



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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.

Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację leku Zonegran (zonisamide) we wskazaniu: padaczka lekooporna, pod warunkiem wykorzystania go w III lub kolejnej linii leczenia.

Uzasadnienie

Problem kliniczny i terapeutyczny

Padaczka lekooporna występuje, gdy dwie, kolejne próby interwencji lekowych w monoterapii lub terapii dodanej (dobrze tolerowanych, właściwie dobranych i odpowiednio użytych) nie doprowadzą do osiągnięcia utrwalonej i pełnej kontroli napadów. Może ona wystąpić u ok 20-30% chorych. Jej następstwami mogą być dysfunkcje i utrata niezależności, zaburzenie funkcji intelektualnych oraz większa możliwość wystąpienia objawów neurotoksycznych. W sytuacjach, w których terapia nadal nie prowadzi do pełnej kontroli napadów lub występują objawy nietolerancji, należy podjąć próbę dalszej modyfikacji leczenia, stosując leki klasyczne, takie jak: fenobarbital czy fenytoina, ale również rozważając leki nowszej generacji – wigabatrynę, tiagabinę, oraz leki najnowsze, a więc pregabalinę, zonisamid, octan eslikarbazepiny, retigabinę czy lakozamid. Istnieją też inne metody leczenia takie jak podawanie hormonu adrenokortykotropowego i kortykosteroidów, stosowanie diety ketogennej, stymulacja nerwu błędnego, a w ostateczności leczenie chirurgiczne.

Dowody naukowe

W metaanalizie Carmichael 2013, pacjenci z częściową padaczką lekooporną przyjmujący od 300 do 500 mg ZNS/d mieli dwa razy większe prawdopodobieństwo 50% redukcji częstości napadów przy leczeniu stabilną dawką leku w okresie do 18 tyg., w porównaniu z placebo. Ataksja, senność, pobudzenie i anoreksja były najczęstszymi działaniami niepożądanymi zonisamidu. Pacjenci leczeni zonisamidem mieli większe prawdopodobieństwo wycofania z leczenia.

W publikacji Bodalia 2013, w metaanalizie konwencjonalnej stwierdzono istotnie statystycznie częściej występującą 50% redukcję częstości napadów



w grupie zonisamidu w porównaniu do placebo i jednocześnie istotnie statystycznie częstszą utratę pacjentów z badania wskutek działań niepożądanych występującą w grupie zonisamidu. Metaanaliza sieciowa wykazała istotnie statystycznie częściej występowała 50% redukcja częstości napadów w porównaniu do lewetyracetamu oraz rzadziej w porównaniu do okskarbazepiny. Wycofanie pacjentów z leczenia istotnie statystycznie rzadziej występowało w grupie zonisamidu w porównaniu do topiramatu. Dla pozostałych porównań nie wykazano różnic istotnych statystycznie.

Metaanaliza konwencjonalna w publikacji Martyn-St James 2012 wykazała, iż w przypadku zonisamidu, istotnie statystycznie częściej dochodziło do utraty pacjentów z badania w porównaniu do placebo (zarówno wskutek działań niepożądanych jak i ze względu na jakąkolwiek przyczynę). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dotyczących odpowiedzi na leczenie oraz braku napadów. W grupie zonisamidu, w porównaniu do placebo, istotnie statystycznie częściej występowały: ataksja, zawroty głowy i senność. Brak istotnych statystycznie różnic stwierdzono w przypadku zmęczenia i mdłości. W metaanalizie sieciowej wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy retygabiną a zonisamidem w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych.

W metaanalizie Costa 2011, wykazano istotną statystycznie przewagę zonisamidu nad placebo w zakresie zmniejszania częstości napadów. Pacjenci przyjmujący ZNS istotnie statystycznie częściej wycofywali się z badania, również z powodu działań niepożądanych. Działaniami niepożądanymi występującymi u osób przyjmujących ZNS istotnie statystycznie częściej były ataksja, zawroty głowy i senność. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między ZNS a PLC w przypadku punktach końcowych: brak napadów w okresie leczenia, zmęczenie, nudności oraz bóle głowy.

Ograniczeniem niniejszej analizy klinicznej jest brak we włączonych metaanalizach konwencjonalnych badań porównujących bezpośrednio zonisamid z innymi lekami przeciwpadaczkowymi. Na podstawie włączonych metaanaliz konwencjonalnych można wnioskować jedynie o skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie zonisamidu w stosunku do placebo. Na podstawie dostępnych metaanaliz sieciowych (porównanie za pośrednictwem placebo) jest możliwe porównanie pośrednie zonisamidu z innymi LPP, jednak takie porównanie jest obciążone niepewnością.

W przeglądzie systematycznym (Cross 2015 stanowiący aktualizację przeglądu systematycznego Marson 2009) stwierdzono, że dodanie zonisamidu do leczenia zwyczajowego znaczenie zmniejszyło częstość napadów w porównaniu z placebo, ale zwiększyło niepożądane działania, takie jak ataksja, zawroty głowy, senność, pobudzenie lub drażliwość i anoreksja

(dowody wysokiej jakości). Odpowiedź na leczenie wynosi $RR= 2,35$ (95%CI, 1,74-3,17) natomiast rezygnacja z leczenia $RR=1,47$ (95%CI, 1,07-2,02).

W badaniu w jednośrodkowym RCT (Taghdiri 2015) osiągnięto podobne wyniki w badanych grupach (tj. zonisamidu i pregabaliny) 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. Nie było istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami ($p>0,05$).

Ponadto również w zakresie częstości występowania napadów padaczkowych po 1 miesiącu i po 6 miesiącach osiągnięto podobne wyniki. W grupie zonisamidu częstość występowania napadów padaczkowych zmniejszyła się po 1 miesiącu do $2,95\pm 3,54$ napadów/dzień (tj. o 45,7%), a po 6 miesiącach liczba napadów zmniejszyła się do $3,73\pm 3,5$ napadów/dzień (tj. o 31,3%). Natomiast w grupie pregabaliny po 1 miesiącu częstość występowania napadów padaczkowych zmniejszyła się do $2,41\pm 2,38$ (tj. o 48%), a po 6 miesiącach liczba napadów zmniejszyła się do $2,75\pm 2,38$ (tj. o 40,86%). Nie było istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami ($p>0,05$).

Wytyczne CCSO 2016 wymieniają zonisamid jako jedną z substancji w leczeniu padaczki lekoopornej. Natomiast nie zalecają stosowania zonisamidu w leczeniu padaczki lekoopornej u dzieci. Wytyczne NICE 2012 (aktualizacja z 2016 r.) zalecają stosowanie zonisamidu zarówno w monoterapii w przypadku napadów ogniskowych jak i uogólnionych oraz także w terapii skojarzonej padaczki lekoopornej. Wytyczne PTN 2016 zalecają stosowanie zonisamidu jako lek III linii w leczeniu ocenianego wskazania. Wytyczne SIGN 2015 powołując się na wyniki metaanalizy rekomendują zonisamid w leczeniu skojarzonym lekoopornej padaczki ogniskowej. Wytyczne PTE 2014 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, leczenia nowo zdiagnozowanych napadów mioklonicznych u dorosłych.

Zdaniem jednego z polskich ekspertów zonisamid powinien być refundowany w ramach importu docelowego, ponieważ jest to lek o znanym ściśle określonym profilu działania oraz profilu bezpieczeństwa. Zdaniem drugiego powinien być refundowany jako lek III rzutu leczenia padaczek.

Problem ekonomiczny

Trudno oszacować liczbę pacjentów, którzy mogą korzystać z zonisamidu, sprowadzanego w ramach importu docelowego.

Z jednej strony Wg danych otrzymanych danych z Ministerstwa Zdrowia wynika, że w latach 2016-2017 sprowadzono łącznie 24 opakowań leku Zonegran dla jednego pacjenta na łączną kwotę 11 350 zł netto.

Z drugiej strony, wybitni polscy eksperci, szacują liczbę osób, u których Zonegran docelowo mógłby być stosowany na 5 -10% chorych, czyli 1500 – 2500 chorych docelowo oraz 800-1000 osób w pierwszym roku, stąd, zdaniem Rady, zasadne jest ograniczenie stosowania leku do III lub kolejnych linii leczenia.

Główne argumenty decyzji

- 1. Dowody naukowe wskazujące na skuteczność leku.*
- 2. Kontynuacja wcześniejszej decyzji Ministerstwa Zdrowia.*
- 3. Opinie ekspertów międzynarodowych i polskich.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z 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.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację, zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego, Nr: OT.4311.11.2017, „Zonegran (zonisamid) we wskazaniu padaczka lekooporna”. Data ukończenia: 18 stycznia 2018.