



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Diacomit (styrypentol) we wskazaniu: „złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt”

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: OT.434.10.2017

Data ukończenia: 24 marca 2017 r.

Wykaz skrótów

AHRQ	Agency for Health Research and Quality
AOTMiT, Agencja	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CBD	kanabidiol
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CLB	klobazam
Cmax	stężenie maksymalne
CZN	cena zbytu netto
DDD	definiowana dawka dobową (ang. defined daily dose)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EAN	Europejski Kod Towarowy (European Article Number)
ECRI	Emergency Care Research Institute
EEG	elektroencefalografia
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
EUCERD	The European Union Committee of Experts on Rare Diseases
FCB	French Community of Belgium
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GABA	kwas gamma-aminomasłowy
GBA	Gemeinsamer Bundesausschusses
GEFS+	zespół uogólnionej padaczki z drgawkami gorączkowymi plus (ang. generalized epilepsy with febrile seizures plus)
GKS	glikokortykosteroidy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
IAP	Indian Academy of Pediatrics Expert Committee on Pediatric Epilepsy
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ILAE	International League Against Epilepsy
IQWIG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IS	istotny statystycznie
kaps.	kapsułka
KCE	Belgian Health Care Knowledge Centre
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LEV	lewetyracetam

m.c.	masa ciała
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MMPEI	Złośliwa migrująca padaczka częściowa niemowląt (ang. malignant migrating partial epilepsy of infancy)
MMPSI	Złośliwa migrująca padaczka częściowa niemowląt (ang. malignant migrating partial seizures of infancy)
MPEI	Migrująca padaczka częściowa niemowląt (ang. migrating partial epilepsy of infancy)
MPSI	Migrujące napady częściowe niemowląt (ang. migrating partial seizures of infancy)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHMRC	National Health and Medical Research Council
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
Prawo farmaceutyczne	Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne. (Dz.U. 2016 poz. 2142 z późn. zm.)
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
r. ż.	rok życia
RB	korzyść względna (ang. relative benefit)
RCT	badanie kontrolne z randomizacją (ang. randomized controlled trial)
RD	różnica ryzyk (ang. risk difference)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RR	ryzyko względne (relative risk)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
sasz.	saszetka
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Scottish Medicines Consortium
STP	styrypentol
SUDEP	zespół nagłej nieoczekiwanej śmierci pacjentów z padaczką (ang. sudden unexpected death in epileptic patients)
tabl.	tabletki

Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TPM	topiramát
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
VNS	stymulator nerwu błędnego (ang. vagus nerve stimulator)
VPA	walproinian
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej
ZiN	Zorginstituut Nederland

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Problem decyzyjny	7
3. Problem zdrowotny	7
3.1. Problem Zdrowotny	8
3.2. Liczebność populacji	9
4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne	10
4.1. Informacje podstawowe o ocenianej interwencji	10
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	11
4.3. Alternatywne technologie medyczne	12
5. Opinie ekspertów	14
6. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	15
6.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	16
7. Wskazanie dowodów naukowych	17
7.1. Analiza kliniczna	17
7.1.1. Metodologia analizy klinicznej	17
7.1.2. Wyniki analizy klinicznej	18
7.1.3. Przegląd rejestru badań klinicznych	19
7.1.4. Dodatkowe informacje	19
7.2. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie stosowania	21
8. Finansowanie ze środków publicznych	23
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	23
8.2. Wydatki płatnika publicznego	27
9. Podsumowanie	31
10. Piśmiennictwo	34
11. Załączniki	35
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	35
11.2. Diagram PRISMA	37
11.3. Publikacje wykluczone z wyszukiwania na podstawie pełnych tekstów	37

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RRRR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

2017-03-13
PLA.4604.216.2017.1.ISO

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej:

Leki dostępne w aptece na receptę we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz.1536, z późn. zm.):

- Diacomit (styrypentol) 250 mg, kapsułki, 60 sztuk, kod EAN 5909990017232;
- Diacomit (styrypentol) 500 mg, kapsułki, 60 sztuk, kod EAN 5909990017263;
- Diacomit (styrypentol) 250 mg, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 60 saszetek, kod EAN 5909990017294;
- Diacomit (styrypentol) 500 mg, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 60 saszetek, kod EAN 5909990017331,

w zakresie wskazania do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego – tj. : „złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt”.

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

Wskazanie inne niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.: „złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt”

Typ zlecenia:

Na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536, z późn. zm.), w związku z art. 31n ust. 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
Diacomit (styrypentol), kapsułki, 250 mg	60 sztuk	5909990017232
Diacomit (styrypentol), kapsułki, 500 mg	60 sztuk	5909990017263
Diacomit (styrypentol), proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 250 mg	60 saszetek	5909990017294
Diacomit (styrypentol), proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg	60 saszetek	5909990017331

Podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii

Biocodex, 7 avenue Gallieni, 94250 Gentilly, Francja

2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.), pismem z dnia 13 marca 2017 r. znak PLA.4604.216.2017.1.ISO Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków:

- **Diacomit (styrypentol) 250 mg, kapsułki, 60 sztuk, kod EAN 5909990017232**
- **Diacomit (styrypentol) 500 mg, kapsułki, 60 sztuk, kod EAN 5909990017263**
- **Diacomit (styrypentol) 250 mg, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 60 saszetek, kod EAN 5909990017294**
- **Diacomit (styrypentol) 500 mg, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 60 saszetek, kod EAN 5909990017331**

w zakresie wskazania do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego – tj. : „złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt”.

Produkt Diacomit (styrypentol), w ww. wskazaniu nie były przedmiotem oceny w Agencji.

W ramach niniejszego opracowania dokonano następujących czynności:

- weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kątem zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej, mającego na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
- przeprowadzenie wyszukiwania mającego na celu identyfikację dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii medycznej;
- weryfikację informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie dostępnych danych.

W toku niniejszej sprawy wystąpiono o opinie do 2 ekspertów klinicznych. Otrzymano 1 opinię, którą przedstawiono w rozdziale 3 „Opinie ekspertów”.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem Zdrowotny

Złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt, inaczej zwana **ogniskową padaczką niemowląt z migrującymi ogniskami** (MPSI – *migrating partial seizures of infancy*) jest ciężką, wyniszczającą padaczką, zaliczaną do grupy lekoopornych encefalopatii padaczkowych (EP) po raz pierwszy opisanych przez Coppola i wsp w 1995 roku. Choroba nie ma przypisanego kodu ICD-10. Dotyka w takim samym stopniu przedstawicieli obu płci.

Etiopatogeneza

Padaczki i encefalopatie padaczkowe to szeroka grupa zaburzeń, wśród których 80% ma podłoże genetyczne. W oparciu o rodzaje napadów, padaczki można podzielić na uogólnione, ogniskowe oraz encefalopatie padaczkowe. Postępujące encefalopatie mogą prowadzić do stopniowej utraty funkcji ruchowych i poznawczych, współistniejącej z pogłębiającymi się zaburzeniami neurologicznymi.

Podłoże genetyczne MPSI nie jest do końca poznane. Mutacje genu KCNT1 stwierdzone u kilku chorych na MPSI są najczęstszym powodem choroby. Sądzi się, że mutacje innych genów również związane są z występowaniem choroby. W badaniach genetycznych opisano mutacje w genach: KCNT1, SCN1A, PLCB1, SLC25A22, SCNA8

Zazwyczaj w rodzinie nie stwierdza się historii napadów padaczkowych, które mogłyby sugerować dziedziczenie choroby.

Gen KCNT1 odpowiada za wytwarzanie protein tworzących kanały potasowe. Kanały potasowe, transportujące pozytywnie naładowane jony potasu zarówno na zewnątrz, jak i do wewnątrz komórki, pełnią istotną rolę w możliwości generowania przez komórkę sygnałów elektrycznych. Kanały powstałe z białka KCNT1 są aktywne w komórkach nerwowych mózgu, gdzie transportują jony potasu na zewnątrz komórki. Ten przepływ jonów związany jest z generowaniem prądów pobudzających neurony i przesyłaniem sygnałów w mózgu.

Mutacje genu KCNT1 zmieniają białko KCNT1. Prądy elektryczne generowane przez kanały potasowe powstałe ze zmienionych białek KCNT1 są nieprawidłowo nasilone, co umożliwia na nieregulowane pobudzanie neuronów mózgu, prowadząc do napadów padaczkowych. Nie jest jasne czemu aktywność napadów może się przemieszczać (migrować) w przypadku MPSI. Powtarzające się napady u dotkniętych chorobą osób przyczyniają się do charakteryzującego tę chorobę opóźnienia rozwoju.

Złośliwa ogniskowa padaczka z migrującymi ogniskami nie jest chorobą dziedziczną. MPSI powodowana jest nową mutacją, która występuje bardzo wcześnie w rozwoju embrionalnym (tzw. mutacja de novo).

Mutacje w genie kodującym podjednostkę alfa1 kanału sodowego (*SCN1A*) powiązane są z różnymi typami padaczek.

Kliniczne spektrum zaburzeń zależnych od mutacji w genie *SCN1A* obejmuje względnie łagodne padaczki uogólnione z drgawkami gorączkowymi plus do ciężkich zespołów padaczkowych, takich jak ciężka miokloniczna padaczka niemowląt i lekooporna padaczka dziecięca z napadami toniczno-klonicznymi. Mutacja w *SCN1A* została znaleziona także u pojedynczych chorych z innymi zespołami padaczkowymi (np. zespół Westa, zespół Lennox-Gastaut, zapalenie mózgu Rasmussena, zespół Panayiotopolousa) oraz w rzadkich przypadkach rodzinnej migreny połowiczoporażnej i rodzinnego autyzmu. Identyfikacja defektu molekularnego, zwłaszcza w przypadku lekoopornych padaczek, umożliwia potwierdzenie rozpoznania na gruncie klinicznym, ustalenie rokowania, uniknięcie prowadzenia niepotrzebnej diagnostyki oraz wybór odpowiedniego leczenia.

Epidemiologia

Złośliwa ogniskowa padaczka z migrującymi ogniskami (MMPSI) zaliczana jest do chorób rzadkich (ORPHA 2931811).

Choć chorobowość pozostaje nieznana, w literaturze medycznej opisano dotychczas około 100 przypadków.

Według danych epidemiologicznych podanych na stronach www.orpha.net wskaźnik chorobowości MPSI określono na <1 / 1 000 0002. [McTague 2013; Orphanet 2016].

¹ http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/Lista_chor-b_rzadkich_w_porz-dku_alfabetycznym.pdf

Przebieg i rokowanie

Padaczki i encefalopatie padaczkowe to szeroka grupa zaburzeń, wśród których 80% ma podłoże genetyczne. W oparciu o rodzaje napadów, padaczki można podzielić na uogólnione, ogniskowe oraz encefalopatie padaczkowe. Postępujące encefalopatie mogą prowadzić do stopniowej utraty funkcji ruchowych i poznawczych, współistniejącej z pogłębiającymi się zaburzeniami neurologicznymi.

Encefalopatie padaczkowe (EP) są szczególnymi i rzadkimi zespołami dotyczącymi dzieci i niemowląt, występującymi w określonym wieku i charakteryzującymi się współwystępowaniem triady koniecznej do rozpoznania: określonych objawów klinicznych, zaburzeń w zapisie elektroencefalograficznym (EEG) oraz nieprawidłowym rozwojem psychoruchowym. EP z powodu swojego katastrofalnego wpływu na rozwój dziecka (m.in. postępująca mikrocefalia) muszą być niezwłocznie rozpoznane i właściwie leczone.

W przypadku MPSI, w zapisie międzynapadowym EEG występuje rozlana asymetryczna czynność wolna zwiększająca swoją częstość w miarę trwania choroby. Pojawiają się także iglice, których liczba w zapisie zwiększa się i ma charakter wielogniskowych wyładowań. W badaniach neuroobrazowych nie ma żadnych zmian, nie opisano także defektów metabolizmu.

Badania genetyczne encefalopatii padaczkowych wskazały także na możliwość nakładania się (pokrywania się) fenotypu różnych mutacji genowych. Jeden zespół padaczkowy o tym samym obrazie klinicznym może być etiologicznie zróżnicowany, także pod względem genetycznym. Oprócz tego ta sama mutacja genetyczna może być związana z różnym nasileniem objawów klinicznych. [za opinią eksperta]

W przypadku MPSI, lekooporne napady padaczkowe rozpoczynają się przed 6. miesiącem życia (najczęściej między 1. a 3. miesiącem życia) i mają charakter ogniskowy (głównie ruchowy lub autonomiczny), zmienny i pochodzą z różnych ognisk. Choć na początku napady mogą być nieczęste, szybko przekształcają się w częste codzienne i przedłużone napady ze stanami padaczkowymi. Napady mogą stać się prawie ciągłe i występować w klastrach od 5 do 30 napadów kilka razy dziennie lub przez kilka kolejnych dni z rzędu. Występowanie stanu padaczkowego w przypadku tego zespołu epileptycznego jest powszechne.

Na początku choroby rozwój niemowląt może przebiegać normalnie, jednak postępujące encefalopatie mogą prowadzić do stopniowej utraty funkcji ruchowych i poznawczych, współistniejącej z pogłębiającymi się zaburzeniami neurologicznymi.

Ponieważ napady nigdy nie są w pełni kontrolowane, rokowanie dla dzieci cierpiących na MPSI jest złe.

Wiele dzieci z tym zespołem padaczkowym umiera w dzieciństwie w wyniku powikłań choroby, obejmujących m.in. nawracające infekcje. Te, które przeżywają pozostają ciężko upośledzone i dalej będą doświadczać napadów mimo leczenia.

Leczenie

Analizując rokowanie i przebieg EP podkreśla się fakt, że leczenie EP nie ogranicza się do zmniejszenia liczby napadów, ale polega również na opanowaniu zaburzeń napadowych w zapisie EEG.

Wybór leku, zgodnie z zasadami leczenia padaczek, powinien uwzględniać między innymi rodzaj napadów padaczkowych, wiek chorego, współistnienie innych chorób oraz dostępność form do podawania ich u chorych w wieku rozwojowym.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leków przeciwpadaczkowych (lpp) nie zawsze zostało zbadane u dzieci, stąd ich stosowanie zwłaszcza w młodszych grupach wiekowych ma tzw. charakter off-label.

3.2. Liczebność populacji

W odniesieniu do danych epidemiologicznych dot. złośliwej ogniskowej migrującej padaczki niemowląt (MMPSI), w przekazanej na potrzeby niniejszej oceny opinii, ankietowany ekspert

zaznaczył, że - ze względu na prawidłową ocenę kliniczną oraz znacznie ograniczonego dostępu do badań genetycznych - MPSI jest rzadko rozpoznawanym zespołem padaczkowym. Z tych względów nieznana jest obecna liczba chorych z MPSI w Polsce, czy liczba nowych zachorowań na tę chorobę w ciągu roku w Polsce, a w konsekwencji nieznana jest liczba lub odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją.

W literaturze odnotowano w sumie blisko 100 przypadków ogniskowej padaczki niemowlęcej z migrującymi ogniskami.

² [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=20841&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=293181&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease\(s\)/group%20of%20Diseases=Malignant-migrating-partial-seizures-of-infancy&title=Malignant-migrating-partial-seizures-of-infancy&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=20841&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=293181&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease(s)/group%20of%20Diseases=Malignant-migrating-partial-seizures-of-infancy&title=Malignant-migrating-partial-seizures-of-infancy&search=Disease_Search_Simple)

4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

4.1. Informacje podstawowe o ocenianej interwencji

Tabela 1. Charakterystyka ocenianej interwencji - produktu leczniczego zawierającego styrypentol

Nazwa, postać farmaceutyczna, dawka	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diacomit (styrypentol) 250 mg, kapsułki, 60 sztuk, kod EAN 5909990017232 ▪ Diacomit (styrypentol) 500 mg, kapsułki, 60 sztuk, kod EAN 5909990017263 ▪ Diacomit (styrypentol) 250 mg, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 60 saszetek, kod EAN 5909990017294 ▪ Diacomit (styrypentol) 500 mg, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 60 saszetek, kod EAN 5909990017331
Substancja czynna	Styrypentol
Kod ATC	N03AX17 – leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe
Droga podania	doustna
Oceniane wskazanie	złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt
Zarejestrowane wskazania do stosowania	„Produkt Diacomit jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w terapii wspomagającej u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (<i>Severe myoclonic epilepsy of infancy</i> [SMEI], zespół Dravet) z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem.”
Mechanizm działania	<p>W badaniach na zwierzętach styrypentol przerywał napady indukowane wstrząsem elektrycznym, pentetrazolem i bikukulina. W badaniach na mózgu gryzoni stwierdzono, że styrypentol zwiększał stężenia kwasu gamma-aminomasłowego (GABA), głównego hamującego neuroprzekaźnika w mózgu ssaków. U podłoża tego zjawiska może leżeć hamowanie wychwytu synaptycznego GABA i (lub) hamowanie aminotransferazy GABA. Wykazano, że styrypentol nasila transmisję w receptorach GABAA w hipokampach niedojrzałych szczurów i zwiększa średni czas otwarcia (jednak nie częstotliwość) kanałów chlorkowych receptorów GABAA w mechanizmie zbliżonym do działania barbituranów. W wyniku interakcji farmakokinetycznych styrypentol nasila działanie innych leków przeciwdrgawkowych, np. karbamazepiny, walproinianu sodu, fenytoiny, fenobarbitalu i wielu benzodiazepin.</p> <p>Drugi efekt styrypentolu jest głównie wywołany hamowaniem aktywności metabolicznej kilku izoenzymów, szczególnie CYP450 3A4 i 2C19, uczestniczących w metabolizmie wątrobowym innych leków przeciwpadaczkowych.</p>
Dawkowanie	<p>Diacomit powinien być podawany wyłącznie pod nadzorem lekarza pediatry lub neurologa dziecięcego dysponującego doświadczeniem w zakresie diagnostyki oraz leczenia padaczki u niemowląt i dzieci.</p> <p>Poniżej przedstawiono zalecane zgodnie z ChPL leku Diacomit dawkowanie dla zarejestrowanego wskazania.</p> <p>Dawkę styrypentolu oblicza się w miligramach na kilogram masy ciała. Dawkę dobową można podawać w 2 lub 3 dawkach podzielonych.</p> <p>Leczenie skojarzone z użyciem styrypentolu powinno być podejmowane stopniowo, poprzez zwiększanie dawki, aż do osiągnięcia zalecanej dawki 50 mg/kg m.c./dobę podawanej w połączeniu z klobazamem i walproinianem.</p> <p>Dawka styrypentolu powinna być zwiększana stopniowo, począwszy od 20 mg/kg m.c./dobę w pierwszym tygodniu, a następnie 30 mg/kg m.c./dobę przez kolejny 1 tydzień. Dalsze zwiększanie dawki zależy od wieku:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ dzieci w wieku do 6 lat powinny otrzymywać w trzecim tygodniu dodatkowe 20 mg/kg m.c./dobę, osiągając zalecaną dawkę 50 mg/kg m.c./dobę w ciągu trzech tygodni; ▪ dzieci w wieku od 6 do 12 lat powinny otrzymywać dodatkowe 10 mg/kg m.c./dobę w każdym tygodniu, aby osiągnąć zalecaną dawkę 50 mg/kg m.c./dobę w ciągu czterech tygodni; ▪ dzieci i młodzież w wieku 12 lat lub więcej powinny otrzymywać dodatkowe 5 mg/kg m.c./dobę w każdym tygodniu, aż do osiągnięcia optymalnej dawki określonej na podstawie badania klinicznego. <p>Zalecana dawka wynosząca 50 mg/kg m.c./dobę została ustalona na podstawie dostępnych wyników badań klinicznych i była to jedyna dawka produktu Diacomit, jaką oceniano w badaniach klinicznych.</p> <p>W żadnym z badań klinicznych nie potwierdzono bezpieczeństwa klinicznego stosowania styrypentolu w dawkach dobowych większych niż 50 mg/kg m.c. na dobę.</p> <p><u>Nie istnieją wyniki badań klinicznych przemawiające za stosowaniem styrypentolu w monoterapii u pacjentów cierpiących na zespół Dravet.</u></p> <p><u>Kluczowe badanie kliniczne styrypentolu obejmowało dzieci w wieku 3 lat i starsze chorujące na SMEI. Decyzje o stosowaniu styrypentolu u dzieci ze SMEI w wieku poniżej 3 lat należy podejmować indywidualnie, uwzględniając możliwe korzyści kliniczne i zagrożenia.</u></p> <p><u>W tej młodszej grupie wiekowej leczenie wspomagające styrypentolu należy rozpocząć jedynie wtedy, kiedy rozpoznanie SMEI zostało potwierdzone klinicznie. Istnieją jedynie ograniczone dane na temat stosowania styrypentolu u dzieci w wieku poniżej 12 miesięcy. W ich przypadku styrypentol może być podawany wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza.</u></p> <p>Nie zgromadzono wystarczająco licznych danych z długotrwałych obserwacji dorosłych pacjentów, aby</p>

	potwierdzić utrzymanie się efektu w tej populacji. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo przynosi ono korzyść.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia: 4 stycznia 2007 r. – warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08 stycznia 2014 r. – bezwarunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
Status sierocego leku	NIE Pierwotnie 5 grudnia 2001 roku produktowi Diacomit stosowanemu we wskazaniu ciężka miokloniczna padaczka niemowląt (zespół Dravet) przyznano status leku sierocego. W styczniu 2017 roku, pod koniec 10-letniego okresu wyłączności rynkowej, ww. produkt został wycofany z rejestru leków sierocych.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

Źródło: ChPL Diacomit, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500005711.pdf (data dostępu: 20.03.2017 r.)

Oprócz wnioskowanych prezentacji leku, do obrotu dopuszczone są także inne prezentacje:

- Diacomit (styrypentol) 250 mg, kapsułki, wielkość opakowania: 30 lub 90 sztuk,
- Diacomit (styrypentol) 500 mg, kapsułki, wielkość opakowania: 30 lub 90 sztuk,
- Diacomit (styrypentol) 250 mg, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, wielkość opakowania: 30 lub 90 saszetek,
- Diacomit (styrypentol) 500 mg, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, wielkość opakowania: 30 lub 90 saszetek.

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną styrypentol w omawianym wskazaniu – tj. złośliwej ogniskowej migrującej padaczce niemowląt nie były przedmiotem oceny Agencji.

Dotychczas na zlecenie Ministra Zdrowia Agencja przeprowadziła ocenę zastosowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną styrypentol w terapii wspomagającej u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (zespół Dravet).

W poniższej tabeli zebrano informacje o stanowiskach Rady Przejrzystości Agencji w zakresie zasadności finansowania ze środków publicznych przedmiotowej interwencji w ww. wskazaniu – tj. zespole Dravet, wydanych w ramach oceny dokonanej na potrzeby postępowania w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych i ustalenia urzędowej ceny zbytu zgodnie .

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/opinie Rady Przejrzystości dotyczące styrypentolu (we wskazaniach zarejestrowanych oraz odmiennych niż określone w ChPL)

Dokumenty Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
Stanowiska Rady Przejrzystości nr 085-088/2016 z dnia 8 sierpnia 2016 r. ³	w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w terapii wspomagającej u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem."	Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych Diacomit (styrypentol) we wskazaniu: w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w terapii wspomagającej u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (severe myoclonic epilepsy of infancy [SMEI], Zespół Dravet) w uogólnionych napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem, w ramach nowej grupy limitowej: leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – styrypentol", jako leku dostępnego w aptece na receptę za odpłatnością ryczałtową. „Warunkiem refundacji jest wprowadzenie instrumentu podziału ryzyka, w postaci cappingu (populacja zgodna z analizami przedstawionymi przez wnioskodawcę. Uzasadnienie: Lek ma status leku sierocego i dotyczy choroby rzadkiej. W tej sytuacji dostępne wyn ki badań można uznać za odpowiednio dokumentujące jego skuteczność. Przeprowadzona metaanaliza RCT STICLO Francja i Włochy wykazała, iż pacjenci stosujący terapię styrypentolem z walproinianem i klobazamem, mają istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie niż pacjenci leczeni placebo, walproinianem i klobazamem zarówno, oceniane względnie (ponad 10-krotnie większe), jak i bezwzględnie (o 63% większe). Wyniki badań otwartych potwierdzają skuteczność omawianego leku oraz akceptowalny poziom bezpieczeństwa jego stosowania. Zdaniem eksperta skuteczność innych leków w tłumieniu napadów padaczkowych zespole Dravet jest niezadawalająca i ten lek powinien być jak najszybciej wprowadzony do użytku.”

³ <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/4649-zlecenie-144-2016> (dostęp dnia 24.03.2017 r.)

4.3. Alternatywne technologie medyczne

Trudno wskazać alternatywne technologie dla ocenianej interwencji, m.in. z uwagi na fakt, że wybór leku, zgodnie z zasadami leczenia padaczek, powinien uwzględniać między innymi rodzaj napadów padaczkowych, wiek chorego, współistnienie innych chorób oraz dostępność form do podawania ich u chorych w wieku rozwojowym.

Obecnie w Polsce finansowaniem we wskazaniu: padaczka oporna na leczenie objętych jest siedem substancji czynnych, przeznaczonych zgodnie z ChPL do stosowania odpowiednio:

- gabapentyna – w leczeniu wspomagającym napadów częściowych i wtórnie uogólnionych u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych, w monoterapii napadów częściowych i wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej;
- **lewetyracetam** - jako monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką; jako terapia wspomagająca: w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych, dzieci i **niemowląt w wieku od 1 miesiąca z padaczką**, w leczeniu napadów mioklonicznych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z młodzieńczą padaczką miokloniczną, w leczeniu napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z idiopatyczną padaczką uogólnioną;
- lamotrygina – w leczeniu padaczki:
 - dorośli i młodzież w wieku 13 lat i powyżej: w leczeniu skojarzonym lub w monoterapii napadów częściowych i uogólnionych, w tym napadów toniczno-klonicznych, napady związane z zespołem Lennox-Gastaut. Lamotrygina jest stosowana w leczeniu skojarzonym, jednak może zostać zastosowana jako pierwszy lek przeciwpadaczkowy włączany do leczenia zespołu Lennox-Gastaut;
 - dzieci i młodzież w wieku od 2 do 12 lat: w leczeniu skojarzonym napadów częściowych i uogólnionych, w tym napadów toniczno-klonicznych oraz napadów związanych z zespołem Lennox-Gastaut, monoterapia w typowych napadach nieświadomości, zaburzenia afektywne dwubiegunowe;
 - pacjenci w wieku 18 lat i powyżej: w zapobieganiu epizodom depresji u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi typu I, u których występują głównie epizody depresyjne;
- **lakoamid** – wskazany jest w terapii wspomagającej w leczeniu napadów padaczkowych częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat;
- okskarbazepina – leczenie napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie – wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi. Może być stosowana w monoterapii lub leczeniu skojarzonym u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych;
- tiagabina – stosowana jest w leczeniu skojarzonym z innymi lekami przeciwpadaczkowymi napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych, które nie poddawały się leczeniu po zastosowaniu innych leków przeciwpadaczkowych. Lek można podawać tylko dorosłym i dzieciom powyżej 12 lat;
- topiramata - wskazany jest w monoterapii częściowych napadów padaczkowych, z wtórnym uogólnieniem lub bez oraz pierwotnie uogólnionych napadów kloniczno-tonicznych u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 lat; w terapii uzupełniającej u dzieci (w wieku 2 lat i powyżej), młodzieży i osób dorosłych z częściowymi napadami padaczkowymi z wtórnym uogólnieniem lub bez albo z pierwotnie uogólnionymi napadami padaczkowymi toniczno-klonicznymi oraz w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut; w zapobieganiu migrenie u dorosłych po dokładnym rozważeniu innych alternatywnych metod leczenia;
- **wigabatryna** – stosowana jest w leczeniu w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi **u pacjentów z napadami częściowymi opornymi na leczenie**, które są lub nie są wtórnie uogólnione, w przypadku gdy wszystkie inne leki przeciwpadaczkowe stosowane w skojarzeniu są niewystarczające lub źle tolerowane; Monoterapia napadów padaczkowych **u niemowląt** (zespół Westa).

Nie wszystkie z ww. leków dopuszczone są jednak do obrotu i finansowane w przypadku populacji niemowląt i młodszych dzieci. Z tego względu, spośród ww. finansowanych leków potencjalnymi komparatorami dla ocenianej interwencji w ocenianym wskazaniu mogą być: **lewetyracetam**, **wigabatryna**, **jak również lakoamid** objęty na jesieni 2016 r. refundacją w trybie art. 40 ustawy refundacyjnej we wskazaniu innym niż określony w ChPL - terapia dodana u chorych poniżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej.

Poniżej przytoczono opinię eksperta klinicznego [redacted] odnośnie technologii alternatywnych do styrypentolu w analizowanym wskazaniu.

Tabela 3. Technologie alternatywne wg eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję

Technologie alternatywne	Opinia eksperta klinicznego –
Technologie medyczne aktualnie stosowane w ocenianym wskazaniu	„Leki pierwszego wyboru: LEV, RUF*, VGB, CBZ, bromki, STP* , LCM; Leczenie drugiego wyboru: VNS, dieta ketogenna”
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona (całkowicie lub częściowo) przez ocenianą technologię lekową, w przypadku objęcia jej refundacją	„Nie znam takiej”
Najtańsza technologia stosowana w Polsce w ocenianym wskazaniu	-
Najszybsza technologia stosowana w Polsce w ocenianym wskazaniu	-
Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznanych/stosowanych w Polsce, w ocenianym wskazaniu	Leki pierwszego wyboru: LEV, RUF, VGB, CBZ, bromki, STP , LCM; Leczenie drugiego wyboru: VNS, dieta ketogenna”

LEV – lewetyracetam, RUF – rufinamid, VGB- wigabatryna, CBZ - klobazam, **STP** - **styrypentol**, LCM – lakoamid; VNS - stymulacja nerwu błędnego (ang. Vagus Nerve Stimulation).

Zgodnie ze stanowiskiem eksperta, wszystkie wymienione z powyższej tabeli sposoby leczenia są w Polsce dostępne i refundowane poza styrypentolem i rufinamidem. Należy jednak zaznaczyć, że weryfikacja obowiązującego wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę, wskazuje, że produkty lecznicze zawierające klobazam nie są refundowane.

5. Opinie ekspertów

Wystąpiono o opinię do 2 ekspertów klinicznych. Otrzymano opinię od jednego eksperta – [redacted] odnośnie technologii alternatywnych do styrypentolu w analizowanym wskazaniu.

Tabela 4. Opinie ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję w sprawie finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej

Opinia w sprawie finansowania ze środków publicznych	Opinia eksperta klinicznego
<p>Oceniana technologia lekowa powinna być finansowana ze środków publicznych (argumenty za/przeciw)</p>	<p>„Diacomit (styrypentol) jest lekiem zarejestrowanym i refundowanym w leczeniu Zespołu Dravet (mutacja w genie SCN1A) w politerapii z kwasem walproinowym i klobazamem.</p> <p>Mutacje w genie SCN1A są także odpowiedzialne za występowanie złośliwej ogniskowej padaczki z migrującymi ogniskami tj. ogniskowej padaczki niemowlęcej z migrującymi ogniskami. Ogniskowa padaczka niemowlęca z migrującymi ogniskami (MPSI – <i>migrating partial seizures of infancy</i>) jest ciężką paczką, zaliczaną do grupy encefalopatii padaczkowych, w której lekooporne napady rozpoczynają się przed 6 miesiącem życia i mają charakter ogniskowy (głównie ruchowy lub autonomiczny), zmienny i pochodzą z różnych ognisk. Rozwój psychoruchowy dzieci jest upośledzony.</p> <p>W zapisie międzynaapadowym eeg występuje rozlana asymetryczna czynność wolna zwiększająca swoją częstość w miarę trwania choroby. Pojawiają się także iglice, których liczba w zapisie zwiększa się i ma charakter wielogniskowych wyładowań. W badaniach neuroobrazowych nie ma żadnych zmian, nie opisano także defektów metabolizmu^{4,5}. W badaniach genetycznych opisano mutacje w genach: KCNT1, SCN1A, PLCB1, SLC25A22, SCNA8^{6,7}[4, 5].</p> <p>Badania genetyczne encefalopatii padaczkowych wskazały także na możliwość nakładania się (pokrywania się) fenotypu różnych mutacji genowych. Jeden zespół padaczkowy o tym samym obrazie klinicznym może być etiologicznie zróżnicowany, także pod względem genetycznym^{8,9}. Oprócz tego ta sama mutacja genetyczna może być związana z różnym nasileniem objawów klinicznych^{10,11}.</p> <p>Wybór leku, zgodnie z zasadami leczenia padaczek, powinien uwzględniać między innymi rodzaj napadów padaczkowych, wiek chorego, współistnienie innych chorób oraz dostępność form do podawania ich u chorych w wieku rozwojowym¹².</p> <p>Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leków przeciwpadaczkowych (lpp) nie zawsze zostało zbadane u dzieci, stąd ich stosowanie zwłaszcza w młodszych grupach wiekowych ma tzw. charakter off label.”</p> <p>„Opierając się jednak na charakterystyce danego produktu leczniczego i aktualnej wiedzy medycznej” ekspert przedstawił „rekomendacje/propozycje wg Shbarou¹³ i Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych¹⁴ dotyczące wyboru lpp w encefalopatiach padaczkowych u dzieci⁸” - w tym między innymi dla ogniskowej padaczki niemowlęcej z migrującymi ogniskami (patrz tabela w Rozdziale 2.1.3.).</p>
<p>Oceniana technologia lekowa nie powinna być finansowana ze środków publicznych (argumenty za/przeciw)</p>	<p>„Każdy sposób leczenia katastroficznych padaczek powinien być uwzględniony.”</p>
<p>Własne stanowisko w kwestii być finansowana ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej</p>	<p>„j.w.”</p> <p>Ponadto z przekazanej opinii wynika, że:</p> <p>Za problem związany ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia w MMPSI, można uznać to, że wszystkie wymienione w zestawieniu eksperta sposoby leczenia są w Polsce dostępne i refundowane poza: STP i RUF.</p> <p>Refundacja STP (Diacomitu) mogłaby usprawnić sposób leczenia dzieci z tą encefalopatią padaczkową.</p> <p>W kontekście możliwości nadużyć związane z objęciem refundacją ocenianej technologii, ekspert zasugerował konieczność prowadzenia badań genetycznych.</p> <p>Zwrócono uwagę ponadto uwagę na możliwość wystąpienia interakcji lekowych i objawów</p>

4 McTague, A., et al., Migrating partial seizures of infancy: expansion of the electroclinical, radiological and pathological disease spectrum. *Brain*, 2013. 136(5): p. 1578-1591.

5 Striano, P., et al., Genetic heterogeneity in malignant migrating partial seizures of infancy. *Annals of Neurology*, 2014. 75(2): p. 324-326.

6 Poduri, A., et al., SLC25A22 is a Novel Gene for Migrating Partial Seizures in Infancy. *Annals of neurology*, 2013. 74(6): p. 873-882.

7 Møller, R.S., et al., Mutations in KCNT1 cause a spectrum of focal epilepsies. *Epilepsia*, 2015. 56(9): p. e114-e120.

8 Gürsoy, S. and D. Erçal., Diagnostic Approach to Genetic Causes of Early-Onset Epileptic Encephalopathy. *Journal of Child Neurology*, 2016. 31(4): p. 523-532

9 Steinborn, B., Diagnostyka i terapia encefalopatii padaczkowych. *Klinika Pediatria* 2017. 1.

10 Helbig, I. and A.N. Abou Tayoun, Understanding Genotypes and Phenotypes in Epileptic Encephalopathies. *Molecular Syndromology*, 2016. 7(4): p. 172-181.

11 Partial Epilepsy in Infancy (MMPEI). *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society*, 2015. 32(4): p. e23-e29.

12 Steinborn, B., Leki przeciwpadaczkowe stosowane u dzieci. *Pediatr Dypl*, 2014. 18(4): p. 70-79

13 Shbarou, R., Current Treatment Options for Early-Onset Pediatric Epileptic Encephalopathies. *Current Treatment Options in Neurology*, 2016. 18(10): p. 44.

14 Steinborn, B., Standardy diagnostyczno-terapeutyczne w schorzeniach układu nerwowego u dzieci i młodzieży. 2013, Lublin: BiFoilum.

6. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

6.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Celem odnalezienia rekomendacji i wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do postępowania w leczeniu złośliwej ogniskowej migrującej padaczki u niemowląt przeszukano następujące źródła:

- NICE (*The National Institute for Health and Care Excellence*),
- NHMRC (*National Health and Medical Research Council*),
- SIGN (*The Scottish Intercollegiate Guidelines Network*),
- Trip Data Base,
- AHRQ (*Agency for Health Research and Quality*),
- Medycyna Praktyczna,
- wydawnictwo Termedia,
- Medline via PubMed,
- Embase via Ovid,
- strony internetowe polskich i zagranicznych towarzystw naukowych: <http://www.epilepsy.org.pl/>, <http://epilepsy.org.nz/>,
 - Indian Academy of Pediatrics - Expert Committee on Pediatric Epilepsy
 - Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych
 - Royal Collage of Paediatrics and Child Health
 - International League Against Epilepsy (ILAE)
 - Child Neurology Society
 - American Academy of Neurology
 - American Epilepsy Society
 - European Paediatric Neurology Society

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 21.03.2017 r. nie odnaleziono żadnych wytycznych klinicznych lub towarzystw naukowych odnoszących się do postępowania w złośliwej ogniskowej migrującej padaczce u niemowląt.

Dodatkowo skorzystano z przeglądarki google.com, w której wpisano następującą frazę: „migrating partial seizures infancy” wraz z „guideline” lub „statement”, lub „recommendation”.

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono książkowe wydanie wytycznych klinicznych leczenia padaczek, opracowane przez jedną osobę, która twierdzi, że starała się je przygotować w oparciu o zasady medycyny opartej na dowodach (Panayiotopoulos 2009). W rozdziale dotyczącym leczenia niemowląt z migrującą, ogniskową padaczką poinformowano, że zastosowanie leków przeciwpadaczkowych i diety ketogenicznej nie jest skuteczne. Bromek potasu, styrypenol w skojarzeniu z klonazepamem, a ostatnio lewetyracetam wywoływały tymczasowy korzystny efekt w indywidualnych przypadkach.

Ponadto odnaleziono dodatkowe informacje na stronie Epilepsy Foundation (krajowa organizacja non-profit działająca na terenie USA). Podkreśla się w nich że napady w przypadku MPSI bywają zwykle odporne na leczenie przeciwpadaczkowe. Pośród różnych leków często podejmuje się próby leczenia fenobarbitem, topiramatem, lewetyracetamem, zonisamidem, felbamatem, kwas walproinowym, rufinamidem, klonazepamem, klobazamem. Istnieją doniesienia, że styrypentol pomaga niektórym niemowlętom z migrującą ogniskową padaczką. Innymi lekami stosowanymi w leczeniu tego zespołu padaczkowego obejmuje hormony adenokortykotropowe i prednizon. Mimo, że leki stosowane są zazwyczaj w kombinacji napady pozostają odporne na leczenie. Jako dodatkowe opcje terapeutyczne wskazywana jest stymulacja nerwu błędnego oraz dieta ketogenna. Operacja mózgu nie jest traktowana jako opcja terapeutyczne. ^{15 16}

¹⁵ <http://www.epilepsy.com/learn/types-epilepsy-syndromes/epilepsy-infancy-migrating-focal-seizures>

Zgodnie z monografią Panayiotopoulos 2010 leki przeciwpadaczkowe i dieta ketogeniczna są nieskuteczne w leczeniu migrującej padaczki u dzieci. Tymczasowe korzyści w indywidualnych przypadkach zaobserwowano po zastosowaniu bromku potasu, lewetyracetamem i styrypentolu w skojarzeniu z klonazepamem.

Jak podkreślił w swojej opinii ankietowany przez Agencję ekspert „wybór leku, zgodnie z zasadami leczenia padaczek, powinien uwzględniać między innymi rodzaj napadów padaczkowych, wiek chorego, współistnienie innych chorób oraz dostępność form do podawania ich u chorych w wieku rozwojowym jak podkreślił ankietowany przez Agencję ekspert kliniczny, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leków przeciwpadaczkowych nie zawsze zostało zbadane u dzieci, stąd ich stosowanie zwłaszcza w młodszych grupach wiekowych.

Zgodnie z otrzymaną opinią ekspercką, opierając się na charakterystykach danego produktu leczniczego i aktualnej wiedzy medycznej przy wyborze leczenia przeciwpadaczkowego w leczeniu ogniskowej padaczki niemowlęcej z migrującymi ogniskami, jako rekomendowane/proponowane leki pierwszego wyboru wskazywane są wg Shbarou i Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych odpowiednio: lewetyracetam, rufinamid, wigabatryna, klobazam, bromki, **styrypentol** oraz lakozamid. Jako leczenie drugiego wyboru wskazane są w MPSI stymulacja nerwu błędnego oraz dieta ketogenna.

6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Diacomit (styrypentol), we wskazaniu: złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/> (NICE)
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/> (SMC)
- Walia – <http://www.awmsg.org/> (AWMSG)
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/> (NCPE)
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> (CADTH)
- Francja – <http://www.has-sante.fr/> (HAS)
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/> (ZiN)
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> (G-BA) oraz <https://www.iqwig.de/> (IQWiG)
- Australia – <http://www.health.gov.au> (PBAC)
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz> (PTAC).

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 21.03.2017 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego *stiripentol* a także *partial/focal seizures*, *partial/focal epilepsy*. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych stosowania Diacomit (styrypentol) we wskazaniu złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt.

¹⁶ <http://www.epilepsy.com/information/professionals/about-epilepsy-seizures/severe-neocortical-epileptic-syndromes-infancy-a-0>

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Analiza kliniczna

7.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Na potrzeby identyfikacji opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania styrypentolu we wskazaniu złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt, w dniu 21.03.2017 przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie następujących baz informacji medycznej:

- MEDLINE przez platformę PubMed (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz załącznik 9.1);
- Embase przez Ovid (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz załącznik 9.1);
- The Cochrane Library (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz załącznik 9.1).

Przy wyszukiwaniu i selekcji publikacji do włączenia, kierowano się następującymi kryteriami:

Tabela 5. Kryteria selekcji badań wtórnych i pierwotnych do przeglądu systematycznego

Populacja	Złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt
Interwencja	Styrypentol
Komparator	Nie ograniczono
Punkty końcowe	Nie ograniczono
Typ publikacji	Przegląd systematyczny z lub bez metaanalizy; badania kliniczne (w przypadku braku przeglądów systematycznych)
Kryteria wykluczenia	Publikacje dostępne w formie abstraktu konferencyjnego, wytyczne kliniczne i refundacyjne (wykonano niezależny przegląd rekomendacji), publikacje w języku innym niż polski lub angielski.

Ograniczenia przeglądu: w wyszukiwaniu ograniczono się jedynie do publikacji o najwyższej wiarygodności, zgodnie z zasadami EBM. W przeglądzie odnalezionych tytułów uwzględniono jedynie te prace, które były dostępne w postaci pełnych tekstów.

Spośród 42 rekordów po weryfikacji tytułów i abstraktów oraz usunięciu duplikatów do analizy pełnych tekstów włączono 3 publikacje (1 badanie wtórne oraz 2 badania pierwotne). **Żadne z włączonych opracowań nie spełniało przyjętych kryteriów włączenia w zakresie ocenianego wskazania.**

Wobec braku dostępnych dowodów na skuteczność styrypentolu w złośliwej ogniskowej migrującej padaczce niemowląt, na potrzeby procesu decyzyjnego, podjęto decyzję o przytoczeniu w niniejszym pracowniu wyników przeglądu systematycznego **Brigo 2015**, którego celem była ocena skuteczności i tolerancji styrypentolu jako dodatkowej terapii dla pacjentów z ogniskową oporną padaczką (*focal refractory epilepsy*), którzy przyjmują AEDs (leki przeciwpadaczkowe). Ponadto w rozdziale 5.1.4. „Dodatkowe informacje” zamieszczono opis działań niepożądanych dla styrypentolu, raportowanych w badaniu **Perez 1999**, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo styrypentolu u pacjentów z nawracającą padaczką.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji informacji został zamieszczony w rozdz. 9.2. „Diagram PRISMA”. Przyczyny wykluczenia badań z opracowania znajdują się w rozdz. 9.3. „Publikacje wykluczone z wyszukiwania na podstawie pełnych tekstów”.

7.1.2. Wyniki analizy klinicznej

Tabela 6. Charakterystyka i wyniki badań włączonych do analizy głównej

Cel	Metodyka	Wyniki	Wnioski
Brigo 2015			
<p>Ocena skuteczności i tolerancji styrypentolu jako dodatkowej terapii dla pacjentów z ogniskową oporną padaczką (focal refractory epilepsy), którzy przyjmują AEDs (leki przeciwpadaczkowe).</p>	<p>Do przeglądu włączono badania RCT (pojedynczo, podwójnie zaślepienie oraz bez zaślepienia).</p> <p>Włączono pacjentów z ogniskową padaczką definiowaną wg kryteriów ILAE (International League Against Epilepsy 1989), bez względu na wiek, płeć i rasę. Jeśli było to możliwe, włączano pacjentów z oporną padaczką definiowaną na podstawie Kwan 2010. Wykluczono natomiast tych z ciężką miokloniczną padaczką niemowląt (SMEI).</p> <p>Interwencja:</p> <p>Grupa badana otrzymywała styrypentol w połączeniu ze standardową terapią AEDs. Grupa kontrolna nie otrzymywała leczenia (placebo lub inny AEDs).</p> <p>Punkty końcowe:</p> <p>Dla każdego zastosowano analizę ITT.</p> <p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 50\%$ redukcja napadów padaczkowych; • Odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych (wg ILAE brak napadów przez 12 mies. lub 3-krotnie dłuższy odcinek czasu wolny od napadów w porównaniu z takim czasem przed interwencją). <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezpieczeństwo (odsetek działań niepożądanych); • Odsetek pacjentów utraconych z badania z powodu działań niepożądanych, braku skuteczności bądź inne przyczyny; • Jakość życia (oszacowana przez rzetelne skale np. QOLIE-31). <p>Strategia wyszukiwania:</p> <p>Przeszukano Cochrane Epilepsy Group Specialised Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE (Ovid). Przeszukania dokonano niezależnie dwóch autorów, kwestie wątpliwe rozwiązano na drodze konsensusu.</p> <p>Starano się zdobyć jak najbardziej surowe dane. W razie braku/niekompletnych danych kontaktowano się z głównym badaczem.</p> <p>W przypadku danych dychotomicznych wyznaczono liczbę uczestników w każdym ramieniu badania, u których wystąpił dany punkt końcowy.</p> <p>Autorzy przeglądu dla każdego włączonego badania oszacowali ryzyko błędu (bias).</p> <p>Skontaktowano się również z producentami Biocodex (stiripentol) oraz ekspertami by zdobyć informacje nt. nieopublikowanych lub trwających badań.</p> <p>Punkty końcowe szacowano za pomocą RR (95% CI).</p> <p>Dla każdego punktu końcowego zastosowano analizę ITT (włączono wszystkich uczestników danej grupy do której zostali przydzieleni, niezależnie od tego której interwencji zostali faktycznie poddani).</p>	<p>W uaktualnionej (w stosunku do Brigo 2014) strategii wyszukiwania odnaleziono 4 opracowania. Po ocenie abstraktów z opracowania wykluczono wszystkie odnalezione badania. Do opracowania autorzy analizy włączyli jedno badanie (Chiron 2006), które zostało pominięte przy tworzeniu poprzedniej wersji raportu.</p> <p>W opracowaniu wykorzystano wyłącznie dane z części badania Chiron 2006 z randomizacją pacjentów, podwójnie zaślepionym i kontrolowanym placebo. Populację badania stanowiły 32 dzieci z ogniskową padaczką oporną na uprzednie standardowe leczenie.</p> <p>Nie wykazano istotnej statystycznie redukcji częstotliwości napadów padaczki ($\geq 50\%$ redukcji ilości napadów) RR=1.51 (0.81-2.82 95%CI) oraz zwiększonego odsetka pacjentów wolnych od napadów RR=1.18 (0.31-4.43 95%CI) w grupie stosującej styrypentol jako terapię wspomagającą.</p> <p>W grupie stosującej styrypentol wystąpiło więcej działań niepożądanych ogółem RR=2,65 (1.08-6.47 95%CI). Nie wykazano również znaczącej różnicy w ilości pacjentów wycofujących swój udział w badaniu RR=0.66 (0.30-1.47 95%CI). Liczba osób, która wycofała swój udział w badaniu była wysoka w obu grupach (35.0% w grupie placebo i 53.3% w grupie stosującej styrypentol jako terapię wspomagającą).</p> <p>Użyteczność otrzymanych wyników jest ograniczona, gdyż randomizacji poddano wyłącznie pacjentów, którzy we wstępnej fazie badania uzyskali $\geq 50\%$ redukcję w częstotliwości występowania napadów padaczki. Autorzy opracowania zauważają także, iż efekty przeniesienia (carry-over) i odstąpienia wpłynęły na wyniki związane z częstotliwością występowania napadów. Ograniczone dane uzyskane z włączonego do analizy badania wskazują również na występowanie większej ilości działań niepożądanych ogółem w grupie stosującej styrypentol w porównaniu do grupy stosującej placebo jako terapii wspomagającej.</p>	<p>Autorzy nie odnaleźli żadnych nowych badań i nie dokonali zmiany stanowiska w stosunku do poprzedniej wersji raportu. Obecnie brak jest danych naukowych popierających stosowanie styrypentolu w leczeniu opornej padaczki ogniskowej (focal refractory epilepsy) jako terapii wspomagającej. Choć z jedyne badania włączonego do analizy otrzymano niewiele informacji, autorzy zauważają, iż w grupie pacjentów stosujących styrypentol działania niepożądane ogółem występują częściej, niż w grupie stosującej placebo jako terapii wspomagającej.</p> <p>Dodatkowe badania (randomizowane, z podwójną ślepą próbą z większą ilością uczestników) są potrzebne, aby określić efektywność i bezpieczeństwo stosowania styrypentolu jako terapii wspomagającej w leczeniu opornej padaczki ogniskowej (focal refractory epilepsy).</p>

7.1.3.Przegląd rejestru badań klinicznych

Na potrzeby identyfikacji dodatkowych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Diacomit (styrypentol) w ocenianym wskazaniu w dniu 22.03.2017 r. przeprowadzono przegląd następujących rejestrów badań klinicznych:

- ClinicalTrials.gov,
- EU Clinical Trial Register (EU CTR),
- International Clinical Trials Registry Platform (WHO).

Prowadząc wyszukiwanie korzystano z następujących słów kluczowych: *Stiripentol oraz Malignant migrating partial epilepsy of infancy, Malignant migrating partial seizures of infancy, Migrating partial epilepsy of infancy, Migrating partial seizures of infancy, MMPEI, MMPSI, MPEI, MPSI*).

Pomimo przeprowadzonego przeszukiwania w ww. bazach, nie zidentyfikowano informacji o prowadzonych badaniach klinicznych dotyczących oceny skuteczności, czy bezpieczeństwa stosowania styrypentolu u niemowląt ze złośliwą ogniskową migrującą padaczką.

7.1.4.Dodatkowe informacje

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Diacomit

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Występowanie w przeszłości psychoz przyjmujących postać stanów majaczeniowych.

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA

Karbamazepina, fenytoina i fenobarbital

Podczas leczenia zespołu Draveta nie należy stosować styrypentolu w skojarzeniu z tymi substancjami. Jeżeli podczas leczenia styrypentolem wystąpią działania niepożądane, należy zmniejszyć dobową dawkę klobazamu i (lub) walproinianu (patrz punkt 4.2 ChPL).

Tempo wzrostu dziecka

Z uwagi na częstość działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego (jadłowstręt, utrata łaknienia, nudności, wymioty) podczas leczenia styrypentolem w skojarzeniu z walproinianem należy starannie obserwować tempo wzrostu dziecka.

Morfologia krwi

Podawanie styrypentolu, klobazamu i walproinianu może powodować neutropenię. Przed rozpoczęciem leczenia styrypentolem należy wykonać badanie morfologii krwi. Badanie należy powtarzać co 6 miesięcy, jeśli nie ma innych wskazań klinicznych.

Badanie czynności wątroby

Przed rozpoczęciem leczenia styrypentolem należy wykonać badanie czynności wątroby. Należy je powtarzać co 6 miesięcy, jeśli nie istnieją inne wskazania kliniczne.

Zaburzenie czynności wątroby lub nerek

Ze względu na brak swoistych danych klinicznych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, nie zaleca się stosowania styrypentolu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby i (lub) nerek.

Substancje mające wpływ na działanie enzymów CYP

Styrypentol, inhibitor enzymów CYP2C19, CYP3A4 i CYP2D6, może znacznie zwiększać osoczowe stężenia substancji metabolizowanych przez te enzymy oraz zwiększać ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.5). Badania *in vitro* sugerują, że metabolizm I fazy styrypentolu jest katalizowany przez CYP1A2, CYP2C19 i CYP3A4, niewykluczone, że również i inne enzymy. Zaleca się ostrożność podczas łączenia styrypentolu z innymi substancjami, które zwiększają lub zmniejszają aktywność jednego lub większej liczby tych enzymów.

Ponieważ w kluczowych badaniach klinicznych nie uczestniczyły dzieci w wieku poniżej 3 lat, podczas leczenia styrypentolem zaleca się dokładną obserwację stanu dzieci w wieku od 6 miesięcy do 3 lat.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Najczęstsze działania niepożądane podczas stosowania produktu Diacomit (występujące częściej niż u 1 na 10 pacjentów) to jadłowstręt, zmniejszenie masy ciała, bezsenność, senność, ataksja, hipotonia i dystonia.

Tabela 7. Działania niepożądane styrypentolu wg ChPL Diacomit

Układ narządów (zgodnie z terminologią MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Neutropenia Uporczywa neutropenia o znacznym nasileniu zwykle samoistnie ustępuje po przerwaniu leczenia produktem Diacomit		Małopłytkowość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt, utrata łaknienia, zmniejszenie masy ciała (szczególnie w przypadku leczenia skojarzonego z walproinianem sodu)			
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność	Agresywność, drażliwość, zaburzenia behawioralne, zachowania buntownicze, nadpobudliwość, zaburzenia snu		
Zaburzenia układu nerwowego	Senność, ataksja, hipotonia, dystonia	Hiperkinezy		
Zaburzenia oka			Podwójne widzenie (w przypadku leczenia skojarzonego z karbamazepiną)	
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności, wymioty		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Nadwrażliwość na światło, wysypka, alergja skórna, pokrzywka	
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania leku			Zmęczenie	
Badania diagnostyczne		Zwiększenie aktywności γ GT (szczególnie podczas leczenia skojarzonego karbamazepiną i walproinianem)		Nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych

Perez 1999

Poniżej zestawiono opis działań niepożądanych dla styrypentolu, raportowanych w badaniu Perez 1999. Jest to badanie pierwotne (pojedynczo zaślepienie/otwarte z grupą kontrolną-placebo), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo styrypentolu u pacjentów w wieku od 1 miesiąca do 20,5 (średnia 6,6±5,3) lat z nawracającą padaczką.

Tabela 8. Długo / krótko -okresowy profil bezpieczeństwa styrypentolu. Badanie Perez 1999

Działania niepożądane (liczba przypadków)	Krótkotrwałe stosowanie			Długotrwałe stosowanie		
	Łagodne	Umiarkowane	Ciężkie	Łagodne	Umiarkowane	Ciężkie
Neurobehawioralne						
senność		17	17	6	1	1
bezsenność		7	4	1	2	1
podniecenie				1	4	
agresja					2	
ataksja	1	8	2	4	3	
zaburzenia narządu wzroku		7	3	1	2	
hipotonia		5	3	1	1	
hypertonia						1
Układ pokarmowy						
anoreksja	1	20	10	10	6	1
utrata wagi				3	3	
nudności, wymioty	2	6	4	2	2	
Ból brzuszny		4	1			
Hematologiczne						
Neutropenia (neutrofili/mm ³)	7 (1250-1500)	3 (1000-1250)	3 (<1000)	11 (1250-1500)	3 (1000-1250)	
Różne						
nadwrażliwość		3	2			
ból głowy	1	2		1	1	
erupcja skórna						1

Źródło: Perez J, Chiron C, Musial C, Rey E, Blehaut H, d'Athis P, Vincent J, Dulac O: Stiripentol: efficacy and tolerability in children with epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40:1618-1626.

7.2. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie stosowania

Dodatkowe dane o bezpieczeństwie produktu Diacomit (styrypentol)

W dniu 22.03.2017 r. przeprowadzono wyszukiwanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Diacomit na stronach internetowych URPL, EMA, FDA.

URPL

W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania nie odnaleziono komunikatów skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne.

FDA

Na stronie FDA odnaleziono informację odnośnie hepatotoksyczności. Raport 1060541 opisuje przypadek 5-letniej dziewczynki leczonej styrypentolem, klobazamem i kwasem walproinowym, u której rozwinęła się toksyczność wątroby.

Źródło:

[https://google2.fda.gov/search?q=stiripentol&client=FDAgov&site=FDAgov&lr=&proxystylesheet=FDAgov&requiredfields=-archive%3AYes&output=xml_no_dtd&getfields=*](https://google2.fda.gov/search?q=stiripentol&client=FDAgov&site=FDAgov&lr=&proxystylesheet=FDAgov&requiredfields=-archive%3AYes&output=xml_no_dtd&getfields=) (dostęp w dniu 22.03.2017).

EPAR Diacomit 2007 (EMA)

Poniżej zestawiono dane dot. najczęstszych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem styrypentolu, raportowanych w badaniach (z randomizacją i grupą kontrolną-placebo) STICLO-France i STICLO-Italy. Badania zostały przeprowadzone na populacji 42 (STICLO-France) i 24 (STICLO-Italy) pacjentów z ciężką miokloniczną padaczką. Pacjenci byli w wieku (średnia±SD):

- STICLO-France: 9,4 ±4 (styrypentol); 9,29 ±4,86 (Placebo);
- STICLO-Italy: 9,17±3,63 (styrypentol); 8,72 ±4,43 (Placebo).

Tabela 9. Najpowszechniejsze działania niepożądane (badanie STICLO)

Działania Niepożądane (n, %)	Grupa Styrypentol		Grupa Placebo	
	Francja N=21	Włochy N=12	Francja N=20	Włochy N=11
Co najmniej jedno zdarzenie z ośrodkowego układu nerwowego	19 (90%)	9 (75%)	5 (25%)	3 (27%)
Senność	15	7	2	1
Nadwrażliwość, pobudzenie	5	2	-	1
Agresywność	3	2	-	1
Ataksja	3	1	1	2
Hipotonia	2	3	1	-
Co najmniej jedno zdarzenie z przewodu pokarmowego				
Utrata apetytu	7	6	1	1
Utrata wagi	6	2	-	-
Przyrost wagi	5	-	4	-
Nudności, wymioty	2	3	1	-
Co najmniej jedno inne zdarzenie	5 (24%)	1 (8%)	2 (10%)	0
Co najmniej jedno hematologiczne zdarzenie	6 (29%)	0	0	0

*Tabela obejmuje działania niepożądane raportowane u ≥ 5 pacjentów z ogólnej populacji.

Źródło:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000664/human_med_000742.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (dostęp w dniu 22.03.2017).

8. Finansowanie ze środków publicznych

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z informacjami zawartymi w załączniku A1 do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – dotyczącym leków dostępnych w aptece na receptę, od stycznia 2017 roku oceniane produkty lecznicze Diacomit (styrypentol), refundowane są w terapii wspomagającej (w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem) u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (zespół Dravet) z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie, w ramach grupy limitowej 244.1, *Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – styrypentol*. Leki te dostępne są w aptece na receptę za odpłatnością ryczałtową.

Zgodnie z otrzymaną w toku postępowania opinią ekspercką, opierając się na charakterystykach danego produktu leczniczego i aktualnej wiedzy medycznej przy wyborze leczenia przeciwpadaczkowego w leczeniu ogniskowej padaczki niemowlęcej z migrującymi ogniskami, jako rekomendowane/proponowane leki pierwszego wyboru wskazywane są odpowiednio: lewetyracetam, rufinamid, wigabatryna, klobazam, bromki, **styrypentol** oraz lakozamid.

Wśród refundowanych leków przeciwpadaczkowych figurujących na wykazie leków refundowanych, ze wskazanej przez eksperta listy leków stosowanych w ocenianym wskazaniu dostępne i refundowane są produkty lecznicze zawierające: lakozamid, lewitarcetam i wigabatryna.

Zastosowanie lakozamidu w terapii dodanej u chorych poniżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej, zostało objęte refundacją od września 2016 roku, na podstawie wydanej w trybie art. 40 ustawy o refundacji pozytywnej opinii Rady Przejrzystości nr 205/2016 z 18 lipca 2016 r. w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną lakozamid, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego¹⁷.

Zestawienie informacji dotyczących finansowania w Polsce interwencji wskazanych przez eksperta jako stosowane w ocenianym wskazaniu, na podstawie załącznika A1 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie obowiązującego od dnia 1 marca 2017 r. wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Zestawienie informacji dotyczących finansowania w Polsce interwencji wskazanych przez eksperta jako stosowane w ocenianym wskazaniu, na podstawie załącznika A1 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie obowiązującego od dnia 1 marca 2017 r. wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych - Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	WLF [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	WDŚ [PLN]
244.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - styrypentol,									
Diacomit, kaps. twarde, 250 mg, 60 kaps.	5909990017232	680,4	714,42	744,78	744,78	Terapia wspomagająca (w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem) u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (zespół Dravet) z		ryczałt	3,2
Diacomit, kaps. twarde, 500 mg, 60 kaps.	5909990017263	1360,8	1428,84	1475,2	1475,2			ryczałt	3,2
Diacomit, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 250 mg, 60 sasz.	5909990017294	680,4	714,42	744,78	744,78			ryczałt	3,2
Diacomit, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg, 60 sasz.	5909990017331	1360,8	1428,84	1475,2	1475,2			ryczałt	3,2

¹⁷ http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/155/ORP/U_270_20160718_opinia_205_lakozamid_off_label.pdf

						uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem			
244.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – lakozamid,									
Vimpat, tabl. powl., 50 mg, 14 szt.	5909990662555	39,18	41,14	49,76	43,75	Terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej	terapia dodana u chorych poniżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej	ryczałt	9,21
Vimpat, tabl. powl., 100 mg, 56 szt.	5909990662593	313,63	329,31	350,04	350,04			ryczałt	3,2
Vimpat, tabl. powl., 150 mg, 56 szt.	5909990662623	470,48	494	518,85	518,85			ryczałt	3,2
Vimpat, tabl. powl., 200 mg, 56 szt.	5909990662661	628,29	659,7	688,67	688,67			ryczałt	3,98
Vimpat, syrop, 10 mg/ml, 200 ml (but.)	5909990935505	120,5	126,53	140,91	125,01			ryczałt	19,1
166.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetyracetam - płynne postacie farmaceutyczne,									
Cezarius, roztwór doustny, 100 mg/ml, 1 but.po 300 ml + strz.po 10 ml + łącznik	5909990928149	59,4	62,37	73,11	73,11	Padaczka		ryczałt	3,2
Keppra, roztwór do stosowania doustnego, 100 mg/ml, 300 ml	5909990006755	113,4	119,07	129,81	73,11	Padaczka oporna na leczenie		ryczałt	59,9
Levetiracetam NeuroPharma, roztwór doustny, 100 mg/ml, 300 ml (but.)	5909990958672	59,4	62,37	73,11	73,11	Padaczka		ryczałt	3,2
Trund, roztwór doustny, 100 mg/ml, 1 but. po 300 ml ze strz.po 10 ml i łącznikiem	5909990925841	59,4	62,37	73,11	73,11	Padaczka		ryczałt	3,2
Vetira, roztwór doustny, 100 mg/ml, 1 but. po 150 ml + strz.po 3 ml	5909990935895	30,16	31,67	38,85	36,56	Padaczka		ryczałt	5,49
Vetira, roztwór doustny, 100 mg/ml, 1 but. po 300 ml + strz.po 10 ml	5909990935901	60,33	63,35	74,09	73,11	Padaczka		ryczałt	4,18
166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetyracetam - stałe postacie farmaceutyczne,									
Cezarius, tabl. powl., 250 mg, 50 szt.	5909990928200	14,58	15,31	19,87	19,87	Padaczka		ryczałt	3,2
Cezarius, tabl. powl., 500 mg, 50 szt.	5909990928224	31,1	32,66	39,75	39,74	Padaczka		ryczałt	3,21
Cezarius, tabl. powl., 750 mg, 50 szt.	5909990928231	48,12	50,53	59,62	59,61	Padaczka		ryczałt	3,21
Cezarius, tabl. powl., 1000 mg, 50 szt.	5909990928248	65,6	68,88	79,51	79,48	Padaczka		ryczałt	3,59
Keppra, tabl. powl., 750 mg, 50 szt.	5909990006649	145,8	153,09	162,18	59,61	Padaczka oporna na leczenie		ryczałt	105,77
Keppra, tabl. powl., 750 mg, 100 szt.	5909990006670	291,6	306,18	319,27	119,22	Padaczka oporna na leczenie		ryczałt	205,38
Keppra, tabl. powl., 250 mg, 50 szt.	5909990901111	48,6	51,03	55,59	19,87	Padaczka oporna na leczenie		ryczałt	38,92
Keppra, tabl. powl., 250 mg, 100 szt.	5909990901128	97,2	102,06	109,15	39,74	Padaczka oporna na leczenie		ryczałt	72,61
Keppra, tabl. powl., 500 mg, 50 szt.	5909990901210	97,2	102,06	109,15	39,74	Padaczka oporna na leczenie		ryczałt	72,61
Keppra, tabl. powl., 500 mg, 100 szt.	5909990901227	194,4	204,12	214,75	79,48	Padaczka oporna na leczenie		ryczałt	138,83
Keppra, tabl. powl., 1000 mg, 50 szt.	5909990901319	194,4	204,12	214,75	79,48	Padaczka oporna na leczenie		ryczałt	138,83
Keppra, tabl. powl., 1000 mg, 100 szt.	5909990901326	388,8	408,24	422,87	158,96	Padaczka oporna na leczenie		ryczałt	271,02
Levebon, tabl. powl., 500 mg, 50 szt.	5909990989379	29,16	30,62	37,71	37,71	Padaczka		ryczałt	3,2
Levebon, tabl. powl., 1000 mg, 50 szt.	5909990989805	58,32	61,24	71,87	71,87	Padaczka		ryczałt	3,56
Levetiracetam Accord, tabl. powl., 250 mg, 50 szt.	5909990921492	11,34	11,91	16,47	16,47	Padaczka		ryczałt	3,2
Levetiracetam Accord, tabl. powl., 500 mg, 50 szt.	5909990921577	22,68	23,81	30,9	30,9	Padaczka		ryczałt	3,2
Levetiracetam Accord, tabl. powl., 500 mg, 100 szt.	5909990921591	45,36	47,63	58,26	58,26	Padaczka		ryczałt	3,56
Levetiracetam Accord, tabl. powl., 750 mg, 50 szt.	5909990921652	34,02	35,72	44,81	44,81	Padaczka		ryczałt	3,2
Levetiracetam Accord, tabl. powl., 1000 mg, 50 szt.	5909990921737	45,36	47,63	58,26	58,26	Padaczka		ryczałt	3,56
Levetiracetam Accord, tabl. powl., 1000 mg, 100 szt.	5909990921751	90,72	95,26	109,89	109,89	Padaczka		ryczałt	7,11
Levetiracetam Apotex, tabl. powl., 250 mg, 50 tabl.	5909990949281	14,53	15,26	19,82	19,82	Padaczka		ryczałt	3,2
Levetiracetam Apotex, tabl. powl., 500 mg, 50 tabl.	5909990949304	31,05	32,6	39,7	39,7	Padaczka		ryczałt	3,2

Levetiracetam Apotex, tabl. powl., 750 mg, 50 tabl.	5909990949359	48,06	50,46	59,55	59,55	Padaczka		ryczałt	3,2
Levetiracetam Apotex, tabl. powl., 1000 mg, 50 tabl.	5909990949373	65,72	69,01	79,64	79,48	Padaczka		ryczałt	3,72
Levetiracetam Bluefish, tabl. powl., 250 mg, 50 szt.	5909990956180	12,42	13,04	17,6	17,6	Padaczka oporna na leczenie		ryczałt	3,2
Levetiracetam Bluefish, tabl. powl., 500 mg, 50 szt.	5909990956197	24,84	26,08	33,17	33,17	Padaczka oporna na leczenie		ryczałt	3,2
Levetiracetam Bluefish, tabl. powl., 750 mg, 50 szt.	5909990956203	37,26	39,12	48,21	48,21	Padaczka oporna na leczenie		ryczałt	3,2
Levetiracetam Bluefish, tabl. powl., 1000 mg, 50 szt.	5909990956258	49,68	52,16	62,79	62,79	Padaczka oporna na leczenie		ryczałt	3,56
Levetiracetam NeuroPharma, tabl. powl., 250 mg, 50 szt.	5909990958726	13,49	14,16	18,72	18,72	Padaczka		ryczałt	3,2
Levetiracetam NeuroPharma, tabl. powl., 250 mg, 100 szt.	5909990958764	26,98	28,33	35,42	35,42	Padaczka		ryczałt	3,2
Levetiracetam NeuroPharma, tabl. powl., 750 mg, 50 szt.	5909990958856	40,47	42,49	51,58	51,58	Padaczka		ryczałt	3,2
Levetiracetam NeuroPharma, tabl. powl., 750 mg, 100 szt.	5909990958894	80,94	84,99	98,08	98,08	Padaczka		ryczałt	5,33
Levetiracetam NeuroPharma, tabl. powl., 500 mg, 50 szt.	5909990958986	26,98	28,33	35,42	35,42	Padaczka		ryczałt	3,2
Levetiracetam NeuroPharma, tabl. powl., 500 mg, 100 szt.	5909990959037	53,96	56,66	67,29	67,29	Padaczka		ryczałt	3,56
Levetiracetam NeuroPharma, tabl. powl., 1000 mg, 50 szt.	5909990959129	53,96	56,66	67,29	67,29	Padaczka		ryczałt	3,56
Levetiracetam NeuroPharma, tabl. powl., 1000 mg, 100 szt.	5909990959167	107,91	113,31	127,94	127,94	Padaczka		ryczałt	7,11
Levetiracetam PharmaSwiss, tabl. powl., 250 mg, 50 szt.	5909990966738	14,61	15,34	19,9	19,87	Padaczka		ryczałt	3,23
Levetiracetam PharmaSwiss, tabl. powl., 500 mg, 50 szt.	5909990966899	29,24	30,7	37,79	37,79	Padaczka		ryczałt	3,2
Levetiracetam PharmaSwiss, tabl. powl., 500 mg, 100 szt.	5909990966929	58,47	61,39	72,02	72,02	Padaczka		ryczałt	3,56
Levetiracetam PharmaSwiss, tabl. powl., 750 mg, 50 szt.	5909990967063	43,86	46,05	55,14	55,14	Padaczka		ryczałt	3,2
Levetiracetam PharmaSwiss, tabl. powl., 1000 mg, 50 szt.	5909990967247	58,47	61,39	72,02	72,02	Padaczka		ryczałt	3,56
Levetiracetam PharmaSwiss, tabl. powl., 1000 mg, 100 szt.	5909990967261	116,96	122,81	137,44	137,44	Padaczka		ryczałt	7,11
Levetiracetam Teva, tabl. powl., 250 mg, 50 tabl.	5909990879076	15,77	16,56	21,12	19,87	Padaczka		ryczałt	4,45
Levetiracetam Teva, tabl. powl., 250 mg, 100 tabl.	5909990879106	32,18	33,79	40,88	39,74	Padaczka		ryczałt	4,34
Levetiracetam Teva, tabl. powl., 500 mg, 50 tabl.	5909990879168	32,18	33,79	40,88	39,74	Padaczka		ryczałt	4,34
Levetiracetam Teva, tabl. powl., 500 mg, 100 tabl.	5909990879199	64,8	68,04	78,67	78,67	Padaczka		ryczałt	3,56
Levetiracetam Teva, tabl. powl., 750 mg, 50 tabl.	5909990879250	49,14	51,6	60,69	59,61	Padaczka		ryczałt	4,28
Levetiracetam Teva, tabl. powl., 750 mg, 100 tabl.	5909990879281	101,52	106,6	119,69	119,22	Padaczka		ryczałt	5,8
Levetiracetam Teva, tabl. powl., 1000 mg, 50 tabl.	5909990879342	64,8	68,04	78,67	78,67	Padaczka		ryczałt	3,56
Levetiracetam Teva, tabl. powl., 1000 mg, 100 tabl.	5909990879373	135	141,75	156,38	156,38	Padaczka		ryczałt	7,11
Levetiracetam Zdrovit, tabl. powl., 500 mg, 50 szt.	5909990968725	30,24	31,75	38,84	38,84	Padaczka		ryczałt	3,2
Levetiracetam Zdrovit, tabl. powl., 1000 mg, 50 szt.	5909990968824	60,48	63,5	74,13	74,13	Padaczka		ryczałt	3,56
Normeg, tabl. powl., 250 mg, 50 szt.	5909990998135	13,5	14,18	18,74	18,74	Padaczka		ryczałt	3,2
Normeg, tabl. powl., 500 mg, 50 szt.	5909990998180	27	28,35	35,44	35,44	Padaczka		ryczałt	3,2
Normeg, tabl. powl., 750 mg, 50 szt.	5909990998258	40,5	42,53	51,62	51,62	Padaczka		ryczałt	3,2
Normeg, tabl. powl., 1000 mg, 50 szt.	5909990998302	54	56,7	67,33	67,33	Padaczka		ryczałt	3,56
Polkepral, tabl. powl., 250 mg, 50 szt.	5909991031497	14,58	15,31	19,87	19,87	Padaczka		ryczałt	3,2

Polkepral, tabl. powl., 500 mg, 50 szt.	5909991031602	29,16	30,62	37,71	37,71	Padaczka		ryczałt	3,2
Polkepral, tabl. powl., 500 mg, 100 szt.	5909991031640	58,32	61,24	71,87	71,87	Padaczka		ryczałt	3,56
Polkepral, tabl. powl., 750 mg, 50 szt.	5909991031886	43,2	45,36	54,45	54,45	Padaczka		ryczałt	3,2
Polkepral, tabl. powl., 1000 mg, 50 szt.	5909991031992	58,32	61,24	71,87	71,87	Padaczka		ryczałt	3,56
Polkepral, tabl. powl., 1000 mg, 100 szt.	5909991032043	116,64	122,47	137,1	137,1	Padaczka		ryczałt	7,11
Symetra, tabl. powl., 250 mg, 50 szt.	5909990973361	14,63	15,36	19,92	19,87	Padaczka		ryczałt	3,25
Symetra, tabl. powl., 500 mg, 50 szt.	5909990973446	29,27	30,73	37,82	37,82	Padaczka		ryczałt	3,2
Symetra, tabl. powl., 750 mg, 50 szt.	5909990973583	43,9	46,1	55,2	55,2	Padaczka		ryczałt	3,2
Symetra, tabl. powl., 1000 mg, 50 szt.	5909990973682	58,54	61,47	72,1	72,1	Padaczka		ryczałt	3,56
Trund, tabl. powl., 250 mg, 50 szt.	5909990925858	14,63	15,36	19,92	19,87	Padaczka		ryczałt	3,25
Trund, tabl. powl., 500 mg, 50 szt.	5909990925872	31,1	32,66	39,75	39,74	Padaczka		ryczałt	3,21
Trund, tabl. powl., 500 mg, 100 szt.	5909990925889	64,8	68,04	78,67	78,67	Padaczka		ryczałt	3,56
Trund, tabl. powl., 750 mg, 50 szt.	5909990925926	48,22	50,63	59,72	59,61	Padaczka		ryczałt	3,31
Trund, tabl. powl., 1000 mg, 50 szt.	5909990925940	64,8	68,04	78,67	78,67	Padaczka		ryczałt	3,56
Trund, tabl. powl., 1000 mg, 100 szt.	5909990925957	136,08	142,88	157,51	157,51	Padaczka		ryczałt	7,11
Vetira, tabl. powl., 250 mg, 50 szt.	5909990935956	17,44	18,31	22,87	19,87	Padaczka		ryczałt	6,2
Vetira, tabl. powl., 500 mg, 50 szt.	5909990936052	34,88	36,62	43,71	39,74	Padaczka		ryczałt	7,17
Vetira, tabl. powl., 750 mg, 50 szt.	5909990936151	49,68	52,16	61,25	59,61	Padaczka		ryczałt	4,84
Vetira, tabl. powl., 1000 mg, 50 szt.	5909990936250	66,24	69,55	80,18	79,48	Padaczka		ryczałt	4,26
162.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - wigabatryna - stałe postacie farmaceutyczne,									
Sabril, tabl. powl., 500 mg, 100 szt.	5909990312818	206,8	217,14	235,07	235,07	Padaczka oporna na leczenie; Zespół Westa	stany napadowe w przebiegu stwardnienia guzowatego - monoterapia	ryczałt	3,2
162.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - wigabatryna - płynne postacie farmaceutyczne,									
Sabril, granulaty do sporządzania roztworu doustnego, 500 mg, 50 sasz.	5909990832712	120,96	127,01	141,86	141,86	Padaczka oporna na leczenie; Zespół Westa	stany napadowe w przebiegu stwardnienia guzowatego - monoterapia	ryczałt	3,2

UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – wysokość limitu finansowania, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

8.2. Wydatki płatnika publicznego

Ze względu na brak wiarygodnych danych dotyczących wielkości populacji docelowej w ocenianym wskazaniu nie było możliwe oszacowanie wpływu finansowania leków zawierających styrypentol na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Obliczono natomiast koszt terapii styrypentolem jednego pacjenta z perspektywy płatnika publicznego przy założeniu dawkowania styrypentolu dla wskazania zespół Draveta dla dzieci w wieku do 6 r. ż.:

- dawka styrypentolu powinna być zwiększana stopniowo, począwszy od 20 mg/kg m.c./dobę w 1-szym tygodniu, a następnie 30 mg/kg m.c./dobę przez kolejny 1 tydzień. Dalsze zwiększanie dawki zależy od wieku - dzieci w wieku do 6 lat powinny otrzymywać w trzecim tygodniu dodatkowe 20 mg/kg m.c./dobę, osiągając zalecaną dawkę 50 mg/kg m.c./dobę w ciągu trzech tygodni.

Cenę styrypentolu uzyskano z Obwieszczenia MZ z dnia 23 lutego 2017 r. – średnią cenę dla NFZ za 1 mg styrypentolu oszacowano na 0,0493 zł.

Ze względu na brak danych dotyczących populacji docelowej obliczenia przeprowadzono na 1 kg m.c. pacjenta, dodatkowo ze względu na sposób dawkowania (stopniowe dochodzenie do dawki 50 mg/kg m.c.) przedstawiono wyniki dla pierwszego miesiąca oraz niezależnie dla kolejnych miesięcy terapii. Oszacowania z perspektywy płatnika publicznego przedstawiono w tabeli poniżej. Dodatkowo przedstawiono obliczenia dla chorego dziecka, w okresie od urodzenia do pierwszego roku życia, przyjmując masę ciała na podstawie siatek centylowych dla dziecka z masą ciała w 50 centyłu.

Tabela 11. Koszt monoterapii styrypentolem na 1 pacjenta z perspektywy płatnika publicznego

Masa ciała	Koszt pierwszego miesiąca terapii* [zł]	Koszt kolejnego miesiąca* [zł]	Koszt pierwszego roku terapii** [zł]
Na 1 kg m.c.	56,64	73,88	881,62
Na pacjenta o m.c. 7,2 kg***	406,40	530,08	6 325,64

*30 dni; **365 dni; *** - średnia masa ciała dziecka w pierwszym roku życia (na podstawie siatek centylowych) - dla dziecka z masą ciała w 50 centyłu.

Na podstawie powyższych oszacowań można założyć, że średni koszt styrypentolu na roczną terapię chorego dziecka, w okresie od urodzenia do pierwszego roku życia, wyniesie około 6 326 zł.

Ekspert ankietowany przez Agencję – ██████████ - jako leki pierwszego wyboru w rozpatrywanym wskazaniu wymienił: lewetyracetam, rufinamid, wigabatrynę, klobazam, styrypentol, lakozamid oraz bromki (patrz rozdz. 4.3.). Spośród wymienionych substancji czynnych aktualnie refundowane są lakozamid, lewetyracetam oraz wigabatryna, pozostałe substancje wymienione przez eksperta nie figurują na Obwieszczeniu MZ. Poniżej, w celach informacyjnych, przedstawiono szacunkowe koszty terapii substancjami finansowanymi aktualnie przez płatnika publicznego.

- **Lakozamid** (ChPL Vimpat):
 - wskazanie zarejestrowane: „Vimpat jest wskazany w monoterapii oraz w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką”.
 - dawkowanie:
 - Monoterapia - zalecana dawka początkowa to 50 mg dwa razy na dobę. Po jednym tygodniu należy ją zwiększyć do wstępnej dawki terapeutycznej wynoszącej 100 mg dwa razy na dobę. Leczenie lakozamidem można również rozpocząć od dawki 100 mg dwa razy na dobę na podstawie dokonanej przez lekarza oceny wymaganego obniżenia liczby napadów padaczkowych w zestawieniu z potencjalnymi działaniami niepożądanymi. W zależności od odpowiedzi na leczenie i jego tolerancji, dawkę podtrzymującą można dalej zwiększać o 50 mg dwa razy na dobę (100 mg/dobę) w odstępach tygodniowych do maksymalnej zalecanej dawki podtrzymującej wynoszącej 300 mg dwa razy na dobę (600 mg/dobę). W przypadku

pacjentów, u których osiągnięto dawkę przekraczającą 400 mg/dobę i którzy wymagają zastosowania dodatkowego leku przeciwpadaczkowego, należy stosować się do opisanego poniżej dawkowania podczas terapii wspomagającej.

- Terapia wspomagająca - zalecana dawka początkowa to 50 mg dwa razy na dobę. Po jednym tygodniu należy ją zwiększyć do wstępnej dawki terapeutycznej wynoszącej 100 mg dwa razy na dobę. W zależności od odpowiedzi na leczenie i jego tolerancji dawkę podtrzymującą można dalej zwiększać o 50 mg dwa razy na dobę (100 mg/dobę) w odstępach tygodniowych do maksymalnej zalecanej dawki dobowej wynoszącej 400 mg (200 mg dwa razy na dobę).

Na podstawie zapisów ChPL leku Vimpat można stwierdzić, że jego stosowanie w rozpatrywanym wskazaniu jest zastosowaniem off-label.

W celu oszacowania kosztów stosowania lakozamidu w rozpatrywanym wskazaniu uwzględniono jego średnią cenę na podstawie Obwieszczenia MZ – koszt dla NFZ za 1 mg lakozamidu wynosi 0,0607 zł. Odnośnie dawkowania rozważano następujące scenariusze:

- dawka podtrzymująca na pacjenta wynosi 200 mg na dobę – minimalna dawka podtrzymująca (dawka dobową w pierwszym tygodniu wynosi 100 mg, w kolejnych tygodniach 200 mg),
- dawka podtrzymująca na pacjenta wynosi 400 mg na dobę – maksymalna dawka podtrzymująca w przypadku stosowania lakozamidu jako terapii wspomagającej (dawka dobową w pierwszym tygodniu wynosi 100 mg, w drugim tygodniu 200 mg, w trzecim tygodniu 300 mg, w kolejnych tygodniach 400 mg),
- dawka podtrzymująca na pacjenta wynosi 600 mg na dobę – maksymalna dawka podtrzymująca dopuszczana w monoterapii (dawka dobową w pierwszym tygodniu wynosi 100 mg, w drugim tygodniu 200 mg, w trzecim tygodniu 300 mg, w czwartym tygodniu 400 mg, w piątym tygodniu 500 mg, w kolejnych tygodniach 600 mg).

Poniżej przedstawiono koszty terapii lakozamidem w rocznym horyzoncie czasowym (dawkowanie leku nie jest uzależnione od wieku ani masy ciała pacjenta).

Tabela 12. Roczny koszt monoterapii lakozamidem na 1 pacjenta z perspektywy płatnika publicznego

Dawka podtrzymująca lakozamidu	Roczny koszt terapii jednego pacjenta [zł]*
200 mg	4 385,56
400 mg	8 601,28
600 mg	12 647,16

* - długość roku przyjęto na 365 dni

Na podstawie powyższych szacunków można przyjąć, że roczny koszt stosowania lakozamidu wynosi, w zależności od dawkowania leku, od 4 386 zł (dawka podtrzymująca – 200 mg na dobę) do 12 647 zł (dawka podtrzymująca – 600 mg na dobę).

- **Lewetyracetam (ChPL Vetira):**
 - wskazanie zarejestrowane: „Produkt Vetira jest wskazany jako monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką. Produkt Vetira jest wskazany jako terapia wspomagająca:
 - w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych, dzieci i niemowląt w wieku od 1 miesiąca z padaczką,
 - w leczeniu napadów mioklonicznych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z młodzieńczą padaczką miokloniczną,
 - w leczeniu napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z idiopatyczną padaczką uogólnioną.”
 - dawkowanie:
 - Monoterapia – nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania Lewetyracetamu w monoterapii u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat. Brak dostępnych danych.
 - Terapia wspomagająca u niemowląt i dzieci w wieku od 6 do 23 miesięcy, dzieci (w wieku od 2 do 11 lat) i młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) o masie ciała mniejszej niż 50 kg –

początkowa dawka terapeutyczna wynosi 10 mg/kg m.c. dwa razy na dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji, dawkę dobową można zwiększyć do 30 mg/kg m.c. dwa razy na dobę. Zmiany dawkowania nie powinny przekraczać zmniejszania lub zwiększania dawki o więcej niż 10 mg/kg m.c. dwa razy na dobę, co dwa tygodnie. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę. Dawka u dzieci o masie ciała 50 kg lub większej jest taka sama jak u dorosłych. Zalecana dawka dla niemowląt w wieku od 6 miesięcy, dzieci i młodzieży: masa ciała 6 kg – od 60 mg dwa razy na dobę do 180 mg dwa razy na dobę, masa ciała 10 kg – od 100 mg dwa razy na dobę do 300 mg dwa razy na dobę.

- Terapia wspomagająca u niemowląt w wieku od 1 miesiąca do poniżej 6 miesięcy – początkowa dawka terapeutyczna wynosi 7 mg/kg m.c. dwa razy na dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji, dawkę dobową można zwiększyć do 21 mg/kg m.c. dwa razy na dobę. Zmiany dawkowania nie powinny przekraczać zmniejszania lub zwiększania dawki o 7 mg/kg m.c. dwa razy na dobę, co dwa tygodnie. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę. Leczenie niemowląt należy rozpoczynać od podawania produktu Vetira, 100 mg/ml roztwór doustny. Zalecana dawka dla niemowląt w wieku od 1 miesiąca do poniżej 6 miesięcy: masa ciała 4 kg – od 28 mg dwa razy na dobę do 84 mg dwa razy na dobę, masa ciała 5 kg – od 35 mg dwa razy na dobę do 105 mg dwa razy na dobę, masa ciała 7 kg – od 49 mg dwa razy na dobę do 147 mg dwa razy na dobę.

Na podstawie zapisów ChPL leku Vetira można stwierdzić, że jego stosowanie w rozpatrywanym wskazaniu jest zgodne z zarejestrowanym wskazaniem (jako terapia wspomagająca w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych, dzieci i niemowląt w wieku od 1 miesiąca z padaczką).

W celu oszacowania kosztów stosowania lewetyracetamu w rozpatrywanym wskazaniu uwzględniono jego średnią cenę na podstawie Obwieszczenia MZ. Ze względu na poniższy zapis w ChPL dla leku Vetira: „Produkt w postaci tabletki nie jest dostosowany do podawania niemowlętom i dzieciom w wieku poniżej 6 lat. Produkt Vetira roztwór doustny jest postacią zalecaną do stosowania w tej grupie pacjentów. Ponadto, dostępne moce tabletek nie są odpowiednie do początkowego leczenia dzieci o masie ciała mniejszej niż 25 kg, dla pacjentów niezdolnych do polykania tabletek ani do podawania dawek poniżej 250 mg. We wszystkich powyższych przypadkach należy stosować produkt Vetira roztwór doustny”, w szacowaniu ceny lewetyracetamu uwzględniono jedynie płynne postaci leków – koszt dla NFZ za 1 mg lewetyracetamu wynosi 0,0023 zł. Odnośnie dawkowania przyjęto następujące założenia:

- dawkowanie dla pacjentów w wieku do 6 miesiąca życia: dawka minimalna 14 mg/kg m.c. na dobę, dawka maksymalna 42 mg/kg m.c. na dobę,
- dawkowanie dla pacjentów w wieku powyżej 6 miesiąca życia: dawka minimalna 20 mg/kg m.c. na dobę, dawka maksymalna 60 mg/kg m.c. na dobę.

Poniżej przedstawiono roczny koszt terapii lewetyracetamem dla jednego pacjenta. W ramach obliczeń założono (zgodnie z założeniami przyjętymi w obliczeniach kosztów dla styrypentolu), że w momencie rozpoczęcia leczenia pacjent jest w wieku noworodkowym i kontynuuje terapię przez rok. Masę ciała przyjęto na podstawie siatek centylowych dla 50 centyla (masa początkowa – 4,45 kg, masa w wieku 6 miesięcy – 7,85 kg, masa w wieku 12 miesięcy – 9,9 kg). Poniżej przedstawiono wyniki obliczeń przyjmując minimalne oraz maksymalne dawkowanie lewetyracetamu.

Tabela 13. Roczny koszt monoterapii lewetyracetamem na 1 pacjenta z perspektywy płatnika publicznego

Dawkowanie lewetyracetamu	Roczny koszt terapii jednego pacjenta [zł]*
Dawka minimalna	111,25
Dawka maksymalna	333,76

* - długość roku przyjęto na 365 dni

Na podstawie powyższych oszacowań można założyć, że średni koszt lewetyracetamu na roczną terapię chorego dziecka, w okresie od urodzenia do pierwszego roku życia wynosi w zależności od dawkowania leku, od 111 zł (dawkowanie minimalne) do 334 zł (dawkowanie maksymalne).

- **Wigabatryna** (ChPL Sabril):
 - o wskazanie zarejestrowane: Leczenie w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów z napadami częściowymi opornymi na leczenie, które są lub nie są wtórnie uogólnione, w przypadku gdy wszystkie inne leki przeciwpadaczkowe stosowane w skojarzeniu są niewystarczające lub źle tolerowane. Monoterapia napadów padaczkowych u niemowląt (zespół Westa).

- o dawkowanie:
 - Zalecana dawka początkowa u dzieci wynosi 40 mg/kg m.c./dobę. Zalecenia dotyczące dawek podtrzymujących w zależności od masy ciała są następujące: masa ciała:
 - 10-15 kg 0,5-1 g na dobę
 - 15-30 kg 1-1,5 g na dobę
 - 30-50 kg 1,5-3 g na dobę
 - >50 kg 2-3 g na dobę
 Nie należy przekraczać maksymalnej zalecanej dawki w każdej z grup.
 - Niemowlęta - Monoterapia napadów padaczkowych wieku niemowlęcego (zespół Westa) Zalecana dawka początkowa wynosi 50 mg/kg m.c./dobę. W razie konieczności można ją stopniowo zwiększyć w ciągu jednego tygodnia. Dawki do 150 mg/kg m.c./dobę były dobrze tolerowane.

Na podstawie zapisów ChPL leku Sabril można stwierdzić, że jego stosowanie w rozpatrywanym wskazaniu jest zgodne z zarejestrowanym wskazaniem w przypadku pacjentów opornych na leczenie.

W celu oszacowania kosztów stosowania wigabatryny w rozpatrywanym wskazaniu uwzględniono cenę leku Sabril, w postaci granulatu do sporządzania roztworu doustnego, na podstawie Obwieszczenia MZ – koszt dla NFZ za 1 mg wigabatryny wynosi 0,0055 zł. W obliczeniach uwzględniono, że względu na rozpatrywanie pacjenta w wieku od 0 do 1 roku życia (zgodnie z założeniami dla pozostałych leków), dawkowanie dla niemowląt – rozpatrywano dawkowanie minimalne na poziomie 50 mg/kg m.c. na dobę oraz maksymalne na poziomie 150 mg/kg m.c. na dobę. Masę ciała przyjęto na poziomie 7,2 kg, jako średnią masę ciała dziecka w pierwszym roku życia (na podstawie siatek centylowych), dla dziecka z masą ciała w 50 centylu.

Poniżej przedstawiono roczny koszt stosowania wigabatryny dla jednego pacjenta. W ramach obliczeń założono (zgodnie z założeniami przyjętymi w obliczeniach kosztów dla styrypentolu), że w momencie rozpoczęcia leczenia pacjent jest w wieku noworodkowym i kontynuuje terapię przez rok. Przedstawiono wyniki obliczeń przyjmując minimalne oraz maksymalne dawkowanie wigabatryny.

Tabela 14. Roczny koszt monoterapii wigabatryną na 1 pacjenta z perspektywy płatnika publicznego

Dawkowanie wigabatryny	Roczny koszt terapii jednego pacjenta [zł]*
Dawka minimalna	726,27
Dawka maksymalna	2 178,80

* - długość roku przyjęto na 365 dni

Na podstawie powyższych oszacowań można założyć, że średni koszt wigabatryny na roczną terapię chorego dziecka, w okresie od urodzenia do pierwszego roku życia wynosi w zależności od dawkowania leku, od 726 zł (dawkowanie minimalne) do 2 179 zł (dawkowanie maksymalne).

Podsumowanie:

Na podstawie oszacowań Agencji można założyć, że średni koszt styrypentolu na roczną terapię chorego dziecka, w okresie od urodzenia do pierwszego roku życia, wyniesie około 6 326 zł. Koszty styrypentolu rosną wraz ze wzrostem wagi leczonego pacjenta.

Średni roczny koszt stosowania lakozamidu wynosi, w zależności od dawkowania leku, od 4 386 zł (dawka podtrzymująca – 200 mg na dobę) do 12 647 zł (dawka podtrzymująca – 600 mg na dobę). Dawkowanie, a co za tym idzie koszty lakozamidu nie są zależne od masy ciała, czy wieku pacjenta.

Średni koszt lewetyracetamu na roczną terapię chorego dziecka, w okresie od urodzenia do pierwszego roku życia wynosi w zależności od dawkowania leku, od 111 zł (dawkowanie minimalne) do 334 zł (dawkowanie maksymalne). Koszty lewetyracetamu rosną wraz ze wzrostem wagi leczonego pacjenta.

Średni koszt wigabatryny na roczną terapię chorego dziecka, w okresie od urodzenia do pierwszego roku życia wynosi w zależności od dawkowania leku, od 726 zł (dawkowanie minimalne) do 2 179 zł (dawkowanie maksymalne). Koszty leczenia starszych/cięższych pacjentów będą rosły wraz z masą ciała leczonego pacjenta.

Należy podkreślić, że szacując średnią cenę za 1 mg poszczególnych substancji czynnych Agencja posłużyła się wartością średnią, bez wzięcia pod uwagę odsetkiem wykorzystania poszczególnych opakowań leków, ograniczenie to nie powinno jednak mieć znaczącego wpływu na oszacowane koszty. Dodatkowo warto zauważyć, że ze względu na fakt, iż rozpatrywane wskazanie jest wskazaniem off-label dla wszystkich uwzględnionych leków dawkowanie wykorzystane do obliczeń nie musi odzwierciedlać praktyki klinicznej w rozpatrywanym wskazaniu.

9. Podsumowanie

9.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.), pismem z dnia 13 marca 2017 r. znak PLA.4604.216.2017.1.ISO Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków:

- **Diacomit (styrypentol) 250 mg, kapsułki, 60 sztuk, kod EAN 5909990017232**
- **Diacomit (styrypentol) 500 mg, kapsułki, 60 sztuk, kod EAN 5909990017263**
- **Diacomit (styrypentol) 250 mg, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 60 saszetek, kod EAN 5909990017294**
- **Diacomit (styrypentol) 500 mg, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 60 saszetek, kod EAN 5909990017331**

w zakresie wskazania do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego – tj. : „złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt”.

Produkt Diacomit (styrypentol), w ww. wskazaniu nie były przedmiotem oceny w Agencji.

W ramach niniejszego opracowania dokonano następujących czynności:

- weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kątem zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej, mającego na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
- przeprowadzenie wyszukiwania mającego na celu identyfikację dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii medycznej;
- weryfikację informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie dostępnych danych.

Problem zdrowotny

Złośliwa ogniskowa padaczka z migrującymi ogniskami, inaczej zwana **ogniskową padaczką niemowląt z migrującymi ogniskami** (MPSI – *migrating partial seizures of infancy*) jest ciężką, wyniszczającą padaczką, zaliczaną do grupy rzadkich, lekoopornych encefalopatii padaczkowych (EP) po raz pierwszy opisanych przez Coppola i wsp w 1995 roku.

Zapadalność i chorobowość ogniskowej padaczki niemowląt z migrującymi ogniskami pozostaje nieznana. Jak zaznaczył ankietowany przez Agencję ekspert, ze względów prawidłowej oceny klinicznej oraz znacznie ograniczonego dostępu do badań genetycznych - MPSI jest rzadko rozpoznawanym zespołem padaczkowym. W literaturze medycznej opisano dotychczas około 100 przypadków. Według danych epidemiologicznych podanych na stronach www.orpha.net wskaźnik chorobowości MPSI określono na <1 / 1 000 000.

Przyczyna MPSI jest nieznana. W badaniach u pacjentów z MPSI stwierdzono występowanie kilku mutacji genetycznych obejmujących: KCNT1, SCN1A, PLCB1, SLC25A22, SCNA8. Zazwyczaj w rodzinie nie stwierdza się historii napadów padaczkowych, które mogłyby sugerować dziedziczenie choroby.

W przypadku MPSI, lekooporne napady padaczkowe rozpoczynają się przed 6. miesiącem życia (najczęściej między 1. a 3. miesiącem życia) i mają charakter ogniskowy (głównie ruchowy lub autonomiczny), zmienny i pochodzą z różnych ognisk. Choć na początku napady mogą być nieczęste, szybko przekształcają się w częste codzienne i przedłużone napady ze stanami padaczkowymi. Napady mogą stać się prawie ciągłe i występować w klastrach od 5 do 30 napadów kilka razy dziennie lub przez kilka kolejnych dni z rzędu. Występowanie stanu padaczkowego w przypadku tego zespołu epileptycznego jest powszechne.

Na początku choroby rozwój niemowląt może przebiegać normalnie, jednak postępujące encefalopatie mogą prowadzić do stopniowej utraty funkcji ruchowych i poznawczych, współistniejącej z pogłębiającymi się zaburzeniami neurologicznymi.

Ponieważ napady nigdy nie są w pełni kontrolowane, rokowanie dla dzieci cierpiących na MPSI jest złe.

Wiele dzieci z tym zespołem padaczkowym umiera w dzieciństwie w wyniku powikłań choroby, obejmujących m.in. nawracające infekcje. Te, które przeżywają pozostają ciężko upośledzone i dalej będą doświadczać napadów mimo leczenia.

Leczenie

Analizując rokowanie i przebieg encefalopatii padaczkowych podkreśla się fakt, że leczenie EP nie ogranicza się do zmniejszenia liczby napadów, ale polega również na opanowaniu zaburzeń napadowych w zapisie EEG.

Wybór leku, zgodnie z zasadami leczenia padaczek, powinien uwzględniać między innymi rodzaj napadów padaczkowych, wiek chorego, współistnienie innych chorób oraz dostępność form do podawania ich u chorych w wieku rozwojowym.

Alternatywne technologie medyczne

Trudno wskazać alternatywne technologie dla ocenianej interwencji. Według stanowiska eksperta, przywołującego zalecenia Polskiego Towarzystwa styrypentol należy wraz lewetyracetamem, rufinamidem, wigabatryną, klobazamem, lakozamidem oraz bromkami do leków pierwszego wyboru w leczeniu ogniskowej padaczki niemowląt z migrującymi ogniskami. Jako leczenie drugiego wyboru wskazane są w MPSI stymulacja nerwu błędnego oraz dieta ketogenna. Wśród refundowanych leków przeciwpadaczkowych figurujących na wykazie leków refundowanych, ze wskazanej przez eksperta listy leków stosowanych w ocenianym wskazaniu dostępne i refundowane są produkty lecznicze zawierające: lewitarcetam i wigabatryna, lakozamid (zastosowanie off-label w zakresie wieku pacjentów).

Wyniki analizy klinicznej

W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie zidentyfikowano żadnych opracowań spełniających przyjęte kryteria włączenia pozwalające ocenić skuteczność i bezpieczeństwo stosowania styrypentolu w złośliwej ogniskowej migrującej padaczce niemowląt.

Wobec braku dostępnych wiarygodnych dowodów na skuteczność styrypentolu w zleconym wskazaniu, na potrzeby procesu decyzyjnego, przytoczono wyniki przeglądu systematycznego Brigo 2015, którego celem była ocena skuteczności i tolerancji styrypentolu jako dodatkowej terapii dla pacjentów z ogniskową oporną padaczką (focal refractory epilepsy), którzy przyjmują leki przeciwpadaczkowe, a opis działań niepożądanych dla styrypentolu, oparto na danych z ChPL i danych raportowanych w badaniu Perez 1999 oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo styrypentolu u pacjentów z nawracającą padaczką.

Przegląd systematyczny Brigo 2015, wskazał na obecny brak danych naukowych popierających stosowanie styrypentolu jako terapii wspomagającej w leczeniu opornej padaczki ogniskowej (focal refractory epilepsy). Choć z jedyne badania włączonego do przeglądu otrzymano niewiele informacji, autorzy zauważają, iż w grupie pacjentów stosujących styrypentol działania niepożądane ogółem występują częściej, niż w grupie stosującej placebo jako terapii wspomagającej.

Dodatkowe badania (randomizowane, z podwójną ślepą próbą z większą ilością uczestników) są potrzebne, aby określić efektywność i bezpieczeństwo stosowania styrypentolu jako terapii wspomagającej w leczeniu opornej padaczki ogniskowej.

Na potrzeby identyfikacji dodatkowych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Diacomit (styrypentol) w ocenianym wskazaniu przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych. Pomimo przeprowadzonego przeszukiwania w ww. bazach, nie zidentyfikowano informacji o prowadzonych badaniach klinicznych dotyczących oceny skuteczności, czy bezpieczeństwa przedmiotowej technologii.

Bezpieczeństwo

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego najczęstsze działania niepożądane podczas stosowania produktu Diacomit (występujące częściej niż u 1 na 10 pacjentów) to jadłowstręt, zmniejszenie masy ciała, bezsenność, senność, ataksja, hipotonia i dystonia.

Jako inhibitor enzymów CYP2C19, CYP3A4 i CYP2D6, Styrypentol może znacznie zwiększać osoczowe stężenia substancji metabolizowanych przez te enzymy oraz zwiększać ryzyko działań niepożądanych.

Zasadne jest by podobnie, jak powinno mieć to miejsce w przypadku chorych z zespołem Dravet, decyzję o stosowaniu styrypentolu u dzieci w wieku poniżej 3 lat, podejmować indywidualnie, uwzględniając możliwe korzyści kliniczne i zagrożenia. W tej młodszej grupie wiekowej leczenie wspomagające styrypentolu należy rozpocząć jedynie wtedy, kiedy rozpoznanie zostało potwierdzone klinicznie.

Ponieważ istnieją jedynie ograniczone dane na temat stosowania styrypentolu u dzieci w wieku poniżej 12 miesięcy. W ich przypadku styrypentol może być podawany wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza.

Finansowanie ze środków publicznych

Aktualnie produkty lecznicze Diacomit (styrypentol), refundowane są w terapii wspomagającej (w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem) u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (zespół Dravet) z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie, w ramach grupy limitowej 244.1, *Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – styrypentol*. Leki te dostępne są w aptece na receptę za odpłatnością ryczałtową.

Obecnie w Polsce finansowaniem we wskazaniu: padaczka oporna na leczenie objętych jest siedem substancji czynnych. Nie wszystkie jednak dopuszczone są do stosowania i finansowane w przypadku populacji niemowląt i młodszych dzieci.

Wśród refundowanych leków przeciwpadaczkowych figurujących na wykazie leków refundowanych, ze wskazanej przez eksperta listy leków możliwych do zastosowania w ocenianym wskazaniu dostępne i refundowane są produkty lecznicze zawierające: **lewetyracetam, wigabatryna, jak również lakozamid** objęty na jesieni 2016 r. refundacją w trybie art. 40 ustawy refundacyjnej we wskazaniu innym niż określony w ChPL - terapia dodana u chorych poniżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej.

Ze względu na brak wiarygodnych danych dotyczących wielkości populacji docelowej w ocenianym wskazaniu nie było możliwe oszacowanie wpływu finansowania leków zawierających styrypentol na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Na podstawie oszacowań Agencji można założyć, że średni koszt styrypentolu na roczną terapię chorego dziecka, w okresie od urodzenia do pierwszego roku życia, wyniesie około 6 326 zł. Koszty styrypentolu rosną wraz ze wzrostem wagi leczonego pacjenta.

Średni roczny koszt stosowania lakozamidu wynosi, w zależności od dawkowania leku, od 4 386 zł (dawka podtrzymująca – 200 mg na dobę) do 12 647 zł (dawka podtrzymująca – 600 mg na dobę). Dawkowanie, a co za tym idzie koszty lakozamidu nie są zależne od masy ciała, czy wieku pacjenta.

Średni koszt lewetyracetamu na roczną terapię chorego dziecka, w okresie od urodzenia do pierwszego roku życia wynosi w zależności od dawkowania leku, od 111 zł (dawkowanie minimalne) do 334 zł (dawkowanie maksymalne). Koszty lewetyracetamu rosną wraz ze wzrostem wagi leczonego pacjenta.

Średni koszt wigabatryny na roczną terapię chorego dziecka, w okresie od urodzenia do pierwszego roku życia wynosi w zależności od dawkowania leku, od 726 zł (dawkowanie minimalne) do 2 179 zł (dawkowanie maksymalne). Koszty leczenia starszych/cięższych pacjentów będą rosły wraz z masą ciała leczonego pacjenta.

Należy podkreślić, że szacując średnią ceną za 1 mg poszczególnych substancji czynnych Agencja posłużyła się wartością średnią, bez wzięcia pod uwagę odsetkiem wykorzystania poszczególnych opakowań leków, ograniczenie to nie powinno jednak mieć znaczącego wpływu na oszacowane koszty. Dodatkowo warto zauważyć, że ze względu na fakt, iż rozpatrywane wskazanie jest wskazaniem off-label dla wszystkich uwzględnionych leków dawkowanie wykorzystane do obliczeń nie musi odzwierciedlać praktyki klinicznej w rozpatrywanym wskazaniu.

Stanowisko ekspertów klinicznych

W przekazanym stanowisku ekspert opowiedział za zasadnością objęcia ocenianej technologii refundacją, która mogłaby usprawnić sposób leczenia dzieci z tą encefalopatia padaczkową. Jak też podkreślił, „każdy sposób leczenia katastroficznych padaczek powinien być uwzględniony.” Za problem związany ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia w MPSI, można zdaniem eksperta uznać to, że nie wszystkie wymienione w zestawieniu eksperta rekomendowane przez Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych sposoby leczenia jak oceniany styrypentol oraz rufinamid nie są w Polsce dostępne i refundowane w MPSI. W kontekście możliwości nadużyć związane z objęciem refundacją ocenianej technologii, ekspert zasugerował konieczność prowadzenia badań genetycznych.

10. Piśmiennictwo

Rekomendacje kliniczne	
Panayiotopoulos 2010	Panayiotopoulos CP (red.). Migrating focal seizures of infancy. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. Wydaw. Springer Healthcare Ltd 2010.
Badania włączone do przeglądu	
Brigo 2015	Brigo F, Storti M, Igwe SC. Stiripentol for focal refractory epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 10. Art. No.: CD009887. DOI: 10.1002/14651858.CD009887.pub3.
Perez 1999	Perez J, Chiron C, Musial C, Rey E, Blehaut H, d'Athis P, Vincent J, Dulac O: Stiripentol: efficacy and tolerability in children with epilepsy. Epilepsia 1999; 40:1618-1626.
Inne	
ChPL DIACOMIT	Charakterystyka Produktu Leczniczego DIACOMIT - styrypentol http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000664/WC500036518.pdf (dostęp w dniu 23.03.2017)
ChPL VIMPAT	Charakterystyka Produktu Leczniczego VIMPAT – lakozamid http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000863/WC500050338.pdf (dostęp w dniu 23.03.2017)
ChPL INOVELON	Charakterystyka Produktu Leczniczego INOVELON – rufinamid http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000660/WC500032937.pdf (dostęp w dniu 23.03.2017)
ChPL FRISIUM	Charakterystyka Produktu Leczniczego FRISIUM - klobazam (dostęp w dniu 23.03.2017) http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=2528
ChPL SABRIL	Charakterystyka Produktu Leczniczego SABRIL - wigabatryna (dostęp w dniu 23.03.2017) granulat do sporządzania roztworu doustnego http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9734 tabletki powlekane http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=5922
ChPL VETIRA	Charakterystyka Produktu Leczniczego VETIRA – lewetyracetam (dostęp w dniu 23.03.2017) roztwór doustny http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=26839 tabletki powlekane http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=26840
GUS 2016	Rocznik Demograficzny 2016 http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2016.3.10.html
Orphanet 2016	Orphanet Report Series - Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. Diseases listed by decreasing prevalence, incidence or number of published cases – November 2016 - Number 2. : http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_decreasing_prevalence_or_cases.pdf (20.03.2017 r.)
McTague, 2013	McTague, A., et al., Migrating partial seizures of infancy: expansion of the electroclinical, radiological and pathological disease spectrum. Brain, 2013. 136(5): p. 1578-1591. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3634200/pdf/awt073.pdf
Rola 2012	Rola R., Ryglewicz D. Kanałopatie neuronalne Borgis - Postępy Nauk Medycznych 1/2012, s. 51-59 http://www.czytelniamedyczna.pl/3942.kanalopatie-neuronalne.html

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Strategia wyszukiwania – PubMed (data wyszukiwania: 21.03.2017 r.)

Search	Query	Items found
#42	Search ((((((Malignant migrating partial epilepsy of infancy[Title/Abstract] OR Malignant migrating partial seizures of infancy[Title/Abstract] OR Migrating partial epilepsy of infancy[Title/Abstract] OR Migrating partial seizures of infancy[Title/Abstract] OR ((MMPEI[Title/Abstract] OR MMPSI[Title/Abstract] OR MPEI[Title/Abstract] OR MPSI[Title/Abstract]))) OR (((migrating*[Title/Abstract] AND ((focal*[Title/Abstract] OR partial*[Title/Abstract]))) AND (((epilepsy*[Title/Abstract] OR seizures*[Title/Abstract]))) OR ((("Seizures"[Mesh] OR "Epilepsy"[Mesh])) AND (((infant*[Title/Abstract] OR infancy[Title/Abstract] OR child*[Title/Abstract])))))))) AND ((("stiripentol" [Supplementary Concept] OR ((stiripentol*[Title/Abstract] OR D-306[Title/Abstract] OR diacomit[Title/Abstract])))	4
#41	Search ("stiripentol" [Supplementary Concept]) OR (((stiripentol*[Title/Abstract] OR D-306[Title/Abstract] OR diacomit[Title/Abstract])))	209
#40	Search ((stiripentol*[Title/Abstract] OR D-306[Title/Abstract] OR diacomit[Title/Abstract]))	203
#39	Search "stiripentol" [Supplementary Concept]	110
#38	Search ((((((Malignant migrating partial epilepsy of infancy[Title/Abstract] OR Malignant migrating partial seizures of infancy[Title/Abstract] OR Migrating partial epilepsy of infancy[Title/Abstract] OR Migrating partial seizures of infancy[Title/Abstract] OR ((MMPEI[Title/Abstract] OR MMPSI[Title/Abstract] OR MPEI[Title/Abstract] OR MPSI[Title/Abstract]))) OR (((migrating*[Title/Abstract] AND ((focal*[Title/Abstract] OR partial*[Title/Abstract]))) AND (((epilepsy*[Title/Abstract] OR seizures*[Title/Abstract]))) OR ((("Seizures"[Mesh] OR "Epilepsy"[Mesh])) AND (((infant*[Title/Abstract] OR infancy[Title/Abstract] OR child*[Title/Abstract]))))))))	189
#37	Search (((migrating*[Title/Abstract] AND ((focal*[Title/Abstract] OR partial*[Title/Abstract]))) AND (((epilepsy*[Title/Abstract] OR seizures*[Title/Abstract]))) OR ((("Seizures"[Mesh] OR "Epilepsy"[Mesh])) AND (((infant*[Title/Abstract] OR infancy[Title/Abstract] OR child*[Title/Abstract]))))	104
#36	Search ((infant*[Title/Abstract] OR infancy[Title/Abstract] OR child*[Title/Abstract]))	1472708
#35	Search (((epilepsy*[Title/Abstract] OR seizures*[Title/Abstract]))) OR ((("Seizures"[Mesh] OR "Epilepsy"[Mesh]))	186072
#34	Search ("Seizures"[Mesh] OR "Epilepsy"[Mesh])	143217
#33	Search "Seizures"[Mesh]	47558
#30	Search "Epilepsy"[Mesh]	143014
#17	Search (epilepsy*[Title/Abstract] OR seizures*[Title/Abstract])	136276
#16	Search (focal*[Title/Abstract] OR partial*[Title/Abstract])	712295
#15	Search migrating*[Title/Abstract]	20355
#14	Search (MMPEI[Title/Abstract] OR MMPSI[Title/Abstract] OR MPEI[Title/Abstract] OR MPSI[Title/Abstract])	106
#13	Search Migrating partial seizures of infancy[Title/Abstract]	21
#12	Search Migrating partial epilepsy of infancy[Title/Abstract]	77
#11	Search Malignant migrating partial seizures of infancy[Title/Abstract]	13
#9	Search Malignant migrating partial epilepsy of infancy[Title/Abstract]	43

Strategia wyszukiwania – Embase (data wyszukiwania: 21.03.2017 r.)

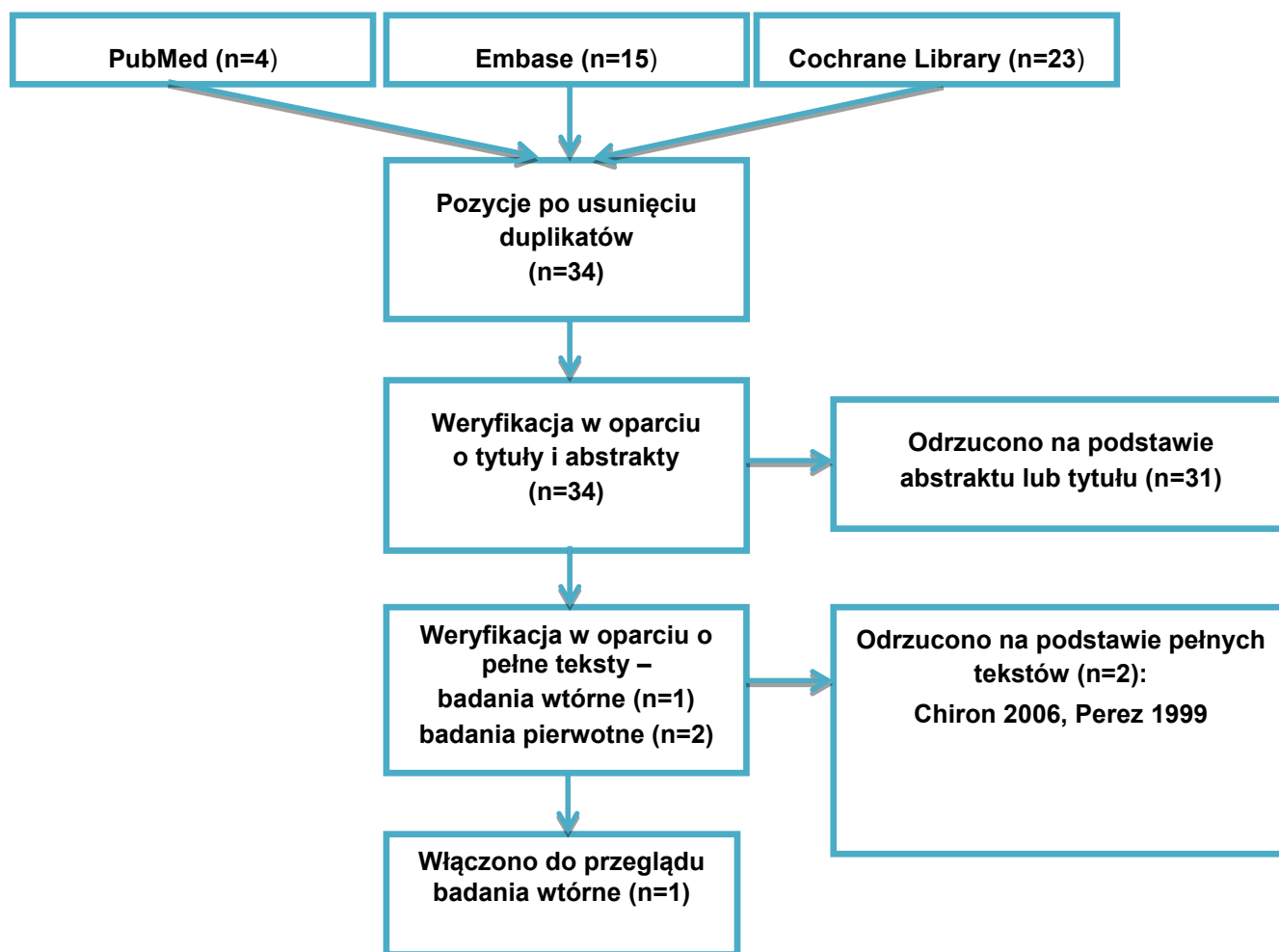
# ▲	Searches	Results
1	Malignant migrating partial epilepsy of infancy.ab,kw,ti.	7
2	Malignant migrating partial seizures of infancy.ab,kw,ti.	64
3	Migrating partial epilepsy of infancy.ab,kw,ti.	13
4	Migrating partial seizures of infancy.ab,kw,ti.	114
5	(MMPEI or MMPSI or MPEI or MPSI).ab,kw,ti.	217
6	"migrating*".ab,kw,ti.	20168

7	(focal* or partial*).ab,kw,ti.	768737
8	(epilepsy* or seizures*).ab,kw,ti.	173863
9	exp epilepsy/	182625
10	exp seizure/	129910
11	9 or 10	250723
12	8 or 11	265378
13	(infant* or infancy or child*).ab,kw,ti.	1449265
14	6 and 7 and 12 and 13	194
15	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 14	357
16	exp stiripentol/	676
17	(stiripentol* or D-306 or diacomit).ab,kw,ti.	318
18	16 or 17	708
19	15 and 18	15

Strategia wyszukiwania – Cochrane Library (data wyszukiwania: 21.03.2017 r.)

ID	Search	Hits
#1	Malignant migrating partial epilepsy of infancy:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#2	Malignant migrating partial seizures of infancy:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#3	Migrating partial seizures of infancy:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#4	Migrating partial epilepsy of infancy:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#5	MMPEI or MMPSI or MPEI or MPSI:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#6	migrating*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	240
#7	focal* or partial*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2678
		0
#8	epilepsy* or seizures*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6272
#9	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2548
#10	MeSH descriptor: [Seizures] explode all trees	589
#11	#9 or #10	2559
#12	#8 or #11	6351
#13	infant* or infancy or child*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1203
		79
#14	#6 and #7 and #12 and #13	0
#15	stiripentol* or D-306 or diacomit:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	23

11.2. Diagram PRISMA



11.3. Publikacje wykluczone z wyszukiwania na podstawie pełnych tekstów

Badanie	Dane bibliograficzne	Przyczyna
Badania pierwotne		
Chiron 2006	Chiron C, Tonnelier S, Rey E, Brunet ML, Tran A, d'Athis P, et al. Stiripentol in childhood partial epilepsy: randomized placebo-controlled trial with enrichment and withdrawal design. <i>Journal of Child Neurology</i> 2006;21(6):496–502.	Badanie pierwotne, dostępne w postaci abstraktu konferencyjnego, włączone do przeglądu Brigo 2015
Perez 1999	Perez J, Chiron C, Musial C, Rey E, Blehaut H, d'Athis P, Vincent J, Dulac O: Stiripentol: efficacy and tolerability in children with epilepsy. <i>Epilepsia</i> 1999; 40:1618-1626.	Badanie pierwotne, pacjenci w wieku 6,6±5,3 lat (średnia) z nawracającą padaczką. Do opracowania włączono jedynie opis działań niepożądanych dla styrypentolu raportowanych w badaniu