



## **Rekomendacja nr 73/2013**

**z dnia 24 czerwca 2013 r.**

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Ospolot (Sultiamum), tabletki á 50 mg, we wskazaniu: padaczka lekooporna pod postacią zespołu Kożewnikowa i zespołu Doose'a**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Ospolot (Sultiamum), tabletki á 50 mg, we wskazaniu: padaczka lekooporna pod postacią zespołu Kożewnikowa i zespołu Doose'a.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Ospolot (Sultiamum), tabletki á 50 mg, we wskazaniu: padaczka lekooporna pod postacią zespołu Kożewnikowa i zespołu Doose'a, z uwagi na brak danych o skuteczności tego leku we wnioskowanym wskazaniu; nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych, ani innych wysokiej jakości dowodów naukowych odnoszących się do zastosowania sultiamu w populacji pacjentów z zespołem Kożewnikowa i padaczką z napadami miokloniczno-astatycznymi (zespołem Doose'a). Zgodnie z uzyskanymi informacjami, oceniany produkt leczniczy zarejestrowany jest w nielicznych krajach na świecie.

#### **Przedmiot wniosku**

Produkt leczniczy Ospolot (Sultiamum) nie posiada pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, ani nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA). Lek może być 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 (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.), tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzonego przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek, Minister Zdrowia może wydać zgodę na refundację sprowadzonego leku na podstawie art. 39 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (dalej: ustawy o refundacji). Lek jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

#### **Problem zdrowotny**

Zespół Kożewnikowa

Zespół Kożewnikowa to medyczny eponim padaczki częściowej ciągłej (*epilepsia partialis continua*, EPC), formy stanu padaczkowego z występowaniem nieprzerwanych napadów ruchowych. Na



napady typowe składają się powtarzające się drgawki kloniczne i mioklonie, mogące utrzymywać charakter ogniskowy lub miejscowy albo rozszerzać się z jednej grupy mięśniowej na drugą. EPC występuje np. w podostrych lub przewlekłych chorobach zapalnych mózgu (rosyjskie wiosenno-letnie zapalenie mózgu Kożewnikowa, choroba Behçeta), w ostrych udarach mózgu, przerzutach nowotworowych, w encefalopatiach metabolicznych, szczególnie w hiperosmotycznej nieketonowej hiperglikemii.

Padaczka częściowa ciągła występuje zwykle u dzieci (między 2 a 10 rokiem życia), bądź w okresie starszym; choć może dotyczyć populacji w każdym wieku. Etiologia choroby często pozostaje nieznana. Uważa się, że umiejscowione napady są wyrazem lokalnego procesu chorobowego toczącego się w obrębie określonych pól korowych i jąder podkorowych.

Zgodnie z podziałem etiologii EPC Panayiotopoulou, w ponad połowie przypadków zespół Kożewnikowa opisywano w przebiegu ostrego i przewlekłego zapalenia mózgu (zespół Rasmussena, kleszczowe zapalenie mózgu, wirus HIV, zespoły paraneoplastyczne). Rzadziej wskazuje się na zaburzenia metaboliczne (zespół Alpersa, chorobę Kufsa, nieketotyczną śpiączkę hiperosmolalną, deficyt NADH–koenzym Q reduktazy, encefalopatię nerkową i wątrobową). Za występowanie objawów zespołu Kożewnikowa odpowiedzialne są także zmiany ogniskowe takie, jak: naczyniopochodne, nowotworowe (pierwotne i przerzutowe), ropnie, zmiany pourazowe, pasożytnicze, malformacje (wady rozwojowe, stwardnienie guzowate, stwardnienie rozsiane). Etiologia padaczki częściowej ciągłej może być ponadto związana ze stosowaniem leków, np. penicyliny, czy azlocyliny. W grupie innych przyczyn wskazywano również na choroby mitochondrialne (np. MERFF, MELAS) i chorobę Creutzfelda-Jacoba (CJD).

#### Zespół Doose'a

Zespół Doose'a (z napadami miokloniczno-astatycznymi, MAE) występuje we wczesnym dzieciństwie, często jako padaczka lekooporna. Szacunkowo na MAE cierpi ok. 1 na 10 000 dzieci, co przekłada się na około 1 do 2% padaczek diagnozowanych w populacji dziecięcej; częściej u płci męskiej, z wyjątkiem napadów pojawiających się w pierwszym roku życia, kiedy częstość występowania jest porównywalna dla obu płci. W 94% przypadków, zespół Doose'a pojawia się w ciągu pierwszych 5 lat życia. Przyczyny choroby nie są jednoznacznie stwierdzone; jako potencjalne podłoże zespołu Doose'a wskazuje się mutację genu SCN1A.

W obrazie klinicznym choroby występują napady polimorficzne- miokloniczne, atoniczne i napady nieświadomości. Zrywania mięśniowe mają charakter nagły. Choroba może przebiegać w dwojaki sposób– albo w okresie 2-3 lat dochodzi do wyleczenia (całkowitego ustąpienia napadów), albo rozwoju w kierunku ciężkiej padaczki ze stanami mioklonicznymi, postępującą regresją rozwoju i napadami tonicznymi w nocy.

Leczenie zespołu Doose'a jest trudne, a rokowanie trudne do przewidzenia. Leki przeciwpadaczkowe są zwykle mało efektywne. Obecnie za najbardziej skuteczne uważa się leczenie lewetiracetamem, zonisamidem oraz stosowanie diety ketogennej.

#### Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Ospolot należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciwdrgawkowe, inne (kod ATC: N 03 AX). Substancja czynna leku- sultiam, inhibitor dehydratazy węglanowej, podobnie jak pochodne sulfanilamidu hamuje karboanhydratazę i prawdopodobnie opiera swoje działanie na wpływie na przemianę materii w kierunku zakwaszenia. Hamowanie aktywności anhidrazy węglanowej prowadzi do niedoboru jonów wodorowych i wodorowęglanowych, uniemożliwiając wymianę sód–wodór, rezultatem czego jest zwiększone wydalanie wody, jonów sodowych i wodorowęglanowych, prowadzące do kwasicy metabolicznej. Hamowanie anhidrazy węglanowej w obrębie ośrodkowego układu nerwowego opóźnia nieprawidłowe wyładowania neuronów.

#### Alternatywna technologia medyczna

Obecnie w Polsce we wskazaniu padaczka oporna na leczenie finansowane są: gabapentyna, lamotrygina, lewetiracetam, okскарbazepina, tiagabinum, topiramát, vigabatrinum. Jako potencjalne

komparatory w analizowanych wskazaniach można wymienić: gabapentynę, lewetiracetam, lamotryginę, lakozamid, okskarbazepinę, tiagabinę, topiramę i wigabatrynę.

W opinii eksperta, w leczeniu zespołu Kożewnikowa można rozważyć także zastosowanie plazmaferezy, immunoglobulin, steroidów i leczenie operacyjne, a w przypadku lekooporności, w leczeniu zespołu Doose'a diety ketogennej oraz leczenia operacyjnego.

### **Skuteczność kliniczna**

Nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych, ani innych wysokiej jakości dowodów naukowych w odniesieniu do podawania sultiamu w populacji pacjentów z padaczką częściową ciągłą oraz padaczką z napadami mioklonicznymi-astatycznymi. Odnalezione zostały badania dotyczące skuteczności stosowania sultiamu w leczeniu padaczki ogniskowej z wyładowaniami iglic w okolicach centralno-skroniowych (tzw. padaczka rolandyczna) oraz padaczek ogniskowych u dzieci w przebiegu encefalopatii padaczkowych powikłanych ESES (elektrycznym stanem padaczkowym we śnie) (Borggraefe 2012, Rating 2008, Rating 2000, Bast 2003, Kramer 2002).

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Zgodnie z informacjami z charakterystyki produktu leczniczego Ospolot, dotyczących jego profilu bezpieczeństwa oraz działań niepożądanych - z uwzględnieniem częstości ich występowania - u około 10% pacjentów mogą wystąpić dolegliwości żołądkowe; często występują: zależne od dawki parestezje w kończynach i twarzy, przyspieszenie oddechu, hiperwentylacja, duszność, zawroty głowy, bóle głowy, dławica piersiowa, tachykardia, podwójne widzenie, czkawka, utrata masy ciała lub utrata apetytu; czasami- omamy, niepokój, objawy miasteniczne, apatia, ból stawów, napady typu *grand mal*.

Na podstawie obserwacji pojedynczych przypadków, podejrzewa się, że terapia sultiamem może przyczynić się do rozwoju ostrej niewydolności nerek, zespołu Stevensa-Johnsona, zespół Lyella lub zapalenia nerwów.

Odnotowano przypadek, w którym stosowanie leku prowadziło do stopniowego osłabienia kończyn, nadmiernego ślinienia, zaburzeń mowy i wzrastającej senności prowadzącej do śpiączki.

Jako inhibitor anhidrazy węglanowej, sultiam może mieć działania niepożądane wynikające z zahamowania anhidrazy węglanowej, np.: powstawanie kamieni nerkowych, kwasicy metabolicznej, i zmianę wartości elektrolitów w surowicy krwi.

W przypadku gorączki, bólu gardła, alergicznych reakcji skórnych z towarzyszącym obrzękiem węzłów chłonnych i/lub występowaniem objawów grypopodobnych należy skonsultować się z lekarzem. W sytuacji ciężkiej reakcji alergicznej, narastającej trombocytopenii, leukopenii, trwałego wzrostu kreatyniny leczenie powinno być natychmiast przerwane. Przedawkowanie leku może prowadzić do niewydolności nerek.

Ze względu na potencjalne niekorzystne skutki i reakcje alergiczne, sugeruje się wykonywanie regularnych badań morfologicznych krwi i badań nerek.

Sultiam może zwiększać ryzyko wystąpienia myśli lub zachowań samobójczych. Terapia lekami przeciwpadaczkowymi powinna być monitorowana pod kątem wystąpienia lub nasilenia depresji, myśli samobójczych i/lub wszelkich nietypowych zmian nastroju lub zachowania.

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

Produktu leczniczy Ospolot (sultiam) nie jest zarejestrowany w Polsce. Zgodnie z informacjami Ministerstwa Zdrowia, we wskazaniu zespół Kożewnikowa, łączna kwota wydanych zgód refundacyjnych w 2013 r. wyniosła 957 PLN netto (I kwartał 2013 r.), natomiast we wskazaniu zespół Doose'a- 1 863 PLN netto (III kwartał 2012 r.).

## **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Spośród odnalezionych ośmiu wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych z padaczką lekooporną (PTE 2011, ILEA 2013, ILEA 2006, NICE 2012, NICE 2004, NICE 2004, SIGN 2003, ANN/AES 2004), żadne nie uwzględniają stosowania sultiamu we wnioskowanych wskazaniach.

Analizując wytyczne kliniczne trudno wskazać sekwencje substancji stosowanych w leczeniu padaczki lekoopornej; widoczny jest trend zalecania rozpoczęcia leczenia od leków przeciwpadaczkowych tzw. starszej generacji (np. kwas walproinowy i jego sole, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, prymidon) i wprowadzania produktów nowszych generacji (takich jak: gabapentyna, lamotrygina, lewetiracetam, topiramát) w przypadku braku właściwej odpowiedzi lub nietolerancji tych pierwszych. Istnieje możliwość stosowania leków nowszej generacji już na pierwszych etapach leczenia. W wytycznych wskazuje się również, że fakt podania leków starszej generacji w pierwszej linii leczenia nie wyklucza możliwości ich stosowania w kolejnych liniach w przypadku padaczki lekoopornej, przed lub równocześnie z lekami nowszej generacji.

Nie odnaleziono rekomendacji z zakresu finansowania sultiamu ze środków publicznych.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 27 maja 2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLD-460-18536-19/AL/13), odnośnie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Ospolot (Sultiamum), tabletki á 50 mg we wskazaniu: padaczka lekooporna pod postacią zespołu Kożewnikowa i zespołu Doose'a, na podstawie art. 31 e ust. 1 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.) i w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku 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 96/2013 z 24 czerwca 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Ospolot (sultiamum) tabletki á 50 mg, we wskazaniu: padaczka lekooporna pod postacią zespołu Kożewnikowa i zespołu Doose'a.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 96/2013 z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Ospolot (sultiamum) tabletki á 50 mg, we wskazaniu: padaczka lekooporna pod postacią zespołu Kożewnikowa i zespołu Doose'a.
2. Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Ospolot (sultiamum) tabletki á 50 mg, we wskazaniu: padaczka lekooporna pod postacią zespołu Kożewnikowa i zespołu Doose'a (Nr AOTM-RK-431-8/2013).