



**Rekomendacja nr 113/2013
z dnia 26 sierpnia 2013 r.
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację
produktu leczniczego 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**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Taloxa (felbamat) tabletki á 400 mg i 600 mg oraz zawiesina doustna 0,12 g/ml we wskazaniu: padaczka lekooporna pod postacią Zespołu Lennox-Gastauta.

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Taloxa (felbamat) tabletki á 400 mg i 600 mg oraz zawiesina doustna 0,12 g/ml we wskazaniu: zaburzenia neurorozwojowe.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że brak jest dowodów naukowych skuteczności leku felbamat w leczeniu zaburzeń neurorozwojowych.

Istnieją natomiast dowody naukowe, świadczące o skuteczności felbamatu w szczególnej grupie pacjentów, jaką stanowią chorzy na padaczkę lekooporną pod postacią zespołu Lennox-Gastauta. Felbamat jest stosowany w politerapii, łącznie z innymi preparatami i znacząco poszerza spektrum opcji terapeutycznych dla tego opornego na leczenie zespołu. Polscy eksperci kliniczni, do których Agencja wystąpiła o opinię, popierają finansowanie leku ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu

Jednocześnie, mając na uwadze światowe wytyczne i dostępne badania kliniczne, konieczne jest monitorowanie terapii pod kątem występowania ciężkich działań niepożądanych, do których zalicza się anemia aplastyczna i niewydolność wątroby. U leczonych pacjentów konieczna jest ocena wydolności wątroby oraz morfologii krwi - co 2 miesiące badanie transaminaz i morfologii krwi z rozmazem.

Przedmiot wniosku

Produkt leczniczy Taloxa (felbamat) nie jest zarejestrowany w Polsce, może być jednak sprowadzany z zagranicy, jeżeli jego zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne, tj. na podstawie zapotrzebowania wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Minister Zdrowia może



wydać zgodę na refundację sprowadzanego leku na podstawie art. 39 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (dalej: ustawy o refundacji).

Zgodnie z informacjami otrzymanymi z Ministerstwa Zdrowia, 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.

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 Lennoxa-Gastaut (ZLG, ang. *Lennox-Gastaut syndrome*, LGS) jest jednym z najcięższych zespołów padaczkowych rozpoczynających się w dzieciństwie (przed 8 rokiem życia), należącym 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 Agencja wystąpiła o opinię, liczba chorych z ZLG wynosi rocznie od dziesięciu do kilkunastu przypadków.

Objawy Zespołu Lennoxa-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 wnioskowanego świadczenia

Felbamat jest strukturalnie odmienny od dotychczas znanych karbaminianów. Dokładny mechanizm działania leku 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, stosowanie leku Taloxa zalecane jest w leczeniu skojarzonym z innymi lekami przeciwpadaczkowymi u dorosłych i dzieci w wieku od 4 lat z Zespołem Lennoxa-Gastauta, którzy nie wykazują odpowiedzi na leczenie wszystkimi dostępnymi odpowiednimi lekami przeciwpadaczkowymi.

Natomiast wnioskowanymi wskazaniami do stosowania produktu leczniczego Taloxa są: zaburzenia neurorozwojowe oraz padaczka lekooporna pod postacią Zespołu Lennoxa-Gastauta.

Alternatywne technologie medyczne

Obecnie w Polsce finansowanych jest siedem substancji czynnych stosowanych we wskazaniu padaczka oporna na leczenie: gabapentyna, lamotrygina, lewetiracetam, oksykabazepina, tiagabina, topiramát, wigabatryna. Trudno wskazać alternatywne technologie ze względu na fakt, że odpowiedź na leczenie w padaczce lekoopornej pod postacią Zespołu Lennox-Gastauta jest kwestią indywidualną. Najczęściej, jako komparatory dla felbamatu, wskazywane są: kwas walproinowy, lamotrygina, topiramát i rufinamid. W ostateczności można rozważyć leczenie chirurgiczne (callosotomia lub stymulacja nerwu błędnego). Dużą rolę odgrywa także dieta ketogeniczna.

Skuteczność kliniczna

Nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych ani badań RCT oceniających skuteczność felbamatu w leczeniu zaburzeń neurorozwojowych.

Zidentyfikowano natomiast 2 przeglądy systematyczne Cochrane Collaboration dotyczące skuteczności felbamatu w leczeniu padaczki lekoopornej pod postacią Zespołu Lennox-Gastauta:

- Przegląd Hancock 2013 obejmuje m.in. 1 wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne z grupą kontrolną, w którym porównano felbamát (FBM) vs. placebo (PLC) w monoterapii w napadach uogólnionych, atonicznych i toniczno-klonicznych (Anonymous 1993).
- Przegląd Shi 2011, oceniający skuteczność felbamatu w terapii dodanej w leczeniu padaczki lekoopornej, przeprowadzony na podstawie 3 badań RCT: Bourgeois 1993, Leppik 1991 i Theodore 1991.

Nie odnaleziono nowszych badań RCT niż te włączone lub wykluczone z przeglądów Cochrane Collaboration.

Felbamát vs. placebo w monoterapii – na podstawie przeglądu Hancock 2013

Wyniki badania Anonymous 1993 włączonego do przeglądu wykazały, że 5 z 28 uczestników leczonych felbamatem uzyskało całkowitą redukcję napadów atonicznych, co nie nastąpiło u żadnego z 22 uczestników grupy placebo [RR=5,7 95% CI (0,5; 149,80)]. Zmniejszenie liczby atonicznych napadów podano 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 ($p=0,02$). Całkowitego ustąpienia napadów toniczno-klonicznych doznało 7 z 16 uczestników leczonych felbamatem, w porównaniu z 1 na 13 uczestników otrzymujących placebo [RR=5,7 95% CI (0,8; 40,5)]. Ogólnie, dla wszystkich rodzajów napadów, u 4 z 37 uczestników leczonych felbamatem nastąpiło całkowite ustanie wszystkich rodzajów napadów, w porównaniu z 1 z 36 uczestników otrzymujących placebo [RR=3,9 95% CI (0,5; 33,2)] oraz ograniczenie liczby wszystkich typów napadów, podane jako ogólne zmniejszenie o 19% w grupie 37 uczestników otrzymujących felbamát, w porównaniu z łącznym wzrostem o 4% u 36 uczestników otrzymujących placebo ($p=0,002$). Badanie nie raportowało wpływu leczenia na zatrzymanie lub zmniejszenie liczby napadów nieświadomości, tonicznych lub mioklonicznymi, czy ataków związanych z upadkiem. Wstrzymanie leczenia miało miejsce u jednego uczestnika w grupie felbamatu (senność i ataksja) i u jednego uczestnika w grupie placebo (zapalenie trzustki). Nie odnotowano zgonów.

Felbamát vs placebo w terapii dodanej – na podstawie przeglądu Shi 2011

Wyniki badania Leppik 1991 wskazują, że średnia częstotliwość napadów w czasie ośmiu tygodni wynosiła 34,4 napadu podczas leczenia felbamatem i 40,2 napadu podczas stosowania placebo. Felbamát 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 w 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 Bourgeois 1993 poinformowali, że dwie osoby z grupy felbamatu zostały wyłączone z badania z powodu niekorzystnych zdarzeń klinicznych, jeden pacjent w grupie placebo wycofał zgodę na udział w badaniu. Zgodnie z informacjami z badania Leppik 1991, trzy osoby przerwały leczenie podczas okresu przyjmowania felbamatu, z powodu podwójnego widzenia, nudności i wymiotów, złego samopoczucia i gorączki. W badaniu Theodore 1991, dwóch uczestników wycofało się z udziału w badaniu podczas okresu przyjmowania felbamatu - jeden ze względu na nasilenie napadów, drugi z powodu niedoboru sodu we krwi, co może być związane z terapią karbamazepiną.

Wyniki badania Bourgeois 1993 wskazują, że najczęściej występującym działaniem niepożądanym, w obu grupach, był ból głowy (40% felbamatu i 12% placebo). Innymi, często występującymi działaniami niepożądanymi w grupie felbamatu były: 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 u jednego uczestnika z grupy felbamatu wystąpiły poważne działania niepożądane: stupor i splątanie. Dwóch uczestników grupy felbamatu nie ukończyło próby z powodu działań niepożądanych. W badaniu Leppik 1991, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, były działania występujące w ośrodkowym układzie nerwowym i przewodzie pokarmowym. Należały do nich: bóle głowy (36% felbamatu i 3% placebo), zawroty głowy (36% felbamatu, 5% placebo), podwójne widzenie (36% felbamatu, 2% placebo), niewyraźne widzenie (22% felbamatu i 5% placebo), ataksja (32% felbamatu, 2% placebo), nudności (39% felbamatu i 7% placebo) i wymioty (25% felbamatu 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.

Jedynie badanie Bourgeois 1993 oceniało jakość życia. Umiejętności motoryczne i umiejętności zapamiętywania pozostawały takie same, lub też uległy poprawie w grupie felbamatu. Różnice między felbamatem i placebo były istotne statystycznie na korzyść felbamatu. Dalsza analiza oceniała czas do wystąpienia czwartego napadu. Wskazano w niej, że pacjenci w grupie placebo doświadczali czwartego napadu częściej i wcześniej niż pacjenci w grupie felbamatu. Badanie Theodore 1991 nie wykryło znaczącego wpływu felbamatu na częstość napadów przy poziomie prawdopodobieństwa $p=0,05$.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną wnioskowanej technologii.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, Taloxa wiąże się z licznymi poważnymi hematologicznymi działaniami niepożądanymi, wśród których wymienia się: trombocytopenię, leukopenię, pancytopenię, niedokrwistość i niedokrwistość aplastyczną, oraz z toksycznym działaniem dla wątroby, powodującym ciężkie przypadki ostrej niewydolności wątroby.

Z działań niepożądanych zgłaszanych w związku ze stosowaniem Taloxa najpoważniejsza jest anemia aplastyczna, która była śmiertelna w 30% przypadków. Częstość jej występowania szacuje się na około 1 przypadek na 4000 pacjentów leczonych felbamatem, co odpowiada silnemu wzrostowi ryzyka wystąpienia w stosunku do oczekiwanej częstotliwości w populacji ogólnej, która wynosi 2 do 5 przypadków na 1 milion osób rocznie (100-krotny wzrost ryzyka). Niedokrwistość aplastyczna może objawiać się dopiero kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia, a pacjenci mogą pozostać narażeni na ryzyko w nieokreślonym czasie po przerwaniu leczenia. Choroba może zacząć się bez ostrzeżenia i może nie być wiarygodnie wykryta w rutynowych badaniach.

Ciężkie przypadki ostrej niewydolności wątroby, odnotowane u pacjentów stosujących Taloxa, w 30% przypadków były śmiertelne.

Z uwagi na powyższe, stosowanie produktu leczniczego Taloxa powinno być ograniczone do pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta opornym na leczenie innymi dostępnymi lekami.

Odnotowano także występowanie reakcji nadwrażliwości na lek.

Omówienie rekomendacji wydanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Nie odnaleziono wytycznych klinicznych ani refundacyjnych dla felbamatu 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 felbamatu w padaczce lekoopornej. Wszystkie wytyczne ograniczały jego zastosowanie do określonych sytuacji klinicznych.

American Academy of Neurology, w swoich rekomendacjach z 1999 i 2004 roku, zaleca felbamat w leczeniu opornych na leczenie napadów częściowych u pacjentów powyżej 18 roku życia i pacjentów powyżej 4 z Zespołem Lennox-Gastauta. Należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka, z uwagi na poważne działania niepożądane.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2004, 2012) zalicza Felbamat, obok rufinamidu i topiramatu, do innych leków przeciwpadaczkowych, które mogą być brane pod uwagę w opiece zdrowotnej na 3 stopniu referencyjnym w leczeniu Zespołu Lennox-Gastauta, kiedy leczenie wszystkimi innymi wymienionymi w zaleceniach lekami przeciwpadaczkowymi okazało się nieskuteczne i było nie tolerowane.

Zgodnie z amerykańskimi wytycznymi (Laxer 1994) istnieją dowody na skuteczność felbamatu w leczeniu opornych napadów częściowych oraz w leczeniu dzieci z Zespołem Lennox-Gastauta. Oprócz znaczącego zmniejszenia napadów tonicznych, atonicznych i nietypowych napadów nieświadomości, ocena jakości życia leczonych pacjentów wykazała znaczną poprawę. Badania skuteczności felbamatu w młodzieńczej padaczce mioklonicznej i napadach zgięciowych, dały obiecujące wyniki.

Francuski Prescrire w 1998 roku nadał felbamatowi status *possibly helpful* z uzasadnieniem, że felbamat ma ograniczoną skuteczność w Zespole Lennox-Gastaut, ale jest znacząco toksyczny. Może być przydatny w leczeniu pacjentów, u których inne leki przeciwpadaczkowe okazały się nieskuteczne.

Odnaleziono także jedną rekomendację refundacyjną (Nowa Zelandia – PHARMAC 2013), która negatywnie odnosiła się do finansowania ze środków publicznych leku Taloxa w postaci zawiesiny doustnej. Lek w tej postaci był rozważany do włączenia do Harmonogramu Farmaceutycznego (Pharmaceutical Schedule) w części II sekcji H od 1 lipca 2013 roku, co ostatecznie nie nastąpiło. Brak jest informacji o innych postaciach leku.

Produkt leczniczy Taloxa jest finansowany w 10 krajach UE (na 10, dla których informacje przekazano):

- tabletki 400 mg - refundowane w 5 krajach (Niemcy, Węgry, Włochy, Portugalia, Szwecja);
- tabletki 600 mg - refundowane w 10 krajach (Belgia, Francja, Holandia, Luksemburg, Niemcy, Norwegia, Węgry, Włochy, Portugalia, Szwecja);
- zawiesina 120 mg/ml – refundowane w 10 krajach (Belgia, Francja, Holandia, Luksemburg, Niemcy, Norwegia, Węgry, Włochy, Portugalia, Szwecja).

Rozpatrywany lek jest finansowany w 1 kraju o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita* (Węgry). Nie przekazano informacji na temat ograniczeń refundacyjnych, ani odnośnie stosowanych instrumentów podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 30.04.2013 r. (znak: MZ-PLD-460-18536-12/AL/13), w sprawie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego 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, na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2004 r. Nr 210, poz. 2135, z późn. zm.) i w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska 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.

Piśmiennictwo

1. 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.
2. Raport Nr: 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 Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.