

Rekomendacja nr 38/2019

z dnia 18 maja 2019 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów lecniczych: Ospolot (sultiam), tabletki à 50 mg oraz Ospolot (sultiam), tabletki à 200 mg, we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, padaczka lekooporna w przebiegu encefalopatii o fenotypie zespołu Retta

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych: Ospolot (sultiam), tabletki à 50 mg oraz Ospolot (sultiam), tabletki à 200 mg, we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, padaczka lekooporna w przebiegu encefalopatii o fenotypie zespołu Retta.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz opinie ekspertów klinicznych, uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych: Ospolot (sultiam), tabletki à 50 mg; Ospolot (sultiam), tabletki à 200 mg, we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, padaczka lekooporna w przebiegu encefalopatii o fenotypie zespołu Retta.

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 1 badanie RCT o akronimie HEAD (publikacje Tacke 2016 i Tacke 2018) porównujące skuteczność lewetyracetamu i sultiamu, w leczeniu dzieci z łagodną padaczką częściową z iglicami w okolicy centralno-skroniowej (ang. BECTS). Dane z publikacji Tacke 2016 roku, sugerują, że leczenie lekami przeciwpadaczkowymi (sultiamu lub lewetyracetamu) u dzieci z BECTS nie wpływa na funkcje poznawcze. W badaniu Tacke 2018, niezależnie od zastosowanego leku, wskaźnik fali szczytowej (SWI, ang. *spike-wave-index*) został znacznie zmniejszony podczas leczenia, natomiast wynik nie był istotny statystycznie dla porównania sultiamu z lewetyracetamu.

Odnaleziono również 3 przeglądy systematyczne: Milburn-McNulty 2014 i Milburn-McNulty 2015 oraz Campos 2017.

Przeglądy Milburn-McNulty 2014 i Milburn-McNulty 2015 dotyczyły skuteczności i profilu bezpieczeństwa sultiamu - w publikacji z 2014 roku oceniano sultiam w monoterapii, a w przeglądzie z 2015 roku - sultiam jako terapię dodaną (*add on*). Przegląd Milburn-McNulty 2014 charakteryzował się niewielką liczbą pacjentów we włączonych badaniach, niską jakością dostępnych dowodów oraz brakiem dowodów dotyczących istotnych klinicznie punktów

końcowych. W związku z powyższymi ograniczeniami, zdaniem autorów, wyciągnięcie wniosków co do skuteczności monoterapii sultiamem w padaczce jest niemożliwe.

Wyniki przeglądu Milburn-McNulty 2015, zdaniem autorów, sugerowały, że sultiam może zatrzymać napady u pacjentów z zespołem Westa, którzy nie odpowiadają na pirydoksynę. Jednak w tym przeglądzie, podobnie jak w przeglądzie z 2014 roku, niewielka liczba uczestników w badaniach, które włączono do analizy i jego krótki czas trwania wpływają na wiarygodność wyników.

W przeglądzie Campos 2017 porównywano względną tolerancję dostępnych leków przeciwpadaczkowych (AED) w monoterapii leczenia wszystkich typów padaczki. Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały, że stosowanie sultiamu wiązało się z istotnie statystycznie wyższą szansą braku napadów padaczkowych w porównaniu z fenobarbitalem oraz istotnie statystycznie niższą szansą wycofania z badania z powodu nieskuteczności w porównaniu z pregabaliną. Wyniki dla porównań z pozostałymi lekami przeciwpadaczkowymi były nieistotne statystycznie, zatem nie ma możliwości jednoznacznego wyciągnięcia wniosku o wyższej lub niższej skuteczności terapią sultiamem. Ponadto, odnotowano, że stosowanie sultiamu wiązało się z istotnie statystycznie mniejszą szansą na wycofanie się pacjenta z badania z powodu nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z fenobarbitalem, fenytoiną oraz prymidonem. W porównaniu z pozostałymi lekami, wyniki były nieistotne statystycznie. Powyższe wyniki należy traktować z ostrożnością ze względu na zastosowaną metodę – metaanalizę sieciową, która w stosunku do porównania bezpośredniego charakteryzuje się niższą wiarygodnością.

Według informacji znajdujących się w Charakterystyce Produktu Leczniczego Ospolot dotyczących jego profilu bezpieczeństwa oraz działań niepożądanych z uwzględnieniem częstości ich występowania u około 10% pacjentów mogą wystąpić dolegliwości żołądkowe. Często występują zależne od dawki parestezje w kończynach i twarzy, a także przyspieszenie oddechu, hiperwentylacja, duszność, zawroty głowy, bóle głowy, dławica piersiowa, tachykardia, podwójne widzenie, czkawka, utrata masy ciała lub utrata apetytu.

Należy podkreślić, że podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak wysokiej jakości dowodów naukowych odnoszących się do analizowanych wskazań.

Odnalezione wytyczne kliniczne nie odnoszą się do stosowania sultiamu w leczeniu padaczki. Nie zidentyfikowano również rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej.

Prezes Agencji, mając na względzie potrzebę rozszerzenia spektrum dostępnych terapii w leczeniu padaczki, w szczególności padaczki lekoopornej, jak również konieczność uwzględnienia indywidualnego sposobu doboru terapii w leczeniu padaczki, uznaje za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii lekowej ze środków publicznych.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych:

- Ospolot (sultiam), tabletki à 50 mg;
- Ospolot (sultiam), tabletki à 200 mg.

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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy trzech wskazań:

- Padaczka (ICD-10: G40) - to przewlekła choroba mózgu cechująca się trwałą skłonnością do występowania napadów padaczkowych nieprovokowanych lub odruchowych. Napad padaczkowy jest skutkiem wystąpienia przemijającej, nieprawidłowej, nadmiernej lub synchronicznej czynności komórek mózgu co prowadzi do pojawienia się stereotypowych epizodów o nagłym początku, w czasie których mogą występować zaburzenia świadomości, zachowania, emocji, czynności ruchowych, czuciowych lub wegetatywnych, dostrzegane przez chorego lub jego otoczenie.

Wyróżniane są dwa rodzaje napadów związanych z padaczką:

- nieprovokowane: spowodowane samoistnymi nieprawidłowymi wyładowaniami neuronalnymi, występującymi bez żadnego uchwytnego bodźca lub pod wpływem bodźca, który w normalnych warunkach nie wywołuje napadów. Występują u osób z trwale i patologicznie obniżonym progiem drgawkowym;
 - odruchowe: występujące w reakcji na określone bodźce (np. świetlne lub dźwiękowe), zawsze takie same u danego chorego.
- Padaczka lekooporna – jest rozpoznawana, 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. Zaproponowano dwa kryteria oceny dla minimalnego czasu remisji: czas 12 miesięcy lub 3-krotność odstępu międzypadaczkowego w okresie sprzed rozpoczęcia leczenia (co odpowiada 95% CI). 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.
 - Padaczka lekooporna w przebiegu encefalopatii o fenotypie zespołu Retta – zespół ten stanowi zaburzenie dziedziczne z płcią o charakterze dominującym. Najczęściej związany jest z mutacją genu MECP2 znajdującego się na chromosomie X. Mutacje genu MECP2 i obniżenie aktywności biologicznej prowadzi do zaburzeń w rozwoju mózgowia. Konsekwencją tych zaburzeń mogą być zmiany neurologiczne oraz deficyty w aspekcie funkcji poznawczych oraz wykonawczych. Z tego względu zespół Retta często jest mylnie rozpoznawany jako autyzm, porażenie mózgowe czy ogólne zaburzenia rozwoju intelektualnego. Zespół Retta cechuje duża heterogenność zmian klinicznych, która może być związana zarówno ze złożoną patogenezą wynikającą z nieprawidłowej funkcji białka transkrypcyjnego MECP2, jak też ze współdziałaniem innych czynników genetycznych i środowiskowych modyfikujących fenotyp. Jednakże napady padaczkowe występują w około 81% przypadków zespołu Retta.

W krajach rozwiniętych roczną zapadalność na padaczkę szacuje się na poziomie 50-70 osób na 100 tys., a wskaźnik rozpowszechnienia wynosi ok. 1%. Padaczka oporna na leczenie dotyka ok. 20-30% chorych.

Częstość padaczki i zespołów padaczkowych wynosi od 5,3 do 8,8 na 1 000 dzieci poniżej 13 roku życia. Choroba dotyka aż 1,0% osób w wieku rozwojowym i należy do najczęstszych schorzeń neurologicznych zwłaszcza w wieku dziecięcym. 50–60% wszystkich padaczek rozpoczyna się przed 16 r.ż. Największa zapadalność przypada na pierwszy rok życia. Współczynniki zapadalności

w tym przedziale wiekowym wynoszą 72–250/100 000/rok. U około 25% dzieci napadów padaczkowych nie udaje się opanować jednym lekiem i dochodzi do rozwoju padaczki lekoopornej.

Następcami odpornej padaczki mogą być dysfunkcje i utrata niezależności, zaburzenie funkcji intelektualnych oraz większa możliwość wystąpienia objawów neurotoksycznych. Śmiertelność chorych na padaczkę jest 2-4 razy większa niż w populacji ogólnej. Przyczyną zgonu może być bezpośrednio napad padaczkowy, zwłaszcza stan padaczkowy (10%), wypadek i obrażenia ciała związane z napadem (5%), samobójstwo (7-22%) lub brak uchwytneho powodu – tzw. nagły nieoczekiwany zgon chorego na padaczkę (ok. 10%). Największe ryzyko zgonu jest u chorych z nieopanowanymi napadami.

Alternatywna technologia medyczna

Według odnalezionych wytycznych klinicznych oraz opinii ekspertów klinicznych zasady leczenia padaczek powinny uwzględniać między innymi rodzaj napadów padaczkowych, wiek chorego, współistnienie innych chorób oraz dostępność form do podawania ich u chorych w wieku rozwojowym. Ze względu na fakt, iż odpowiedź na leczenie w padaczce lekoopornej jest kwestią indywidualną, dobór leczenia jest często odmienny.

Ekspert kliniczny wskazał następujące opcje terapeutyczne w ocenianych wskazaniach:

- padaczka: karbamazepina, okskarbazepina, lamotrygina;
- padaczka lekooporna: ponad 12 leków dostępnych w terapii;
- padaczka lekooporna w przebiegu encefalopatii o fenotypie Zespołu Retta: walproinian, karbamazepina, lewetyracetam.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2019 r. aktualnie refundowane są następujące leki przeciwpadaczkowe: acidum valproicum, acidum valproicum + Natrii valproas, carbamazepinum, clonazepamum, diazepamum, ethosuximidum, gabapentinum, lacosamidum, lamotriginum, levetiracetamum, magnesii valproas, natrii valproas, oxcarbazepinum, phenobarbitalum, phenytoinum, stiripentolum, tiagabinum, topiramatum, vigabatrinum.

Niewykluczone, że w ocenianych wskazaniach refundowane są także inne produkty, jeśli finansowane są „we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji”, a wśród ich wskazań rejestracyjnych wymieniane są wskazania oceniane. Jednakże nie ma możliwości ich identyfikacji na podstawie ww. obwieszczenia Ministra Zdrowia.

Biorąc pod uwagę powyższe, jako komparatory uznano aktualnie stosowane leki p/padaczkowe oraz placebo.

Opis wnioskowanego świadczenia

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Ospolot, lek zawiera substancję czynną sultiam, inhibitor dehydratazy węglanowej, podobnie jak pochodne sulfanilamidu hamuje karboanhydratazę i prawdopodobnie opiera swoje działanie na wpływie na przemianę materii w kierunku zakwaszenia. Hamowanie aktywności anhydryzy węglanowej prowadzi do niedoboru jonów wodorowych i wodorowęglanowych, uniemożliwiając wymianę sód–wodór, rezultatem czego jest zwiększone wydalanie wody, jonów sodowych i wodorowęglanowych, prowadzące do kwasicy metabolicznej. Hamowanie anhydryzy węglanowej w obrębie ośrodkowego układu nerwowego opóźnia nieprawidłowe wyładowania neuronów.

Według ChPL Ospolot wskazania rejestracyjne leku obejmują:

- leczenie padaczki u dorosłych;
- leczenie tak zwanej ogniskowej padaczki łagodnej (ang. *focal benign epilepsy*) u dzieci, gdy inne leki nie były odpowiednie.

Wnioskowane wskazanie różni się od rejestracyjnego określeniem wieku populacji, ponieważ rejestracyjne wskazuje na leczenie padaczki u dorosłych lub leczenie ogniskowej padaczki łagodnej u dzieci gdy inne leki nie były odpowiednie, natomiast wnioskowane wskazanie nie odnosi się do wieku. Wnioskowane wskazanie nie jest również sprecyzowane do ogniskowej padaczki łagodnej. Ponadto rejestracyjne wskazanie nie odnosi się bezpośrednio do wskazanej we wniosku padaczki lekoopornej oraz zespołu Retta.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia produkt leczniczy Ospolot był sprawdzany w ramach importu docelowego w okresie od lipca 2016 r. do marca 2019 r. w analizowanych wskazaniach.

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 sultiamu (STM) w analizowanych wskazaniach względem zastosowanych komparatorów przeprowadzono na podstawie opisanych poniżej dowodów naukowych:

badania pierwotne:

- HEAD (publikacje Tacke 2016 i Tacke 2018) randomizowane badanie, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie. W publikacji Tacke 2016 porównano skuteczność lewetyracetamu i sultiamu w leczeniu dzieci z łagodną padaczką częściową z iglicami w okolicy centralno-skroniowej (ang. BECTS - *benign epilepsy with centrotemporal spikes*). Natomiast celem publikacji Tacke 2018 była ocena wpływu leków przeciwdrgawkowych na elektroencefalografię (EEG) w leczeniu dzieci z łagodną padaczką częściową z iglicami w okolicy centralno-skroniowej (BECTS). Populacja obejmowała pacjentów w wieku 6-12 lat, ze zdiagnozowanym BECTS, u których wystąpiły dwa lub więcej napadów w ciągu sześciu miesięcy przed rozpoczęciem badania: 21 pacjentów w ramieniu lewetyracetam (LEV) i 22 w ramieniu STM. Okres obserwacji wynosił 26 miesięcy.

przeglądy systematyczne:

- Milburn-McNulty 2014 – przegląd systematyczny Cochrane dotyczący skuteczności i profilu bezpieczeństwa sultiamu stosowanego w monoterapii w populacji pacjentów ze zdiagnozowaną padaczką o dowolnej etiologii (w każdym wieku). Jako komparator przyjęto placebo lub inny lek antyepileptyczny przyjmowany w monoterapii. Do przeglądu włączono 3 badania, w tym 2 badania (Rating 1999 [dodatkowo opisane w Rating 2000] oraz Basnec 2005) dotyczące 100 pacjentów z diagnozą łagodnej dziecięcej padaczki częściowej z iglicami w okolicy centralno-skroniowej (BECTS) oraz jedno badanie (Li 2000) dotyczące 146 chorych z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi (GTCS). W badaniach dotyczących BECTS

sultiam podawano w monoterapii w porównaniu z placebo, a w badaniu dotyczącym GTCS w porównaniu z fenytoiną. Okres leczenia wynosił 6 miesięcy (Li 2000, Rating 1999).

- Milburn-McNulty 2015 - przegląd systematyczny Cochrane dotyczący skuteczności i profilu bezpieczeństwa sultiamu jako terapii dodanej (*add-on*) w populacji pacjentów z padaczką (o dowolnej etiologii) oporną na leczenie (określaną jako padaczka w której kontrola napadów nie jest odpowiednio zarządzana za pomocą jednego lub więcej leków przeciwpadaczkowych). Do przeglądu włączono 1 badanie podwójnie zaślepienie RCT z grupą kontrolną placebo (równoległe grupy) (Debus 2004). W badaniu wzięło udział 37 pacjentów z nowo zdiagnozowanym zespołem Westa, który musiał obejmować cechy skurczów dziecięcych i hipsarytmii lub hemihipsarytmii – 20 stosowało sultiam, a 17 placebo. Sultiam był podany jako terapia dodana do pirydoksyny.
- Campos 2017 - przegląd systematyczny z metaanalizą dotyczący porównania względnej tolerancji dostępnych leków przeciwpadaczkowych (AED) w monoterapii leczenia wszystkich typów padaczki. W przeglądzie uwzględniono 65 badań, w których wzięło udział 16 025 pacjentów. Wśród włączonych badań odnaleziono 1 badanie RCT, w którym ocenianą interwencją był sultiam (Borggraefe 2013, 44 pacjentów).

W opracowaniu zastosowano następujące parametry statystyczne:

- RR – Ryzyko względne (ang. *risk ratio*);
- OR – Iloraz szans (ang. *odds ratio*).

Skuteczność

Badania pierwotne

Tacke 2016

Zgodnie z wynikami badania Tacke 2016 pacjenci, którzy ukończyli badanie, osiągnęli poprawę w zakresie problemów w zachowaniu zgłaszanych przez rodziców w trakcie terapii, jednak wynik ten był nieistotny statystycznie. Zdolności poznawcze nie uległy zmianie.

Według autorów badania, dane sugerują, że leczenie lekami przeciwpadaczkowymi (za pomocą sultiamu lub lewetyracetamu) u dzieci z BECTS nie wpływa na funkcje poznawcze.

Tacke 2018

Zgodnie z wynikami badania, niezależnie od zastosowanego leku, wskaźnik fali został znacznie zmniejszony podczas leczenia. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między badanymi grupami. W dodatkowej analizie charakterystyka EEG dzieci z nawracającymi napadami różniła się istotnie statystycznie od charakterystyki EEG tych dzieci, które nie miały żadnych dalszych napadów.

Autorzy wnioskujeją, że zarówno sultiam, jak i lewetyracetam wpływają na EEG dzieci z BECTS. Trwałe patologie w EEG są związane z niepowodzeniami leczenia.

Badania wtórne

Milburn-McNulty 2014

Autorzy publikacji wskazali brak możliwości wyciągnięcia wniosków o skuteczności monoterapii sultiamem w padaczce ze względu na liczne ograniczenia.

Milburn-McNulty 2015

Zgodnie z wynikami przeglądu, ogólny współczynnik ryzyka dla całkowitego ustania drgawek, podczas 9-dniowego okresu obserwacji dla sultiamu w porównaniu z placebo u pacjentów z zespołem Westa wyniósł 0,71 (95% CI: 0,53; 0,96).

Autorzy przeglądu wnioskuje, że sultiam może zatrzymać napady u pacjentów z zespołem Westa, którzy nie odpowiadają na pirydoksynę. Nie odnaleziono dowodów na skuteczność sultiamu jako terapii dodanej u pacjentów z innymi typami padaczki.

Campos 2017

Odnotowano ponad 11-krotnie istotną statystycznie wyższą szansę wystąpienia punktu końcowego: brak napadów drgawkowych w grupie stosującej sultiam w porównaniu z grupą stosującą fenobarbital – OR=11.19 (95% CI: 1,17; 43,21).

Odnotowano istotną statystycznie niższą o 96% szansę wystąpienia wycofania się pacjenta z badania z powodu nieskuteczności leczenia w grupie stosującej sultiam w porównaniu do grupy stosującej pregabalinę – OR=0,04 (95% CI: 0,00; 0,86).

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w ramach punktów końcowych: brak napadów drgawkowych oraz wycofanie się z badania z powodu nieskuteczności terapii dla porównania sultiamu z karbamazepiną, klobazamem, gabapentyną, lamotryginą, lewetyracetamem, okskarbazepiną, fenobarbitalem (w przypadku drugiego z punktów końcowych), fenytoiną, pregabaliną (w przypadku pierwszego z punktów końcowych), prymidonem, topiramatem, walproinianem oraz wigabatryną.

Bezpieczeństwo

Badania pierwotne

W badaniu HEAD (Tacke 2016 i Tacke 2018) nie oceniano punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa.

Badania wtórne

Milburn-McNulty 2014

W ramach oceny bezpieczeństwa w przeglądzie przedstawiono wyniki z poszczególnych badań.

W badaniu Rating 1999 nie zaraportowano liczby pacjentów, którzy doświadczyli zdarzeń niepożądanych. Podano ogólną liczbę zdarzeń, tj. 60 (1,9 na uczestnika) w grupie interwencji oraz 33 (0,9 na uczestnika) w grupie placebo. Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły częściej niż raz to leukopenia, utrata sił oraz zmęczenie.

W abstrakcie dotyczącym badania Basnec 2005 nie przedstawiono wyników dotyczących bezpieczeństwa.

W badaniu Li 2000 raportowano 30 zdarzeń niepożądanych (0,3 na uczestnika) w połączonej grupie interwencji oraz grupie otwartej przyjmującej STM oraz 8 (0,3 na uczestnika) w grupie fenytoiny.

Odnotowano 97% niższe prawdopodobieństwo wystąpienia rozwoju przyrostu dziąseł w grupie stosującej sultiam w porównaniu do grupy stosującej fenytoinę – RR=0,03 (95% CI: 0,00; 0,58).

Odnotowano również następujące zdarzenia niepożądane:

- parestezja: 14 w grupie interwencji i 0 w grupie komparatora;
- zawroty głowy: 5 w grupie interwencji i 0 w grupie komparatora;
- bóle głowy: 2 w grupie interwencji i 0 w grupie komparatora;
- anoreksja: 3 w grupie interwencji i 2 w grupie komparatora;
- wysypka: 1 w grupie interwencji i 1 w grupie komparatora;
- przerost dziąseł: 0 w grupie interwencji i 4 w grupie komparatora;
- inne: 5 w grupie interwencji i 1 w grupie komparatora.

Różnice nie były istotne statystycznie. Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w przypadku ogólnej liczby zdarzeń niepożądanych.

Milburn-McNulty 2015

Zgodnie z wynikami przeglądu, opartego na badaniu Debus 2004, odnotowano łącznie dziewięć (45%) działań niepożądanych leku w ramieniu interwencji i dziewięć (53%) działań niepożądanych w grupie kontrolnej.

Raportowano senność u czterech (20%) pacjentów stosujących STM i jednego (6%) w grupie kontrolnej. Wymioty wystąpiły u 14 (38%), niepokój u 6 (16%), utrata apetytu u dwóch pacjentów (5,5%), biegunka u jednego pacjenta (3%) i ból brzucha u 1 (3%). Wyniki nie były istotne statystycznie.

Według autorów przeglądu na podstawie włączonego badania nie można wyciągnąć żadnych wniosków dotyczących występowania działań niepożądanych leku, zmiany w jakości życia lub średniej wielkości redukcji częstotliwości napadów.

Campos 2017

W odniesieniu do punktu końcowego: wycofanie się z badania z powodu nietolerancji leku, odnotowano istotną statystycznie niższą szasną jego wystąpienia w grupie stosującej sultiam w porównaniu z:

- fenobarbitem o 96% – OR= 0,04 (95% CI: 0,00; 0,53);
- fenytoiną o 93% – OR=0,07 (95% CI: 0,00; 0,93);
- prymidonem o 97% – OR=0,03 (95% CI: 0,00; 0,41).

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w ramach powyższego punktu końcowego dla porównań sultiamu z karbamazepiną, klobazamem, etosuksymidem, felbamatem, gabapentyną, lamotryginą, lewetyracetamem, okskarbazepiną, pregabaliną (w przypadku pierwszego z punktów końcowych), topiramatem, walproinianem, wigabatryną oraz zonisamidem.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Według informacji znajdujących się w Charakterystyce Produktu Leczniczego Ospolot dotyczących jego profilu bezpieczeństwa oraz działań niepożądanych z uwzględnieniem częstości ich występowania:

- u około 10% pacjentów mogą wystąpić dolegliwości żołądkowe;
- często występują zależne od dawki parestezje w kończynach i twarzy, a także przyspieszenie oddechu, hiperwentylacja, duszność, zawroty głowy, bóle głowy, dławica piersiowa, tachykardia, podwójne widzenie, czkawka, utrata masy ciała lub utrata apetytu;
- czasami: omamy, niepokój, objawy miasteniczne, apatia, ból stawów, napady typu grand mal.

Ograniczenia analizy klinicznej

Na wiarygodność wnioskowania z przeprowadzonej oceny skuteczności i bezpieczeństwa mają wpływ następujące aspekty:

- w przypadku badań włączonych do przeglądu Milburn-McNulty 2014:
 - ✓ badanie Rating 1999 jest mało liczne, cechuje się wysokim ryzykiem błędu związanego z generowaniem sekwencji losowej (sposób przeprowadzenia randomizacji nie został w pełni opisany), wysokie było również ryzyko związane z niekompletnymi danymi końcowymi i selektywnym raportowaniem wyników;
 - ✓ badanie Li 2000 charakteryzuje się wysokim ryzykiem błędu selekcji, wykonania, detekcji i raportowania (nie podano metody randomizacji, w grupie otwartej badania nieproporcjonalnie więcej było mężczyzn niż kobiet [70% vs 30%], nie określono

sposobu utajenia reguły alokacji ani zaślepienia, brak jest informacji o utracie pacjentów z badania, wystąpiło też selektywne raportowanie wyników i niekompletne dane końcowe, a dodatkowo niepełna była informacja o kryteriach włączenia i wykluczenia z badania, o podawanej terapii jak i sposobie przeprowadzenia analizy wyników dotyczącej zdarzeń niepożądanych, ponadto, nie podano danych osobno dla grupy interwencji tylko łącznie z ramieniem otwartym).

- w przypadku przeglądu Milburn-McNulty 2015:
 - ✓ odnaleziono tylko jedno badanie (Debus 2004) spełniające kryteria włączenia. Badanie charakteryzowało się niewielką populacją, krótkim czasem trwania oraz dotyczyło jedynie padaczki w zespole Westa. Ponadto, stwierdzono istotne ryzyko stronniczości (bias) z powodu niekompletnego zgłaszania danych dotyczących czasu do wycofania z badania i działań niepożądanych leku.
- w przypadku przeglądu Campos 2017:
 - ✓ nie oceniono wpływu leków przeciwpadaczkowych na jakość życia pacjentów z padaczką, ze względu na niewielką ilość badań (o różnej metodologii). Warto zauważyć, że dane literaturowe wykazały, że im wyższa częstość występowania działań niepożądanych z powodu stosowania AED, tym niższa jest jakość życia pacjentów z padaczką.
- w przypadku badania HEAD (Tacke 2016 i Tacke 2018):
 - ✓ brak nieleczzonej grupy kontrolnej. Wnioskowanie dotyczące ogólnego efektu leczenia neuropsychologicznego nie jest zatem możliwe;
 - ✓ niewielka liczba pacjentów w badaniu.

Na niepewność wyników oceny skuteczności i bezpieczeństwa mają wpływ następujące czynniki:

- w przypadku badań włączonych do przeglądu Milburn-McNulty 2014:
 - ✓ badanie Basnec 2005 jest dostępne tylko w postaci abstraktu; nie zawiera opisu żadnych wyników.
- w przypadku przeglądu Campos 2017:
 - ✓ większość badań raportowało, że dawki leków stosowanych w badaniach znajdowały się w zakresie dawek terapeutycznych leków przeciwpadaczkowych (AED). W związku z powyższym nie można ocenić tolerancji dla różnych dawek. Wiadomo jednak, że większość działań niepożądanych jest zależna od dawki.
 - ✓ Porównanie między technologiami lekowymi zostało wykonane z zastosowaniem pośredniego porównania techniką metaanalizy sieciowej, co w stosunku do porównania bezpośredniego charakteryzuje się niższą wiarygodnością.
- w przypadku badania HEAD (Tacke 2016 i Tacke 2018):
 - ✓ występowanie efektu uczenia się z powodu powtórzenia Testu Baterii po sześciu miesiącach nie może zostać wykluczone. Test CFT-R może być najbardziej podatnym testem na ten efekt. Test CBCL opiera się na obserwacji dziecka; dlatego efekt uczenia się nie jest oczekiwany.
 - ✓ biorąc pod uwagę międzynarodowe różnice w leczeniu BECTS, brak jest „standardowego” leczenia, które można porównać do leczenia alternatywnego. Dwa leki porównane w tym badaniu reprezentują lokalne schematy leczenia, nie są to schematy leczenia zatwierdzone na całym świecie.

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 139 953 zł (3 x 46 651 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.

Nie odnaleziono danych pozwalających w sposób wiarygodny przeprowadzić ocenę ekonomiczną, która byłaby zgodna ze zleceniem Ministra Zdrowia.

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. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm)

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.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia w okresie od lipca 2016 r. do marca 2019 r. w ramach importu docelowego zostało sprowadzonych:

- 25 opakowań Ospolot (sultiam), tabletki à 200 mg we wskazaniu: padaczka;
- 27 opakowań Ospolot (sultiam), tabletki à 50 mg we wskazaniu: padaczka lekooporna;
- 73 opakowania Ospolot (sultiam), tabletki à 200 mg we wskazaniu: padaczka lekooporna;
- 9 opakowań Ospolot (sultiam), tabletki à 200 mg we wskazaniu: padaczka lekooporna w przebiegu encefalopatii o fenotypie zespołu Retta.

W tym okresie pozytywnie rozpatrzono 24 wniosków o refundację, dla 12 unikalnych numerów PESEL. Łączna kwota zgód na refundację wyniosła 31 908 zł netto. Należy wskazać, że przy zbliżonej liczbie pacjentów jak w latach 2016-2019, łączna kwota na refundację również będzie zbliżona.

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

W toku wyszukiwania odnaleziono 4 wytyczne praktyki klinicznej, dotyczące leczenia padaczki:

- International League Against Epilepsy (ILAE 2015), międzynarodowe, dotyczące leczenia napadów padaczkowych u niemowląt;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2019), brytyjskie, dotyczące diagnostyki i leczenia padaczki;
- Polskie Towarzystwo Epileptologii (PTE 2019), dotyczące leczenia padaczki u osób dorosłych (aktualizacja wytycznych z 2014 r.);
- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN 2016) dotyczące diagnostyki i leczenia padaczki u osób dorosłych.

Należy zaznaczyć, iż w żadnych z ww. rekomendacji klinicznych nie odnaleziono informacji odnoszących się do stosowania sultiamu w terapii padaczki.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono również rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 12.03.2019 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.1374.2019.1.PG), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych: Ospolot (sultiam), tabletki à 50 mg; Ospolot (sultiam), tabletki à 200, we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, padaczka lekooporna w przebiegu encefalopatii o fenotypie zespołu Retta, na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 40/2019 z dnia 13 maja 2019 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Ospolot (sultiam) we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, padaczka lekooporna w przebiegu encefalopatii o fenotypie zespołu Retta.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 40/2019 z dnia 13 maja 2019 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Ospolot (sultiam) we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, padaczka lekooporna w przebiegu encefalopatii o fenotypie zespołu Retta.
2. Raport nr OT.4311.5.2019. Produkty lecznicze Ospolot (sultiam) we wskazaniach: - padaczka; - padaczka lekooporna; - padaczka lekooporna w przebiegu encefalopatii o fenotypie zespołu Retta. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Data ukończenia: 8.05.2019 r.