

Rekomendacja nr 91/2017

z dnia 19 grudnia 2017 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów
leczniczych zawierających substancję czynną ethosuximidum:
Petnidan Saft (ethosuximidum), syrop, à 50 mg/ml; Petinimid
(ethosuximidum), syrop, à 50 mg/ml; Zarontin (ethosuximidum),
syrop, à 50 mg/ml, we wskazaniu padaczka lekooporna (w tym
padaczka z napadami nieświadomości)**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną ethosuximidum:

- Petnidan Saft (ethosuximidum), syrop, à 50 mg/ml,
- Petinimid (ethosuximidum), syrop, à 50 mg/ml,
- Zarontin (ethosuximidum), syrop, à 50 mg/ml,

we wskazaniu padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości).

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 produktów leczniczych zawierających substancję czynną ethosuximidum: Petnidan Saft (ethosuximidum), syrop, à 50 mg/ml; Petinimid (ethosuximidum), syrop, à 50 mg/ml; Zarontin (ethosuximidum), syrop, à 50 mg/ml, we wskazaniu padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości).

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa produktów leczniczych zawierających ethosuximidum u pacjentów pediatrycznych z padaczką lekooporną (w tym padaczką z napadami nieświadomości) oparto na jednym badaniu wtórnym (przegląd systematyczny) oraz jednym badaniu pierwotnym (typu cross-over). W zakresie oceny skuteczności, w badaniu cross-over, odnotowano różnice na korzyść ethosuksymidu (ESM) w porównaniu z kwasem walproinowym (VPA) w odniesieniu do zmniejszenia częstości napadów o co najmniej 80%. Jednak uzyskane wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej. Ocena bezpieczeństwa również nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy VPA i ESM. Działania niepożądane związane z zastosowaniem VPA lub ESM były zazwyczaj łagodne i reagowały na zmniejszenie dawki leku.

Z kolei, zgodnie z wnioskami płynącymi z przeglądu systematycznego, etosuksymid stanowi optymalną monoterapię początkową dla dzieci i młodzieży z napadami nieświadomości zarówno pod względem skuteczności, jak i bezpieczeństwa leczenia. Jednakże należy mieć na uwadze, że odnalezione dowody naukowe nt. skuteczności i bezpieczeństwa etosuksymidu w padaczce lekoopornej są bardzo nieliczne, pochodzą z lat 80-tych oraz dotyczą głównie padaczki z napadami nieświadomości. Nie odnaleziono badań odnoszących się stricte do wnioskowanego wskazania tj. padaczki lekoopornej. Zatem przeprowadzone wnioskowanie na podstawie odnalezionych dowodów naukowych jest ograniczone.

Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji leków Petnidan Saft, Petinimid i Zarontin (ethosuximidum) roczne koszty finansowania terapii dla założonej populacji ok. 25 pacjentów wyniosą co najmniej 72 420 zł.

Aktualne wytyczne w większości rekomendują stosowanie etosuksymidu w pierwszej linii leczenia napadów nieświadomości i jest to jedyny rodzaj napadów, które należy leczyć przy jego zastosowaniu. Z kolei wytyczne Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych z 2013 r. wśród leków trzeciego rzutu w leczeniu napadów nieświadomości wymieniają politerapie składające się z etosuksymidu stosowanego w skojarzeniu z kwasem walproinowym lub lamotryginą.

Eksperti kliniczni, w swoich opiniach, pozytywnie odnieśli się do finansowania ocenianych produktów ze środków publicznych, wskazując etosuksymid jako podstawowe leczenie napadów nieświadomości. Ponadto eksperci zwrócili uwagę, że postać syropu ułatwi zastosowanie leków u małych dzieci.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną ethosuximidum:

- Petnidan Saft (ethosuximidum), syrop, à 50 mg/ml,
- Petinimid (ethosuximidum), syrop, à 50 mg/ml,
- Zarontin (ethosuximidum), syrop, à 50 mg/ml,

we wskazaniu padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości), 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 międzynapadowego w okresie sprzed rozpoczęcia leczenia. W konkretnym przypadku, stosując obydwa kryteria, wybiera się dłuższy okres.

Napady nieświadomości cechują: bardzo krótki czas trwania (5-15 sekund), zaburzenia świadomości, charakterystyczne EEG (zespoły iglica-fala wolna od częstotliwości 3 Hz w typowych napadach nieświadomości i 1,5-2 Hz w napadach nietypowych), brak aury, brak objawów po napadzie, czasem automatyzmy, prowokacja przez hiperwentylację oraz pozytywna reakcja na etosuksymid i kwas walproinowy.

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.

Alternatywna technologia medyczna

Opierając się na definicji padaczki lekoopornej wg International League Against Epilepsy (ILAE), można uznać, że w padaczce lekoopornej stosuje się leki z III linii leczenia. Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych technologiami alternatywnymi stosowanymi w III linii leczenia padaczki z napadami nieświadomości są: kwas walproinowy, lamotrygina, lewetyracetam, klonazepam, topiramát, które są obecnie refundowane oraz zonisamid i klobazam, które nie są finansowane ze środków publicznych.

Na podstawie informacji przedstawionych przez Ministerstwo Zdrowia aktualnie w Polsce refundowany jest lek Petinimid (etosuksymid) w postaci kapsułek.

W ramach analizy klinicznej jako technologię alternatywną przyjęto walproinian, kwas walproinowy i lamotryginę.

Opis wnioskowanego świadczenia

Substancja czynna etosuksymid wykazuje dobre działanie przeciwdrgawkowe, uwidaczniające się zwłaszcza przy leczeniu napadów nieświadomości. Etosuksymid hamuje powstawanie napadów nieświadomości, nie wpływa zaś na inne rodzaje napadów. Zatem może być konieczne zastosowanie innych leków, jeśli występują również np. napady toniczno-kloniczne.

Produkty lecznicze Petnidan Saft, Petinimid oraz Zarontin zawierające substancje czynną ethosuximidum, syrop à 50 mg/ml, nie są dopuszczone do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Jedyne leki zawierające substancję czynną ethosuximidum dopuszczone do obrotu na terenie Polski to Petinimid w postaci kapsułek 250 mg 100 kaps., dostępny na receptę. Jego wskazanie rejestracyjne obejmuje pierwotnie uogólnioną padaczkę z typowymi i nietypowymi napadami nieświadomości.

Wskazania rejestracyjne ocenianych preparatów obejmują:

- Petnidan Saft (na podstawie niemieckiej monografii produktu z grudnia 2016, do której link znaleziono na stronie internetowej producenta):
 - dziecięcą padaczkę z utratą świadomości (pyknolepsja), a także złożone i nietypowe napady nieświadomości;
 - napady nieświadomości miokloniczno-astatyczne i młodzieńczą padaczkę miokloniczną (Impulsiv-petit-mal), w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji wcześniejszego leczenia;
- Zarontin (na podstawie informacji o produkcie z marca 2017 roku udostępnionej przez australijskie Therapeutic Goods Administration):
 - kontrolę padaczki z napadami nieświadomości;
- Petinimid (w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego Petinimid w postaci kapsułek):
pierwotnie uogólnioną padaczkę z typowymi i nietypowymi napadami nieświadomości.

Wnioskowane wskazanie tj. leczenie padaczki lekoopornej (w tym padaczki z napadami nieświadomości) stanowi zatem wskazanie pozarejestracyjne.

Zasadnym wydaje się zaznaczyć, że oceniana technologia ze względu na postać leku (syrop) dotyczy populacji pediatrycznej. Powyższe wynika z faktu, iż zgodnie z informacjami przedstawionymi przez Ministerstwo Zdrowia oceniane produkty lecznicze były refundowane i sprowadzane dla polskich

pacjentów pediatrycznych (zakres wieku u dzieci z wniosków wynosił 2-12 lat) w ramach importu docelowego w latach 2016-2017.

Produkty lecznicze: Petnidan Saft, Petinimid oraz Zarontin, zawierające substancje czynną ethosuximidum, syrop à 50 mg/ml nie były dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Natomiast substancja czynna ethosuximidum w postaci preparatu Petinimid, kapsułki, 250 mg, 100 kaps., 5909990244911, była oceniana w Agencji w 2013 r. we wskazaniu: padaczka z napadami nieświadomości u dzieci do 3 r.ż. i uzyskała pozytywną opinię Rady Przejrzystości (nr 313/2013).

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:

- Brigo 2017 – przegląd systematyczny Cochrane. Celem przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa trzech leków przeciwpadaczkowych: etosuksymidu, walproinianu i lamotryginy, porównująca leki pomiędzy sobą oraz z placebo w leczeniu napadów nieświadomości (ang. absence seizures AS) u dzieci i młodzieży. Uwzględniono 8 badań, przy czym 4 dotyczyły leczenia etosuksymidem (Callaghan 1982, Sato 1982, Martinovic 1983, Glauser 2013). Większość badań obejmowała pacjentów nowozdiagnozowanych i wcześniej nieleczonych, tylko w badaniu Sato 1982, oceniającym skuteczność etosuksymidu i walproinianu, część z włączonych pacjentów była uprzednio nieskutecznie leczona (pacjenci lekooporni). 6 badań oceniono jako badania o niskiej jakości. Liczba pacjentów wynosiła 691 osób (w tym 546 leczonych etosuksymidem) w wieku ≤ 16 lat, przy czym w 7 badaniach brało udział mniej niż 50 osób (tylko w badaniu Glauser 2013 uczestniczyło 453 pacjentów). Ze względu na heterogeniczność badań nie przeprowadzono metaanalizy. Okres obserwacji był zróżnicowany w poszczególnych badaniach, najczęściej wynosił 12 miesięcy;
- Sato 1982 – badanie randomizowane. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa kwasu walproinowego w porównaniu z etosuksymidem w leczeniu napadów nieświadomości. Badanie to podwójnie ślepa próba typu cross-over, do której włączono 45 pacjentów cierpiących na napady nieświadomości (18 chłopców i 27 dziewcząt w wieku od 4 do 18 lat). Pacjentów podzielono na dwie grupy: I grupę liczącą 23 pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni lekami na napady nieświadomości (ang. antiabsence drugs) oraz II grupę liczącą 22 pacjentów, którzy nie reagowali na dostępne leczenie napadów nieświadomości (pacjenci lekooporni). Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej etosuksymid (ESM) lub grupy otrzymującej kwas walproinowy (VPA). Ocenę leczenia przeprowadzono po dwóch sześciotygodniowych okresach, przy czym po 6 tygodniach zastosowano zmianę rodzaju terapii (cross-over). Spośród pacjentów lekoopornych, ESM w dawkach od 250 do 1500 mg, w pierwszym okresie leczenia, otrzymywało 14 pacjentów. Jakość badania wyznaczono na podstawie oceny ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration i odnotowano: ryzyko niejasne w przypadku: losowego przydziału do grup, ukrycia kodu randomizacji, zaślepienia uczestników badania oraz badaczy, zaślepienia oceny wyników oraz ryzyko niskie w przypadku: wybiórczego raportowania i kompletności danych.

Dodatkowo uwzględniono jedno badanie o niższej wiarygodności:

- Rowan 1983 – opis pięciu przypadków pacjentów z napadami nieświadomości, u których oceniano efekty terapii złożonej etosuksymidem i walproinianem. Spośród pięciu opisów, trzy dotyczyły pacjentów pediatrycznych, z czego u dwóch pacjentów występowała padaczka lekooporna zgodnie z definicją ILAE. Stan pacjentów monitorowano za pomocą badania EEG.

Skuteczność

Brigo 2017

Zgodnie z wnioskami płynącymi z przeglądu Cochrane dotyczącymi skuteczności leczenia, etosuksymid stanowi optymalną monoterapię początkową dla dzieci i młodzieży z napadami nieświadomości. Jednakże, jeśli napady nieświadomości współwystępują z ogólnymi napadami toniczno-klonicznymi, zalecane jest stosowanie walproinianu (etosuksymid jest prawdopodobnie nieskuteczny w przypadku napadów toniczno-klonicznych).

Sato 1982

Zmniejszenie częstości napadów o co najmniej 80% po pierwszym 6. tygodniowym okresie leczenia zaraportowano u 4 z 14 pacjentów (28,6%). Dla porównania w grupie VPA taką odpowiedź uzyskało 3 z 15 pacjentów (20%). Jednak odnotowane różnice w zakresie porównania VPA i ESM nie osiągnęły istotności statystycznej. Ponadto spośród pacjentów lekoopornych, u 9 odnotowano brak występowania napadów (ang. completely seizure-free) po 6 tygodniach leczenia ESM w średniej dziennej dawce na poziomie 35,69 mg/kg mc.

Rowan 1983

Opis 1. – 14-letnia dziewczynka z napadami nieświadomości i nieczęstymi drgawkami toniczno-klonicznymi, nieleczona wcześniej etosuksymidem.

Pacjentka była leczona nieskutecznie (również po zwiększeniu dawek) walproinianem, fenytoiną i karbamazepiną - zaobserwowano co najmniej 18 ataków utraty świadomości. Dodanie do dotychczasowego leczenia etosuksymidu w dawce 1500 mg/dzień pozwoliło uniknąć występowania napadów u pacjentki w okresie dłuższym niż dwa lata.

Opis 2. – 12-letnia dziewczynka z historią choroby obejmującą napady częściowe złożone doświadczyła stanu padaczkowego napadów nieświadomości po wystąpieniu drgawek toniczno-klonicznych; nieleczona wcześniej etosuksymidem.

Po leczeniu karbamazepiną obserwowano częste napady nieświadomości. Dodanie do schematu terapeutycznego walproinianu sodu w dawce 900 mg/dzień również nie wykazywało poprawy klinicznej. Z kolei podwojenie dawki walproinianu spowodowało poprawę tj. spadek częstości napadów o 50%, a dodanie etosuksymidu w dawce 750 mg/dzień pozwoliło całkowicie uniknąć występowania napadów.

Autorzy publikacji konkludują, że terapię skojarzoną tj. etosuksymid i walproinian należy rozważyć u pacjentów, u których napady padaczkowe nie odpowiadają na standardowe środki terapeutyczne.

Bezpieczeństwo

Brigo 2017

W zakresie oceny bezpieczeństwa i zdarzeń niepożądanych odnotowano, że leczenie etosuksymidem wiązało się głównie z występowaniem nudności, wymiotów oraz zmian behawioralnych/psychiatrycznych.

Autorzy przeglądu konkludują, że pod względem bezpieczeństwa leczenia, etosuksymid stanowi optymalną monoterapię początkową dla dzieci i młodzieży z napadami nieświadomości.

Sato 1982

Działania niepożądane (ang. adverse effects AE) związane z zastosowaniem VPA lub ESM były zazwyczaj łagodne i reagowały na zmniejszenie dawki leku. W badaniu nie nastąpiła utrata żadnego pacjenta z powodu występowania AE.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Na podstawie ChPL Petinimid (Ethosuximidum), 250 mg, kapsułki większość działań niepożądanych związanych ze stosowaniem etosuksymidu w kapsułkach skategoryzowano jako działania występujące z nieznaną częstością tj. eozynofilia, leukopenia, trombocytopenia, pancytopenia, agranulocytoza i niedokrwistość aplastyczna z lub bez zahamowania czynności szpiku; reakcje alergiczne, pokrzywka i inne reakcje skórne, włączając świąd, wysypkę rumieniową, zespół Stevensa-Johnsona i lizaj rumieniowaty; zmniejszenie apetytu, zmniejszenie masy ciała; rozdrażnienie, pobudzenie, stany lękowe lub niepokój, agresja, zaburzenia koncentracji, objawy neurosensoryczne, jak senność, ból głowy, zawroty głowy, nadaktywność, euforia, poirytowanie, zaburzenia chodzenia (ataksja), zmęczenie, zaburzenia snu; objawy podobne do choroby Parkinsona i światłowstręt; krótkowzroczność; zaburzenia żołądkowo-jelitowe, jak niestrawność, nudności, wymioty, czkawka, skurcze, ból brzucha i nadbrzusza, biegunka, obrzęk języka i podniebienia; zmiana aktywności enzymów wątrobowych, ostra porfiria; odbarwienie skóry, twardzina i nadmierne owłosienie; zmiany czynności nerek; krwawienie z pochwy; albuminuria, wzrost stężenia AspAT i urobilinogenu.

Natomiast do niezbyt często (tj. $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) występujących działań niepożądanych należą objawy neurosensoryczne, jak senność, ból głowy, zawroty głowy, nadaktywność, euforia, poirytowanie, zaburzenia chodzenia (ataksja), zmęczenie, zaburzenia snu.

Ponadto zgodnie z ChPL Petinimid (Ethosuximidum), 250 mg, kapsułki należy zachować ostrożność stosując produkt:

- u pacjentów z dysfunkcją nerek lub wątroby;
- u pacjentów z porfirią;
- u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi (także w wywiadzie). Podanie etosuksymidu może powodować takie objawy jak: rozdrażnienie, pobudzenie, stany lękowe, niepokój, agresję, zaburzenia koncentracji lub inne zmiany psychiczne.

Ponadto należy monitorować pacjentów pod kątem objawów uszkodzenia szpiku (np. gorączka, ból gardła, krwawienie). Jeśli wystąpią ciężkie skórne reakcje alergiczne lub zmiany w obrazie krwi, należy natychmiast odstawić produkt Petinimid. Stałe stosowanie leku przeciwpadaczkowego może prowadzić do ograniczenia zdolności intelektualnych, np. u dzieci i młodzieży mogą wystąpić kłopoty w nauce. Dane na ten temat dotyczące etosuksymidu są sprzeczne i nie wykazują jednoznacznie, że etosuksymid ma negatywny wpływ.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność analizy klinicznej mają wpływ następujące ograniczenia:

- brak badań dotyczących stosowania etosuksymidu w leczeniu padaczki lekoopornej. W odnalezionym przeglądzie systematycznym Cochrane – Brigo 2017, z włączonych czterech badań dotyczących etosuksymidu większość obejmowała pacjentów nowozdiagnozowanych i wcześniej nieleczonych. Jedynie w badaniu Sato 1982 porównującym skuteczność etosuksymidu i walproinianu (stosowanych w monoterapii), część z włączonych pacjentów stanowili pacjenci uprzednio nieskutecznie leczeni, określani w publikacji jako pacjenci

lekooporni. Jednak w badaniu nie przedstawiono informacji o rodzaju i liczbie wcześniejszych terapii, co wpływa na wnioskowanie;

- badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania etosuksymidu są małowartościowe, co także obniża ich jakość;
- odnalezione dane kliniczne pochodzą z lat 1982 i 1983, co może wiązać się z różnicami w dostępnych wówczas opcjach terapeutycznych czy zalecanych schematach leczenia względem stanu obecnego, a także innym sposobem definiowania padaczki lekoopornej. Obowiązująca obecnie definicja pochodzi z wytycznych ILAE 2010, w publikacjach Sato 1982 oraz Rowan 1983 nie przedstawiono precyzyjnych informacji na temat definiowania lekooporności, co może mieć znaczenie dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii u pacjentów wcześniej leczonych.

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) rozpatrzono pozytywnie 133 wnioski o refundację i sprowadzono łącznie 971 opakowań leków zawierających etosuksymid w postaci syropu 50 mg/ml w opakowaniu 250 ml (produkty lecznicze: Petnidan Saft - 106 wniosków, 804 opakowania; Petinimid - 23 wnioski, 151 opakowań i Zarontin - 4 wnioski, 16 opakowań). Łączna kwota refundacji w latach 2016-2017 wyniosła 144 840 zł netto.

Ograniczenia analizy:

- nie jest jasne czy cena sprzedaży netto oznacza urzędową cenę zbytu czy cenę hurtową. Tym samym wydatki poniesione przez płatnika były prawdopodobnie wyższe niż przedstawione

w otrzymanych danych, ze względu na brak uwzględnienia marż detalicznych i ewentualnie marż hurtowych.

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.

Średnią liczbę opakowań ww. leków zużywanych przez jednego pacjenta w rocznym horyzoncie czasowym oraz średni koszt za opakowanie oszacowano na podstawie danych udostępnionych przez Ministerstwo Zdrowia, dotyczących importu docelowego oraz liczby wydanych zgód na refundację leków Petnidan Saft, Petinimid i Zarontin w latach 2016-2017. W związku z brakiem danych dla poszczególnych lat założono, że dane za lata 2016-2017 podzielone przez 2 przedstawiają średnie roczne wydatki płatnika publicznego. W przypadku liczb niepodzielnych przez 2 wynik zaokrąglano w górę.

Łączna liczba pacjentów, którym zrefundowano lek w latach 2016-2017 wyniosła 48 osób (48 unikalnych PESELI we wnioskach), z czego liczba pacjentów leczonych lekiem Petnidan Saft wyniosła 37, lekiem Petinimid – 10, a lekiem Zarontin - 1. Natomiast średni koszt leku wyniósł odpowiednio 164,93 zł (Petnidan Saft), 76,82 zł (Petinimid) oraz 40,00 zł (Zarontin) za opakowanie.

Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji leków Petnidan Saft, Petinimid i Zarontin (ethosuximidum) roczne koszty finansowania leczenia 25 pacjentów wyniosą co najmniej 72 420 zł. Ze względu na brak możliwości uwzględnienia w oszacowaniach ceny detalicznej, prognozowane wydatki płatnika będą prawdopodobnie wyższe.

Ograniczenia analizy:

- dane udostępnione przez Ministerstwo Zdrowia zostały przekazane łącznie za okres 2016-2017, bez podziału na lata, zaś w przypadku 2017 r. udostępnione dane nie dotyczą całego

roku kalendarzowego. Zatem oszacowanie przeprowadzone w skali roku jest znacznie uproszczone i obarczone niepewnością.

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 6 rekomendacji klinicznych odnoszących się do leczenia padaczki lekoopornej oraz napadów nieświadomości u dzieci. Wybór farmakoterapii uzależniony jest od rodzaju napadów występujących u konkretnego pacjenta. Opierając się na definicji padaczki lekoopornej wg International League Against Epilepsy (ILAE) można uznać, że u pacjentów lekoopornych stosuje się politerapię, terapię dodaną lub leki III rzutu. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych (PTND 2013) wśród leków trzeciego rzutu w leczeniu napadów nieświadomości wymieniają politerapie składające się z etosuksymidu i kwasu walproinowego lub etosuksymidu i lamotryginy oraz lewetyracetam, zonisamid, klobazam, klonazepam i topiramamat stosowane w monoterapii. Podobny schemat leczenia opisano w wytycznych National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2012, aktualizacja w 2016 r.). Większość odnalezionych rekomendacji wskazuje, że etosuksymid powinien być stosowany w pierwszej linii leczenia napadów nieświadomości i jest to jedyny rodzaj napadów, które należy leczyć przy jego zastosowaniu. Rekomendacje indyjskie (Expert Comitee on Pediatric Epilepsy ECPE 2009) oraz amerykańskie (American Academy of Neurology AAN i American Epilepsy Society AES 2004) nie odnoszą się do stosowania etosuksymidu w leczeniu padaczki. Należy także podkreślić, że w większości rekomendacji jako najskuteczniejszą metodę leczenia padaczki lekoopornej wymienia się leczenie chirurgiczne.

Odnaleziono także dwie rekomendacje refundacyjne dotyczące substancji czynnej ethosuximidum: francuską (Haute Autorité de Santé HAS 2017) i brytyjską (National Institute for Health and Care Excellence NICE 2012, aktualizacja w 2016 r.). Pozytywna rekomendacja HAS dotyczyła stosowania ethosuximidum w leczeniu padaczki uogólnionej: napady nieświadomości, napady miokloniczne, napady atoniczne. Wskazano, że ethosuximidum jest lekiem pierwszej linii u dzieci oraz lekiem pierwszej lub drugiej linii u dorosłych w leczeniu padaczki z napadami nieświadomości, z wyjątkiem występowania ryzyka napadów toniczno-klonicznych. Nie odniesiono się do stosowania leku u dzieci z padaczką lekooporną. W rekomendacji NICE ethosuximidum jest rekomendowany w padaczcze z napadami nieświadomości w leczeniu I linii w monoterapii, a w przypadku niepowodzenia wcześniejszych monoterapii – w leczeniu skojarzonym.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 01.12.2017 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4634.5757.2017.AD), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną ethosuximidum: Petnidan Saft (ethosuximidum), syrop, à 50 mg/ml, Petinimid (ethosuximidum), syrop, à 50 mg/ml, Zarontin (ethosuximidum), syrop, à 50 mg/ml, we wskazaniu padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości), 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), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 164/2017 z dnia 18 grudnia 2017 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację Petnidan Saft, Petinimid, Zarontin (ethosuximidum) we wskazaniu: padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 164/2017 z dnia 18 grudnia 2017 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację Petnidan Saft, Petinimid, Zarontin (ethosuximidum) we wskazaniu: padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości).
2. Raport nr OT.4311.15.2017. Petnidan Saft (ethosuximidum), syrop, à 50 mg/ml, Petinimid (ethosuximidum), syrop, à 50 mg/ml, Zarontin (ethosuximidum), syrop, à 50 mg/ml we wskazaniu: padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości). Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Data ukończenia: 14 grudnia 2017 r.