



Rekomendacja nr 57/2016

z dnia 5 października 2016 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Taloxa (felbamat) tabletki a 400 mg i 600 mg oraz zawiesina doustna 0,12 g/ml we wskazaniach padaczka, padaczka lekooporna, padaczka objawowa lekooporna, zespół Westa, padaczka miokloniczna Unverrichta-Lundborga

Prezes Agencji rekomenduje zasadność wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Taloxa (felbamat) tabletki a 400 mg i 600 mg oraz zawiesina doustna 0,12 g/ml we wskazaniach padaczka, padaczka lekooporna, padaczka objawowa lekooporna, zespół Westa, padaczka miokloniczna Unverrichta-Lundborga, przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wnioski płynące z analizy klinicznej oraz ponoszone do tej pory koszty na refundację produktu leczniczego Taloxa uznaje za zasadne wydawanie zgody na finansowanie wnioskowanej technologii medycznej ze środków publicznych w określonych wnioskem wskazaniach.

Dostępne dowody naukowe sugerują skuteczność stosowania felbamatu względem placebo, jednak brak jest wyników istotnych statystycznie. Również wyniki włączonych badań jednoramiennych wskazują możliwe korzyści ze stosowania preparatu Taloxa wśród grupy pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta i napadami różnych typów w wywiadzie (m.in. w zakresie redukcji częstości napadów padaczkowych ogółem, zmniejszenia liczby napadów atonicznych i toniczno-klonicznych o około 40%).

Należy przy tym mieć na uwadze, że liczba dostępnych dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii jest ograniczona. Nie odnaleziono badań odnoszących się do stosowania preparatu Taloxa u pacjentów z zespołem Westa, ani padaczką Unverrichta-Lundborga, zatem utrudnione jest wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa w tych populacjach.

Analiza bezpieczeństwa stosowania felbamatu przeprowadzona na podstawie dostępnych publikacji nie wskazała na występowanie najcięższych działań niepożądanych wymienianych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.



Należy mieć na uwadze, że felbamat należy stosować jedynie po dokładnym rozważeniu bilansu korzyści do ryzyka związanego z chorobami krwi, zwłaszcza anemią aplastyczną, oraz ciężką toksycznością wątroby. Potencjalne ryzyko wynikające z zastosowania felbamatu musi być wazone zagrożeniami wynikającymi z braku alternatywnego leczenia.

Wyniki oceny wpływu na budżet płatnika publicznego wskazują na względnie stałą liczbę pacjentów otrzymujących zgodę na refundację preparatu Taloxa. Jednocześnie należy wskazać, że koszty ponoszone na refundację wnioskowanej technologii wahały się od ok. 39 tys. PLN w roku 2012 do ok. 63 tys. PLN w roku 2015.

Istotne jest zatem uwzględnienie niepewności oszacowań, na które wpływać może zarówno rzeczywista liczba pacjentów, jak również zmienność ceny produktu leczniczego oraz zmiany w kursach walut.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia (MZ) dotyczy przygotowania rekomendacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Taloxa (felbamat) tabletki a 400 mg i 600 mg oraz zawiesina doustna 0,12 g/ml we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, padaczka objawowa lekooporna, zespół Westa, padaczka miokloniczna Unverrichta-Lundborga, przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.

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, na podstawie zapotrzebowania wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta zdanej 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).

Problem zdrowotny

Padaczka to przewlekłe zaburzenie mózgowie o różnej etiologii, charakteryzujące się nawracającymi napadami wywołanymi wyładowaniem komórek nerwowych mózgu związanym z ich nadmierną czynnością elektryczną, manifestujące się różnymi klinicznymi i laboratoryjnymi objawami. Padaczkę rozpoznaje się, jeżeli potwierdzono wystąpienie ≥ 2 nieprovokowanych napadów padaczkowych w odstępie > 24 h.

Celem leczenia przeciwpadaczkowego jest wyeliminowanie napadów i umożliwienie pacjentowi prowadzenia normalnego trybu życia. Podstawą skutecznego leczenia jest ustalenie właściwego rozpoznania.

Padaczki objawowe mają znaną przyczynę. Są to najczęściej skutki różnego rodzaju przypadków losowych, urazów, a także chorób związanych ze starzeniem się.

Padaczka lekooporna definiowana¹ jest, jako niepowodzenie dwóch kolejnych właściwie dobranych i odpowiednio zastosowanych oraz tolerowanych przez pacjenta schematów leczenia przeciwpadaczkowego. Schematy terapeutyczne mogą być oparte o monoterapię lub leczenie kilkoma preparatami. Właściwie dobranie schematu leczenia w tej definicji oznacza zalecenie leku lub kombinacji leków o udowodnionej w danym typie napadów lub padaczki skuteczności. Odpowiednie

¹ Grupa Robocza Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej International League Against Epilepsy (ILAE) w ramach Commission of Therapeutic Strategies.

zastosowanie schematu leczenia jest rozumiane jako prowadzenie terapii przy odpowiednio wysokiej dawce preparatów oraz przez czas wystarczająco długi do oceny skuteczności.

Zespoły padaczkowe zazwyczaj kategoryzowane są na podstawie wieku rozpoznania: w okresie noworodkowym, dzieciństwie, dorosłości. Istnieją także zespoły nieposiadające silnego związku z wiekiem chorego, natomiast posiadające konkretne kombinacje objawów, objawy wywołane przyczynami metabolicznymi i strukturalnymi oraz objawy o nieznanym podłożu.

Zespół Westa manifestuje się charakterystycznymi symetrycznymi napadami zgięciowymi, hipsarytmią² w zapisie EEG, zaburzeniami rozwojowymi i różnego stopnia niepełnosprawnością intelektualną. Choroba ma poważny przebieg i należy do grupy padaczek lekoopornych o podłożu molekularnym. Początek choroby ma miejsce około 3.-9. miesiąca życia, kiedy są obserwowane zaburzenia czynności bioelektrycznej mózgu w badaniach EEG. Napady ujawniają się około 4. roku życia. Za przyczyny zespołu Westa uznaje się m.in. niedotlenienia wewnątrzmaciczne i okołoporodowe, infekcje wewnątrzmaciczne np. toksoplazmoza i cytomegalia, guzy i urazy czaszki u noworodka, niską masę urodzeniową u noworodków donoszonych, zaburzenia chromosomalne i genetyczne (dziedziczenie sprzężone z chromosomem X, mutacja w genie CDKL5 lub ARX), wady metabolizmu, np. leukodystrofie i fenuloketonuria, stwardnienie guzowate oraz krwiaki i wodniaki podtwardówkowe u małych dzieci. Zidentyfikowanie przyczyny zespołu Westa umożliwia dobranie właściwej metody leczenia.

Postępująca padaczka miokloniczna typu EPM1 (progressive myoclonus epilepsy type 1) (MIM 254800), inaczej postępująca padaczka miokloniczna Unverrichta-Lundborga (Unverricht Lundborg disease - ULD), mioklonia bałtycka (Baltic myoclonus) lub mioklonia śródziemnomorska (Mediterranean myoclonus), to rzadka dziedziczna choroba genetyczna (o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym), rozpoczynająca się we wczesnym dzieciństwie. Choroba jest znacznie częstsza w populacji fińskiej. Przyczyną schorzenia są mutacje w genie *CSTB* kodującym białko cystatyny B.

Do charakterystycznych objawów należą: ciężkie mioklonie, ogólne ataki toniczno-kloniczne, otępienie, zróżnicowany stopień progresji, pojawiające się w późniejszym okresie choroby (10-20 rok trwania) ataksje, dyzartia i zmiany w EEG z wyraźną fotowrażliwością. Objawy są wynikiem ubytku neuronów i glejozy mózdzku, przyśrodkowego wzgórza oraz rdzenia kręgowego. Pierwsze objawy choroby pojawiają się w wieku 6 -18 lat, zaś diagnoza następuje zwykle ok. 11 roku życia.

Ryzykiem zachorowania na padaczkę jest zespół nagłej nieoczekiwanej śmierci pacjentów z padaczką (*sudden unexpected death in epileptic patients* – SUDEP). Jest to niespodziewana, niezwiązana z urazem, śmierć osoby chorej na padaczkę, w sytuacji, gdy badanie autopsyjne nie wykazało innej patomorfologicznej lub toksykologicznej przyczyny zgonu. Zespół ten dotyczy osób młodych, zwykle w wieku pomiędzy 20. a 45. rokiem życia, z napadami padaczkowymi drgawkowymi, i charakteryzuje się skłonnością do występowania w godzinach nocnych. SUDEP jest odpowiedzialny łącznie za około 2% przyczyn zgonów pacjentów z padaczką, ale w przypadku padaczki lekoopornej ten odsetek zwiększa się do 10-17%, a nawet 20% i jest głównym powodem śmierci bezpośrednio związanej z padaczką. Występowanie zespołu określa się w różnych badaniach na 0,9-93 przypadki na 10 000 osób na rok.

Chorobowość w padaczce ogółem wynosi około 0,5-1%. W Polsce na padaczkę cierpi około 400 000 osób. W 30% przypadków pierwszy napad padaczkowy pojawia się przed 4 r. ż., w 50% - przed 11 r.ż., w 70%- przed 14 r.ż., w 15%- po 25 r.ż. i tylko w 2% padaczka rozpoczyna się po 50 r.ż. Wskaźniki umieralności u osób z padaczką są 2-4- krotnie wyższe niż w populacji ogólnej, z tego 15% jest bezpośrednio związanych z napadami padaczkowymi lub związanymi z nimi wypadkami.

Zespół Westa dotyczy częściej chłopców niż dziewczynek, a rozpowszechnienie zostało oszacowane na 1-1,6 na 100 000 żywych urodzeń. Śmiertelność z powodu zespołu wynosi około 10% chorych. W

² Hipsarytmia to nieregularny zapis wolnych fal mózgowych z wieloma „iglicami” (ostre fale).

prawie 40% przypadków wystąpienia zespołu Westa nie udaje się wskazać przyczyny. Rokowania są na ogół niepomyślne, a odmiana padaczki jest lekooporna. W 25% przypadków dochodzi do porażenia mózgowego, u większości dzieci następuje spowolnienie rozwoju psychoruchowego. W miarę upływu lat, zespół Westa przechodzi w zespół Lennoxa-Gastauta (zespół padaczkowy o ciężkim przebiegu; niejednorodna encefalopatia padaczkowa charakteryzująca się opóźnieniem rozwoju umysłowego, lekoopornymi napadami padaczkowymi i zmianami w zapisie elektroencefalograficznym), którego zapadalność szacuje się na 1: 1000 000 rocznie. U pacjentów z zespołem Westa przedwczesna śmierć występuje u 5–31%.

Padaczka miokloniczna Unverrichta-Lundborga jest najbardziej rozpowszechniona w obszarze morza bałtyckiego, szczególnie w Finlandii, gdzie częstość zachorowania wynosi 1:20 000 urodzeń, podczas gdy szacuje się, że we Francji to 1 przypadek na 500 000 urodzeń mimo, że znaczną częstość zaobserwowano w południowej Francji, również północnej Afryce oraz wschodnim regionie śródziemnomorskim.

Brak jest danych dotyczących występowania zespołu Westa i padaczki mioklonicznej Unverrichta-Lundborga w Polsce.

Alternatywna technologia medyczna

Leczenie padaczki obejmuje:

- leczenie farmakologiczne polegające na stosowaniu leków zmniejszających napięcie ośrodkowego układu nerwowego, zarówno w mono, jak i politerapii, wykazujących kilka różnych mechanizmów działania.
- Niefarmakologiczne, obejmujące przede wszystkim leczenie chirurgiczne (padaczka objawowa lekooporna o ograniczonym podłożu – guz, krwiniak) oraz postępowanie dietetyczne (np. dieta ketogenna).

Z uwagi na zapisy zlecenia, które wskazują na zastosowanie wnioskowanej technologii medycznej jako ostatniej linii leczenia przy wykorzystaniu wszystkich dostępnych metod terapeutycznych brak jest terapii alternatywnych możliwych do zastosowania.

Opis wnioskowanego świadczenia

Mechanizm działania felbamaty nie jest znany. Felbamat jest strukturalnie odmienny od dotychczas znanych karbaminianów. W badaniach *in vitro* wykazano, że felbamat ma tylko słabe działanie hamujące GABA³ i wiązania receptora benzodiazepiny. Ponadto, badania sugerują, że felbamat nie jest antagonistą NMDA⁴.

Zgodnie z informacją z niemieckiej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dla leku Taloxa, felbamat nie jest wskazany w pierwszej linii leczenia padaczki.

Lek Taloxa zalecany jest w leczeniu skojarzonym z innymi lekami przeciwpadaczkowymi (karbamazepina, fenytoina, fenobarbital i/lub kwas walproinowy, clonazepam, oxcarbazepina, vigabatryna i lamotrygina) u dorosłych i dzieci w wieku od 4 lat z zespołem Lennoxa-Gastauta, którzy nie wykazują odpowiedzi na leczenie innymi możliwymi do zastosowania lekami przeciwpadaczkowymi.

³ rodzaj receptora błonowego wiążącego kwas γ -aminomasłowy (GABA).

⁴ Receptor NMDA (receptor *N*-metylo-D-asparaginowy) – rodzaj receptora dla glutaminianu, który jest selektywnie aktywowany przez kwas *N*-metylo-D-asparaginowy (NMDA). Jest to receptor jonotropowy, który przewodzi kationy: sodu (Na⁺), potasu (K⁺) i wapnia (Ca²⁺). Do aktywacji oprócz glutaminianu wymaga przyłączenia glicyny lub seryny. Dodatkowym warunkiem aktywacji receptora NMDA jest depolaryzacja komórki, jako że przy potencjale spoczynkowym jest on blokowany przez jon magnezu (Mg²⁺).

Zgodnie ze zleceniem MZ, wnioskowane wskazania obejmują: padaczkę, padaczkę lekooporną, padaczkę objawową lekooporną, zespół Westa, padaczkę miokloniczną Unverrichta-Lundborga, co nie jest bezpośrednio zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania felbamatu (FELB) przeprowadzono na podstawie:

- 1 badania RCT Ritter 1993, (liczebność populacji wynosiła 73 pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta i napadami różnych typów w wywiadzie, zaś okres obserwacji: 70 dni (+ 28 dni skринning); badanie oceniono na 4/5 punktów w skali Jadad.
- 2 retrospektywne badania kliniczne grupami równoległymi:
 - Shah 2016 - kohorta (103 osoby, w tym 53 (51,4%) dzieci) pacjentów z epilepsją, przyjmujących felbamat od 1995 do 2015. Czas terapii - od 1 miesiąca do 20 lat (średnio 35 mies.);
 - Heyman, Levin i wsp. 2014 - 50 pacjentów (w tym 34 chłopców), w wieku od 4 miesięcy do 17 lat (u 1/3 wszystkich pacjentów zdiagnozowano zespół Lennox-Gastauta; u 1 z pacjentów zdiagnozowano zespół Westa); Średni czas obserwacji wyniósł 1,1 roku (przedział to od 2 tyg. do 4,3 roku).

Skuteczność

Badanie Ritter 1993

Wyniki badania wskazują na większą liczbę pacjentów w grupie FELB w porównaniu do PLC, u których uzyskano poprawę w zakresie następujących punktów końcowych:

- brak napadów padaczkowych ogółem:
 - prawdopodobieństwo wzrostu liczby pacjentów, u których nie wystąpią napady padaczkowe wzrosło 6-krotnie RR (ryzyko względne, ang. *relative risk*) = 5,84 (95%CI: 0,74; 46,11) (NS⁵); RD (ang. *risk difference*) = 0,13 (95%CI: 0,00; 0,26) (ocena niezależna); 6/37 pacjentów w grupie FELB vs 1/36 pacjentów w grupie PLC;
 - prawdopodobieństwo wzrostu populacji pacjentów, u których nie wystąpią napady padaczkowe w wyniku podawania FELB vs PLC wzrosło blisko czterokrotnie RR = 3,89 (95%CI: 0,46; 33,17) (NS); RD = 0,08 (95%CI: -0,03; 0,19) (ocena opiekunów); 4/37 pacjentów w grupie FELB vs 1/36 pacjentów w grupie PLC.
- całkowita reedukacja napadów w grupie FELB:
 - atonicznych:

⁵ Brak istotności statystycznej;

- prawdopodobieństwo całkowitej redukcji napadów u pacjenta wzrosło blisko 9-krotnie RR = 8,72 (95%CI: 0,51; 149,75) (NS); RD = 0,18 (95%CI: 0,02; 0,33); 5/28 pacjentów wobec 0/22 pacjentów w grupie placebo;
- toniczno-klonicznych:
 - prawdopodobieństwo całkowitej redukcji napadów u pacjenta wzrosło blisko sześciokrotnie; RR = 5,69 (95% CI: 0,51; 149,75) (NS); RD = 0,36 (95% CI: 0,08; 0,64); 7/16 pacjentów wobec 1 /3 pacjentów w grupie placebo.

Uzyskane różnice w wynikach nie były istotne statystycznie.

Badanie Shah 2016

W analizowanej grupie pacjentów 59 (57,72%) osiągnęło $\geq 50\%$ redukcje w częstości napadów, u 30 osób (29,12%) nastąpiła całkowita redukcja napadów. Średnia częstość napadów przed stosowaniem felbamatu wynosiła 35/msc, po terapii felbamatem została zredukowana do 15/msc.

Badanie Heyman, Levin i wsp. 2014

Odpowiedź na leczenie odnotowano u 29 na 50 włączonych do badania osób, w tym u 20 (40%) osiągnięto spadek częstości napadów $> 50\%$, a u 9 (18%) napady w ogóle nie występowały. U pozostałych 21 pacjentów nie odnotowano odpowiedzi na leczenie. U 7 (14%) osób częstość napadów wzrosła, natomiast u 14 (28%) pozostała bez zmian.

Bezpieczeństwo

W grupie leczonej FELB (*Ritter 1993*) częściej niż w grupie PLC występowała:

- anoreksja (49%) o 35% (IS⁶),
- wymioty (41%) o 27% (IS),
- senność (43%) o 35% (IS),
- infekcje górnych dróg oddechowych (38%) o 10% (NS).

Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 8 pacjentów w grupie FELB oraz u 3 w grupie PLC. Do częściej występujących zdarzeń niepożądanych w grupie placebo należała biegunka (22%) – różnica o 19%. Nie było konieczności dostosowywania dawek leków. W badaniu nie odnotowano zgonów.

Badanie Shah 2016

18 pacjentów (17,5%) doświadczyło zdarzeń niepożądanych, w tym bezsenności, nudności, wymiotów, spadku apetytu, spadku wagi, biegunki, dyskomfortu żołądka, problemów behawioralnych, wysokiego ciśnienia krwi, bólu głowy i podwyższonych parametrów enzymów wątrobowych. 6 (5,9%) pacjentów przerwało terapię. Nie odnotowano żadnego przypadku niewydolności wątroby oraz agranulocytozy.

Badanie Heyman, Levin i wsp. 2014

Najczęstszym zdarzeniem niepożądany był spadek apetytu (w sumie u 5 pacjentów) bezsenność oraz zmęczenie (po 3 pacjentów stosujących felbamat). U dwóch pacjentów z odpowiedzią na leczenie wystąpiła leukopenia, natomiast u dwóch pacjentów bez odpowiedzi na leczenie - drażliwość.

Dodatkowo u 1 pacjenta, który odpowiedział na leczenie, odnotowano: nieprawidłowy test czynności wątroby, wysypkę, osłabienie, nadpobudliwość, biegunkę, niestabilny chód i pogorszenie funkcji poznawczych.

Z 50 włączonych pacjentów, 20 (40%) przerwało leczenie felbamatem: 13 (65%) z powodu jego nieskuteczności, 5 (25%) z powodu zdarzeń niepożądanych i 2 (10%) z powodu nieskuteczności i zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia niepożądane były raportowane u 22 (44%) pacjentów. U żadnego

⁶ Wynik istotny statystycznie

z nich nie wystąpiła anemia aplastyczna lub niewydolność wątroby.

Zgodnie z niemiecką Charakterystyką Produktu Leczniczego, terapia felbamatem 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.

Zgodnie z zapisem w ChPL, z uwagi na powyższe, stosowanie produktu leczniczego Taloxa powinno być ograniczone do pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta opornym na leczenie innymi dostępnymi lekami. Ponadto u leczonych pacjentów konieczna jest ocena wydolności wątroby oraz morfologii krwi - co 2 miesiące badanie transaminaz i morfologii krwi z rozmazem.

Potencjalne ryzyko wynikające z zastosowania felbamatu musi być ważone zagrożeniami wynikającymi z braku alternatywnego leczenia.

Ograniczenia

Na niepewność wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania felbamatu we wnioskowanych wskazaniach ma wpływ:

- W ramach przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono dowodów naukowych dla stosowania wnioskowanej technologii medycznej. w populacjach pacjentów z zespołem Westa i chorobą Unverrichta-Lundborga, co ogranicza wnioskowanie w tych wskazaniach. Również włączone do analizy badania jednoramienne nie do końca odpowiadały wnioskowanej populacji (m.in. w badaniach wiek pacjentów do 17 r. ż., brak populacji ze wszystkimi rodzajami padaczki). Jednocześnie należy zaznaczyć, że ze względu na małą liczbę pacjentów z w/w rozpoznaniem oraz brak alternatywnego leczenia w danym wskazaniu utrudnione może być odnalezienie badań RCT wysokiej jakości, które jednoznacznie wskazywać będą na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania felbamatu we wszystkich wnioskowanych wskazaniach.
- Jedyne włączone do przeglądu badanie RCT pochodzi lat 90-tych. Należy mieć na uwadze, że metodologia prowadzenia badań w tym okresie mogła być odmienna niż obecnie, w związku z tym wyniki przedstawionych badań należy traktować z ostrożnością.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 125 955 zł (3 x 41 985 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ze względu na ograniczone dane dotyczące skuteczności klinicznej i kosztów leczenia nie było możliwe wykonanie wiarygodnej analizy opłacalności kosztowej, w związku z czym odstąpiono od jej przeprowadzenia.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015 poz. 345)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Dane Ministerstwa Zdrowia dotyczące liczby wydanych zgód na refundację produktu leczniczego wskazują na względnie stały poziom pacjentów wymagających takiego leczenia (w latach 2012-2015: 8-9 pacjentów rocznie). Natomiast koszty ponoszone na refundację produktu Taloxa wynosiły od 39 005 PLN w roku 2012 do 63 916 PLN w roku 2015.

Na podstawie w/w danych przyjęto założenie, że populację docelową, u której możliwe będzie zastosowanie wnioskowanej technologii medycznej stanowić będzie 9 pacjentów (1 pacjent z chorobą Unverrichta-Lundborga, 4 pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta oraz 4 pacjentów z padaczką lekooporną). Jednocześnie koszty związane z refundacją ustalono na takim samym poziomie, jak w roku 2015r.

Koszt roczny netto terapii felbamatem wskazanej populacji wynosić będzie 63 916 PLN. Koszty przypadające na pacjentów według wskazań wynosić będą odpowiednio:

- padaczka lekooporna - 25 744 PLN
- zespół Lennox-Gastauta - 30 360 PLN,
- choroba Unverrichta-Lundborga 7 812 PLN

Ograniczenia analizy

Na niepewność oszacowań wpływu na budżet finansowania wnioskowanej technologii w ramach importu docelowego wpływa:

- Trudność w przewidywaniu zmian w populacji docelowej związanej z potencjalnym ryzykiem wystąpienia SUDEP oraz zdiagnozowaniem nowych pacjentów;
- Ryzyko związane ze zmianą cen leków w kraju eksportera i ryzyko kursowe;
- Ze względu na brak danych dotyczących wielkości opakowań niemożliwe było oszacowanie marży detalicznej i kosztu rocznego brutto z uwzględnieniem marż.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne (NICE 2012, ANN 2004) odnoszące się do stosowania felbamatu:

- National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE), 2012 - Zgodnie z wytycznymi NICE felbamat został zaliczony do innych leków przeciwpadaczkowych, które mogą być brane pod uwagę w opiece zdrowotnej na 3 stopniu referencyjnym w leczeniu zespołu Lennoxa-Gastauta, kiedy leczenie wszystkimi innymi wymienionymi w zaleceniach lekami przeciwpadaczkowymi okazało się nieskuteczne i nie tolerowane;
- American Academy of Neurology (AAN), 2004 - W raporcie Amerykańskiej Akademii Neurologii z 2004 znalazło się odniesienie do wcześniejszych wytycznych z 1999 roku, w których felbamat zalecono dla opornych na leczenie napadów częściowych u pacjentów powyżej 18 roku życia i pacjentów powyżej 4 roku życia z zespołem Lennoxa-Gastauta, nie odpowiadających na inne leczenie. Felbamat wiąże się z znaczącym ryzykiem i należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka.

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

W 2013 r. PHARMAC - Nowa Zelandia, rozważał włączenie do Harmonogramu Farmaceutycznego (Pharmaceutical Schedule) felbamatu w postaci zawiesiny doustnej od 1 lipca 2013 roku, ale nie został on wówczas w nim ujęty.

Nie odnaleziono innych rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Taloxa.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 11.05.2016 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.1993.2016.AP, odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Taloxa (felbamat) tabletki a 400 mg i 600 mg oraz zawiesina doustna 0,12 g/ml we wskazaniach padaczka, padaczka lekooporna, padaczka objawowa lekooporna, zespół Westa, padaczka miokloniczna Unverrichta-Lundborga, przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod, na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2015 r. poz. 581 z późn. zm.) oraz 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. z 2015 r. poz. 345, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 96/2016 z dnia 12 września 2016 roku w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację leku Taloxa (felbamat), we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, padaczka objawowa lekooporna, zespół Westa, padaczka miokloniczna Unverrichta-Lundborga.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 96/2016 z dnia 12 września 2016 roku w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację leku Taloxa (felbamat), we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, padaczka objawowa lekooporna, zespół Westa, padaczka miokloniczna Unverrichta-Lundborga.
2. Raport nr OT.431.1.2016. Taloxa (felbamat) we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, padaczka objawowa lekooporna, zespół Westa, padaczka miokloniczna Unverrichta-Lundborga. Opracowanie na potrzeby zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego.



Rekomendacja nr 57/2016

z dnia 5 października 2016 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Taloxa (felbamat) tabletki a 400 mg i 600 mg oraz zawiesina doustna 0,12 g/ml we wskazaniach padaczka, padaczka lekooporna, padaczka objawowa lekooporna, zespół Westa, padaczka miokloniczna Unverrichta-Lundborga

Prezes Agencji rekomenduje zasadność wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Taloxa (felbamat) tabletki a 400 mg i 600 mg oraz zawiesina doustna 0,12 g/ml we wskazaniach padaczka, padaczka lekooporna, padaczka objawowa lekooporna, zespół Westa, padaczka miokloniczna Unverrichta-Lundborga, przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wnioski płynące z analizy klinicznej oraz ponoszone do tej pory koszty na refundację produktu leczniczego Taloxa uznaje za zasadne wydawanie zgody na finansowanie wnioskowanej technologii medycznej ze środków publicznych w określonych wnioskami wskazaniach.

Dostępne dowody naukowe sugerują skuteczność stosowania felbamaty względem placebo, jednak brak jest wyników istotnych statystycznie. Również wyniki włączonych badań jednoramiennych wskazują możliwe korzyści ze stosowania preparatu Taloxa wśród grupy pacjentów z zespołem Lennox-Gastaut i napadami różnych typów w wywiadzie (m.in. w zakresie redukcji częstości napadów padaczkowych ogółem, zmniejszenia liczby napadów atonicznych i toniczno-klonicznych o około 40%).

Należy przy tym mieć na uwadze, że liczba dostępnych dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii jest ograniczona. Nie odnaleziono badań odnoszących się do stosowania preparatu Taloxa u pacjentów z zespołem Westa, ani padaczką Unverrichta-Lundborga, zatem utrudnione jest wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa w tych populacjach.

Analiza bezpieczeństwa stosowania felbamaty przeprowadzona na podstawie dostępnych publikacji nie wskazała na występowanie najcięższych działań niepożądanych wymienianych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.



Należy mieć na uwadze, że felbamat należy stosować jedynie po dokładnym rozważeniu bilansu korzyści do ryzyka związanego z chorobami krwi, zwłaszcza anemią aplastyczną, oraz ciężką toksycznością wątroby. Potencjalne ryzyko wynikające z zastosowania felbamatu musi być ważone zagrożeniami wynikającymi z braku alternatywnego leczenia.

Wyniki oceny wpływu na budżet płatnika publicznego wskazują na względnie stałą liczbę pacjentów otrzymujących zgodę na refundację preparatu Taloxa. Jednocześnie należy wskazać, że koszty ponoszone na refundację wnioskowanej technologii wahały się od ok. 39 tys. PLN w roku 2012 do ok. 63 tys. PLN w roku 2015.

Istotne jest zatem uwzględnienie niepewności oszacowań, na które wpływać może zarówno rzeczywista liczba pacjentów, jak również zmienność ceny produktu leczniczego oraz zmiany w kursach walut.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia (MZ) dotyczy przygotowania rekomendacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Taloxa (felbamat) tabletki a 400 mg i 600 mg oraz zawiesina doustna 0,12 g/ml we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, padaczka objawowa lekooporna, zespół Westa, padaczka miokloniczna Unverrichta-Lundborga, przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.

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, na podstawie zapotrzebowania wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta zdanej 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).

Problem zdrowotny

Padaczka to przewlekłe zaburzenie mózgowie o różnej etiologii, charakteryzujące się nawracającymi napadami wywołanymi wyładowaniem komórek nerwowych mózgu związanym z ich nadmierną czynnością elektryczną, manifestujące się różnymi klinicznymi i laboratoryjnymi objawami. Padaczkę rozpoznaje się, jeżeli potwierdzono wystąpienie ≥ 2 nieprovokowanych napadów padaczkowych w odstępie > 24 h.

Celem leczenia przeciwpadaczkowego jest wyeliminowanie napadów i umożliwienie pacjentowi prowadzenia normalnego trybu życia. Podstawą skutecznego leczenia jest ustalenie właściwego rozpoznania.

Padaczki objawowe mają znaną przyczynę. Są to najczęściej skutki różnego rodzaju przypadków losowych, urazów, a także chorób związanych ze starzeniem się.

Padaczka lekooporna definiowana¹ jest, jako niepowodzenie dwóch kolejnych właściwie dobranych i odpowiednio zastosowanych oraz tolerowanych przez pacjenta schematów leczenia przeciwpadaczkowego. Schematy terapeutyczne mogą być oparte o monoterapię lub leczenie kilkoma preparatami. Właściwie dobranie schematu leczenia w tej definicji oznacza zalecenie leku lub kombinacji leków o udowodnionej w danym typie napadów lub padaczki skuteczności. Odpowiednie

¹ Grupa Robocza Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej International League Against Epilepsy (ILAE) w ramach Commission of Therapeutic Strategies.

zastosowanie schematu leczenia jest rozumiane jako prowadzenie terapii przy odpowiednio wysokiej dawce preparatów oraz przez czas wystarczająco długi do oceny skuteczności.

Zespoły padaczkowe zazwyczaj kategoryzowane są na podstawie wieku rozpoznania: w okresie noworodkowym, dzieciństwie, dorosłości. Istnieją także zespoły nieposiadające silnego związku z wiekiem chorego, natomiast posiadające konkretne kombinacje objawów, objawy wywołane przyczynami metabolicznymi i strukturalnymi oraz objawy o nieznanym podłożu.

Zespół Westa manifestuje się charakterystycznymi symetrycznymi napadami zgięciowymi, hipsarytmią² w zapisie EEG, zaburzeniami rozwojowymi i różnego stopnia niepełnosprawnością intelektualną. Choroba ma poważny przebieg i należy do grupy padaczek lekoopornych o podłożu molekularnym. Początek choroby ma miejsce około 3.-9. miesiąca życia, kiedy są obserwowane zaburzenia czynności bioelektrycznej mózgu w badaniach EEG. Napady ujawniają się około 4. roku życia. Za przyczyny zespołu Westa uznaje się m.in. niedotlenienia wewnątrzmaciczne i okołoporodowe, infekcje wewnątrzmaciczne np. toksoplazmoza i cytomegalia, guzy i urazy czaszki u noworodka, niską masę urodzeniową u noworodków donoszonych, zaburzenia chromosomalne i genetyczne (dziedziczenie sprzężone z chromosomem X, mutacja w genie CDKL5 lub ARX), wady metabolizmu, np. leukodystrofie i fenuloketonuria, stwardnienie guzowate oraz krwiaki i wodniaki podtwardówkowe u małych dzieci. Zidentyfikowanie przyczyny zespołu Westa umożliwia dobranie właściwej metody leczenia.

Postępująca padaczka miokloniczna typu EPM1 (progressive myoclonus epilepsy type 1) (MIM 254800), inaczej postępująca padaczka miokloniczna Unverrichta-Lundborga (Unverricht Lundborg disease - ULD), mioklonia bałtycka (Baltic myoclonus) lub mioklonia śródziemnomorska (Mediterranean myoclonus), to rzadka dziedziczna choroba genetyczna (o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym), rozpoczynająca się we wczesnym dzieciństwie. Choroba jest znacznie częstsza w populacji fińskiej. Przyczyną schorzenia są mutacje w genie *CSTB* kodującym białko cystatyny B.

Do charakterystycznych objawów należą: ciężkie mioklonie, ogólne ataki toniczno-kloniczne, otępienie, zróżnicowany stopień progresji, pojawiające się w późniejszym okresie choroby (10-20 rok trwania) ataksje, dyzartia i zmiany w EEG z wyraźną fotowrażliwością. Objawy są wynikiem ubytku neuronów i glejozy mózdzku, przyśrodkowego wzgórza oraz rdzenia kręgowego. Pierwsze objawy choroby pojawiają się w wieku 6 -18 lat, zaś diagnoza następuje zwykle ok. 11 roku życia.

Ryzykiem zachorowania na padaczkę jest zespół nagłej nieoczekiwanej śmierci pacjentów z padaczką (*sudden unexpected death in epileptic patients* – SUDEP). Jest to niespodziewana, niezwiązana z urazem, śmierć osoby chorej na padaczkę, w sytuacji, gdy badanie autopsyjne nie wykazało innej patomorfologicznej lub toksykologicznej przyczyny zgonu. Zespół ten dotyczy osób młodych, zwykle w wieku pomiędzy 20. a 45. rokiem życia, z napadami padaczkowymi drgawkowymi, i charakteryzuje się skłonnością do występowania w godzinach nocnych. SUDEP jest odpowiedzialny łącznie za około 2% przyczyn zgonów pacjentów z padaczką, ale w przypadku padaczki lekoopornej ten odsetek zwiększa się do 10-17%, a nawet 20% i jest głównym powodem śmierci bezpośrednio związanej z padaczką. Występowanie zespołu określa się w różnych badaniach na 0,9-93 przypadki na 10 000 osób na rok.

Chorobowość w padaczce ogółem wynosi około 0,5-1%. W Polsce na padaczkę cierpi około 400 000 osób. W 30% przypadków pierwszy napad padaczkowy pojawia się przed 4 r. ż., w 50% - przed 11 r.ż., w 70%- przed 14 r.ż., w 15%- po 25 r.ż. i tylko w 2% padaczka rozpoczyna się po 50 r.ż. Wskaźniki umieralności u osób z padaczką są 2-4- krotnie wyższe niż w populacji ogólnej, z tego 15% jest bezpośrednio związanych z napadami padaczkowymi lub związanymi z nimi wypadkami.

Zespół Westa dotyczy częściej chłopców niż dziewczynek, a rozpowszechnienie zostało oszacowane na 1-1,6 na 100 000 żywych urodzeń. Śmiertelność z powodu zespołu wynosi około 10% chorych. W

² Hipsarytmia to nieregularny zapis wolnych fal mózgowych z wieloma „iglicami” (ostre fale).

prawie 40% przypadków wystąpienia zespołu Westa nie udaje się wskazać przyczyny. Rokowania są na ogół niepomyślne, a odmiana padaczki jest lekooporna. W 25% przypadków dochodzi do porażenia mózgowego, u większości dzieci następuje spowolnienie rozwoju psychoruchowego. W miarę upływu lat, zespół Westa przechodzi w zespół Lennoxa-Gastauta (zespół padaczkowy o ciężkim przebiegu; niejednorodna encefalopatia padaczkowa charakteryzująca się opóźnieniem rozwoju umysłowego, lekoopornymi napadami padaczkowymi i zmianami w zapisie elektroencefalograficznym), którego zapadalność szacuje się na 1: 1000 000 rocznie. U pacjentów z zespołem Westa przedwczesna śmierć występuje u 5–31%.

Padaczka miokloniczna Unverrichta-Lundborga jest najbardziej rozpowszechniona w obszarze morza bałtyckiego, szczególnie w Finlandii, gdzie częstość zachorowania wynosi 1:20 000 urodzeń, podczas gdy szacuje się, że we Francji to 1 przypadek na 500 000 urodzeń mimo, że znaczną częstość zaobserwowano w południowej Francji, również północnej Afryce oraz wschodnim regionie śródziemnomorskim.

Brak jest danych dotyczących występowania zespołu Westa i padaczki mioklonicznej Unverrichta-Lundborga w Polsce.

Alternatywna technologia medyczna

Leczenie padaczki obejmuje:

- leczenie farmakologiczne polegające na stosowaniu leków zmniejszających napięcie ośrodkowego układu nerwowego, zarówno w mono, jak i politerapii, wykazujących kilka różnych mechanizmów działania.
- Niefarmakologiczne, obejmujące przede wszystkim leczenie chirurgiczne (padaczka objawowa lekooporna o ograniczonym podłożu – guz, krwiniak) oraz postępowanie dietetyczne (np. dieta ketogenna).

Z uwagi na zapisy zlecenia, które wskazują na zastosowanie wnioskowanej technologii medycznej jako ostatniej linii leczenia przy wykorzystaniu wszystkich dostępnych metod terapeutycznych brak jest terapii alternatywnych możliwych do zastosowania.

Opis wnioskowanego świadczenia

Mechanizm działania felbamaty nie jest znany. Felbamat jest strukturalnie odmienny od dotychczas znanych karbaminianów. W badaniach *in vitro* wykazano, że felbamat ma tylko słabe działanie hamujące GABA³ i wiązania receptora benzodiazepiny. Ponadto, badania sugerują, że felbamat nie jest antagonistą NMDA⁴.

Zgodnie z informacją z niemieckiej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dla leku Taloxa, felbamat nie jest wskazany w pierwszej linii leczenia padaczki.

Lek Taloxa zalecany jest w leczeniu skojarzonym z innymi lekami przeciwpadaczkowymi (karbamazepina, fenytoina, fenobarbital i/lub kwas walproinowy, clonazepam, oxcarbazepina, vigabatryna i lamotrygina) u dorosłych i dzieci w wieku od 4 lat z zespołem Lennoxa-Gastauta, którzy nie wykazują odpowiedzi na leczenie innymi możliwymi do zastosowania lekami przeciwpadaczkowymi.

³ rodzaj receptora błonowego wiążącego kwas γ -aminomasłowy (GABA).

⁴ Receptor NMDA (receptor *N*-metylo-D-asparaginowy) – rodzaj receptora dla glutaminianu, który jest selektywnie aktywowany przez kwas *N*-metylo-D-asparaginowy (NMDA). Jest to receptor jonotropowy, który przewodzi kationy: sodu (Na⁺), potasu (K⁺) i wapnia (Ca²⁺). Do aktywacji oprócz glutaminianu wymaga przyłączenia glicyny lub seryny. Dodatkowym warunkiem aktywacji receptora NMDA jest depolaryzacja komórki, jako że przy potencjale spoczynkowym jest on blokowany przez jon magnezu (Mg²⁺).

Zgodnie ze zleceniem MZ, wnioskowane wskazania obejmują: padaczkę, padaczkę lekooporną, padaczkę objawową lekooporną, zespół Westa, padaczkę miokloniczną Unverrichta-Lundborga, co nie jest bezpośrednio zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania felbamatu (FELB) przeprowadzono na podstawie:

- 1 badania RCT Ritter 1993, (liczebność populacji wynosiła 73 pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta i napadami różnych typów w wywiadzie, zaś okres obserwacji: 70 dni (+ 28 dni skринning); badanie oceniono na 4/5 punktów w skali Jadad.
- 2 retrospektywne badania kliniczne grupami równoległymi:
 - Shah 2016 - kohorta (103 osoby, w tym 53 (51,4%) dzieci) pacjentów z epilepsją, przyjmujących felbamat od 1995 do 2015. Czas terapii - od 1 miesiąca do 20 lat (średnio 35 mies.);
 - Heyman, Levin i wsp. 2014 - 50 pacjentów (w tym 34 chłopców), w wieku od 4 miesięcy do 17 lat (u 1/3 wszystkich pacjentów zdiagnozowano zespół Lennox-Gastauta; u 1 z pacjentów zdiagnozowano zespół Westa); Średni czas obserwacji wyniósł 1,1 roku (przedział to od 2 tyg. do 4,3 roku).

Skuteczność

Badanie Ritter 1993

Wyniki badania wskazują na większą liczbę pacjentów w grupie FELB w porównaniu do PLC, u których uzyskano poprawę w zakresie następujących punktów końcowych:

- brak napadów padaczkowych ogółem:
 - prawdopodobieństwo wzrostu liczby pacjentów, u których nie wystąpią napady padaczkowe wzrosło 6-krotnie RR (ryzyko względne, ang. *relative risk*) = 5,84 (95%CI: 0,74; 46,11) (NS⁵); RD (ang. *risk difference*) = 0,13 (95%CI: 0,00; 0,26) (ocena niezależna); 6/37 pacjentów w grupie FELB vs 1/36 pacjentów w grupie PLC;
 - prawdopodobieństwo wzrostu populacji pacjentów, u których nie wystąpią napady padaczkowe w wyniku podawania FELB vs PLC wzrosło blisko czterokrotnie RR = 3,89 (95%CI: 0,46; 33,17) (NS); RD = 0,08 (95%CI: -0,03; 0,19) (ocena opiekunów); 4/37 pacjentów w grupie FELB vs 1/36 pacjentów w grupie PLC.
- całkowita reedukacja napadów w grupie FELB:
 - atonicznych:

⁵ Brak istotności statystycznej;

- prawdopodobieństwo całkowitej redukcji napadów u pacjenta wzrosło blisko 9-krotnie RR = 8,72 (95%CI: 0,51; 149,75) (NS); RD = 0,18 (95%CI: 0,02; 0,33); 5/28 pacjentów wobec 0/22 pacjentów w grupie placebo;
- toniczno-klonicznych:
 - prawdopodobieństwo całkowitej redukcji napadów u pacjenta wzrosło blisko sześciokrotnie; RR = 5,69 (95% CI: 0,51; 149,75) (NS); RD = 0,36 (95% CI: 0,08; 0,64); 7/16 pacjentów wobec 1 /3 pacjentów w grupie placebo.

Uzyskane różnice w wynikach nie były istotne statystycznie.

Badanie Shah 2016

W analizowanej grupie pacjentów 59 (57,72%) osiągnęło $\geq 50\%$ redukcje w częstości napadów, u 30 osób (29,12%) nastąpiła całkowita redukcja napadów. Średnia częstość napadów przed stosowaniem felbamatu wynosiła 35/msc, po terapii felbamatem została zredukowana do 15/msc.

Badanie Heyman, Levin i wsp. 2014

Odpowiedź na leczenie odnotowano u 29 na 50 włączonych do badania osób, w tym u 20 (40%) osiągnięto spadek częstości napadów $> 50\%$, a u 9 (18%) napady w ogóle nie występowały. U pozostałych 21 pacjentów nie odnotowano odpowiedzi na leczenie. U 7 (14%) osób częstość napadów wzrosła, natomiast u 14 (28%) pozostała bez zmian.

Bezpieczeństwo

W grupie leczonej FELB (*Ritter 1993*) częściej niż w grupie PLC występowała:

- anoreksja (49%) o 35% (IS⁶),
- wymioty (41%) o 27% (IS),
- senność (43%) o 35% (IS),
- infekcje górnych dróg oddechowych (38%) o 10% (NS).

Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 8 pacjentów w grupie FELB oraz u 3 w grupie PLC. Do częściej występujących zdarzeń niepożądanych w grupie placebo należała biegunka (22%) – różnica o 19%. Nie było konieczności dostosowywania dawek leków. W badaniu nie odnotowano zgonów.

Badanie Shah 2016

18 pacjentów (17,5%) doświadczyło zdarzeń niepożądanych, w tym bezsenności, nudności, wymiotów, spadku apetytu, spadku wagi, biegunki, dyskomfortu żołądka, problemów behawioralnych, wysokiego ciśnienia krwi, bólu głowy i podwyższonych parametrów enzymów wątrobowych. 6 (5,9%) pacjentów przerwało terapię. Nie odnotowano żadnego przypadku niewydolności wątroby oraz agranulocytozy.

Badanie Heyman, Levin i wsp. 2014

Najczęstszym zdarzeniem niepożądany był spadek apetytu (w sumie u 5 pacjentów) bezsenność oraz zmęczenie (po 3 pacjentów stosujących felbamate). U dwóch pacjentów z odpowiedzią na leczenie wystąpiła leukopenia, natomiast u dwóch pacjentów bez odpowiedzi na leczenie - drażliwość.

Dodatkowo u 1 pacjenta, który odpowiedział na leczenie, odnotowano: nieprawidłowy test czynności wątroby, wysypkę, osłabienie, nadpobudliwość, biegunkę, niestabilny chód i pogorszenie funkcji poznawczych.

Z 50 włączonych pacjentów, 20 (40%) przerwało leczenie felbamatem: 13 (65%) z powodu jego nieskuteczności, 5 (25%) z powodu zdarzeń niepożądanych i 2 (10%) z powodu nieskuteczności i zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia niepożądane były raportowane u 22 (44%) pacjentów. U żadnego

⁶ Wynik istotny statystycznie

z nich nie wystąpiła anemia aplastyczna lub niewydolność wątroby.

Zgodnie z niemiecką Charakterystyką Produktu Leczniczego, terapia felbamatem 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.

Zgodnie z zapisem w ChPL, z uwagi na powyższe, stosowanie produktu leczniczego Taloxa powinno być ograniczone do pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta opornym na leczenie innymi dostępnymi lekami. Ponadto u leczonych pacjentów konieczna jest ocena wydolności wątroby oraz morfologii krwi - co 2 miesiące badanie transaminaz i morfologii krwi z rozmazem.

Potencjalne ryzyko wynikające z zastosowania felbamatu musi być ważone zagrożeniami wynikającymi z braku alternatywnego leczenia.

Ograniczenia

Na niepewność wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania felbamatu we wnioskowanych wskazaniach ma wpływ:

- W ramach przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono dowodów naukowych dla stosowania wnioskowanej technologii medycznej. w populacjach pacjentów z zespołem Westa i chorobą Unverrichta-Lundborga, co ogranicza wnioskowanie w tych wskazaniach. Również włączone do analizy badania jednoramienne nie do końca odpowiadały wnioskowanej populacji (m.in. w badaniach wiek pacjentów do 17 r. ż., brak populacji ze wszystkimi rodzajami padaczki). Jednocześnie należy zaznaczyć, że ze względu na małą liczbę pacjentów z w/w rozpoznaniem oraz brak alternatywnego leczenia w danym wskazaniu utrudnione może być odnalezienie badań RCT wysokiej jakości, które jednoznacznie wskazywać będą na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania felbamatu we wszystkich wnioskowanych wskazaniach.
- Jedyne włączone do przeglądu badanie RCT pochodzi lat 90-tych. Należy mieć na uwadze, że metodologia prowadzenia badań w tym okresie mogła być odmienna niż obecnie, w związku z tym wyniki przedstawionych badań należy traktować z ostrożnością.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 125 955 zł (3 x 41 985 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ze względu na ograniczone dane dotyczące skuteczności klinicznej i kosztów leczenia nie było możliwe wykonanie wiarygodnej analizy opłacalności kosztowej, w związku z czym odstąpiono od jej przeprowadzenia.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015 poz. 345)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Dane Ministerstwa Zdrowia dotyczące liczby wydanych zgód na refundację produktu leczniczego wskazują na względnie stały poziom pacjentów wymagających takiego leczenia (w latach 2012-2015: 8-9 pacjentów rocznie). Natomiast koszty ponoszone na refundację produktu Taloxa wynosiły od 39 005 PLN w roku 2012 do 63 916 PLN w roku 2015.

Na podstawie w/w danych przyjęto założenie, że populację docelową, u której możliwe będzie zastosowanie wnioskowanej technologii medycznej stanowić będzie 9 pacjentów (1 pacjent z chorobą Unverrichta-Lundborga, 4 pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta oraz 4 pacjentów z padaczką lekooporną). Jednocześnie koszty związane z refundacją ustalono na takim samym poziomie, jak w roku 2015r.

Koszt roczny netto terapii felbamatem wskazanej populacji wynosić będzie 63 916 PLN. Koszty przypadające na pacjentów według wskazań wynosić będą odpowiednio:

- padaczka lekooporna - 25 744 PLN
- zespół Lennox-Gastauta - 30 360 PLN,
- choroba Unverrichta-Lundborga 7 812 PLN

Ograniczenia analizy

Na niepewność oszacowań wpływu na budżet finansowania wnioskowanej technologii w ramach importu docelowego wpływa:

- Trudność w przewidywaniu zmian w populacji docelowej związanej z potencjalnym ryzykiem wystąpienia SUDEP oraz zdiagnozowaniem nowych pacjentów;
- Ryzyko związane ze zmianą cen leków w kraju eksportera i ryzyko kursowe;
- Ze względu na brak danych dotyczących wielkości opakowań niemożliwe było oszacowanie marży detalicznej i kosztu rocznego brutto z uwzględnieniem marż.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne (NICE 2012, ANN 2004) odnoszące się do stosowania felbamatu:

- National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE), 2012 - Zgodnie z wytycznymi NICE felbamat został zaliczony do innych leków przeciwpadaczkowych, które mogą być brane pod uwagę w opiece zdrowotnej na 3 stopniu referencyjnym w leczeniu zespołu Lennoxa-Gastauta, kiedy leczenie wszystkimi innymi wymienionymi w zaleceniach lekami przeciwpadaczkowymi okazało się nieskuteczne i nie tolerowane;
- American Academy of Neurology (AAN), 2004 - W raporcie Amerykańskiej Akademii Neurologii z 2004 znalazło się odniesienie do wcześniejszych wytycznych z 1999 roku, w których felbamat zalecono dla opornych na leczenie napadów częściowych u pacjentów powyżej 18 roku życia i pacjentów powyżej 4 roku życia z zespołem Lennoxa-Gastauta, nie odpowiadających na inne leczenie. Felbamat wiąże się z znaczącym ryzykiem i należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka.

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

W 2013 r. PHARMAC - Nowa Zelandia, rozważał włączenie do Harmonogramu Farmaceutycznego (Pharmaceutical Schedule) felbamatu w postaci zawiesiny doustnej od 1 lipca 2013 roku, ale nie został on wówczas w nim ujęty.

Nie odnaleziono innych rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Taloxa.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 11.05.2016 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.1993.2016.AP, odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Taloxa (felbamat) tabletki a 400 mg i 600 mg oraz zawiesina doustna 0,12 g/ml we wskazaniach padaczka, padaczka lekooporna, padaczka objawowa lekooporna, zespół Westa, padaczka miokloniczna Unverrichta-Lundborga, przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod, na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2015 r. poz. 581 z późn. zm.) oraz 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. z 2015 r. poz. 345, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 96/2016 z dnia 12 września 2016 roku w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację leku Taloxa (felbamat), we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, padaczka objawowa lekooporna, zespół Westa, padaczka miokloniczna Unverrichta-Lundborga.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 96/2016 z dnia 12 września 2016 roku w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację leku Taloxa (felbamat), we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, padaczka objawowa lekooporna, zespół Westa, padaczka miokloniczna Unverrichta-Lundborga.
2. Raport nr OT.431.1.2016. Taloxa (felbamat) we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, padaczka objawowa lekooporna, zespół Westa, padaczka miokloniczna Unverrichta-Lundborga. Opracowanie na potrzeby zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego.



Rekomendacja nr 57/2016

z dnia 5 października 2016 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Taloxa (felbamat) tabletki a 400 mg i 600 mg oraz zawiesina doustna 0,12 g/ml we wskazaniach padaczka, padaczka lekooporna, padaczka objawowa lekooporna, zespół Westa, padaczka miokloniczna Unverrichta-Lundborga

Prezes Agencji rekomenduje zasadność wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Taloxa (felbamat) tabletki a 400 mg i 600 mg oraz zawiesina doustna 0,12 g/ml we wskazaniach padaczka, padaczka lekooporna, padaczka objawowa lekooporna, zespół Westa, padaczka miokloniczna Unverrichta-Lundborga, przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wnioski płynące z analizy klinicznej oraz ponoszone do tej pory koszty na refundację produktu leczniczego Taloxa uznaje za zasadne wydawanie zgody na finansowanie wnioskowanej technologii medycznej ze środków publicznych w określonych wnioskem wskazaniach.

Dostępne dowody naukowe sugerują skuteczność stosowania felbamaty względem placebo, jednak brak jest wyników istotnych statystycznie. Również wyniki włączonych badań jednoramiennych wskazują możliwe korzyści ze stosowania preparatu Taloxa wśród grupy pacjentów z zespołem Lennox-Gastaut i napadami różnych typów w wywiadzie (m.in. w zakresie redukcji częstości napadów padaczkowych ogółem, zmniejszenia liczby napadów atonicznych i toniczno-klonicznych o około 40%).

Należy przy tym mieć na uwadze, że liczba dostępnych dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii jest ograniczona. Nie odnaleziono badań odnoszących się do stosowania preparatu Taloxa u pacjentów z zespołem Westa, ani padaczką Unverrichta-Lundborga, zatem utrudnione jest wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa w tych populacjach.

Analiza bezpieczeństwa stosowania felbamaty przeprowadzona na podstawie dostępnych publikacji nie wskazała na występowanie najcięższych działań niepożądanych wymienianych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.



Należy mieć na uwadze, że felbamat należy stosować jedynie po dokładnym rozważeniu bilansu korzyści do ryzyka związanego z chorobami krwi, zwłaszcza anemią aplastyczną, oraz ciężką toksycznością wątroby. Potencjalne ryzyko wynikające z zastosowania felbamatu musi być ważone zagrożeniami wynikającymi z braku alternatywnego leczenia.

Wyniki oceny wpływu na budżet płatnika publicznego wskazują na względnie stałą liczbę pacjentów otrzymujących zgodę na refundację preparatu Taloxa. Jednocześnie należy wskazać, że koszty ponoszone na refundację wnioskowanej technologii wahały się od ok. 39 tys. PLN w roku 2012 do ok. 63 tys. PLN w roku 2015.

Istotne jest zatem uwzględnienie niepewności oszacowań, na które wpływać może zarówno rzeczywista liczba pacjentów, jak również zmienność ceny produktu leczniczego oraz zmiany w kursach walut.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia (MZ) dotyczy przygotowania rekomendacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Taloxa (felbamat) tabletki a 400 mg i 600 mg oraz zawiesina doustna 0,12 g/ml we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, padaczka objawowa lekooporna, zespół Westa, padaczka miokloniczna Unverrichta-Lundborga, przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.

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, na podstawie zapotrzebowania wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta zdanej 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).

Problem zdrowotny

Padaczka to przewlekłe zaburzenie mózgowie o różnej etiologii, charakteryzujące się nawracającymi napadami wywołanymi wyładowaniem komórek nerwowych mózgu związanym z ich nadmierną czynnością elektryczną, manifestujące się różnymi klinicznymi i laboratoryjnymi objawami. Padaczkę rozpoznaje się, jeżeli potwierdzono wystąpienie ≥ 2 nieprovokowanych napadów padaczkowych w odstępie > 24 h.

Celem leczenia przeciwpadaczkowego jest wyeliminowanie napadów i umożliwienie pacjentowi prowadzenia normalnego trybu życia. Podstawą skutecznego leczenia jest ustalenie właściwego rozpoznania.

Padaczki objawowe mają znaną przyczynę. Są to najczęściej skutki różnego rodzaju przypadków losowych, urazów, a także chorób związanych ze starzeniem się.

Padaczka lekooporna definiowana¹ jest, jako niepowodzenie dwóch kolejnych właściwie dobranych i odpowiednio zastosowanych oraz tolerowanych przez pacjenta schematów leczenia przeciwpadaczkowego. Schematy terapeutyczne mogą być oparte o monoterapię lub leczenie kilkoma preparatami. Właściwie dobranie schematu leczenia w tej definicji oznacza zalecenie leku lub kombinacji leków o udowodnionej w danym typie napadów lub padaczki skuteczności. Odpowiednie

¹ Grupa Robocza Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej International League Against Epilepsy (ILAE) w ramach Commission of Therapeutic Strategies.

zastosowanie schematu leczenia jest rozumiane jako prowadzenie terapii przy odpowiednio wysokiej dawce preparatów oraz przez czas wystarczająco długi do oceny skuteczności.

Zespoły padaczkowe zazwyczaj kategoryzowane są na podstawie wieku rozpoznania: w okresie noworodkowym, dzieciństwie, dorosłości. Istnieją także zespoły nieposiadające silnego związku z wiekiem chorego, natomiast posiadające konkretne kombinacje objawów, objawy wywołane przyczynami metabolicznymi i strukturalnymi oraz objawy o nieznanym podłożu.

Zespół Westa manifestuje się charakterystycznymi symetrycznymi napadami zgięciowymi, hipsarytmią² w zapisie EEG, zaburzeniami rozwojowymi i różnego stopnia niepełnosprawnością intelektualną. Choroba ma poważny przebieg i należy do grupy padaczek lekoopornych o podłożu molekularnym. Początek choroby ma miejsce około 3.-9. miesiąca życia, kiedy są obserwowane zaburzenia czynności bioelektrycznej mózgu w badaniach EEG. Napady ujawniają się około 4. roku życia. Za przyczyny zespołu Westa uznaje się m.in. niedotlenienia wewnątrzmaciczne i okołoporodowe, infekcje wewnątrzmaciczne np. toksoplazmoza i cytomegalia, guzy i urazy czaszki u noworodka, niską masę urodzeniową u noworodków donoszonych, zaburzenia chromosomalne i genetyczne (dziedziczenie sprzężone z chromosomem X, mutacja w genie CDKL5 lub ARX), wady metabolizmu, np. leukodystrofie i fenuloketonuria, stwardnienie guzowate oraz krwiaki i wodniaki podtwardówkowe u małych dzieci. Zidentyfikowanie przyczyny zespołu Westa umożliwia dobranie właściwej metody leczenia.

Postępująca padaczka miokloniczna typu EPM1 (progressive myoclonus epilepsy type 1) (MIM 254800), inaczej postępująca padaczka miokloniczna Unverrichta-Lundborga (Unverricht Lundborg disease - ULD), mioklonia bałtycka (Baltic myoclonus) lub mioklonia śródziemnomorska (Mediterranean myoclonus), to rzadka dziedziczna choroba genetyczna (o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym), rozpoczynająca się we wczesnym dzieciństwie. Choroba jest znacznie częstsza w populacji fińskiej. Przyczyną schorzenia są mutacje w genie *CSTB* kodującym białko cystatyny B.

Do charakterystycznych objawów należą: ciężkie mioklonie, ogólne ataki toniczno-kloniczne, otępienie, zróżnicowany stopień progresji, pojawiające się w późniejszym okresie choroby (10-20 rok trwania) ataksje, dyzartia i zmiany w EEG z wyraźną fotowrażliwością. Objawy są wynikiem ubytku neuronów i glejozy mózdzku, przyśrodkowego wzgórza oraz rdzenia kręgowego. Pierwsze objawy choroby pojawiają się w wieku 6 -18 lat, zaś diagnoza następuje zwykle ok. 11 roku życia.

Ryzykiem zachorowania na padaczkę jest zespół nagłej nieoczekiwanej śmierci pacjentów z padaczką (*sudden unexpected death in epileptic patients* – SUDEP). Jest to niespodziewana, niezwiązana z urazem, śmierć osoby chorej na padaczkę, w sytuacji, gdy badanie autopsyjne nie wykazało innej patomorfologicznej lub toksykologicznej przyczyny zgonu. Zespół ten dotyczy osób młodych, zwykle w wieku pomiędzy 20. a 45. rokiem życia, z napadami padaczkowymi drgawkowymi, i charakteryzuje się skłonnością do występowania w godzinach nocnych. SUDEP jest odpowiedzialny łącznie za około 2% przyczyn zgonów pacjentów z padaczką, ale w przypadku padaczki lekoopornej ten odsetek zwiększa się do 10-17%, a nawet 20% i jest głównym powodem śmierci bezpośrednio związanej z padaczką. Występowanie zespołu określa się w różnych badaniach na 0,9-93 przypadki na 10 000 osób na rok.

Chorobowość w padaczce ogółem wynosi około 0,5-1%. W Polsce na padaczkę cierpi około 400 000 osób. W 30% przypadków pierwszy napad padaczkowy pojawia się przed 4 r. ż., w 50% - przed 11 r.ż., w 70%- przed 14 r.ż., w 15%- po 25 r.ż. i tylko w 2% padaczka rozpoczyna się po 50 r.ż. Wskaźniki umieralności u osób z padaczką są 2-4- krotnie wyższe niż w populacji ogólnej, z tego 15% jest bezpośrednio związanych z napadami padaczkowymi lub związanymi z nimi wypadkami.

Zespół Westa dotyczy częściej chłopców niż dziewczynek, a rozpowszechnienie zostało oszacowane na 1-1,6 na 100 000 żywych urodzeń. Śmiertelność z powodu zespołu wynosi około 10% chorych. W

² Hipsarytmia to nieregularny zapis wolnych fal mózgowych z wieloma „iglicami” (ostre fale).

prawie 40% przypadków wystąpienia zespołu Westa nie udaje się wskazać przyczyny. Rokowania są na ogół niepomyślne, a odmiana padaczki jest lekooporna. W 25% przypadków dochodzi do porażenia mózgowego, u większości dzieci następuje spowolnienie rozwoju psychoruchowego. W miarę upływu lat, zespół Westa przechodzi w zespół Lennoxa-Gastauta (zespół padaczkowy o ciężkim przebiegu; niejednorodna encefalopatia padaczkowa charakteryzująca się opóźnieniem rozwoju umysłowego, lekoopornymi napadami padaczkowymi i zmianami w zapisie elektroencefalograficznym), którego zapadalność szacuje się na 1: 1000 000 rocznie. U pacjentów z zespołem Westa przedwczesna śmierć występuje u 5–31%.

Padaczka miokloniczna Unverrichta-Lundborga jest najbardziej rozpowszechniona w obszarze morza bałtyckiego, szczególnie w Finlandii, gdzie częstość zachorowania wynosi 1:20 000 urodzeń, podczas gdy szacuje się, że we Francji to 1 przypadek na 500 000 urodzeń mimo, że znaczną częstość zaobserwowano w południowej Francji, również północnej Afryce oraz wschodnim regionie śródziemnomorskim.

Brak jest danych dotyczących występowania zespołu Westa i padaczki mioklonicznej Unverrichta-Lundborga w Polsce.

Alternatywna technologia medyczna

Leczenie padaczki obejmuje:

- leczenie farmakologiczne polegające na stosowaniu leków zmniejszających napięcie ośrodkowego układu nerwowego, zarówno w mono, jak i politerapii, wykazujących kilka różnych mechanizmów działania.
- Niefarmakologiczne, obejmujące przede wszystkim leczenie chirurgiczne (padaczka objawowa lekooporna o ograniczonym podłożu – guz, krwiniak) oraz postępowanie dietetyczne (np. dieta ketogenna).

Z uwagi na zapisy zlecenia, które wskazują na zastosowanie wnioskowanej technologii medycznej jako ostatniej linii leczenia przy wykorzystaniu wszystkich dostępnych metod terapeutycznych brak jest terapii alternatywnych możliwych do zastosowania.

Opis wnioskowanego świadczenia

Mechanizm działania felbamaty nie jest znany. Felbamat jest strukturalnie odmienny od dotychczas znanych karbaminianów. W badaniach *in vitro* wykazano, że felbamat ma tylko słabe działanie hamujące GABA³ i wiązania receptora benzodiazepiny. Ponadto, badania sugerują, że felbamat nie jest antagonistą NMDA⁴.

Zgodnie z informacją z niemieckiej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dla leku Taloxa, felbamat nie jest wskazany w pierwszej linii leczenia padaczki.

Lek Taloxa zalecany jest w leczeniu skojarzonym z innymi lekami przeciwpadaczkowymi (karbamazepina, fenytoina, fenobarbital i/lub kwas walproinowy, clonazepam, oxcarbazepina, vigabatryna i lamotrygina) u dorosłych i dzieci w wieku od 4 lat z zespołem Lennoxa-Gastauta, którzy nie wykazują odpowiedzi na leczenie innymi możliwymi do zastosowania lekami przeciwpadaczkowymi.

³ rodzaj receptora błonowego wiążącego kwas γ -aminomasłowy (GABA).

⁴ Receptor NMDA (receptor *N*-metylo-D-asparaginowy) – rodzaj receptora dla glutaminianu, który jest selektywnie aktywowany przez kwas *N*-metylo-D-asparaginowy (NMDA). Jest to receptor jonotropowy, który przewodzi kationy: sodu (Na⁺), potasu (K⁺) i wapnia (Ca²⁺). Do aktywacji oprócz glutaminianu wymaga przyłączenia glicyny lub seryny. Dodatkowym warunkiem aktywacji receptora NMDA jest depolaryzacja komórki, jako że przy potencjale spoczynkowym jest on blokowany przez jon magnezu (Mg²⁺).

Zgodnie ze zleceniem MZ, wnioskowane wskazania obejmują: padaczkę, padaczkę lekooporną, padaczkę objawową lekooporną, zespół Westa, padaczkę miokloniczną Unverrichta-Lundborga, co nie jest bezpośrednio zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania felbamatu (FELB) przeprowadzono na podstawie:

- 1 badania RCT Ritter 1993, (liczebność populacji wynosiła 73 pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta i napadami różnych typów w wywiadzie, zaś okres obserwacji: 70 dni (+ 28 dni skринning); badanie oceniono na 4/5 punktów w skali Jadad.
- 2 retrospektywne badania kliniczne grupami równoległymi:
 - Shah 2016 - kohorta (103 osoby, w tym 53 (51,4%) dzieci) pacjentów z epilepsją, przyjmujących felbamat od 1995 do 2015. Czas terapii - od 1 miesiąca do 20 lat (średnio 35 mies.);
 - Heyman, Levin i wsp. 2014 - 50 pacjentów (w tym 34 chłopców), w wieku od 4 miesięcy do 17 lat (u 1/3 wszystkich pacjentów zdiagnozowano zespół Lennox-Gastauta; u 1 z pacjentów zdiagnozowano zespół Westa); Średni czas obserwacji wyniósł 1,1 roku (przedział to od 2 tyg. do 4,3 roku).

Skuteczność

Badanie Ritter 1993

Wyniki badania wskazują na większą liczbę pacjentów w grupie FELB w porównaniu do PLC, u których uzyskano poprawę w zakresie następujących punktów końcowych:

- brak napadów padaczkowych ogółem:
 - prawdopodobieństwo wzrostu liczby pacjentów, u których nie wystąpią napady padaczkowe wzrosło 6-krotnie RR (ryzyko względne, ang. *relative risk*) = 5,84 (95%CI: 0,74; 46,11) (NS⁵); RD (ang. *risk difference*) = 0,13 (95%CI: 0,00; 0,26) (ocena niezależna); 6/37 pacjentów w grupie FELB vs 1/36 pacjentów w grupie PLC;
 - prawdopodobieństwo wzrostu populacji pacjentów, u których nie wystąpią napady padaczkowe w wyniku podawania FELB vs PLC wzrosło blisko czterokrotnie RR = 3,89 (95%CI: 0,46; 33,17) (NS); RD = 0,08 (95%CI: -0,03; 0,19) (ocena opiekunów); 4/37 pacjentów w grupie FELB vs 1/36 pacjentów w grupie PLC.
- całkowita reedukacja napadów w grupie FELB:
 - atonicznych:

⁵ Brak istotności statystycznej;

- prawdopodobieństwo całkowitej redukcji napadów u pacjenta wzrosło blisko 9-krotnie RR = 8,72 (95%CI: 0,51; 149,75) (NS); RD = 0,18 (95%CI: 0,02; 0,33); 5/28 pacjentów wobec 0/22 pacjentów w grupie placebo;
- toniczno-klonicznych:
 - prawdopodobieństwo całkowitej redukcji napadów u pacjenta wzrosło blisko sześciokrotnie; RR = 5,69 (95% CI: 0,51; 149,75) (NS); RD = 0,36 (95% CI: 0,08; 0,64); 7/16 pacjentów wobec 1 /3 pacjentów w grupie placebo.

Uzyskane różnice w wynikach nie były istotne statystycznie.

Badanie Shah 2016

W analizowanej grupie pacjentów 59 (57,72%) osiągnęło $\geq 50\%$ redukcje w częstości napadów, u 30 osób (29,12%) nastąpiła całkowita redukcja napadów. Średnia częstość napadów przed stosowaniem felbamatu wynosiła 35/msc, po terapii felbamatem została zredukowana do 15/msc.

Badanie Heyman, Levin i wsp. 2014

Odpowiedź na leczenie odnotowano u 29 na 50 włączonych do badania osób, w tym u 20 (40%) osiągnięto spadek częstości napadów $> 50\%$, a u 9 (18%) napady w ogóle nie występowały. U pozostałych 21 pacjentów nie odnotowano odpowiedzi na leczenie. U 7 (14%) osób częstość napadów wzrosła, natomiast u 14 (28%) pozostała bez zmian.

Bezpieczeństwo

W grupie leczonej FELB (*Ritter 1993*) częściej niż w grupie PLC występowała:

- anoreksja (49%) o 35% (IS⁶),
- wymioty (41%) o 27% (IS),
- senność (43%) o 35% (IS),
- infekcje górnych dróg oddechowych (38%) o 10% (NS).

Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 8 pacjentów w grupie FELB oraz u 3 w grupie PLC. Do częściej występujących zdarzeń niepożądanych w grupie placebo należała biegunka (22%) – różnica o 19%. Nie było konieczności dostosowywania dawek leków. W badaniu nie odnotowano zgonów.

Badanie Shah 2016

18 pacjentów (17,5%) doświadczyło zdarzeń niepożądanych, w tym bezsenności, nudności, wymiotów, spadku apetytu, spadku wagi, biegunki, dyskomfortu żołądka, problemów behawioralnych, wysokiego ciśnienia krwi, bólu głowy i podwyższonych parametrów enzymów wątrobowych. 6 (5,9%) pacjentów przerwało terapię. Nie odnotowano żadnego przypadku niewydolności wątroby oraz agranulocytozy.

Badanie Heyman, Levin i wsp. 2014

Najczęstszym zdarzeniem niepożądany był spadek apetytu (w sumie u 5 pacjentów) bezsenność oraz zmęczenie (po 3 pacjentów stosujących felbamate). U dwóch pacjentów z odpowiedzią na leczenie wystąpiła leukopenia, natomiast u dwóch pacjentów bez odpowiedzi na leczenie - drażliwość.

Dodatkowo u 1 pacjenta, który odpowiedział na leczenie, odnotowano: nieprawidłowy test czynności wątroby, wysypkę, osłabienie, nadpobudliwość, biegunkę, niestabilny chód i pogorszenie funkcji poznawczych.

Z 50 włączonych pacjentów, 20 (40%) przerwało leczenie felbamatem: 13 (65%) z powodu jego nieskuteczności, 5 (25%) z powodu zdarzeń niepożądanych i 2 (10%) z powodu nieskuteczności i zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia niepożądane były raportowane u 22 (44%) pacjentów. U żadnego

⁶ Wynik istotny statystycznie

z nich nie wystąpiła anemia aplastyczna lub niewydolność wątroby.

Zgodnie z niemiecką Charakterystyką Produktu Leczniczego, terapia felbamatem 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.

Zgodnie z zapisem w ChPL, z uwagi na powyższe, stosowanie produktu leczniczego Taloxa powinno być ograniczone do pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta opornym na leczenie innymi dostępnymi lekami. Ponadto u leczonych pacjentów konieczna jest ocena wydolności wątroby oraz morfologii krwi - co 2 miesiące badanie transaminaz i morfologii krwi z rozmazem.

Potencjalne ryzyko wynikające z zastosowania felbamatu musi być ważone zagrożeniami wynikającymi z braku alternatywnego leczenia.

Ograniczenia

Na niepewność wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania felbamatu we wnioskowanych wskazaniach ma wpływ:

- W ramach przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono dowodów naukowych dla stosowania wnioskowanej technologii medycznej. w populacjach pacjentów z zespołem Westa i chorobą Unverrichta-Lundborga, co ogranicza wnioskowanie w tych wskazaniach. Również włączone do analizy badania jednoramienne nie do końca odpowiadały wnioskowanej populacji (m.in. w badaniach wiek pacjentów do 17 r. ż., brak populacji ze wszystkimi rodzajami padaczki). Jednocześnie należy zaznaczyć, że ze względu na małą liczbę pacjentów z w/w rozpoznaniem oraz brak alternatywnego leczenia w danym wskazaniu utrudnione może być odnalezienie badań RCT wysokiej jakości, które jednoznacznie wskazywać będą na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania felbamatu we wszystkich wnioskowanych wskazaniach.
- Jedyne włączone do przeglądu badanie RCT pochodzi lat 90-tych. Należy mieć na uwadze, że metodologia prowadzenia badań w tym okresie mogła być odmienna niż obecnie, w związku z tym wyniki przedstawionych badań należy traktować z ostrożnością.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 125 955 zł (3 x 41 985 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ze względu na ograniczone dane dotyczące skuteczności klinicznej i kosztów leczenia nie było możliwe wykonanie wiarygodnej analizy opłacalności kosztowej, w związku z czym odstąpiono od jej przeprowadzenia.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015 poz. 345)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Dane Ministerstwa Zdrowia dotyczące liczby wydanych zgód na refundację produktu leczniczego wskazują na względnie stały poziom pacjentów wymagających takiego leczenia (w latach 2012-2015: 8-9 pacjentów rocznie). Natomiast koszty ponoszone na refundację produktu Taloxa wynosiły od 39 005 PLN w roku 2012 do 63 916 PLN w roku 2015.

Na podstawie w/w danych przyjęto założenie, że populację docelową, u której możliwe będzie zastosowanie wnioskowanej technologii medycznej stanowić będzie 9 pacjentów (1 pacjent z chorobą Unverrichta-Lundborga, 4 pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta oraz 4 pacjentów z padaczką lekooporną). Jednocześnie koszty związane z refundacją ustalono na takim samym poziomie, jak w roku 2015r.

Koszt roczny netto terapii felbamatem wskazanej populacji wynosić będzie 63 916 PLN. Koszty przypadające na pacjentów według wskazań wynosić będą odpowiednio:

- padaczka lekooporna - 25 744 PLN
- zespół Lennox-Gastauta - 30 360 PLN,
- choroba Unverrichta-Lundborga 7 812 PLN

Ograniczenia analizy

Na niepewność oszacowań wpływu na budżet finansowania wnioskowanej technologii w ramach importu docelowego wpływa:

- Trudność w przewidywaniu zmian w populacji docelowej związanej z potencjalnym ryzykiem wystąpienia SUDEP oraz zdiagnozowaniem nowych pacjentów;
- Ryzyko związane ze zmianą cen leków w kraju eksportera i ryzyko kursowe;
- Ze względu na brak danych dotyczących wielkości opakowań niemożliwe było oszacowanie marży detalicznej i kosztu rocznego brutto z uwzględnieniem marż.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne (NICE 2012, ANN 2004) odnoszące się do stosowania felbamatu:

- National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE), 2012 - Zgodnie z wytycznymi NICE felbamat został zaliczony do innych leków przeciwpadaczkowych, które mogą być brane pod uwagę w opiece zdrowotnej na 3 stopniu referencyjnym w leczeniu zespołu Lennoxa-Gastauta, kiedy leczenie wszystkimi innymi wymienionymi w zaleceniach lekami przeciwpadaczkowymi okazało się nieskuteczne i nie tolerowane;
- American Academy of Neurology (AAN), 2004 - W raporcie Amerykańskiej Akademii Neurologii z 2004 znalazło się odniesienie do wcześniejszych wytycznych z 1999 roku, w których felbamat zalecono dla opornych na leczenie napadów częściowych u pacjentów powyżej 18 roku życia i pacjentów powyżej 4 roku życia z zespołem Lennoxa-Gastauta, nie odpowiadających na inne leczenie. Felbamat wiąże się z znaczącym ryzykiem i należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka.

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

W 2013 r. PHARMAC - Nowa Zelandia, rozważył włączenie do Harmonogramu Farmaceutycznego (Pharmaceutical Schedule) felbamatu w postaci zawiesiny doustnej od 1 lipca 2013 roku, ale nie został on wówczas w nim ujęty.

Nie odnaleziono innych rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Taloxa.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 11.05.2016 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.1993.2016.AP, odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Taloxa (felbamat) tabletki a 400 mg i 600 mg oraz zawiesina doustna 0,12 g/ml we wskazaniach padaczka, padaczka lekooporna, padaczka objawowa lekooporna, zespół Westa, padaczka miokloniczna Unverrichta-Lundborga, przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod, na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2015 r. poz. 581 z późn. zm.) oraz 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. z 2015 r. poz. 345, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 96/2016 z dnia 12 września 2016 roku w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację leku Taloxa (felbamat), we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, padaczka objawowa lekooporna, zespół Westa, padaczka miokloniczna Unverrichta-Lundborga.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 96/2016 z dnia 12 września 2016 roku w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację leku Taloxa (felbamat), we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, padaczka objawowa lekooporna, zespół Westa, padaczka miokloniczna Unverrichta-Lundborga.
2. Raport nr OT.431.1.2016. Taloxa (felbamat) we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, padaczka objawowa lekooporna, zespół Westa, padaczka miokloniczna Unverrichta-Lundborga. Opracowanie na potrzeby zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego.



Rekomendacja nr 57/2016

z dnia 5 października 2016 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Taloxa (felbamat) tabletki a 400 mg i 600 mg oraz zawiesina doustna 0,12 g/ml we wskazaniach padaczka, padaczka lekooporna, padaczka objawowa lekooporna, zespół Westa, padaczka miokloniczna Unverrichta-Lundborga

Prezes Agencji rekomenduje zasadność wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Taloxa (felbamat) tabletki a 400 mg i 600 mg oraz zawiesina doustna 0,12 g/ml we wskazaniach padaczka, padaczka lekooporna, padaczka objawowa lekooporna, zespół Westa, padaczka miokloniczna Unverrichta-Lundborga, przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wnioski płynące z analizy klinicznej oraz ponoszone do tej pory koszty na refundację produktu leczniczego Taloxa uznaje za zasadne wydawanie zgody na finansowanie wnioskowanej technologii medycznej ze środków publicznych w określonych wnioskem wskazaniach.

Dostępne dowody naukowe sugerują skuteczność stosowania felbamaty względem placebo, jednak brak jest wyników istotnych statystycznie. Również wyniki włączonych badań jednoramiennych wskazują możliwe korzyści ze stosowania preparatu Taloxa wśród grupy pacjentów z zespołem Lennox-Gastaut i napadami różnych typów w wywiadzie (m.in. w zakresie redukcji częstości napadów padaczkowych ogółem, zmniejszenia liczby napadów atonicznych i toniczno-klonicznych o około 40%).

Należy przy tym mieć na uwadze, że liczba dostępnych dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii jest ograniczona. Nie odnaleziono badań odnoszących się do stosowania preparatu Taloxa u pacjentów z zespołem Westa, ani padaczką Unverrichta-Lundborga, zatem utrudnione jest wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa w tych populacjach.

Analiza bezpieczeństwa stosowania felbamaty przeprowadzona na podstawie dostępnych publikacji nie wskazała na występowanie najcięższych działań niepożądanych wymienianych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.



Należy mieć na uwadze, że felbamat należy stosować jedynie po dokładnym rozważeniu bilansu korzyści do ryzyka związanego z chorobami krwi, zwłaszcza anemią aplastyczną, oraz ciężką toksycznością wątroby. Potencjalne ryzyko wynikające z zastosowania felbamatu musi być wazone zagrożeniami wynikającymi z braku alternatywnego leczenia.

Wyniki oceny wpływu na budżet płatnika publicznego wskazują na względnie stałą liczbę pacjentów otrzymujących zgodę na refundację preparatu Taloxa. Jednocześnie należy wskazać, że koszty ponoszone na refundację wnioskowanej technologii wahały się od ok. 39 tys. PLN w roku 2012 do ok. 63 tys. PLN w roku 2015.

Istotne jest zatem uwzględnienie niepewności oszacowań, na które wpływać może zarówno rzeczywista liczba pacjentów, jak również zmienność ceny produktu leczniczego oraz zmiany w kursach walut.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia (MZ) dotyczy przygotowania rekomendacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Taloxa (felbamat) tabletki a 400 mg i 600 mg oraz zawiesina doustna 0,12 g/ml we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, padaczka objawowa lekooporna, zespół Westa, padaczka miokloniczna Unverrichta-Lundborga, przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.

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, na podstawie zapotrzebowania wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta zdanej 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).

Problem zdrowotny

Padaczka to przewlekłe zaburzenie mózgowie o różnej etiologii, charakteryzujące się nawracającymi napadami wywołanymi wyładowaniem komórek nerwowych mózgu związanym z ich nadmierną czynnością elektryczną, manifestujące się różnymi klinicznymi i laboratoryjnymi objawami. Padaczkę rozpoznaje się, jeżeli potwierdzono wystąpienie ≥ 2 nieprovokowanych napadów padaczkowych w odstępie > 24 h.

Celem leczenia przeciwpadaczkowego jest wyeliminowanie napadów i umożliwienie pacjentowi prowadzenia normalnego trybu życia. Podstawą skutecznego leczenia jest ustalenie właściwego rozpoznania.

Padaczki objawowe mają znaną przyczynę. Są to najczęściej skutki różnego rodzaju przypadków losowych, urazów, a także chorób związanych ze starzeniem się.

Padaczka lekooporna definiowana¹ jest, jako niepowodzenie dwóch kolejnych właściwie dobranych i odpowiednio zastosowanych oraz tolerowanych przez pacjenta schematów leczenia przeciwpadaczkowego. Schematy terapeutyczne mogą być oparte o monoterapię lub leczenie kilkoma preparatami. Właściwie dobranie schematu leczenia w tej definicji oznacza zalecenie leku lub kombinacji leków o udowodnionej w danym typie napadów lub padaczki skuteczności. Odpowiednie

¹ Grupa Robocza Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej International League Against Epilepsy (ILAE) w ramach Commission of Therapeutic Strategies.

zastosowanie schematu leczenia jest rozumiane jako prowadzenie terapii przy odpowiednio wysokiej dawce preparatów oraz przez czas wystarczająco długi do oceny skuteczności.

Zespoły padaczkowe zazwyczaj kategoryzowane są na podstawie wieku rozpoznania: w okresie noworodkowym, dzieciństwie, dorosłości. Istnieją także zespoły nieposiadające silnego związku z wiekiem chorego, natomiast posiadające konkretne kombinacje objawów, objawy wywołane przyczynami metabolicznymi i strukturalnymi oraz objawy o nieznanym podłożu.

Zespół Westa manifestuje się charakterystycznymi symetrycznymi napadami zgięciowymi, hipsarytmią² w zapisie EEG, zaburzeniami rozwojowymi i różnego stopnia niepełnosprawnością intelektualną. Choroba ma poważny przebieg i należy do grupy padaczek lekoopornych o podłożu molekularnym. Początek choroby ma miejsce około 3.-9. miesiąca życia, kiedy są obserwowane zaburzenia czynności bioelektrycznej mózgu w badaniach EEG. Napady ujawniają się około 4. roku życia. Za przyczyny zespołu Westa uznaje się m.in. niedotlenienia wewnątrzmaciczne i okołoporodowe, infekcje wewnątrzmaciczne np. toksoplazmoza i cytomegalia, guzy i urazy czaszki u noworodka, niską masę urodzeniową u noworodków donoszonych, zaburzenia chromosomalne i genetyczne (dziedziczenie sprzężone z chromosomem X, mutacja w genie CDKL5 lub ARX), wady metabolizmu, np. leukodystrofie i fenuloketonuria, stwardnienie guzowate oraz krwiaki i wodniaki podtwardówkowe u małych dzieci. Zidentyfikowanie przyczyny zespołu Westa umożliwia dobranie właściwej metody leczenia.

Postępująca padaczka miokloniczna typu EPM1 (progressive myoclonus epilepsy type 1) (MIM 254800), inaczej postępująca padaczka miokloniczna Unverrichta-Lundborga (Unverricht Lundborg disease - ULD), mioklonia bałtycka (Baltic myoclonus) lub mioklonia śródziemnomorska (Mediterranean myoclonus), to rzadka dziedziczna choroba genetyczna (o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym), rozpoczynająca się we wczesnym dzieciństwie. Choroba jest znacznie częstsza w populacji fińskiej. Przyczyną schorzenia są mutacje w genie *CSTB* kodującym białko cystatyny B.

Do charakterystycznych objawów należą: ciężkie mioklonie, ogólne ataki toniczno-kloniczne, otępienie, zróżnicowany stopień progresji, pojawiające się w późniejszym okresie choroby (10-20 rok trwania) ataksje, dyzartia i zmiany w EEG z wyraźną fotowrażliwością. Objawy są wynikiem ubytku neuronów i glejozy mózdzku, przyśrodkowego wzgórza oraz rdzenia kręgowego. Pierwsze objawy choroby pojawiają się w wieku 6 -18 lat, zaś diagnoza następuje zwykle ok. 11 roku życia.

Ryzykiem zachorowania na padaczkę jest zespół nagłej nieoczekiwanej śmierci pacjentów z padaczką (*sudden unexpected death in epileptic patients* – SUDEP). Jest to niespodziewana, niezwiązana z urazem, śmierć osoby chorej na padaczkę, w sytuacji, gdy badanie autopsyjne nie wykazało innej patomorfologicznej lub toksykologicznej przyczyny zgonu. Zespół ten dotyczy osób młodych, zwykle w wieku pomiędzy 20. a 45. rokiem życia, z napadami padaczkowymi drgawkowymi, i charakteryzuje się skłonnością do występowania w godzinach nocnych. SUDEP jest odpowiedzialny łącznie za około 2% przyczyn zgonów pacjentów z padaczką, ale w przypadku padaczki lekoopornej ten odsetek zwiększa się do 10-17%, a nawet 20% i jest głównym powodem śmierci bezpośrednio związanej z padaczką. Występowanie zespołu określa się w różnych badaniach na 0,9-93 przypadki na 10 000 osób na rok.

Chorobowość w padaczce ogółem wynosi około 0,5-1%. W Polsce na padaczkę cierpi około 400 000 osób. W 30% przypadków pierwszy napad padaczkowy pojawia się przed 4 r. ż., w 50% - przed 11 r.ż., w 70%- przed 14 r.ż., w 15%- po 25 r.ż. i tylko w 2% padaczka rozpoczyna się po 50 r.ż. Wskaźniki umieralności u osób z padaczką są 2-4- krotnie wyższe niż w populacji ogólnej, z tego 15% jest bezpośrednio związanych z napadami padaczkowymi lub związanymi z nimi wypadkami.

Zespół Westa dotyczy częściej chłopców niż dziewczynek, a rozpowszechnienie zostało oszacowane na 1-1,6 na 100 000 żywych urodzeń. Śmiertelność z powodu zespołu wynosi około 10% chorych. W

² Hipsarytmia to nieregularny zapis wolnych fal mózgowych z wieloma „iglicami” (ostre fale).

prawie 40% przypadków wystąpienia zespołu Westa nie udaje się wskazać przyczyny. Rokowania są na ogół niepomyślne, a odmiana padaczki jest lekooporna. W 25% przypadków dochodzi do porażenia mózgowego, u większości dzieci następuje spowolnienie rozwoju psychoruchowego. W miarę upływu lat, zespół Westa przechodzi w zespół Lennoxa-Gastauta (zespół padaczkowy o ciężkim przebiegu; niejednorodna encefalopatia padaczkowa charakteryzująca się opóźnieniem rozwoju umysłowego, lekoopornymi napadami padaczkowymi i zmianami w zapisie elektroencefalograficznym), którego zapadalność szacuje się na 1: 1000 000 rocznie. U pacjentów z zespołem Westa przedwczesna śmierć występuje u 5–31%.

Padaczka miokloniczna Unverrichta-Lundborga jest najbardziej rozpowszechniona w obszarze morza bałtyckiego, szczególnie w Finlandii, gdzie częstość zachorowania wynosi 1:20 000 urodzeń, podczas gdy szacuje się, że we Francji to 1 przypadek na 500 000 urodzeń mimo, że znaczną częstość zaobserwowano w południowej Francji, również północnej Afryce oraz wschodnim regionie śródziemnomorskim.

Brak jest danych dotyczących występowania zespołu Westa i padaczki mioklonicznej Unverrichta-Lundborga w Polsce.

Alternatywna technologia medyczna

Leczenie padaczki obejmuje:

- leczenie farmakologiczne polegające na stosowaniu leków zmniejszających napięcie ośrodkowego układu nerwowego, zarówno w mono, jak i politerapii, wykazujących kilka różnych mechanizmów działania.
- Niefarmakologiczne, obejmujące przede wszystkim leczenie chirurgiczne (padaczka objawowa lekooporna o ograniczonym podłożu – guz, krwaki) oraz postępowanie dietetyczne (np. dieta ketogenna).

Z uwagi na zapisy zlecenia, które wskazują na zastosowanie wnioskowanej technologii medycznej jako ostatniej linii leczenia przy wykorzystaniu wszystkich dostępnych metod terapeutycznych brak jest terapii alternatywnych możliwych do zastosowania.

Opis wnioskowanego świadczenia

Mechanizm działania felbamaty nie jest znany. Felbamat jest strukturalnie odmienny od dotychczas znanych karbaminianów. W badaniach *in vitro* wykazano, że felbamat ma tylko słabe działanie hamujące GABA³ i wiązania receptora benzodiazepiny. Ponadto, badania sugerują, że felbamat nie jest antagonistą NMDA⁴.

Zgodnie z informacją z niemieckiej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dla leku Taloxa, felbamat nie jest wskazany w pierwszej linii leczenia padaczki.

Lek Taloxa zalecany jest w leczeniu skojarzonym z innymi lekami przeciwpadaczkowymi (karbamazepina, fenytoina, fenobarbital i/lub kwas walproinowy, clonazepam, oxcarbazepina, vigabatryna i lamotrygina) u dorosłych i dzieci w wieku od 4 lat z zespołem Lennoxa-Gastauta, którzy nie wykazują odpowiedzi na leczenie innymi możliwymi do zastosowania lekami przeciwpadaczkowymi.

³ rodzaj receptora błonowego wiążącego kwas γ -aminomasłowy (GABA).

⁴ Receptor NMDA (receptor *N*-metylo-D-asparaginowy) – rodzaj receptora dla glutaminianu, który jest selektywnie aktywowany przez kwas *N*-metylo-D-asparaginowy (NMDA). Jest to receptor jonotropowy, który przewodzi kationy: sodu (Na⁺), potasu (K⁺) i wapnia (Ca²⁺). Do aktywacji oprócz glutaminianu wymaga przyłączenia glicyny lub seryny. Dodatkowym warunkiem aktywacji receptora NMDA jest depolaryzacja komórki, jako że przy potencjale spoczynkowym jest on blokowany przez jon magnezu (Mg²⁺).

Zgodnie ze zleceniem MZ, wnioskowane wskazania obejmują: padaczkę, padaczkę lekooporną, padaczkę objawową lekooporną, zespół Westa, padaczkę miokloniczną Unverrichta-Lundborga, co nie jest bezpośrednio zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania felbamatu (FELB) przeprowadzono na podstawie:

- 1 badania RCT Ritter 1993, (liczebność populacji wynosiła 73 pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta i napadami różnych typów w wywiadzie, zaś okres obserwacji: 70 dni (+ 28 dni skринning); badanie oceniono na 4/5 punktów w skali Jadad.
- 2 retrospektywne badania kliniczne grupami równoległymi:
 - Shah 2016 - kohorta (103 osoby, w tym 53 (51,4%) dzieci) pacjentów z epilepsją, przyjmujących felbamat od 1995 do 2015. Czas terapii - od 1 miesiąca do 20 lat (średnio 35 mies.);
 - Heyman, Levin i wsp. 2014 - 50 pacjentów (w tym 34 chłopców), w wieku od 4 miesięcy do 17 lat (u 1/3 wszystkich pacjentów zdiagnozowano zespół Lennox-Gastauta; u 1 z pacjentów zdiagnozowano zespół Westa); Średni czas obserwacji wyniósł 1,1 roku (przedział to od 2 tyg. do 4,3 roku).

Skuteczność

Badanie Ritter 1993

Wyniki badania wskazują na większą liczbę pacjentów w grupie FELB w porównaniu do PLC, u których uzyskano poprawę w zakresie następujących punktów końcowych:

- brak napadów padaczkowych ogółem:
 - prawdopodobieństwo wzrostu liczby pacjentów, u których nie wystąpią napady padaczkowe wzrosło 6-krotnie RR (ryzyko względne, ang. *relative risk*) = 5,84 (95%CI: 0,74; 46,11) (NS⁵); RD (ang. *risk difference*) = 0,13 (95%CI: 0,00; 0,26) (ocena niezależna); 6/37 pacjentów w grupie FELB vs 1/36 pacjentów w grupie PLC;
 - prawdopodobieństwo wzrostu populacji pacjentów, u których nie wystąpią napady padaczkowe w wyniku podawania FELB vs PLC wzrosło blisko czterokrotnie RR = 3,89 (95%CI: 0,46; 33,17) (NS); RD = 0,08 (95%CI: -0,03; 0,19) (ocena opiekunów); 4/37 pacjentów w grupie FELB vs 1/36 pacjentów w grupie PLC.
- całkowita reedukacja napadów w grupie FELB:
 - atonicznych:

⁵ Brak istotności statystycznej;

- prawdopodobieństwo całkowitej redukcji napadów u pacjenta wzrosło blisko 9-krotnie RR = 8,72 (95%CI: 0,51; 149,75) (NS); RD = 0,18 (95%CI: 0,02; 0,33); 5/28 pacjentów wobec 0/22 pacjentów w grupie placebo;
- toniczno-klonicznych:
 - prawdopodobieństwo całkowitej redukcji napadów u pacjenta wzrosło blisko sześciokrotnie; RR = 5,69 (95% CI: 0,51; 149,75) (NS); RD = 0,36 (95% CI: 0,08; 0,64); 7/16 pacjentów wobec 1 /3 pacjentów w grupie placebo.

Uzyskane różnice w wynikach nie były istotne statystycznie.

Badanie Shah 2016

W analizowanej grupie pacjentów 59 (57,72%) osiągnęło $\geq 50\%$ redukcje w częstości napadów, u 30 osób (29,12%) nastąpiła całkowita redukcja napadów. Średnia częstość napadów przed stosowaniem felbamatu wynosiła 35/msc, po terapii felbamatem została zredukowana do 15/msc.

Badanie Heyman, Levin i wsp. 2014

Odpowiedź na leczenie odnotowano u 29 na 50 włączonych do badania osób, w tym u 20 (40%) osiągnięto spadek częstości napadów $> 50\%$, a u 9 (18%) napady w ogóle nie występowały. U pozostałych 21 pacjentów nie odnotowano odpowiedzi na leczenie. U 7 (14%) osób częstość napadów wzrosła, natomiast u 14 (28%) pozostała bez zmian.

Bezpieczeństwo

W grupie leczonej FELB (*Ritter 1993*) częściej niż w grupie PLC występowała:

- anoreksja (49%) o 35% (IS⁶),
- wymioty (41%) o 27% (IS),
- senność (43%) o 35% (IS),
- infekcje górnych dróg oddechowych (38%) o 10% (NS).

Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 8 pacjentów w grupie FELB oraz u 3 w grupie PLC. Do częściej występujących zdarzeń niepożądanych w grupie placebo należała biegunka (22%) – różnica o 19%. Nie było konieczności dostosowywania dawek leków. W badaniu nie odnotowano zgonów.

Badanie Shah 2016

18 pacjentów (17,5%) doświadczyło zdarzeń niepożądanych, w tym bezsenności, nudności, wymiotów, spadku apetytu, spadku wagi, biegunki, dyskomfortu żołądka, problemów behawioralnych, wysokiego ciśnienia krwi, bólu głowy i podwyższonych parametrów enzymów wątrobowych. 6 (5,9%) pacjentów przerwało terapię. Nie odnotowano żadnego przypadku niewydolności wątroby oraz agranulocytozy.

Badanie Heyman, Levin i wsp. 2014

Najczęstszym zdarzeniem niepożądany był spadek apetytu (w sumie u 5 pacjentów) bezsenność oraz zmęczenie (po 3 pacjentów stosujących felbamate). U dwóch pacjentów z odpowiedzią na leczenie wystąpiła leukopenia, natomiast u dwóch pacjentów bez odpowiedzi na leczenie - drażliwość.

Dodatkowo u 1 pacjenta, który odpowiedział na leczenie, odnotowano: nieprawidłowy test czynności wątroby, wysypkę, osłabienie, nadpobudliwość, biegunkę, niestabilny chód i pogorszenie funkcji poznawczych.

Z 50 włączonych pacjentów, 20 (40%) przerwało leczenie felbamatem: 13 (65%) z powodu jego nieskuteczności, 5 (25%) z powodu zdarzeń niepożądanych i 2 (10%) z powodu nieskuteczności i zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia niepożądane były raportowane u 22 (44%) pacjentów. U żadnego

⁶ Wynik istotny statystycznie

z nich nie wystąpiła anemia aplastyczna lub niewydolność wątroby.

Zgodnie z niemiecką Charakterystyką Produktu Leczniczego, terapia felbamatem 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.

Zgodnie z zapisem w ChPL, z uwagi na powyższe, stosowanie produktu leczniczego Taloxa powinno być ograniczone do pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta opornym na leczenie innymi dostępnymi lekami. Ponadto u leczonych pacjentów konieczna jest ocena wydolności wątroby oraz morfologii krwi - co 2 miesiące badanie transaminaz i morfologii krwi z rozmazem.

Potencjalne ryzyko wynikające z zastosowania felbamatu musi być ważone zagrożeniami wynikającymi z braku alternatywnego leczenia.

Ograniczenia

Na niepewność wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania felbamatu we wnioskowanych wskazaniach ma wpływ:

- W ramach przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono dowodów naukowych dla stosowania wnioskowanej technologii medycznej. w populacjach pacjentów z zespołem Westa i chorobą Unverrichta-Lundborga, co ogranicza wnioskowanie w tych wskazaniach. Również włączone do analizy badania jednoramienne nie do końca odpowiadały wnioskowanej populacji (m.in. w badaniach wiek pacjentów do 17 r. ż., brak populacji ze wszystkimi rodzajami padaczki). Jednocześnie należy zaznaczyć, że ze względu na małą liczbę pacjentów z w/w rozpoznaniem oraz brak alternatywnego leczenia w danym wskazaniu utrudnione może być odnalezienie badań RCT wysokiej jakości, które jednoznacznie wskazywać będą na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania felbamatu we wszystkich wnioskowanych wskazaniach.
- Jedyne włączone do przeglądu badanie RCT pochodzi lat 90-tych. Należy mieć na uwadze, że metodologia prowadzenia badań w tym okresie mogła być odmienna niż obecnie, w związku z tym wyniki przedstawionych badań należy traktować z ostrożnością.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 125 955 zł (3 x 41 985 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ze względu na ograniczone dane dotyczące skuteczności klinicznej i kosztów leczenia nie było możliwe wykonanie wiarygodnej analizy opłacalności kosztowej, w związku z czym odstąpiono od jej przeprowadzenia.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015 poz. 345)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Dane Ministerstwa Zdrowia dotyczące liczby wydanych zgód na refundację produktu leczniczego wskazują na względnie stały poziom pacjentów wymagających takiego leczenia (w latach 2012-2015: 8-9 pacjentów rocznie). Natomiast koszty ponoszone na refundację produktu Taloxa wynosiły od 39 005 PLN w roku 2012 do 63 916 PLN w roku 2015.

Na podstawie w/w danych przyjęto założenie, że populację docelową, u której możliwe będzie zastosowanie wnioskowanej technologii medycznej stanowić będzie 9 pacjentów (1 pacjent z chorobą Unverrichta-Lundborga, 4 pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta oraz 4 pacjentów z padaczką lekooporną). Jednocześnie koszty związane z refundacją ustalono na takim samym poziomie, jak w roku 2015r.

Koszt roczny netto terapii felbamatem wskazanej populacji wynosić będzie 63 916 PLN. Koszty przypadające na pacjentów według wskazań wynosić będą odpowiednio:

- padaczka lekooporna - 25 744 PLN
- zespół Lennox-Gastauta - 30 360 PLN,
- choroba Unverrichta-Lundborga 7 812 PLN

Ograniczenia analizy

Na niepewność oszacowań wpływu na budżet finansowania wnioskowanej technologii w ramach importu docelowego wpływa:

- Trudność w przewidywaniu zmian w populacji docelowej związanej z potencjalnym ryzykiem wystąpienia SUDEP oraz zdiagnozowaniem nowych pacjentów;
- Ryzyko związane ze zmianą cen leków w kraju eksportera i ryzyko kursowe;
- Ze względu na brak danych dotyczących wielkości opakowań niemożliwe było oszacowanie marży detalicznej i kosztu rocznego brutto z uwzględnieniem marż.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne (NICE 2012, ANN 2004) odnoszące się do stosowania felbamatu:

- National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE), 2012 - Zgodnie z wytycznymi NICE felbamat został zaliczony do innych leków przeciwpadaczkowych, które mogą być brane pod uwagę w opiece zdrowotnej na 3 stopniu referencyjnym w leczeniu zespołu Lennoxa-Gastauta, kiedy leczenie wszystkimi innymi wymienionymi w zaleceniach lekami przeciwpadaczkowymi okazało się nieskuteczne i nie tolerowane;
- American Academy of Neurology (AAN), 2004 - W raporcie Amerykańskiej Akademii Neurologii z 2004 znalazło się odniesienie do wcześniejszych wytycznych z 1999 roku, w których felbamat zalecono dla opornych na leczenie napadów częściowych u pacjentów powyżej 18 roku życia i pacjentów powyżej 4 roku życia z zespołem Lennoxa-Gastauta, nie odpowiadających na inne leczenie. Felbamat wiąże się z znaczącym ryzykiem i należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka.

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

W 2013 r. PHARMAC - Nowa Zelandia, rozważał włączenie do Harmonogramu Farmaceutycznego (Pharmaceutical Schedule) felbamatu w postaci zawiesiny doustnej od 1 lipca 2013 roku, ale nie został on wówczas w nim ujęty.

Nie odnaleziono innych rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Taloxa.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 11.05.2016 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.1993.2016.AP, odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Taloxa (felbamat) tabletki a 400 mg i 600 mg oraz zawiesina doustna 0,12 g/ml we wskazaniach padaczka, padaczka lekooporna, padaczka objawowa lekooporna, zespół Westa, padaczka miokloniczna Unverrichta-Lundborga, przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod, na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2015 r. poz. 581 z późn. zm.) oraz 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. z 2015 r. poz. 345, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 96/2016 z dnia 12 września 2016 roku w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację leku Taloxa (felbamat), we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, padaczka objawowa lekooporna, zespół Westa, padaczka miokloniczna Unverrichta-Lundborga.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 96/2016 z dnia 12 września 2016 roku w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację leku Taloxa (felbamat), we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, padaczka objawowa lekooporna, zespół Westa, padaczka miokloniczna Unverrichta-Lundborga.
2. Raport nr OT.431.1.2016. Taloxa (felbamat) we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, padaczka objawowa lekooporna, zespół Westa, padaczka miokloniczna Unverrichta-Lundborga. Opracowanie na potrzeby zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego.