



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 179/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r.

w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Taloxa we wskazaniu zaburzenia neurorozwojowe i padaczka lekooporna pod postacią: zespołu Lennox-Gastaut

Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Taloxa jedynie we wskazaniu: padaczka lekooporna pod postacią: zespołu Lennox-Gastaut.

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Taloxa we wskazaniu: zaburzenia neurorozwojowe.

Uzasadnienie

Zespół Lennox-Gastauta jest jednym z najcięższych zespołów padaczkowych rozpoczynających się w dzieciństwie. Należy do grupy padaczek lekoopornych. Rocznie w kraju jest leczonych kilkanaście dzieci. Lek Taloxa, który u części leczonych jest skuteczny, podawany jest w politerapii, łącznie z innymi preparatami. Ma on poważne objawy uboczne, stąd jest przeciwwskazany przy niedokrwistości aplastycznej i niewydolności wątroby. U leczonych pacjentów konieczna jest ocena wydolności wątroby oraz morfologii krwi - co 2 miesiące badanie transaminaz i morfologii krwi z rozmazem.

Brak jest przekonujących dowodów naukowych, aby lek Taloxa był skuteczny w leczeniu zaburzeń neurorozwojowych.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Taloxa (felbamat) we wskazaniu zaburzenia neurorozwojowe i padaczka lekooporna pod postacią: zespołu Lennox-Gastaut. Oceniany produkt leczniczy nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA).

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.) oraz art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.). Wykonano analizę skróconą, ograniczoną do oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa.

Problem zdrowotny

Zaburzenia neurorozwojowe (inaczej opóźnienie rozwoju psychoruchowego) to szeroki termin odnoszący się do szeregu nieprawidłowości w rozwoju ruchowym, intelektualnym oraz społecznym dziecka. Z uwagi na fakt, że termin obejmuje wiele zaburzeń rozwojowych, brak jest danych literaturowych dotyczących wskaźników epidemiologicznych. Do metod leczenia zaburzeń neurorozwojowych zaliczane są: rehabilitacja ruchowa, ćwiczenia logopedyczne, opieka



psychologiczna nad dzieckiem i rodziną lub aparatowanie narządu słuchu. Dostępne publikacje nie odnoszą się do możliwości leczenia farmakologicznego.

Zespół Lennox-Gastaut (ZLG, ang. Lennox-Gastaut syndrome, LGS) jest jednym z najcięższych zespołów padaczkowych rozpoczynających się w dzieciństwie (przed 8 r.ż.). Podobnie jak Zespół Westa należy do grupy padaczek lekoopornych. Charakteryzuje się występowaniem triady objawów: 1) napadów padaczkowych o zróżnicowanej morfologii, 2) charakterystycznych zmian w EEG, obserwowanych gdy dziecko nie śpi, 3) opóźnionego rozwoju umysłowego z zaburzeniami zachowania. Choroba częściej występuje u chłopców. W sumie stanowi ok. 5-10% przypadków zespołów padaczkowych u dzieci. Zgodnie z opiniami ekspertów, do których AOTM wystąpiła o opinię, liczba chorych z ZLG wynosi rocznie od dziesięciu do kilkunastu przypadków. Objawy zespołu Lennox-Gastauta często nie poddają się leczeniu. Przede wszystkim stosuje się leczenie farmakologiczne, które polega na stosowaniu leków przeciwpadaczkowych (AED) w monoterapii, a w niektórych przypadkach w terapii wielolekowej. Postępowanie zależy od odpowiedzi pacjenta na leczenie.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Felbamat jest strukturalnie odmiennym od dotychczas znanych karbaminianów. Dokładny mechanizm działania nie jest znany.

W badaniach *in vitro* wiązania receptorów wykazano, że felbamat ma tylko słabe działanie hamujące GABA i wiązania receptora benzodiazepiny. Ponadto, badania sugerują, że felbamat nie jest antagonistą NMDA.

Alternatywne technologie medyczne

Obecnie w Polsce finansowanych jest siedem substancji czynnych stosowanych we wskazaniu: padaczka oporna na leczenie: gabapentyna, lamotrygina, lewetiracetam, oksykabazepina, tiagabina, topiramata, wigabatryna. Trudno wskazać alternatywne technologie ze względu na fakt, że odpowiedź na leczenie w padaczce lekoopornej pod postacią Zespołu Lennox-Gastauta jest kwestią indywidualną.

Skuteczność kliniczna

Felbamat vs. placebo

Wyniki badania Anonymous 1993 (za: Hancock 2013) wykazały, że 5 z 28 uczestników leczonych felbamatem uzyskało całkowitą redukcję napadów atonicznych w porównaniu do żadnego z 22 uczestników grupy placebo, RR = 5,7 (95% CI 0,5 do 149,80). Redukcja liczby atonicznych napadów raportowano jako ogólne zmniejszenie o 44% w grupie 28 uczestników leczonych felbamatem w porównaniu z ogólnym zmniejszeniem o 9% w grupie 22 uczestników, którym podawano placebo ($p = 0,02$ przy użyciu analizy wariancji). Siedmiu z 16 uczestników leczonych felbamatem doznało całkowitego ustąpienia napadów toniczno-klonicznych w porównaniu z jednym z 13 uczestników otrzymujących placebo, RR = 5,7 (95% CI 0,8 do 40,5), nie było jasne, jak wielu uczestników uzyskało zmniejszenie liczby napadów toniczno-klonicznych. Ogólnie, dla wszystkich rodzajów napadów, 4 z 37 uczestników leczonych felbamatem uzyskało całkowite zaprzestanie wszystkich rodzajów napadów, w porównaniu do 1 z 36 uczestników otrzymujących placebo, RR = 3,9 (95% CI 0,5 do 33,2) oraz ograniczenie liczby wszystkich typów napadów, podanego jako ogólne zmniejszenie o 19% w grupie 37 uczestników otrzymujących felbamat w porównaniu z łącznym wzrostem o 4% u 36 uczestników otrzymujących placebo ($P = 0,002$ przy użyciu analizy wariancji). Badanie nie raportowało wpływu leczenia na zatrzymanie lub zmniejszenie liczby napadów nieświadomości, tonicznych lub mioklonicznych, czy ataków związanych z upadkiem. Wstrzymanie leczenia miało miejsce u jednego uczestnika w grupie felbamat (senność i ataksja) i u jednego uczestnika w grupie placebo (zapalenie trzustki). Nie odnotowano zgonów.

Felbamat w terapii dodanej

Punkt końcowy zmniejszenie częstości napadów o 50% lub więcej nie został opisany w żadnym z badań włączonych do przeglądu Shi 2011.

Wyniki badania Leppik 1991 wskazują, że średnia częstotliwość napadów w czasie ośmiu tygodni wyniosła 34,4 napady podczas leczenia felbamatem i 40,2 napady podczas stosowania placebo. Felbamat był istotnie statystycznie skuteczniejszy od placebo w całkowitej redukcji częstości napadów (FBM: $4,95 \pm 24,55$, PLC: $-0,36 \pm 27,19$, $p = 0,046$) oraz procentowym zmniejszeniu częstości napadów (FBM: $4,24 \pm 55,61$, PLC: $-19,14 \pm 79,70$, $p = 0,018$). Opisane powyżej wyniki analizy zostały oparte na danych dla 56 uczestników, którzy ukończyli badanie. Badania Bourgeois 1993 i Theodore 1991 nie przedstawiały wyników dla tego punktu końcowego.

Autorzy badania Bourgeois 1993 raportują, iż dwie osoby z grupy felbamaty wypadły z badania z powodu niekorzystnych zdarzeń klinicznych, a jeden pacjent w grupie placebo wycofał zgodę na udział w badaniu. Zgodnie z informacjami z badania Leppik 1991, z powodu podwójnego widzenia, nudności i wymiotów, złego samopoczucia i gorączki, trzy osoby przerwały leczenie podczas okresu przyjmowania felbamaty. W badaniu Theodore 1991, dwóch uczestników wycofało się podczas okresu przyjmowania felbamaty, jeden ze względu na nasilenie napadów, drugi z powodu niedoboru sodu we krwi, co może być związane z terapią karbamazepiną.

Jedynie badanie Bourgeois 1993 oceniało jakość życia. Podczas czterech tygodni ambulatoryjnego okresu początkowego rejestrowano zmiany dla każdego pacjenta i przeprowadzono krótki test neuropsychologiczny (Short Neuropsychological Test). Dla tych, którzy ukończyli próbę, umiejętności motoryczne i umiejętności zapamiętywania pozostały na takim samym poziomie lub też uległy poprawie - brakuje jednak szczegółowych danych. Badanie Theodore 1991 nie wykryło znaczącego wpływu felbamaty na częstość napadów przy poziomie prawdopodobieństwa $p=0,05$. W badaniu Bourgeois 1993 różnice między felbamatem i placebo były istotne statystycznie na korzyść felbamaty. Dalsza analiza oceniała czas do wystąpienia czwartego napadu, wskazano w niej, że pacjenci w grupie placebo częściej i wcześniej doświadczali czwartego napadu w porównaniu do pacjentów w grupie felbamaty.

Skuteczność praktyczna

Nie dotyczy.

Bezpieczeństwo stosowania

Wyniki badania Bourgeois 1993 wskazują, że najczęściej występującym działaniem niepożądanym w obu grupach był ból głowy (40% felbamat i 12% placebo). Inne, często występujące działania niepożądane w grupie felbamaty to: bezsenność (37%), nudności (37%), zawroty głowy (23%), zmęczenie (20%), zaparcia (20%), brak łaknienia (20%), niestrawność (17%), lęk (13%), wymioty (13%). Do najczęstszych działań niepożądanych w grupie placebo należały: zawroty głowy (15%), niestrawność (9%), senność (9%), bezsenność (6%), zmęczenie (6%), lęk (6%), nudności (3%), zaparcia (3%), wymioty (3%). Tylko jeden uczestnik z grupy felbamaty miał poważne działania niepożądane: stupor i splątanie. Dwóch uczestników grupy felbamaty nie ukończyło próby z powodu działań niepożądanych. W badaniu Leppik 1991, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były te obejmujące ośrodkowy układ nerwowy i przewód pokarmowy. Zaliczały się do nich: bóle głowy (36% felbamat i 3% placebo), zawroty głowy (36% felbamat, 5% placebo), podwójne widzenie (36% felbamat, 2% placebo), niewyraźne widzenie (22% felbamat i 5% placebo), ataksja (32% felbamat, 2% placebo), nudności (39% felbamat i 7% placebo) i wymioty (25% felbamat i 3% placebo). Autorzy badania Theodore 1991 poinformowali, że 87% uczestników (26/30) odczuwało ból głowy, 57% (17/30) doznało nudności, 50% (15/30) cierpiało na zawroty głowy, 33% (10/30) doznało podwójnego widzenia, 33% (10/30) cierpiało z powodu wymiotów, 30% (9/30) doznało niewyraźnego widzenia, 17% (5/30) odczuwało zmęczenie, a 10% (3/30) doznało zaburzeń równowagi.

W ramach oceny bezpieczeństwa, przeszukano również strony internetowe instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa (URPL, EMA i FDA), w celu sprawdzenia, czy istnieją doniesienia związane z bezpieczeństwem stosowania leku Taloxa. Nie odnaleziono żadnych komunikatów.

Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Taloxa wiąże się z licznymi poważnymi hematologicznymi działaniami niepożądanymi, wśród których wymieniane są: trombocytopenia, leukopenia, pancytopenia, niedokrwistość i niedokrwistość aplastyczna oraz toksycznym działaniem dla wątroby powodującym ciężkie przypadki ostrej niewydolności wątroby. Z działań niepożądanych zgłaszanych

w związku ze stosowaniem Taloxa najpoważniejsza była anemia aplastyczna, która kończyła się zgonem w 30% przypadków. Częstość jej występowania szacuje się na około 1 przypadek na 4000 leczonych pacjentów. Odpowiada to silnym wzrostem ryzyka wystąpienia anemii (100 razy większe) w stosunku do oczekiwanej częstotliwości w populacji ogólnej (2 do 5 przypadków na 1 milion osób rocznie). Niedokrwistość aplastyczna może objawiać się dopiero kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia, a pacjenci mogą pozostać narażeni na ryzyko w nieokreślonym czasie po przerwaniu leczenia. Zespół może zacząć się bez ostrzeżenia i może nie być wiarygodnie wykryty w rutynowych badaniach. Pacjenci przyjmujący felbamat powinni zwrócić uwagę na objawy infekcji, krwawienia i łatwe powstawanie siniaków, objawy niedokrwistości, takie jak zmęczenie lub osłabienie. Ciężkie przypadki ostrej niewydolności wątroby odnotowane u pacjentów stosujących Taloxa w 30% przypadków były śmiertelne. Dlatego stosowanie produktu leczniczego Taloxa powinno być ograniczone do pacjentów z zespołem Lennox-Gastaut opornym na leczenie innymi dostępnymi lekami. Odnotowano także występowanie reakcji nadwrażliwości.

Dodatkowo Prescrire wskazuje, że felbamat powoduje wzmożoną wrażliwość na światło.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie dotyczy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Dane Ministerstwa Zdrowia wskazują, że w 2012 roku zostało wydanych 25 zgód na sprowadzenie produktu leczniczego Taloxa w obu wskazaniach, zaś w okresie styczeń-maj 2013 roku 11 zgód. Produkt był importowany z Belgii i Niemiec. Wartość netto zgód wydanych na refundację w III kwartale 2012 r. wyniosła łącznie 41 449 PLN, natomiast w pierwszym kwartale 2013 r. 35 106 PLN.

Produkt leczniczy Taloxa jest finansowany w 10 krajach UE (na 10, dla których informacje przekazano). Rozpatrywany lek jest finansowany w 1 kraju o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita (Węgry).

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Nie odnaleziono wytycznych klinicznych ani refundacyjnych dla felbamaty we wskazaniu zaburzenia neurorozwojowe.

Natomiast dla wskazania padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennox-Gastaut odnaleziono 8 rekomendacji klinicznych, z czego 5 odnosiło się do stosowania felbamaty w padaczce lekoopornej. Wszystkie wytyczne ograniczały jego zastosowanie do określonych sytuacji klinicznych.

Odnaleziono także jedną rekomendację refundacyjną (Nowa Zelandia – PHARMAC 2013), która negatywnie odnosiła się do finansowania ze środków publicznych leku Taloxa w postaci zawiesiny doustnej.

Dodatkowe uwagi Rady

Wszyscy eksperci kliniczni w swoich stanowiskach opowiedzieli się za finansowaniem ze środków publicznych ocenianej technologii, wskazując że lek będzie miał zastosowanie jedynie w ściśle określonej grupie pacjentów z zespołem Lennox-Gastaut.

Ekspert podkreślił jednocześnie konieczność monitorowania bezpieczeństwa terapii ze względu na wagę działań niepożądanych leku.

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

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu AOTM-BP-431-1/2013, Taloxa (felbamat) tabletki á 400 mg i 600 mg oraz zawiesina doustna 0,12 g/ml we wskazaniach: zaburzenia neurorozwojowe, padaczka lekooporna pod postacią Zespołu Lennox-Gastauta, sierpień 2013.

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

1. Nie dotyczy.