

Rekomendacja nr 14/2018

z dnia 30 stycznia 2018 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Zonegran (zonisamide), kapsułka twarda 25, 40, 100 mg oraz tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej 25, 50, 100, 300 mg, we wskazaniu padaczka lekooporna

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego: Zonegran (zonisamide), kapsułka twarda 25, 40, 100 mg oraz tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej 25, 50, 100, 300 mg, we wskazaniu padaczka lekooporna **pod warunkiem** wykorzystania leku w III lub kolejnej linii leczenia.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz opinie eksperckie uzasadniają wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Zonegran (zonisamide), kapsułka twarda 25, 40, 100 mg oraz tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej 25, 50, 100, 300 mg, we wskazaniu padaczka lekooporna pod warunkiem wykorzystania leku w III lub kolejnej linii leczenia.

Produkt leczniczy Zonegran (zonisamid) był przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu padaczka lekooporna w 2008 r. i uzyskał negatywne stanowisko Rady Konsultacyjnej. W uzasadnieniu rekomendacji wskazano, że lek wykazuje efektywność kliniczną podobną do innych leków przeciwdrgawkowych stosowanych w skojarzonym leczeniu padaczki. Jednak nie ma danych, które wskazywałyby na przewagę leku w jakiegokolwiek subpopulacji pacjentów, a cena preparatu jest wysoka.

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii w populacji pacjentów z padaczką lekooporną oparto na jednym badaniu wtórnym (przegląd systematyczny Cross 2015) oraz jednym badaniu pierwotnym (randomizowane Taghdiri 2015).

W zakresie oceny skuteczności, w badaniu Taghdiri 2015, osiągnięto podobne wyniki dotyczące częstości występowania napadów padaczkowych i drgawkowych w obu badanych grupach (zonisamid vs pregabalina). Przy czym uzyskane wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

Zgodnie z wynikami przeglądu Cross 2015 odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść zonisamidu w porównaniu z placebo w zakresie punktów końcowych dotyczących

redukcji >50% częstości występowania napadów padaczkowych w odniesieniu do lepszej odpowiedzi na leczenie i rezygnacji z leczenia.

Ocena bezpieczeństwa również nie wykazała istotnych statystycznie różnic, zarówno pomiędzy zonisamidem i pregabaliną (Taghdiri 2015), jak i pomiędzy zonisamidem i placebo (Cross 2015).

Zgodnie z wnioskami autorów przeglądu systematycznego dodanie zonisamidu do leczenia zwyczajowego zwiększyło ryzyko zdarzeń niepożądanych tj. ataksje, zawroty głowy, senność, podniecenie/drażliwość i anoreksja w grupie leczonych zonisamidem w porównaniu z placebo.

Natomiast autorzy badani randomizowanego wskazali, że w grupie zonisamidu wystąpiły zdarzenia niepożądane tj.: obniżony apetyt, zaburzona mowa, ataksja, zaburzenia widzenia, halucynacje, zawroty głowy. Z kolei w grupie pregabaliny raportowano zwiększony apetyt, częstomocz, halucynacje oraz ból głowy.

Odnosząc się do przeprowadzonej analizy klinicznej należy mieć na uwadze, że odnalezione dowody naukowe nt. skuteczności i bezpieczeństwa zonisamidu w padaczce lekoopornej charakteryzują się umiarkowaną bądź niską jakością. Oceniana technologia była porównywana z jednym z aktywnych komparatorów, tj. z pregabaliną oraz z placebo. Ogranicza to zatem wnioskowanie na temat skuteczności terapii względem pozostałych dostępnych opcji terapeutycznych. Należy także zaznaczyć, że niektóre z komparatorów wskazywanych w wytycznych klinicznych są refundowane w ocenianym wskazaniu w ramach importu docelowego.

Istotne jest także wskazanie, że nie przeprowadzono pełnej analizy wpływu na budżet płatnika ze względu na brak wiarygodnych danych o liczebności populacji docelowej.

Zgodnie z danymi Ministerstwa Zdrowia łączna kwota refundacji leku Zonegran (zonisamid) w latach 2016-2017 wyniosła 11 350 zł netto.

Aktualne wytyczne kliniczne rekomendują stosowanie zonisamidu w leczeniu padaczki lekoopornej. Jednakże poszczególne rekomendacje różnią się wskazaniem kolejnej linii leczenia czy też możliwością stosowania ocenianego leku w monoterapii lub terapii skojarzonej.

Eksperti kliniczni, w swoich opiniach, pozytywnie odnieśli się do finansowania ocenianych produktów ze środków publicznych, zwracając uwagę na skuteczność i bezpieczeństwo omawianej technologii, przy czym jeden z ekspertów wskazał, że lek Zonegran powinien być stosowany w III linii leczenia, u chorych stosujących bez powodzenia leki I i II rzutu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego:

- Zonegran (zonisamide), kapsułka twarda 25, 40, 100 mg oraz tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej 25, 50, 100, 300 mg,

we wskazaniu padaczka lekooporna, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2017 r. poz. 1844).

Problem zdrowotny

Padaczka lekooporna charakteryzuje się brakiem kontroli napadów po dwóch, kolejnych próbach interwencji lekowych (dobrze tolerowanych, właściwie dobranych i odpowiednio użytych). Minimalny czas remisji to okres 12 miesięcy lub 3-krotność odstępu międzynaopadowego w okresie sprzed rozpoczęcia leczenia. W konkretnym przypadku, stosując obydwa kryteria, wybiera się dłuższy okres.

Zjawisko lekooporności u indywidualnego chorego to proces dynamiczny, który może zmieniać się w czasie, w zależności od naturalnej ewolucji procesu chorobowego (np. zmian strukturalnych mózgu) lub też bliżej nieokreślonych mechanizmów związanych z przemianami farmakodynamicznymi leków przeciwpadaczkowych oraz czynników osobniczych i biologicznych.

W Polsce padaczka dotyczy 260-400 tys. osób, w tym lekooporność występuje u ok. 120-130 tys. chorych. Od 50 do 60% napadów padaczkowych ujawnia się u osób poniżej 16 r.ż. Drugi szczyt zachorowań występuje w starszym wieku i jest związany głównie z chorobami naczyniowymi mózgu (ok. 50% przypadków padaczki powyżej 65 r.ż.). Umieralność jest 2-4 razy większa niż w populacji ogólnej.

Liczebność populacji docelowej, u której oceniana technologia lecznicza może być stosowana jest trudna do oszacowania.

Zgodnie z danymi otrzymanymi od Ministerstwa Zdrowia w latach 2016-2017 zgodę na refundację produktu Zonegran otrzymał 1 pacjent z padaczką lekooporną.

Natomiast oszacowania polskich ekspertów klinicznych, dotyczące potencjalnej liczebności populacji docelowej są rozbieżne. Jeden z ekspertów wskazuje, iż biorąc pod uwagę szeroką gamę leków przeciwpadaczkowych o różnym mechanizmie działania, Zonegran docelowo mógłby być stosowany u ok. 5 -10% chorych na padaczkę lekooporną, czyli 1,5-2,5 tys. pacjentów. Natomiast w opinii innego eksperta klinicznego w przypadku ogniskowej padaczki lekoopornej część pacjentów będzie docelowo leczona zonisamidem w ramach III rzutu terapii i szacuje liczebność populacji docelowej na 3-4 tys. chorych (ok. 10% wszystkich pacjentów z padaczką lekooporną). Przy czym jeden z ekspertów odnosi się do populacji pacjentów dorosłych, a drugi wskazuje na populację ogólną.

Alternatywna technologia medyczna

Polskie Towarzystwo Neurologiczne w grupie leków III linii w leczeniu padaczki lekoopornej, w napadach nieświadomości i napadach mioklonicznych, oprócz zonisamidu, jako opcje terapeutyczne wymienia: klobazam, klonazepam i piracetam.

Natomiast wytyczne Polskiego Towarzystwa Epileptologicznego umiejscawiają zonisamid w grupie leków II i III linii leczenia padaczki lekoopornej. Zatem do alternatywnych technologii medycznych stosowanych w ocenianym wskazaniu można zaliczyć, oprócz leków wspomnianych powyżej, także lewetyracetam, wigabatrynę, tiagabinę, lakozamid, retigabinę, pregabalinę, eslikarbazepinę, lamotryginę, waproiniary oraz topiramate.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2017 r., poz. 129) w Polsce aktualnie refundowanych jest 79 produktów leczniczych zawierających: gabapentynę, lamotryginę, lewetyracetam, okskarbazepinę, tiagabinę, topiramate, wigabatrynę, stosowanych we wskazaniu padaczka lekooporna.

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych do technologii medycznych, które w rzeczywistej praktyce najprawdopodobniej zostaną zastąpione przez ocenianą należą lakozamid i topiramate.

W ramach analizy klinicznej odnaleziono jedynie badania, w których jako technologię alternatywną przyjęto pregabalinę i placebo. Zatem wybór aktywnego komparatora został zawężony do produktu leczniczego, który nie jest refundowany w analizowanym wskazaniu.

Opis wnioskowanego świadczenia

Zonegran to lek o działaniu przeciwpadaczkowym. Zawiera substancję czynną zonisamid – pochodną benzizoksazolu. Mechanizm działania leku nie został w pełni wyjaśniony, niemniej jednak uważa się, że zonisamid działa na zależne od potencjału elektrycznego kanały sodowe oraz wapniowe, powodując przerwanie wyładowań neuronalnych i ograniczając rozprzestrzenianie wyładowań napadowych oraz przerywając następczą aktywność padaczkową. Zonisamid wykazuje również działanie modulacyjne na proces hamowania neuronalnego w układzie GABA-ergicznym.

Produkt leczniczy Zonegran (zonisamid) nie jest zarejestrowany na terenie Polski.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Zonegran jest zarejestrowany we wskazaniach:

- w monoterapii jako leczenie napadów częściowych, z uogólnionymi napadami wtórnymi lub bez uogólnionych napadów wtórnych, u dorosłych z nowo rozpoznaną padaczką;
- w leczeniu wspomagającym napadów częściowych, z uogólnionymi napadami wtórnymi lub bez uogólnionych napadów wtórnych, u dorosłych, młodzieży oraz dzieci w wieku 6 lat i starszych.

Wnioskowane wskazanie, tj. leczenie padaczki lekoopornej, zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii oparto na następujących dowodach:

- Cross 2015 – przegląd systematyczny stanowiący aktualizację przeglądu systematycznego Marson 2009. Celem przeglądu była ocena skutków dodatkowego leczenia u osób z padaczką lekooporną, charakteryzującą się uogólnionymi napadami padaczkowymi. Uwzględniono 59 badań (tych samych, które zostały uwzględnione w przeglądzie Marson 2009), w tym 1 przegląd systematyczny dotyczący zonisamidu (850 pacjentów). Oceniane interwencje to lamotrygina lub lewetyracetam lub lakozamid lub perampanel lub zonisamid w porównaniu z placebo. Punkty końcowe obejmowały częstość występowania napadów padaczkowych oraz działania uboczne. Nie przedstawiono informacji nt. syntezy wyników. Okres obserwacji był zróżnicowany w poszczególnych badaniach, minimalnie wynosił 3 miesiące. Jakość przeglądu oceniono na 7/11 pkt w skali AMSTAR, co klasyfikuje go w grupie przeglądów o umiarkowanej jakości;
- Taghdiri 2015 – badanie randomizowane, jednośrodkowe, dwuramienne, brak informacji o zaślepieniu. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zonisamidu (ZNS) w porównaniu z pregabaliną (PGB) w leczeniu dzieci z padaczką lekooporną (po niepowodzeniu leczenia dwoma lub więcej lekami przeciwpadaczkowymi). Do badania włączono 121 pacjentów - 61 w grupie ZNS (leczonych dawką 2-12 mg/kg/dobę) oraz 60 w grupie PGB (leczonych dawką 5-15 mg/kg/dobę). Okres obserwacji wynosił 6 miesięcy. Oceniano punkty końcowe: częstotliwość napadów padaczkowych, intensywność napadów padaczkowych, czas trwania napadów padaczkowych w przedziale 4 tyg. od początku leczenia. Jakość badania

wyznaczono na podstawie oceny ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration i odnotowano: ryzyko niejasne w przypadku: metody randomizacji, ukrycia kodu randomizacji, zaślepienia uczestników badania oraz badaczy, zaślepienia oceny wyników oraz ryzyko niskie w przypadku: wybiórczego raportowania i kompletności danych.

Skuteczność

Cross 2015

Zgodnie z wnioskami płynącymi z przeglądu dotyczącymi skuteczności leczenia, dodanie zonisamidu do leczenia zwyczajowego zmniejszyło częstość napadów w porównaniu z placebo.

Istotnie statystycznie różnice na korzyść zonisamidu w porównaniu z placebo odnotowano w zakresie punktów końcowych dotyczących redukcji >50% częstości występowania napadów padaczkowych:

- Odpowiedź na leczenie – odnotowano ok. 2,4 razy większe prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie w grupie leczonej zonisamidem vs placebo; ryzyko względne wyniosło RR= 2,35 95%CI (1,74-3,17);
- Rezygnacja z leczenia – w grupie leczonej zonisamidem raportowano ok. 1,5 razy większe prawdopodobieństwo rezygnacji z leczenia w porównaniu z placebo; ryzyko względne wyniosło RR=1,47 95%CI (1,07-2,02).

Taghdiri 2015

W obu badanych grupach tj. zonisamidu i pregabaliny osiągnięto podobne wyniki w zakresie średniej częstości występowania napadów padaczkowych. Natomiast w zakresie średniej częstości występowania napadów drgawkowych pacjenci otrzymujący zonisamid mieli średnio 4 napady drgawkowe więcej w miesiącu niż pacjenci przyjmujący pregabalinę. Jednak różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły istotności statystycznej.

Po 1 miesiącu i po 6 miesiącach leczenia także osiągnięto podobne wyniki w zakresie częstości występowania napadów padaczkowych w obu badanych grupach (ZNS i PGB). W grupie ZNS częstość występowania napadów padaczkowych zmniejszyła się po 1 miesiącu o 45,7%, a po 6 miesiącach – o 31,3%. Natomiast w grupie pregabaliny po 1 miesiącu częstość występowania napadów padaczkowych zmniejszyła się o 48%), a po 6 miesiącach o 40,86%. Nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami.

Bezpieczeństwo

Cross 2015

Autorzy przeglądu konkludują, iż w zakresie profilu bezpieczeństwa, dodanie zonisamidu do leczenia zwyczajowego zwiększyło ryzyko zdarzeń niepożądanych tj. ataksje, zawroty głowy, senność, podniecenie/drażliwość i anoreksja w grupie leczonych zonisamidem w porównaniu z placebo. Jednak wyniki nie były istotne statystycznie.

Taghdiri 2015

W badaniu, w grupie zonisamidu wystąpiły następujące efekty uboczne: obniżony apetyt, zaburzona mowa, ataksja, zaburzenia widzenia, halucynacje, zawroty głowy. Natomiast w grupie pregabaliny wystąpiły: zwiększony apetyt, częstomocz, halucynacje oraz ból głowy. Najczęstszym efektem ubocznym występującym w grupie pregabaliny było przybieranie na wadze. Wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Zonegran bardzo często ($\geq 1/10$) pojawiał się jadłowstręt, pobudzenie, drażliwość, stany splątania, depresja, ataksja, zawroty głowy, zaburzenia pamięci, senność, podwójne widzenie, zmniejszenie stężenia wodorowęglanów; często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) obserwowano podbiegnięcia krwawe, nadwrażliwość, labilność nastroju, zaburzenia lękowe, bezsenność, zaburzenia psychotyczne, spowolnienie umysłowe (bradyfrenia), zaburzenia uwagi, oczopląs, parestezje, zaburzenia mowy, drżenia mięśniowe, ból brzucha, zaparcia, biegunka, niestrawność, nudności, wysypka, świąd, łysienie, kamica nerkowa, zmęczenie, objawy grypopodobne, gorączka, obrzęk obwodowy, zmniejszenie masy ciała.

Objawami, które pojawiały się niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) były: zapalenie płuc, zakażenia układu moczowego, hipokaliemia, złość, agresja, myśli samobójcze, próby samobójcze, drgawki, wymioty, zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamica żółciowa, kamień w drogach moczowych.

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) obserwowano: agranulocytozę, niedokrwistość aplastyczną, leukocytozę, leukopenię, powiększenie węzłów chłonnych, pancytopenię, trombocytopenię, zespół nadwrażliwości polekowej, wysypkę polekową z eozynofilią oraz objawami ogólnymi, kwasicę metaboliczną, nerkową kwasicę cewkową, omamy, niepamięć, śpiączkę, duże napady padaczkowe, zespół miasteniczny, złośliwy zespół neuroleptyczny, stan padaczkowy, duszność, aspiracyjne zapalenie płuc, zaburzenia oddechowe, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, zapalenie trzustki, uszkodzenie komórek wątrobowych, brak pocenia, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa Johnsona, martwicę toksyczno-rozptylną naskórka, rhabdomyolizę, wodonercze, niewydolność nerek, nieprawidłowe wyniki badań moczu, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych, udar cieplny.

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. European Medicines Agency - EMA; Agencja ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration - FDA) nie odnaleziono informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność analizy klinicznej mają wpływ następujące ograniczenia:

- W uwzględnionych badaniach dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa zonisamidu nie oceniano jakości życia pacjentów;
- Badanie Taghdiri 2015 jest badaniem z randomizacją, jednak brak jest informacji o zaślepieniu, co obniża jego wiarygodność.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 134 514 zł (3 x 44 838 zł).

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

Odnalezione dowody naukowe nie umożliwiły modelowania efektów zdrowotnych w ramach analizy ekonomicznej, wobec czego poniżej przedstawiono wyłącznie koszty związane z ocenianą technologią medyczną.

Zgodnie z danymi Ministerstwa Zdrowia w latach 2016-2017 (dane za rok 2017 nie obejmują pełnego roku kalendarzowego) rozpatrzone pozytywnie 2 wnioski o refundację i sprowadzono łącznie 24 opakowania leki Zonegran (zonisamid), kapsułka twarda, 100 mg, dla 1 pacjenta (1 unikalny numer PESEL we wniosku o refundację). Łączna kwota refundacji leku Zonegran (zonisamid) w latach 2016-2017 wyniosła 11 350 zł netto (hurtowa cena sprzedaży netto).

Według danych Ministerstwa Zdrowia łączna kwota refundacji produktów leczniczych sprowadzanych w ramach importu docelowego we wskazaniu padaczka lekooporna, w tym zespół Westa, zespół Lennoxa-Gastauta, padaczka lekooporna (w 60% przeważają napady nieświadomości), wyniosła 976 187 zł netto. Oprócz ww. leku Zonegran (zonisamid) sprowadzono leki zawierające substancję czynną:

- felbamat (Taloxa – 156 opakowań, 11 unikalnych numerów PESEL, kwota refundacji 97 800 zł netto, Petnidan Saft – 804 opakowania, 37 unikalnych numerów PESEL, kwota refundacji 132 600 zł netto, Petinimid – 151 opakowań, 10 unikalnych numerów PESEL, kwota refundacji 11 600 zł netto, Zarontin – 16 opakowań, 11 unikalny numer PESEL, kwota refundacji 640 zł netto);
- terakozaktyd (Synacthen – 34 opakowania, 6 unikalnych numerów PESEL, kwota refundacji 12 900 zł netto, Synacthen Depot – 1 175 opakowań, 150 unikalnych numerów PESEL, kwota refundacji 151 237 zł netto);
- sultiamum (Ospolot – 100 opakowań, 5 unikalnych numerów PESEL, kwota refundacji 30 660 zł netto) oraz
- rufinamid (Inovelon – 923 opakowania, 24 unikalne numery PESEL, kwota refundacji 527 400 zł netto).

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2017 poz. 1844);

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

Nie dotyczy.

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

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

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

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

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

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

Z uwagi na brak danych o liczebności populacji docelowej, nie jest możliwe oszacowanie wpływu finansowania przedmiotowej technologii w ramach importu docelowego na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych odnoszących się do stosowania zonisamidu w leczeniu padaczki lekoopornej: kanadyjskie - Critical Care Service Ontario (CCSO 2016); brytyjskie - National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2012, aktualizacja z 2016 r.); szkockie Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 2015) oraz polskie - Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN 2016), Polskie Towarzystwo Epileptologiczne (PTE 2014). Wytyczne CCSO wymieniają zonisamid jako jedną z substancji w leczeniu padaczki lekoopornej. Natomiast nie zalecają stosowania zonisamidu w leczeniu padaczki lekoopornej u dzieci. Wytyczne NICE zalecają stosowanie zonisamidu zarówno w monoterapii w przypadku napadów ogniskowych jak i uogólnionych oraz także w terapii skojarzonej padaczki lekoopornej. SIGN powołując się na wyniki metaanalizy rekomenduje zonisamid w leczeniu skojarzonym lekoopornej padaczki ogniskowej. PTN zaleca stosowanie zonisamidu jako leku III linii w leczeniu padaczki lekoopornej. Natomiast wytyczne PTE zalecają stosowanie zonisamidu w terapii

dodanej jako leki II lub III rzutu m. in. w leczeniu nowo zdiagnozowanych pierwotnie uogólnionych napadów toniczno-klonicznych u dorosłych, nowo zdiagnozowanych napadów ogniskowych u dorosłych oraz leczenia nowo zdiagnozowanych napadów mioklonicznych u dorosłych.

Odnaleziono także 10 dokumentów/rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania zonisamidu w leczeniu padaczki we wskazaniach rejestracyjnych i pozarejestracyjnych leku Zonegran. Szkocka agencja Scottish Medicines Consortium (SMC) wydała 2 rekomendacje pozytywne z ograniczeniami dotyczące stosowania leku Zonegran: w leczeniu wspomagającym napadów częściowych z uogólnionymi napadami wtórnymi lub bez napadów wtórnych uogólnionych u dorosłych (2005); w leczeniu wspomagającym napadów częściowych z uogólnionymi napadami wtórnymi lub bez napadów wtórnych uogólnionych u dorosłych, młodzieży oraz dzieci w wieku 6 lat i starszych (2014) oraz wstrzymała się od wydania rekomendacji dotyczącej stosowania ocenianego leku w monoterapii napadów częściowych z uogólnionymi napadami wtórnymi lub bez napadów wtórnych uogólnionych u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną padaczką (2012). Walijska agencja All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) wstrzymała się od wydania stanowisk/rekomendacji w stosunku do obydwu wskazań rejestracyjnych zonisamidu tj.: leczenie napadów częściowych z uogólnionymi napadami wtórnymi lub bez napadów wtórnych uogólnionych u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną padaczką (2012) oraz leczenie wspomagające napadów częściowych z uogólnionymi napadami wtórnymi lub bez napadów wtórnych uogólnionych u dorosłych, młodzieży oraz dzieci w wieku 6 lat i starszych (2014). Francuska agencja Haute Autorité de Santé (HAS) wydała 4 rekomendacje pozytywne dotyczące obydwu ww. wskazań rejestracyjnych leku Zonegran (2005, 2014, 2015, 2017). Natomiast australijska agencja Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) w 2007 r. wydała 1 rekomendację pozytywną dotyczącą wskazania pozarejestracyjnego ocenianego produktu leczniczego tj. w leczeniu wspomagającym napadów częściowych z uogólnionymi napadami wtórnymi lub bez napadów wtórnych uogólnionych, które nie są wystarczająco kontrolowane przez inne leki przeciwpadaczkowe.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 17.11.2017 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.5546.2017.AP), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Zonegran (zonisamide), kapsułka twarda 25, 40, 100 mg oraz tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej 25, 50, 100, 300 mg, we wskazaniu padaczka lekooporna, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 15/2018 z dnia 22 stycznia 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację leku Zonegran (zonisamide) we wskazaniu: padaczka lekooporna.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 15/2018 z dnia 22 stycznia 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację leku Zonegran (zonisamide) we wskazaniu: padaczka lekooporna.
2. Raport nr OT.4311.11.2017. Zonegran (zonisamid) we wskazaniu padaczka lekooporna. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Data ukończenia: 18 stycznia 2018 r.