



**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 starczym; 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, lamotrigina, lewetiracetam, okскарbazepina, tiagabinum, topiramata, 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 miokloniczno-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, kwasicę metaboliczną, 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, topiramata) 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).