



Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Trobalt (retigabinum); tabletki powlekane; 50 mg 21 tab.; EAN 5909990852222.

### **Problem zdrowotny**

Padaczka jest jedną z najczęstszych chorób ośrodkowego układu nerwowego, występującą u ok. 1% populacji na świecie. Charakteryzuje się występowaniem nawracających napadów różnego typu, spowodowanych nagłym, zwykle krótkotrwałym, nadmiernym pobudzeniem neuronów. W trakcie napadu mogą występować zaburzenia świadomości, zachowania, emocji, czynności ruchowych, czuciowych lub wegetatywnych, dostrzegalne przez chorego lub jego otoczenie.

Nie istnieje jedna, powszechnie obowiązująca definicja padaczki lekoopornej. Jedną z przyjętych pozwala na rozpoznanie tego typu padaczki, gdy zastosowanie trzech klasycznych i dwóch nowych, właściwych dla danego typu napadów, leków przeciwpadaczkowych w wysokich, tolerowanych dawkach przez dwa lata nie prowadzi do uzyskania kontroli nad napadami (redukcja napadów mniejsza niż 50% względem stanu wyjściowego). Zgodnie z definicją wypracowaną przez International League Against Epilepsy (ILAE) w 2009 r., oporność na leczenie farmakologiczne należy rozpoznać po stwierdzeniu nieskuteczności w uzyskaniu trwałego ustąpienia napadów dwóch właściwie wybranych, odpowiednio stosowanych i tolerowanych schematów leczenia przeciwpadaczkowego (w monoterapii lub politerapii).

Przyjmując 1% wskaźnik rozpowszechnienia padaczki i 30% wskaźnik lekooporności, liczba chorych, którzy mogą być traktowani jako oporni na leczenie, wynosi w Polsce 100–120 tys.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Trobalt (grupa farmakoterapeutyczna: leki p. padaczkowe, inne leki p. padaczkowe Kod ATC: N03AX 21) zawiera substancję czynną retygabinę, która wpływa na działanie kanałów potasowych umiejscowionych w komórkach nerwowych mózgu, utrzymując je otwarte. Powoduje to stabilizację potencjału spoczynkowego błony i kontroluje podprogową pobudliwość elektryczną w neuronach, zapobiegając inicjacji serii potencjałów czynnościowych, jakie występują w napadzie padaczkowym.

Dawkę retygabiny należy stopniowo zwiększać w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta, w celu optymalizacji stosunku skuteczności i tolerancji. Maksymalna całkowita początkowa dawka dobową wynosi 300 mg (100 mg trzy razy na dobę). Następnie całkowitą dawkę dobową zwiększa się maksymalnie o 150 mg co tydzień, w zależności od indywidualnej odpowiedzi i tolerancji u danego pacjenta. Przewiduje się, że skuteczna dawka podtrzymująca będzie wynosiła od 600 mg do 1200 mg na dobę. Maksymalna całkowita dawka podtrzymująca wynosi 1200 mg na dobę. Nie ustalono bezpieczeństwa ani skuteczności dawek wyższych niż 1200 mg na dobę.

Retygabinę dopuszczono do obrotu w procedurze centralnej 28.03.2011 r. we wskazaniu: lek wspomagający leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej z padaczką. Wskazanie wnioskowane jest zatem zawężone w stosunku do wskazania rejestracyjnego.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Analizując wytyczne kliniczne trudno wskazać sekwencje konkretnych substancji stosowanych w leczeniu rozpatrywanej populacji chorych. Ogólnie, widoczny jest trend polegający na zalecaniu rozpoczynania leczenia od przeciwpadaczkowych leków tzw. starszej generacji (np. kwas walproinowy i jego sole, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, prymidon) i w przypadku braku właściwej odpowiedzi lub tolerancji tych pierwszych wprowadzania leków tzw. nowszych generacji (np. gabapentyna, lamotrygina, lewetiracetam, topiramata). Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, refundowane produkty lecznicze w leczeniu padaczki podzielone są na dwie kategorie ze względu na zakres wskazań objętych refundacją:

- kategoria „Padaczka” (P), do której należą produkty lecznicze zawierające: kwas walproinowy i jego sole (sodu i magnezu), połączenie kwasu walproinowego i soli sodowej tego kwasu, karbamazepinę, klonazepam, diazepam, etosuksimid, fenobarbital, fenytoinę oraz primidon;

nadana tym produktom kategoria umożliwia refundację przy stosowaniu ich w każdej linii leczenia;

- kategoria „Padaczka oporna na leczenie” (Epi-lo), do której należą produkty lecznicze zawierające: wigabatrynę, gabapentyne, lamotryginę, tiagabinę, topiramę, okskarbazepinę, lewetiracetam. Nadana tym produktom kategoria umożliwia refundację przy stosowaniu ich powyżej II linii leczenia łącznie.

Jako komparatory dla retygabiny w leczeniu populacji docelowej w analizie wnioskodawcy wskazano leki z grupy refundacyjnej „Epi-lo” – łącznie 7 substancji czynnych oraz lakozamid, który nie znajduje się w aktualnym obwieszczeniu MZ jako lek refundowany. Ponadto, wnioskodawca w swojej analizie wskazał jako potencjalny komparator aktywne placebo. Wybór komparatorów w opinii analityków AOTM jest zasadny we wszystkich przypadkach oprócz lakozamidu – w odniesieniu do tej substancji wybór uznano jako zasadny z pewnymi ograniczeniami – lek nie jest obecnie refundowany w leczeniu padaczki, aczkolwiek uzyskał pozytywną opinię Rady Konsultacyjnej i Prezesa AOTM w leczeniu padaczki lekoopornej w III linii leczenia.

### Skuteczność kliniczna

Podmiot odpowiedzialny dostarczył analizę kliniczną, wspólną dla produktów leczniczych Trobalt w opakowaniach: 50 mg 21 tab., 50 mg 84 tab., 100 mg 84 tab., 200 mg 84 tab., 300 mg 84 tab., 400 mg 84 tab. oraz 50 mg 21 tab. + 100 mg 42 tab., której celem była ocena skuteczności stosowania Trobalt w porównaniu z komparatorami.

#### Porównanie bezpośrednie retygabiny z aktywnym placebo:

Wnioskodawca włączył 3 podwójnie zaślepienie RCT porównujące zastosowanie retygabiny z aktywnym placebo w populacji lekoopornych (niereagujących na od 1 do 3 leków przeciwpadaczkowych) pacjentów chorych na padaczkę o napadach częściowych, przy czym średnia długość trwania choroby wynosiła od ok. 20 do 23 lat. Odnalezione badania dotyczyły porównania aktywnego placebo z retygabiną w różnych dawkach:

- badanie 205: retygabina 600 mg/dobę, 900 mg/dobę, 1200 mg/dobę,
- badanie 302: retygabina 600 mg/dobę, 900 mg/dobę,
- badanie 301: retygabina 1200 mg/dobę.

Badania te były badaniami rejestracyjnymi i obejmowały: fazę wstępną (w której pacjenci przyjmowali swoją standardową terapię składającą się z 1 do 3 leków przeciwpadaczkowych i w której dokonywano oceny wyjściowej częstości napadów padaczkowych; po tej fazie pacjenci byli kwalifikowani do badania oraz następowała randomizacja), fazę wymuszonego zwiększania dawki – titracji (w której dawkę leku systematycznie zwiększano, aż do osiągnięcia dawki docelowej), fazę podtrzymującą (w której pacjenci przyjmowali ustaloną dawkę leku). W każdym z badań wyniki analizowano osobno dla dwóch faz leczenia w zależności od wymagań agencji rejestracyjnych:

- populacji ITT (FDA) – populacja pacjentów zrandomizowanych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku; wyniki podano dla całego okresu podwójnie zaślepienia, którego też dotyczą dane na temat bezpieczeństwa terapii.
- populacji ITT (EMA) – populacja pacjentów zrandomizowanych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku oraz dla których zarejestrowano co najmniej jeden pomiar napadu drgawkowego w fazie podtrzymującej; wyniki podano dla fazy podtrzymującej.

W poniższej tabeli przedstawiono istotne statystycznie wyniki metaanaliz lub pojedynczych badań, jeśli metaanaliza nie była przeprowadzona, w zależności od dawki i w rozbiu na dwie rozpatrywane fazy badania dla badań 205, 301 oraz 302.

Punkt końcowy	Wynik istotny statystycznie na korzyść retygabiny	
	Cała faza podwójnie zaślepienia	Faza podtrzymania
Mediana procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni – brak metaanalizy, wyniki podane dla poszczególnych badań	600mg/d - dopiero w badaniu o większej liczbie pacjentów 900mg/d i 1200mg/d we wszystkich badaniach, w których te dawki były podawane*	600mg/d i 900mg/d w badaniu o większej liczbie pacjentów 1200mg/d we wszystkich badaniach, w których dawka ta była podawana*
Średnia procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych	900mg/d (WMD=-18,29, p=0,017) 1200mg/d (WMD=-23,56, p=0,0005)	brak istotnej statystycznie różnicy dla wszystkich dawek

częściowych w okresie 28 dni		
Odsetek odpowiedzi - proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni	600mg/d (RB=1,71, p=0,001, NNT=9) 900mg/d (RB=2,19, p<0,0001, NNT=6) 1200mg/d (RB=2,36, p<0,0001, NNT=5)	900mg/d (RB=2,13, p<0,0001, NNT=5) 1200mg/d (RB=2,12, p<0,0001, NN=4)
Odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 75 do 100%	900mg/d (RB=1,86, p=0,19, NNT=16)	600mg/d (RB=2,00, p=0,009, NNT=13) 900mg/d (RB=2,40, p=0,001, NNT=10) 1200mg/d (RB=2,90, p<0,0001, NNT=6)
Odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 50 do 75%	600mg/d (RB=2,08, p=0,001, NNT=10) 900mg/d (RB=2,44, p<0,0001, NNT=8) 1200mg/d (RB=2,14, p=0,0003, NNT=8)	900mg/d (RB=1,97, p=0,0007, NNT=8) 1200mg/d (RB=1,57, p=0,04, NNT=13)
Odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 25 do 50%	brak istotnych statystycznie różnic między retygabiną we wszystkich dawkach a aktywnym placebo	
Odsetek pacjentów, u których nie występują napady padaczkowe	1200mg/d (Peto OR=3,67, p=0,027, NNT=33)	1200mg/d (RB=3,45, p=0,015, NNT=18)
Procent czasu trwania leczenia (dni), w którym napady padaczkowe nie wystąpiły	brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą otrzymującą retygabinę we wszystkich dawkach a grupą otrzymującą aktywne placebo	
Odsetek pacjentów, u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych	900mg/d (RR=0,75, p=0,03, NNT=12) 1200mg/d (RR=0,73, p=0,03, NNT=11)	900mg/d (RR=0,72, p=0,045, NNT=13) 1200mg/d (RR=0,58, p=0,005, NNT=9)

\* Szczegóły: tab. 12 w analizie weryfikacyjnej

Porównania pośrednie retygabiny z aktywnymi komparatorami poprzez aktywne placebo:

Wobec braku pierwotnych badań klinicznych porównujących bezpośrednio retygabinę z aktywnymi komparatorami, podmiot odpowiedzialny przeprowadził porównania pośrednie z lewetiracetamem, lakozamidem i topiramatem poprzez aktywne placebo jako wspólny komparator. Porównanie pośrednie z pozostałymi aktywnymi komparatorami, tj. okskarbazepiną, tiagabiną, gabapentyną, wigabatryną i lamotryginą nie było możliwe ze względu na zbyt duże różnice w metodyce i sposobie przeprowadzenia uwzględnionych badań klinicznych.

*Retygabina vs lewetiracetam:* retygabina w dobowych dawkach 600 mg, 900 mg i 1200 mg nie wykazuje istotnych statystycznie różnic względem lewetiracetamu w dobowych dawkach 1000 mg, 2000 mg i 3000 mg, w zakresie takich punktów końcowych jak: odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z  $\geq 50\%$  redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych, proporcja pacjentów z  $\geq 75\%$  redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych oraz odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych dla wszystkich analizowanych kombinacji dawek.

*Retygabina vs topiramat:* stosowanie topiramatu w dobowych dawkach 600 mg, 800 mg lub 1000 mg jest istotnie bardziej skuteczne niż podawanie retygabiny w dawce 600 mg/dobę oraz stosowanie topiramatu w dawce 600 mg/dobę jest istotnie bardziej skuteczne niż podawanie retygabiny w dawce 900 mg/dobę ( $0,01 < p < 0,05$ ) odnośnie do odsetka pacjentów osiągających co najmniej 75% redukcję częstości napadów padaczkowych. Stosowanie retygabiny nie wykazuje różnic istotnych statystycznie względem topiramatu ( $p > 0,05$ ) odnośnie do odsetka pacjentów uzyskujących co najmniej 75% redukcję częstości napadów padaczkowych, dla pozostałych analizowanych kombinacji dawek: retygabina 600 mg/dobę vs topiramat 200 mg/dobę, 400 mg/dobę, retygabina 900 mg/dobę vs topiramat 200 mg/dobę, 400 mg/dobę, 800 mg/dobę, 1000 mg/dobę, retygabina 1200 mg/dobę vs topiramat 200 mg/dobę, 400 mg/dobę, 600 mg/dobę, 800 mg/dobę, 1000 mg/dobę. Podawanie retygabiny nie wykazuje różnic istotnych statystycznie względem topiramatu ( $p > 0,05$ ) w zakresie odsetka odpowiedzi, czyli proporcji pacjentów z  $\geq 50\%$  redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych dla wszystkich analizowanych kombinacji dawek: retygabina 600 mg/dobę, 900 mg/dobę i 1200 mg/dobę vs topiramat 200 mg/dobę, 400 mg/dobę, 600 mg/dobę, 800 mg/dobę, 1000 mg/dobę.

*Retygabina vs lakozamid:* na podstawie wyników porównania pośredniego stwierdzono, że stosowanie retygabiny (w dobowych dawkach 600 mg, 900 mg lub 1200 mg) nie wykazuje istotnych statystycznie różnic względem lakozamidu (w dobowych dawkach 200 mg lub 400 mg) odnośnie do odsetka odpowiedzi, czyli proporcji pacjentów uzyskujących  $\geq 50\%$  lub  $\geq 75\%$  redukcję częstości napadów padaczkowych oraz odsetka pacjentów, u których nie występują napady padaczkowe, dla wszystkich analizowanych kombinacji dawek.

## Skuteczność praktyczna

W analizie klinicznej wnioskodawcy nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności praktycznej. Nie odnaleziono badań obserwacyjnych przeprowadzonych po wprowadzeniu ocenianego produktu do obrotu.

## Bezpieczeństwo stosowania

Podmiot odpowiedzialny dostarczył analizę wspólną dla produktów leczniczych Trobalt w opakowaniach: 50 mg 21 tab., 50 mg 84 tab., 100 mg 84 tab., 200 mg 84 tab., 300 mg 84 tab., 400 mg 84 tab. oraz 50 mg 21 tab. + 100 mg 42 tab., której celem była ocena bezpieczeństwa stosowania retygabiny w porównaniu z komparatorami.

### Porównanie bezpośrednie retygabiny z aktywnym placebo:

Analiza bezpieczeństwa została wykonana w oparciu o badania 205, 301 i 302. Zdarzenia niepożądane były zazwyczaj związane z zaburzeniami w obrębie ośrodkowego systemu nerwowego, większość z nich pojawiała się w fazie wymuszonego zwiększania dawki (titracji) i zazwyczaj zmniejszała nasilenie w fazie podtrzymania. Zauważyć można, że wzrost dawki zazwyczaj przekładał się na wzrost toksyczności leczenia, a także rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych i tak w badaniu:

- 205 w grupie placebo z powodu zdarzeń niepożądanych z badania zrezygnowało 12,5% pacjentów, w grupie otrzymującej 600 mg retygabiny – 17%, w grupie otrzymującej 900 mg retygabiny – 20%, natomiast w grupie otrzymującej 1200 mg retygabiny – prawie 30%,
- 302 w grupie placebo z powodu zdarzeń niepożądanych z badania zrezygnowało 8% pacjentów, w grupie otrzymującej 600 mg retygabiny – 17%, w grupie otrzymującej 900 mg retygabiny – 26%,
- 301 w grupie placebo z powodu zdarzeń niepożądanych z badania zrezygnowało 8,6% pacjentów, a w grupie otrzymującej 1200mg retygabiny – prawie 27% pacjentów .

Rezygnacje z badania w grupie placebo w ok. 50% spowodowane były przez zdarzenia niepożądane, natomiast w grupie retygabiny w ok. 50-80% w miarę wzrostu dawki. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie retygabiny w porównaniu do grupy placebo były zaburzenia typowe dla leków przeciwpadaczkowych: senność, zawroty głowy, stan splątania, zaburzenia mowy, zmęczenie, drżenie, amnezja, zaburzenie myślenia, zaburzenia chodu i parestezje. Ogólnie, podawanie retygabiny w badaniach klinicznych związane było z licznymi zdarzeniami niepożądanymi, ale zazwyczaj były one nieciężkie. W opinii *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) oceniającego retygabinę w ramach centralnej procedury rejestracyjnej, szczególny nacisk powinien być kładziony na obserwowanie i ocenę zaburzeń ze strony układu moczowego w czasie stosowania retygabiny.

### Porównania pośrednie retygabiny z aktywnymi komparatorami poprzez aktywne placebo:

*Retygabina vs lewetiracetam:* W przeprowadzonej analizie profilu bezpieczeństwa wykazano, że przyjmowanie retygabiny istotnie zwiększa ryzyko takich zdarzeń niepożądanych jak: rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych (retygabina 1200 mg/dobę vs lewetiracetam 1000 mg/dobę,  $p=0,005$  oraz retygabina 1200 mg/dobę vs lewetiracetam 3000 mg/dobę,  $p=0,04$ ), zawroty głowy (retygabina 900 mg/dobę vs lewetiracetam 3000 mg/dobę,  $p=0,003$  oraz retygabina 1200 mg/dobę vs lewetiracetam 3000 mg/dobę,  $p=0,0029$ ), senność (retygabina 900 mg/dobę vs lewetiracetam 3000 mg/dobę,  $p=0,02$  oraz retygabina 1200 mg/dobę vs lewetiracetam 3000 mg/dobę,  $p=0,003$ ).

*Retygabina vs topiramate:* Analiza profilu bezpieczeństwa obu leków wykazała, że stosowanie retygabiny w dawkach 900 mg/dobę lub 1200 mg/dobę w miejsce topiramatu w dawkach 200 mg/dobę lub 400 mg/dobę istotnie zwiększa ryzyko zawrotów głowy ( $p<0,05$ ).

*Retygabina vs lakozamid:* Stosowanie retygabiny w dawce 900 mg/dobę zamiast lakozamidu w dawce 400 mg/dobę zwiększa ryzyko drżenia ( $p<0,05$ ), natomiast stosowanie retygabiny w dawce 600 mg/dobę zamiast lakozamidu w dawce 200 mg/dobę zwiększa ryzyko zmęczenia ( $p<0,05$ ) –

należy jednak podkreślić, że różnica ta nie dotyczy porównania dawek sobie odpowiadających (retygabina 600 mg/doba odpowiada lakozamid 300 mg/doba).

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Podmiot odpowiedzialny dostarczył analizę, której celem była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Trobalt (retygabina) w leczeniu padaczki o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w porównaniu z aktywnym placebo oraz w porównaniu z produktem leczniczym Vimpat (lakozamid).

Dla porównania retygabiny z aktywnym placebo przeprowadzona została analiza kosztów-żyteczności w horyzoncie czasowym 3 lat, przy użyciu modelu Markowa, w którym uwzględniono m.in. schemat dawkowania retygabiny oraz średnią cenę jej różnych dawek i opakowań ważonych udziałami sprzedaży w Wielkiej Brytanii i Niemczech. Dla porównania retygabiny z lakozamidem przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym 1 roku. Wyniki przedstawiono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy oraz perspektywy społecznej.

Inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności (ICUR) dla porównania retygabiny z aktywnym placebo wyniósł [REDAKT] zł z perspektywy płatnika publicznego, [REDAKT] z perspektywy wspólnej oraz [REDAKT] zł z perspektywy społecznej.

Przy wnioskowanej cenie zbytu netto ICUR dla leków Trobalt jest [REDAKT] od aktualnego progu opłacalności 99 543 zł (3xPKB per capita), a nawet [REDAKT], co sugeruje że wnioskowana technologia lekowa jest [REDAKT] w stosunku do placebo.

Natomiast dla porównania retygabiny z lakozamidem, przy założeniu ich współfinansowania ze środków publicznych zarówno w ramach odrębnej, jak i wspólnej grupy limitowej, stosowanie retygabiny jest [REDAKT] od stosowania lakozamidu w analizowanym wskazaniu, chyba że [REDAKT] przy uwzględnieniu dawkowania retygabiny i lakozamidu na poziomie zdefiniowanych dziennych dawek.

Analiza wrażliwości wykazała stabilność przedstawionych wyników. Należy zauważyć jednak, że przyjęty trzyletni horyzont czasowy może być zbyt krótki dla oszacowania wszystkich kosztów i efektów zdrowotnych leczenia padaczki, która jest chorobą przewlekłą. Ponadto dobór aktywnego placebo lub leku Vimpat jako komparatorów oznacza przeprowadzenie porównania z postępowaniem, które nie pokrywa się z najczęstszą praktyką kliniczną, a w przypadku leku Vimpat wyniki analizy mogą być wypaczone [REDAKT] ocenianej interwencji, gdyż Vimpat jest lekiem nierefundowanym, a jego aktualną cenę na rynku prywatnym można uznać za [REDAKT].

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

Podmiot odpowiedzialny dostarczył analizę, której celem była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Trobalt (retygabina) stosowanego w terapii wspomagającej dorosłych pacjentów z padaczką oporną na leczenie po co najmniej trzech nieskutecznych próbach leczenia (w założeniu: lekami refundowanymi w leczeniu padaczki z grupy „P” oraz co najmniej jednym lekiem refundowanym w padaczce odpornej na leczenie z grupy „Epi-lo”).

Analizę przeprowadzono zarówno z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), jak i pacjenta. Horyzont czasowy obejmuje okres od 01.10.2012 do końca 2015 r., tj. do czasu ustabilizowania się rynku (na podstawie modelowania przeprowadzonego przez wnioskodawcę). Założono, że poszczególne opakowania produktu leczniczego Trobalt będą zaliczone do jednej, nowo utworzonej grupy

limitowej z odpłatnością ryczałtową dla pacjenta. Porównano scenariusz istniejący (w przypadku braku finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej) ze scenariuszem nowym (gdy stosowanie produktu leczniczego Trobalt w leczeniu dodanym analizowanych pacjentów będzie objęte współfinansowaniem ze środków publicznych), a także wyznaczono scenariusz maksymalny i minimalny (wyniki podano w nawiasach).

Wykonano obliczenia dla populacji po co najmniej jednej nieskutecznej lub nietolerowanej próbie leczenia z wykorzystaniem substancji czynnych z grupy Epi-lo; wartości inkrementalne związane z objęciem refundacją retygabiny z perspektywy płatnika publicznego oszacowano na: [redacted] zł (min: [redacted] zł; maks: [redacted] zł) w 2012 r., a w kolejnych latach na odpowiednio: [redacted] zł (min: [redacted] zł, maks: [redacted] zł), [redacted] zł (min: [redacted] zł; maks: [redacted] zł) oraz [redacted] zł (min: [redacted] zł, maks: [redacted] zł). Z perspektywy pacjenta wydatki inkrementalne oszacowano na: [redacted] zł (min: [redacted] zł; maks: [redacted] zł) w 2012 r., a w kolejnych latach na odpowiednio: [redacted] zł (min: [redacted] zł; maks: [redacted] zł), [redacted] zł (min: [redacted] zł; maks: [redacted] zł) oraz [redacted] zł (min: [redacted] zł; maks: [redacted] zł).

Ponadto, korzystając z modelu dostarczonego przez podmiot odpowiedzialny, analitycy AOTM dokonali obliczeń, zawężając docelową populację do pacjentów po co najmniej dwóch oraz co najmniej trzech nieskutecznych lub nietolerowanych próbach leczenia z wykorzystaniem substancji czynnej z grupy Epi-lo, aby zobrazować, jak zmieniałyby się koszty refundacji przy kolejnych zawężeniach populacji docelowej. We wszystkich analizowanych scenariuszach można zaobserwować [redacted] inkrementalnych kosztów zarówno z perspektywy płatnika, jak i pacjenta.

### **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie, które ma wygenerować oszczędności – ok. [redacted] zł w horyzoncie czasowym zbieżnym z analizą wpływu na budżet. W strukturze uwolnionych środków publicznych zdecydowanie największy udział przypada środkom wygenerowanym w związku z propozycją [redacted]. Zaproponowane rozwiązanie nie dotyczy produktów podmiotu odpowiedzialnego, ani innych produktów leczniczych stosowanych w padaczce.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono dwie rekomendacje klinicznie odnośnie do rozpatrywanego zagadnienia – brytyjskie rekomendacje NICE oraz opierające się na nich rekomendacje polskie. Obie wskazują na możliwość stosowania retygabiny u pacjentów z padaczką ogniskową lekooporną. Rekomendacje polskie stwierdzają, że w sytuacji, gdy kolejna terapia nie prowadzi do pełnej kontroli napadów lub występują objawy nietolerancji, należy podjąć próbę dalszej modyfikacji leczenia, stosując leki klasyczne, takie jak fenobarbital czy fenytoina, ale również rozważyć leki nowszej generacji – wigaбатыnę, tiagabinę oraz leki najnowsze, a więc pregabalinę, zonisamid, octan eslikarbazepiny, retygabinę czy lakozamid. Rekomendacje NICE stwierdzają, że retygabina jest zalecana jako alternatywna opcja leczenia wspomagającego tylko w sytuacji, gdy wcześniejsze leczenie przy zastosowaniu karbamazepiny, klobazamu, gabapentyny, lamotryginy, lewetiracetamu, okskarbazepiny, walproinianu sodu, topiramatu nie przyniosło adekwatnej odpowiedzi na leczenie lub było nietolerowane.

Odnaleziono trzy pozytywne rekomendacje finansowe – NICE, SMC oraz HAS – w odniesieniu do stosowania retygabiny u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i więcej z napadami o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia, przy czym NICE wymaga, aby lek był stosowany, gdy nieskuteczne lub nietolerowane były inne wcześniejsze terapie (patrz powyżej). Odnaleziono jedną negatywną rekomendację niemieckiego IQWiG, który stwierdza, że nie ma wystarczających dowodów na dodatkowe korzyści z włączenia retygabiny do terapii pacjentów z padaczką lekooporną na podstawie dokumentacji przedstawionej przez producenta. Ponadto duński IRP w 2011 r. uznał, że efektywność Trobaltu jest porównywalna do innych nowych leków przeciwpadaczkowych zarejestrowanych jako terapia wspomagająca w leczeniu padaczki lekoopornej. Jednakże, efekty uboczne terapii i przede wszystkim brak jasnej korelacji między dawką a występowaniem tych efektów sprawia, że stosowanie retygabiny jest mniej korzystne niż innych

leków przeciwpadaczkowych obecnie znajdujących się na rynku. Ponadto, retygabina jest o ok. 25% droższa niż obecnie stosowane najdroższe terapie wspomagające (Vimpat) znajdujące się na liście rekomendacyjnej. Dlatego retygabina powinna być przepisywana tylko tym pacjentom, którzy nie odpowiadają lub nie tolerują innych leków przeciwpadaczkowych. Trobalt w Danii jest objęty „ogólną refundacją”.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
[Redacted]  
[Redacted]

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4350-10/2012, „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Trobalt (retygabina) we wskazaniu: padaczka o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia)”, lipiec 2012 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Opinia eksperta przedstawiona podczas posiedzenia Rady w dniu 16.07.2012 r.