de los ensayos clínicos han demostrado eficacia y seguridad de cenobamato en los pacientes estudiados con crisis de inicio focal con o sin generalización secundaria.

En los ensayos clínicos de cenobamato, de fase II, se ha observado una alta tasa de pacientes que tienen una reducción de crisis mayor o igual al 50%, así como unas tasas de libertad de crisis que llegan a ser superiores al 20%.

Cenobamato es un fármaco con una farmacocinética favorable que requiere una única dosis diaria. El tratamiento debe comenzarse con una dosis baja y realizar ascensos de dosis quincenales según las recomendaciones actuales.

Sus efectos adversos son especialmente a nivel del sistema nervioso central y similares a los de otros fármacos antiepilépticos. Se han descrito tres casos de DRESS con anterioridad, en relación con dosis más altas de inicio y titulación más rápida de la recomendada en la ficha técnica.

Con datos de seguimiento hasta 6 años, se ha observado una tasa de retención con cenobamato de hasta el 59%. Los datos disponibles de lacosamida y brivaracetam para los dos primeros años son similares a los de cenobamato, existiendo incertidumbre acerca de las potenciales diferencias que pudieran existir entre las diferentes alternativas disponibles.

La evaluación económica realizada por el laboratorio, considerando un precio para la DDD un 12,5% superior a brivaracetam presenta a cenobamato como una opción dominante ante los comparadores en un escenario de sustitución de FAEs de tercera generación. Pero el modelo presenta limitaciones que hace que la dominancia desaparezca cuando se ajustan las incertidumbres, tal y como pone de manifiesto el NICE y el TLV, pasando a tener un RCEI de 24.400 €/AVAC y 17.256 €/AVAC respectivamente.

Los resultados del análisis de impacto presupuestario sugieren un aumento del gasto en el tratamiento de los pacientes adultos con epilepsia focal farmacorresistente, cuando cenobamato se utiliza a su DDD en biterapia, sustituyendo a brivaracetam o perampanel en un 80% y asumiendo que su CTA neto es igual al de brivaracetam. Si cenobamato se utiliza a dosis máxima o asociado en triple terapia, el impacto aumenta.

Cenobamato podría ser una alternativa para el tratamiento de pacientes adultos con epilepsia farmacorresistente y crisis de inicio focal que no han sido adecuadamente controlados con al menos 2 fármacos antiepilépticos previos.

Se recomienda la prescripción de cenobamato por unidades especializadas en epilepsia.

POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Cenobamato ha sido comparado con placebo sin tener datos comparativos directos con otros antiepilépticos.

Cenobamato se posiciona como una alternativa para el tratamiento concomitante de las crisis de inicio focal con o sin generalización secundaria en adultos con epilepsia que no han sido controlados de forma adecuada a pesar del tratamiento previo con al menos 2 fármacos antiepilépticos.

Los pacientes con crisis focales farmacorresistentes que requieran ser tratados con una 3ª línea, tras haber sido tratados en 1º línea con una monoterapia y en 2ª línea con una segunda opción de monoterapia o bien con una primera adyuvancia y que no hayan conseguido un control completo o adecuado de las crisis o dicha combinación es mal tolerada, podrían utilizar cenobamato en 3ª línea como primera o segunda adyuvancia.

REFERENCIAS

1. Sociedad Española de Neurología. Manual de Práctica Clínica en Epilepsia. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN2019.
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE et al. ILAE official report: a practical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014; Apr; 55 (4):475-482.
3. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the international league against epilepsy (ILAE) and the international bureau for epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005; 46: 470-2.
4. A.P. Sempere, S. Mola, V. Medrano, T. Esguevillas, C. Costa, V. Salazar, et al. Epidemiología descriptiva de la asistencia neurológica ambulatoria en el área Vega Baja (Alicante). *Rev Neurol*, 35 (2002), pp. 822-826
5. García-Ramos R, Gascía Pastor A, Masjuan J, Sánchez C, Gil A. Informe sociosanitario FEEN sobre la epilepsia en España. *Neurología* 2011 Nov 26 (9): 548-555.
6. Organización Mundial de la Salud. Epilepsia. Resumen. Acceso el 23 de agosto 2021. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/epilepsy>
7. Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Estimation of the burden of active and lifetime epilepsy: A meta-analytic approach. *Epilepsia*. 2010;51:883-890.
8. Serrano-Castro PJ, Mauri-Llerda JA, Hernández-Ramos FJ, et al. Adult Prevalence of Epilepsy in Spain: EPIBERIA, a Population-Based Study. *ScientificWorldJournal*. 2015;2015:602710.
9. Kwan P, Sander JW. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1376-1381.

10. Luciano A, Shorvon S. Results of treatment changes in patients with apparently drug resistant chronic epilepsy. *Ann Neurol.* 2007 Oct; 62 (4): 375-81.
11. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* 2010;51:1069-1077.
12. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med.* 2000;342:314-319.
13. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment Outcomes in Patients with Newly Diagnosed Epilepsy treated with Established and New Antiepileptic Drugs. A 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol* 2018 Mar 1; 75 (3): 279-286. Doi:10.1001/jamaneurol.2017.3949.
14. Mercadé Cerdá JM, Mauri Llerda JA; Becerra Cuñay JL, Parra Gómez J, Molins Albanell A, Viteri Torres C, et al. Pronóstico de la epilepsia. Inico del tratamiento crónico farmacológico. *Neurología.* 2015;30 (6): 367-374.
15. Guidelines on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070043.pdf. (Accedido el 25/08/2021)
16. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. *Epilepsia.* 1991;32:429-34 .
17. Ficha técnica de Ontozry (cenobamato). Anexo I. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ontozry-epar-product-information_es.pdf
18. Nakamura M, Cho J-H, Shin H, Sung Jang I. Effects of cenobamate (YKP3089), a newly developed anti-epileptic drug, on voltage-gated sodium channels in rat hippocampal CA3 neurons. *European Journal of Pharmacology*: 2019; 855: 175-182.
19. European Public Assessment Report Ontozry. European Medicines Agency. EMA/CHMP/160820/2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ontozry-epar-public-assessment-report_.pdf
20. Gregory L Krauss, Pavel Klein, Christian Brandt, Sang Kun Lee, Ivan Milanov, Maja Milovanovic 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 Jan, 19 (1): 38-48. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(19\)30399-0](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(19)30399-0).
21. Epilepsy Alliance Europe. Background information. Disponible en: <https://www.epilepsyallianceeurope.org/about/background/> (Accedido el 30 agosto 2021)
22. Christopher T. Buckley, Olivia R. Waters, George DeMaagd. Cenobamate: A New Adjunctive Agent for Drug-Resistant Focal Onset Epilepsy. *Annals of Pharmacotherapy.* 2021. Vol 55 (3) 318-329.
23. Jacqueline A. French, Steve S. Chung, Gregory L Krauss, Sang Kun Lee, Maciej Maciejowski, William E. Rosenfeld et al. Long-term safety of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures. Open-label extension of a randomized clinical study. *Epilepsia* 2021; 62: 2142-2150.
24. Cenobamate for treating focal onset seizures in epilepsy. Technology appraisal guidance. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta753> [Accedido el 21/03/2022]
25. Ontozry (cenobamat). TLV. https://www.tlv.se/download/18.5be9dfc17c0c33d179153d8/1632403767202/bes210923_ontozry_underlag.pdf. [Accedido el día 21/03/2022]
26. Scottish Medicines Consortium. Cenobamate (Ontozry) Advice on New Medicines. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cenobamate-ontozry-full-smc2408/> [Accedido el 28/06/2022]
27. Haute Autorité de Santé. Francia. Ontozry (cénobamate) https://www.has-sante.fr/jcms/p_3287323/fr/ontozry-cenobamate [Accedido el 28/06/2022]
28. Cenobamat (Epilepsie). <https://www.iqwig.de/projekte/a21-78.html> [Accedido el 28/06/2022]
29. Schmitz B, Montouris G, Caleo S, Schäuble B. Assessing the unmet treatment need in partial-onset epilepsy: Looking beyond seizure control. *Epilepsia.* 2010 Nov;51(11):2231-40.
30. INEbase/ Demography and population / Population figures and Demographic Censuses. Disponible en: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/en/categoria.htm?c=Estadistica_P&cid=1254735572981
31. INEbase / Demography and population /Demographic phenomena /Death Statistics. Vital statistics. Disponible en: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/en/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736177008&menu=ultiDatos&idp=1254735573002
32. Sanchez-Larsen A, Fernandez-Perez I, Principe A, Ley M, Rocamora R. SUDEP in Spain: An Epilepsy Monitoring Unit based case series. *Seizure.* 2019 Jul;69: 258-264. doi: 10.1016/j.seizure.2019.05.014.
33. Strzelczyk A, Griebel C, Lux W, Rosenow F, Reese JP. The Burden of Severely Drug-Refractory Epilepsy: A Comparative Longitudinal Evaluation of Mortality, Morbidity, Resource Use, and Cost Using German Health Insurance Data. *Front Neurol.* 2017 Dec 22;8:712. doi: 10.3389/fneur.2017.00712.

34. Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpää M. The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *Eur J Neurol.* 2005 Apr;12(4):245-53.
35. Daniel M Goldenholz, Shira R Goldenholz. Response to placebo in clinical epilepsy trials. Old ideas and new insights. *Epilepsy Res* 2016; May: 122: 15-25.
36. Beyerburg S, Staven K, Schmidt D. Placebo-corrected efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: sistematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2010 Jan, 51 (1): 7-26
37. Costa J, Fareleina F, Ascencao R, Borges M, Sampaio C, Vaz-Carneiro A. Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2011;52:1280-1291. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03047.x
38. Ben-Menachem E, Mameniski R, Quarato PP, et al. Efficacy and safety of brivaracetam for partial-onset seizures in 3 pooled clinical studies. *Neurology.* 2016; 87:314-323. doi:10.1212/wnl.0000000000002864
39. Steinhoff BJ, Ben-Menachem E, Ryvlin P, et al. Efficacy and safety of adjunctive perampanel for the treatment of refractory partial seizures: a pooled analysis of three phase III studies. *Epilepsia.* 2013; 54:1481-1489. doi:10.1111/epi.12212
40. Kwok CS, Johnson EL, Krauss GL. Comparing safety and efficacy of "third-generation" antiepileptic drugs: long-term extension and post-marketing treatment. *CNS Drugs.* 2017;31(11):959-74.
41. Chung S, Wang N, Hank N. Comparative retention rates and long-term tolerability of new antiepileptic drugs. *Seizure.* 2007;16(4):296-304.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia

Nuria García Barragan. Unidad de Epilepsia, Hospital Universitario Ramón y Cajal

Nodos de la red REvalMed: Nodo de Sistema Nervioso Central.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Neurología, la Federación Española de Epilepsia, la Sociedad Española de Epilepsia, la Asociación de Economía de la Salud, el Foro Español de Pacientes, la Alianza General de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes y la Asociación Nacional de Personas con Epilepsia han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REvalMed SNS.

ANEXO

Tabla 1: Pauta posológica de cenobamato recomendada en adultos con epilepsia con crisis de inicio focal.

Fase de tratamiento	Dosis (al día, vía oral)	Duración
Inicio del tratamiento	12,5 mg	Semanas 1 y 2
	25 mg	Semanas 3 y 4
Ajuste de dosis	50 mg	Semanas 5 y 6
	100 mg	Semanas 7 y 8
	150 mg	Semanas 9 y 10
Dosis objetivo	200 mg	Semanas 11 y 12 y siguientes
Optimización de dosis	Algunos pacientes que no logran un control óptimo, pueden beneficiarse de dosis superiores a 200 mg (aumentadas en incrementos de 50 mg/día cada 2 semanas) hasta un máximo de 400 mg al día	

Fuente: Ficha técnica o resumen de las características del producto (17).

Tabla 2: Estudio C017. Datos demográficos y clínicos de los pacientes con epilepsia incluidos en el estudio.

	C100	C200	C400	Placebo
Pacientes, n	108	109	111	106
Edad (años)				
Media (DS)	39,0 (12,1)	40,9 (12,4)	39,6 (10,3)	39,5 (12,44)
Mediana (rango)	37,5 (19,66)	41,9 (19,69)	38,0 (21,66)	38,0 (18,70)
Frecuencia de crisis en 28d en periodo basal				
Media (DS)	21,5 (33,1)	30,6 (60,9)	24,1 (63,1)	25,3 (71,9)
Mediana (rango)	9,5 (3,5,202,0)	11,0 (4,0,418,0)	9,0 (4,0,638,0)	8,4 (4,0,704,0)
MAC* basal, n(%)				
1 MAC	16 (14,8)	24 (22,0)	13 (11,7)	16 (15,1)
2 MACs	43 (39,8)	42 (38,5)	44 (39,6)	43 (39,6)
3 MACs	45 (41,7)	40 (38,7)	52 (46,8)	46 (43,4)
>3MACs	4 (3,7)	3 (2,8)	2 (1,8)	2 (1,9)
Fracaso MAC/paciente,				
Media (DS)	4,9 (3,25)	4,5 (3,24)	4,4 (3,0)	5,1 (3,58)

*MAC: Medicación anticrisis.

Fuente: Assessment report. European Medicines Agency (19).

Tabla 3: Resultados de Eficacia en la semana 12 de mantenimiento (ITT)

	C100	C200	C400	Placebo
Pacientes (n)	102	98	95	102
Respondedores ($\geq 50\%$)	41 (40,2%)	55 (65,1%)	61 (64,2)	26 (25,5)
p-valor ¹	0,036	<0,001	<0,001	-
Respondedores ($\geq 75\%$) (n,%)	17 (16,7%)	28 (28,6%)	43 (45,3%)	10 (9,8%)
P-valor ¹	0,215	0,001	<0,001	-
Respondedores ($\geq 90\%$)	9 (8,8)	17 (17,3)	27 (28,4)	3 (2,9)
P-valor ¹	0,134	<0,001	<0,001	-
Respondedores (100%) (n,%)	4 (5,9)	11 (11,2)	20 (21,1)	1 (1,0)
P-valor ¹	0,369	0,002	<0,001	-
Cambio en la frecuencia de crisis en la semana 12 de mantenimiento respecto al basal				
Mediana (rango) en periodo basal	9,8 (3,5, 202)	12,0 (4,0, 418)	9,0 (4,0, 683,0)	8,1 (4,0, 704,0)
Mediana (rango) al final de fase de mantenimiento	5,7 (0,0, 168)	5,4 (0,0, 678,2)	3,0 (0,8, 494,9)	6,4 (0,8, 618,3)
Cambio en la frecuencia de crisis, mediana, (rango)	-41,5 (-100, 150)	-56,5 (-100, 188)	-63,0 (-100,0, 133,0)	-27,0 (-100, 282,0)
P-valor vs placebo ²	0,054	<0,001	<0,001	-

¹: Test exacto de Fisher de la dosis de grupo correspondiente frente a placebo.

²: Test de ANCOVA

ITT (*Intention to treat patients*): Todos los sujetos aleatorizados

Los números negativos en la fila de cambio de frecuencia indican una reducción en la frecuencia de crisis respecto al periodo basal.

Fuente: Assessment report. European Medicines Agency (19).

Tabla 4: Tasas de respondedores basadas en la reducción de crisis de al menos el 50% y reducción del 100% en la semana 12 de la fase de mantenimiento según el tipo de crisis. Estudio C017

	C100		C200		C400		Placebo	
	Pac, n.	R. n. (%)	Pac, n.	R. n. (%)	Pac, n.	R. n. (%)	Pac, n.	R. n. (%)
Crisis focales sin alteración del nivel de conciencia								
R ($\geq 50\%$)	21	10 (47,8)	24	15 (62,5)	20	14 (70,0)	17	2 (11,8)
R. (100%)	21	5 (23,8)	24	3 (12,5)	20	6 (30,0)	17	0
Crisis focales con alteración del nivel de conciencia								
R ($\geq 50\%$)	95	41 (43,2)	87	46 (52,9)	86	55 (64,0)	87	28 (32,2)
R. (100%)	95	5 (5,3)	87	14 (16,1)	86	22 (25,6)	87	2 (2,3)
Crisis focales secundariamente generalizadas (focal con progresión a crisis tónico-clónica)								
R ($\geq 50\%$)	34	21 (61,8)	32	25 (78,1)	36	24 (66,7)	40	21 (48,8)
R. (100%)	34	10 (29,4)	32	18 (56,3)	36	19 (52,8)	40	11 (25,6)

Pac: pacientes

R: Respondedores

Fuente: Assessment report. European Medicines Agency (19).

Tabla 5: Resumen de Efectos Adversos durante el tratamiento (Fase doble ciego)

	Número (%) de personas. Estudio C017				Número (%) personas. Estudio C013	
	D=100 mg (n=108)	D=200 mg (n=110)	D=400 mg (n=111)	Placebo (n=108)	D=200 mg (n=113)	Placebo n=109
Personas con EA n (%)	70 (64,8)	84 (76,4)	100 (90,1)	76 (70,4)	86 (76,1)	69 (63,3)
Sujetos con EA relacionados con el tratamiento	62 (57,4)	72 (65,5)	92 (82,9)	40 (42,6)	67 (59,3)	50 (45,9)
Sujetos que murieron debido al tratamiento	0	0	0	0	0	0
Sujetos que abandonaron por EA	11 (10,2)	15 (13,6)	22 (19,8)	5 (4,6)	5 (4,4)	3 (2,8)
Sujetos con EA graves	10 (9,3)	4 (3,6)	8 (7,2)	6 (5,6)	2 (1,8)	4 (3,7)

EA (Efecto Adverso). D= Dosis

Fuente: Assessment report. European Medicines Agency (19).

Tabla 6. Extracción de datos de la evaluación económica suministrada por la compañía

Extracción de datos de la evaluación económica suministrada por la compañía				
<p>- Tipo de estudio: coste-utilidad/coste-efectividad</p> <p>- Fuente de datos: comparaciones indirectas tras revisión sistemática</p> <p>- Modelización: modelo de Markov con 11 estados de salud.</p> <p>- Perspectiva: Sistema Nacional de Salud y perspectiva social.</p> <p>- Población del escenario base: Pacientes adultos que presentan crisis epilépticas de inicio focal con o sin generalización secundaria que no hayan sido controlados de forma adecuada tras tratamiento previo con 2 FAEs.</p> <p>- Variables principales de resultado: coste por año de vida ganado (AVG), coste por año de vida ajustado por calidad ganado (AVAC).</p> <p>- Horizonte temporal: 60 años</p> <p>- Costes incluidos en el estudio: Los costes incluidos en el estudio son los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Costes de cenobamato y de las alternativas • Costes asociados a la administración del tratamiento • Costes asociados a la monitorización del tratamiento • Costes asociados al manejo de las crisis epilépticas • Costes asociados al manejo de los eventos adversos relacionados con el tratamiento <p>- Fuente de datos de efectividad: Se ha utilizado el resultado de una revisión sistemática con metaanálisis de comparaciones indirectas, los datos del estudio C017, estudios publicados y opinión de expertos.</p> <p>- Fuente de costes unitarios: los costes de los medicamentos actualmente en el mercado se obtuvieron de la base de datos BotPlus, los costes relativos a la monitorización, hospitalizaciones, y manejo de efectos adversos fueron tomados de la base de datos de eSalud y de la opinión de expertos. Los costes relativos a la pérdida de productividad se tomaron de la página web statista.com.</p> <p>- Tasa de descuento aplicada en costes y en resultados de salud: 3,5%</p> <p>- Valores de utilidad considerados: los datos de utilidad utilizados se obtuvieron realizando un mapeo utilizando la herramienta SF-6D. Los valores de disutilidad de los cuidadores se obtuvieron mediante encuesta a cuidadores de pacientes con 3 o más crisis de inicio focal a la semana de acuerdo con la tasa de frecuencia de las crisis.</p> <p>- Análisis de sensibilidad: se realizaron análisis de sensibilidad univariante para los inputs del modelo. Se realizó un modelo probabilístico.</p> <p>- Conflicto de intereses: evaluación económica realizada por la Compañía.</p>				
	Coste totales	AVACs	Diferencia Costes	Diferencia AVACs
Cenobamato	76.080 €	7,369	-	-
Acetato eslicarbazepina	77.175 €	6,857	1.095 €	-0,511
Perampanel	80.409 €	6,718	4.329 €	-0,651
Lacosamidad	82.842 €	6,624	6.762 €	-0,745
Brivaracetam	88.142 €	6,290	12.062 €	-1,079
Tratamiento	Comparador		RCUI (coste/AVAC)	
Acetato eslicarbazepina	Cenobamato		Dominado	
Perampanel	Cenobamato		Dominado	
Lacosamidad	Cenobamato		Dominado	
Brivaracetam	Cenobamato		Dominado	

Tabla 7. Flujo de pacientes prevalentes

	%	Año 0	Año 1	Año 2	Año 3
		N	N	N	N
Población ≥ 18 años (INE,2020)*		39.006.856	39.069.361	39.131.966	39.194.671
Población adulta con epilepsia activa (8)	0,58	226.239,76	226.602,29	226.965,40	227.329,09
Población adulta con crisis de inicio focal (5,33)	60	135.743,86	135.961,38	136.179,24	136.397,46
Pacientes que no responden a una primera línea de tratamiento con monoterapia (13)	54,3	73.708,92	73.827,03	73.945,33	74.063,82
Pacientes que no responden a una segunda línea de tratamiento con terapia adyuvante (13)	72	53.070,42	53.155,46	53.240,64	53.325,95
Tasa de mortalidad en pacientes con epilepsia focal farmacoresistente (36,37)	8		48.903,02	48.981,39	49.059,87

* Para calcular la evolución demográfica se han tenido en cuenta las tasa de crecimiento poblacional, que considera una tasa de natalidad del 1,05% (34) y una tasa de mortalidad de 0,89% (35)

Tabla 8. Tasa de incidencia de epilepsia farmacoresistente

	%	Incidencia (sobre 100.000)
Incidencia de la epilepsia (38)	-	55
Población adulta con crisis de inicio focal	60%	33
Aquellos que no responden a una primera línea de tratamiento con terapia adyuvante	54,30%	18
Aquellos que no responden a una segunda línea de tratamiento con terapia adyuvante	72%	13

Tabla 9. Flujo de pacientes incidentes

	Población (tras tasa natalidad y mortalidad)	Población menos los ya tratados	Población incidente farmacoresistente
Población ≥ 18 años, año 0	39.006.856		
Población ≥ 18 años, año 1	39.069.361	39.016.320	5.034
Población ≥ 18 años, año 2	39.131.966	39.073.891	5.041
Población ≥ 18 años, año 3	39.194.671	39.136.589	5.049

Tabla 10. N° de pacientes estimados

Año	Población incidente	Población prevalente	Población total
0	0	53.070,42	53.070
1	5.034	48.903,02	53.937
2	5.041	48.981,39	54.022
3	5.049	49.059,87	54.109

Tabla 11. Cuotas de distribución de mercado asumidas en el impacto presupuestario

Escenario Actual			AÑO 1	AÑO 2	AÑO 3
1 FAE de 2ª generación	+	brivaracetam	17,55%	17,55%	17,55%
1 FAE de 2ª generación	+	perampanel	23,35%	23,35%	23,35%
eslicarbazepina	+	brivaracetam	10,10%	10,10%	10,10%
eslicarbazepina	+	perampanel	10,10%	10,10%	10,10%
lacosamida	+	brivaracetam	19,45%	19,45%	19,45%
lacosamida	+	perampanel	19,45%	19,45%	19,45%
			100,00%	100,00%	100,00%

Tabla 12. Cuotas de distribución para el escenario potencial OPCIÓN 1

			AÑO 1	AÑO 2	AÑO 3
1 FAE de 2ª generación	+	cenobamato	32,80%	32,80%	32,80%
eslicarbazepina	+	cenobamato	15,60%	15,60%	15,60%
lacosamida	+	cenobamato	31,60%	31,60%	31,60%
1 FAE de 2ª generación	+	brivaracetam	3,50%	3,50%	3,50%
1 FAE de 2ª generación	+	perampanel	3,50%	3,50%	3,50%
eslicarbazepina	+	brivaracetam	3,00%	3,00%	3,00%
eslicarbazepina	+	perampanel	3,00%	3,00%	3,00%
lacosamida	+	brivaracetam	3,50%	3,50%	3,50%
lacosamida	+	perampanel	3,50%	3,50%	3,50%
			100 %	100 %	100 %

Tabla 13. Cuotas de distribución para el escenario potencial OPCIÓN 2

Escenario Potencial OPCIÓN 2					AÑO 1	AÑO 2	AÑO3
1 FAE de 2ª generación	+	brivaracetam	+	cenobamato	20,00%	20,00%	20,00%
1 FAE de 2ª generación	+	perampanel	+	cenobamato	20,00%	20,00%	20,00%
eslicarbazepina	+	brivaracetam	+	cenobamato	10,00%	10,00%	10,00%
eslicarbazepina	+	perampanel	+	cenobamato	10,00%	10,00%	10,00%
lacosamida	+	brivaracetam	+	cenobamato	20,00%	20,00%	20,00%
lacosamida	+	perampanel	+	cenobamato	20,00%	20,00%	20,00%
					100,00%	100,00%	100,00%

Tabla 14. Uso de FAEs concomitantes (población ITT, subgrupo dosis 200 mg) en el estudio C017

Antiepiléptico	%
Levetiracetam	43,6 %
Carbamazepina	26,4%
Valproato, base + sales	25,4%
Lamotrigina	24,5%
Lacosamida	20%
Oxcarbazepina	15,5%
Clobazam	10,9%
Topiramato	9,1%
Zonisamida	7,3%
Perampanel	3,6%
Gabapentina	2,7%
Eslicarbazepina, base + sal	2,7%
22% de los pacientes tomaban 1 FAE 38,5% de los pacientes tomaban 2 FAEs 36,7% de los pacientes tomaban 3 FAEs 2,8% tomaban > 3 FAEs	

Tabla 15. Resultados del impacto presupuestario de la OPCIÓN 1

Tabla 15.1 CASO BASE			
	Año 1	Año 2	Año 3
Escenario actual	114.983.585,38 €	115.164.789,46 €	115.350.257,17 €
Escenario potencial	116.326.259,07 €	117.078.754,89 €	117.267.304,95 €
Impacto presupuestario	1.342.673,70 €	1.913.965,43 €	1.917.047,78 €

Tabla 15.2 AS1 a dosis máxima			
	Año 1	Año 2	Año 3
Escenario actual	116.837.044,21 €	117.021.169,19 €	117.209.626,51 €
Escenario potencial	122.606.805,29 €	124.551.684,10 €	124.752.268,98 €
Impacto presupuestario	5.769.761,08 €	7.530.514,91 €	7.542.642,47 €

Tabla 15.3 AS2 CTA cenobamato +10% y +5% vs. brivaracetam			
	caso base	10%	5%
Escenario actual	345.498.632,01 €	345.498.632,01 €	345.498.632,01 €
Escenario potencial	350.672.318,91 €	369.826.686,84 €	361.527.354,55 €
Impacto presupuestario	5.173.686,91 €	24.328.054,83 €	16.028.722,54 €

Tabla 16. Resultados del impacto presupuestario de la OPCIÓN 2

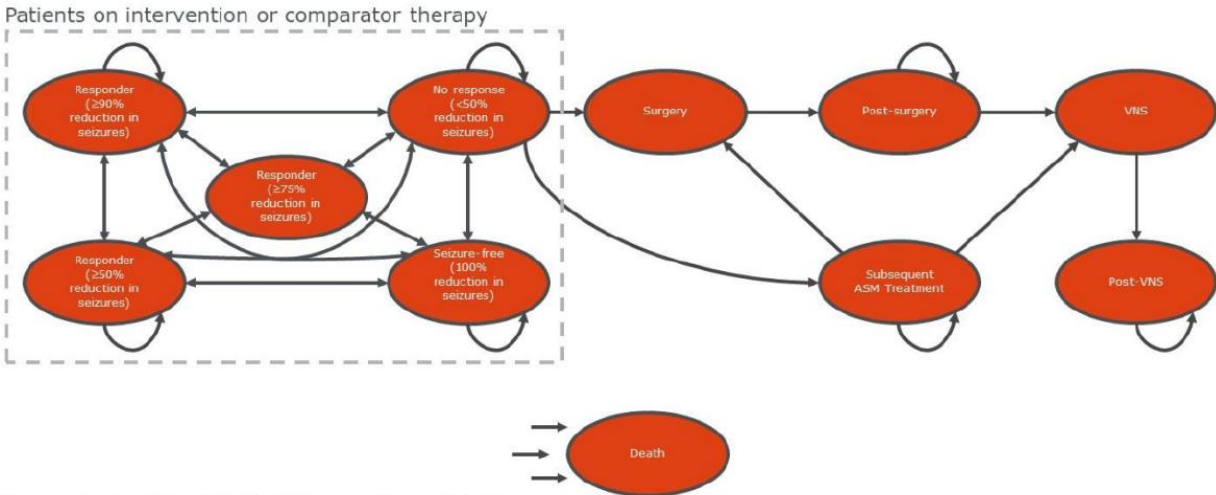
Tabla 16.1 CASO BASE			
	Año 1	Año 2	Año 3
Escenario actual	114.983.585,38 €	115.164.789,46 €	115.350.257,17 €
Escenario potencial	137.304.346,49 €	137.734.167,07 €	137.955.981,75 €
Impacto presupuestario	22.320.761,12 €	22.569.377,61 €	22.605.724,57 €

Tabla 16.2 AS1 a dosis máxima			
	Año 1	Año 2	Año 3
Escenario actual	116.837.044,21 €	117.021.169,19 €	117.209.626,51 €
Escenario potencial	140.892.887,29 €	141.771.795,12 €	142.000.112,21 €
Impacto presupuestario	24.055.843,08 €	24.750.625,93 €	24.790.485,70 €

Tabla 16.3 AS2 CTA cenobamato +10% y +5% vs. brivaracetam			
	caso base	10 %	5%
Escenario actual	345.498.632,01 €	345.498.632,01 €	345.498.632,01 €
Escenario potencial	412.994.495,31 €	419.539.369,82 €	416.266.932,56 €
Impacto presupuestario	67.495.863,30 €	74.040.737,81 €	70.768.300,55 €

Figura 1. Modelo conceptual de la evaluación económica presentada por el laboratorio titular. Fuente: Informe de cenobamato. TLV (32)

Figur 1. Struktur för företagets hälsoekonomiska modell.



Abbreviations: ASM, antiseizure medicine; VNS, vagus nerve stimulation.

*Responder health states have an upper bound such states are mutually exclusive e.g. the responder $\geq 90\%$ must also be $< 100\%$