



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

Nr: OT.4311.5.2019

Data ukończenia: 8 maja 2019 r.

Wykaz wybranych skrótów

ACTH	hormon adrenokortykotropowy
AED	leki przeciwpadaczkowe (Anti-Epileptic Drugs)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BECTS	łagodna padaczka częściowa z iglicami w okolicy centralno-skroniowej (benign epilepsy with centrotemporal spikes)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EEG	elektroencefalografia
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
GTCS	uogólnione napady toniczno-kloniczne
HTA	ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
ICD	wszczepialny kardiowerter-defibrylator serca (ang. implantable cardioverter defibrillator)
ILAE	International League Against Epilepsy
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
RTT	Zespół Retta
STM	sultiam
SUDEP	nagły nieoczekiwany zgon na padaczkę (z ang. <i>sudden unexpected death in epilepsy</i>)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	2
Spis treści	3
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
3. Problem zdrowotny	7
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	10
3.2.1. Opinie ekspertów klinicznych.....	10
3.2.2. Dane otrzymane z MZ	11
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	12
4.1. Technologia oceniana	12
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	12
5. Opinie ekspertów klinicznych	14
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
6.1. Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego	15
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	16
7. Alternatywne technologie medyczne	17
8. Wskazanie dowodów naukowych	19
8.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	19
8.2. Wyniki analizy skuteczności	19
8.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	27
9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	28
9.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	28
9.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	28
10. Kluczowe informacje i wnioski	29
11. Źródła.....	31
12. Załączniki.....	32
12.1. Strategie wyszukiwania publikacji	32

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RRRR-MM-DD)	2019-03-12
i znak pisma zlecającego	PLD.46434.1374.2019.1.PG

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

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

Typ zlecenia: art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.) 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)

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

Analizowana technologia medyczna:

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

Do finansowania we wskazaniach: **padaczka, padaczka lekooporna, padaczka lekooporna w przebiegu encefalopatii o fenotypie zespołu Retta**

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 12.03.2019 r., znak PLD.46434.1374.2019.1.PG (data wpływu do AOTMiT 12.03.2019 r.), Minister Zdrowia 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) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych:

- **Ospolot (sultiam), tabletki à 50 mg**
- **Ospolot (sultiam), tabletki à 200 mg**

sprowadzanych z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.), we wskazaniach:

- **padaczka,**
- **padaczka lekooporna,**
- **padaczka lekooporna w przebiegu encefalopatii o fenotypie zespołu Retta.**

Zgodnie z art. 39 ustawy o refundacji na wniosek świadczeniobiorcy Minister Zdrowia może wydać zgodę na refundację sprowadzonego produktu leczniczego. Jest on wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

W poniższym rozdziale zostaną omówione następujące wskazania:

- padaczka,
- padaczka lekooporna,
- padaczka lekooporna w przebiegu encefalopatii o fenotypie zespołu Retta.

Definicja i etiopatogeneza

Padaczka (ICD-10: G40) jest przewlekłą chorobą mózgu cechującą 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. Według praktycznej definicji padaczki zaproponowanej w 2014 r. przez International League Against Epilepsy (ILAE) padaczka to choroba mózgu spełniająca 1 z następujących kryteriów:

- 1) ≥ 2 nieprovokowane lub odruchowe napady padaczkowe, występujące w odstępie >24 h,
- 2) 1 nieprovokowany lub odruchowy napad padaczkowy, gdy ryzyko wystąpienia kolejnego napadu jest duże (tzn. $\geq 60\%$ i podobne do ryzyka nawrotu po 2 napadach nieprovokowanych),
- 3) rozpoznano nieswoisty zespół padaczkowy.

Napady nieprovokowane są spowodowane samoistnymi nieprawidłowymi wyładowaniami neuronalnymi, występującymi bez żadnego uchwytne go bodźca lub pod wpływem bodźca, który w normalnych warunkach nie wywołuje napadów. Występują u osób z trwale i patologicznie obniżonym progiem drgawkowym.

Napady odruchowe występują w reakcji na określone bodźce (np. świetlne lub dźwiękowe), zawsze takie same u danego chorego.

Napad padaczkowy wywołany przemijającym czynnikiem, czasowo obniżającym próg drgawkowy, określane jest mianem **napadu prowokowanego**. Taki napad występuje w krótkim czasie (zwykle nie później niż w ciągu tygodnia) od ostrego uszkodzenia mózgu lub zadziałania innego niekorzystnego czynnika na mózg i nie jest objawem padaczki.

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 międzynapadowego 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.

Skłonność do generowania nieprawidłowych wyładowań neuronalnych, prowadzących do występowania napadów nieprovokacyjnych, może zależeć od właściwości całej kory mózgowej lub tylko pewnej grupy patologicznie zmienionych komórek nerwowych. W pierwszym przypadku nieprawidłowe wyładowania obejmują od razu całą korę mózgową, powodując natychmiastową utratę przytomności, której mogą towarzyszyć drgawki. Takie napady określa się mianem pierwotnie uogólnionych; są one typowe dla idiopatycznych uogólnionych padaczek lub zespołów padaczkowych, uwarunkowanych najprawdopodobniej w większości przypadków czynnikami genetycznymi (np. mutacje kanałów jonowych zaburzające potencjał błonowy komórek nerwowych). Źródłem nieprawidłowych wyładowań może być także grupa komórek nerwowych o nieprawidłowej czynności elektrycznej, stanowiących tzw. ognisko padaczkowe. Mogą to być komórki, które nie ukształtowały się prawidłowo w czasie neurogenezy (zaburzenie rozwojowe kory mózgowej) albo zostały uszkodzone w późniejszym okresie życia. Napady powstające w ściśle umiejscowionym ognisku padaczkowym określa się mianem częściowych, są one charakterystyczne dla padaczek i zespołów padaczkowych zlokalizowanych.

[Źródło: Szczeklik 2017, PTN 2016]

Zespół Retta jest zaburzeniem dziedzicznym 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. 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.

[Źródło: Pietrykowska 2014, Midro 2010]

Obraz kliniczny

Napady pierwotnie uogólnione powodują od razu utratę przytomności; jest ona dominującym objawem napadu (jak w napadach nieświadomości) lub współistnieje z drgawkami uogólnionymi (najczęściej toniczno-klonicznymi). U tego samego chorego mogą występować różne typy napadów uogólnionych.

Objawy **napadu częściowego** mogą być bardzo różnorodne i zależą od umiejscowienia ogniska padaczkowego. Jeżeli nie znajduje się ono w obrębie kory ruchowej, napad może przebiegać bez drgawek. Napady pochodzące z płata skroniowego mogą przypominać zaburzenia psychiczne.

Wyładowania ograniczone początkowo do okolicy ogniska padaczkowego mogą się rozprzestrzenić na całą korę mózgową i powodować utratę przytomności oraz drgawki uogólnione. Taki napad nazywa się **częściowym wtórnie uogólnionym**. Istotne klinicznie jest ustalenie czy drgawki od początku napadu były uogólnione (napad pierwotnie uogólniony), czy początkowo były ograniczone do określonej okolicy ciała (napad częściowy).

U chorych na padaczkę badanie neurologiczne zwykle nie ujawnia nieprawidłowości; w niektórych tylko przypadkach może dostarczyć wskazówek co do jej etiologii. Występowanie ubytkowych objawów ogniskowych może wskazywać na objawowy charakter padaczki (np. guz mózgu).

Napady częściowe proste przebiegają bez istotnych zaburzeń świadomości, w czasie napadu zachowany jest kontakt z chorym.

Napady częściowe złożone przebiegają z zaburzeniami lub utratą świadomości; w czasie napadu chory nie wykonuje poleceń, a po napadzie nie pamięta, co się z nim działo. Napadom często towarzyszą automatyzmy polegające na wykonywaniu stereotypowych, tylko z pozoru celowych czynności, takich jak żucie, oblizywanie warg, cmokanie, wycieranie kurzu, głaskanie lub wyrażanie emocji za pomocą mimiki. Chory może mieć w trakcie napadu omamy wzrokowe lub słuchowe. Po napadzie zwykle występuje trwające od kilku sekund do kilku godzin zamęcenie świadomości.

Napady nieświadomości cechują się nagłą, krótkotrwałą utratą świadomości i bez utraty postawy, trwającą kilka sekund, z szybkim powrotem świadomości. W czasie napadu pacjent przerywa wykonywaną czynność, ma nieobecny wzrok i nie odpowiada na próby nawiązania kontaktu. Niekiedy występują dyskretne, obustronne objawy ruchowe w postaci mrugania powiek, ruchów żucia lub spadku napięcia mięśniowego.

Napady miokloniczne cechują się gwałtownymi, krótkimi skurczami („szarpnięciami”) mięśni, które mogą być obustronne, synchroniczne lub niesynchroniczne, albo jednostronne. Mioklonie mogą mieć różne nasilenie – od dyskretnych, niewielkich ruchów mięśni twarzy, kończyn górnych lub dolnych, aż do masywnych, obustronnych skurczów, obejmujących jednocześnie głowę, kończyny i tułów.

Napady atoniczne (astatyczne) charakteryzują się nagłym spadkiem napięcia mięśni, ograniczonym (np. do głowy) lub uogólnionym, powodującym upadek i narażającym chorego na obrażenia ciała.

Napady toniczno-kloniczne rozpoczynają się nagłą utratą przytomności i tonicznym wyprężeniem tułowia oraz kończyn (faza toniczna). W fazie tonicznej występuje głośny krzyk i sinica (skurcz mięśni krtani, międzybrowowych i przepony), przygryzienie języka (skurcz mięśni żwaczy) lub bezwiedne oddanie moczu (skurcz mięśni pęcherza moczowego), następuje przyspieszenie czynności serca, wzrost ciśnienia tętniczego i rozszerzenie źrenic. Po upływie 10-20s dochodzi do synchronicznych skurczów mięśni (faza drgawek klonicznych), trwających kilka minut. W okresie ponapadowym chorzy nie wybudzają się przez krótki czas, następnie po odzyskaniu przytomności są senni i splątani, często zapadają w sen, z którego budzą się z uczuciem rozbicia, bólem mięśni lub bólem głowy.

Mogą występować również napady toniczne (tylko faza skurczu mięśni) lub kloniczne (tylko faza drgawek klonicznych).

W czasie napadu o początku ogniskowym w zapisie EEG widoczna jest czynność napadowa zlokalizowana nad jedną okolicą mózgu lub w różnych okolicach obustronnie; w napadach uogólnionych występują uogólnione wyładowania napadowe, obejmujące obie półkule mózgu.

Istotne klinicznie jest ustalenie czy drgawki od początku napadu były uogólnione (napad pierwotnie uogólniony), czy początkowo były ograniczone do określonej okolicy ciała (napad częściowy).

U ~50% pacjentów ze świeżo rozpoznaną padaczką napady ustępują całkowicie po zastosowaniu w leczeniu zapobiegawczym pierwszego leku przeciwpadaczkowego. U ~30% chorych występuje **jednak padaczka lekooporna**. Umieralność 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%); w >10% przypadków zgon występuje nagle bez uchwytnych przyczyn (nagły nieoczekiwany zgon chorego na padaczkę; z ang. sudden unexpected death in epilepsy – SUDEP). Ryzyko zgonu jest największe u chorych z nieopanowanymi napadami.

[Źródło: Szczeklik 2017]

Główne cechy zespołu Retta to utrata nabytych umiejętności, takich jak mowa i celowe używanie rąk, oraz rozwój charakterystycznych powtarzających się stereotypów rąk po stosunkowo normalnym wczesnym rozwoju. Inne cechy obejmują spowolnienie wzrostu głowy, upośledzenie ruchliwości, dysfunkcję autonomiczną (objawiającą się w szczególności zaburzeniami oddechowymi), skoliozę i padaczkę. Padaczka, która występuje u 50% do 94% przypadków, może być oporna na leczenie, jest jedną z najtrudniejszych chorób współistniejących dla osób dotkniętych chorobą i ich rodzin.

[Źródło: Jian 2006]

Epidemiologia

W krajach rozwiniętych roczną zapadalność szacuje się na poziomie 50-70 osób na 100 tys., a wskaźnik rozpowszechnienia wynosi ok. 1% [Szczeklik 2014]. Padaczka oporna na leczenie dotyka ok. 20-30% chorych [PTN 2016].

Częstość padaczki i zespołów padaczkowych wynosi od 5,3 do 8,8 na 1 000 dzieci poniżej 13 roku życia [PGE 2014]. 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. [Steinborn 2008] U około 25% dzieci napadów padaczkowych nie udaje się opanować jednym lekiem i dochodzi do rozwoju padaczki lekoopornej. [Jóźwiak-Kotulska 2010]

Diagnostyka

W diagnostyce przedoperacyjnej padaczki lekoopornej wykonuje się badania elektrofizjologiczne (wideo-EEG), neuropsychologiczne oraz obrazowe. Długoterminowe monitorowanie wideo-EEG jest standardem diagnostycznym przy padaczce lekoopornej i jednym z najważniejszych badań umożliwiających lokalizację obszaru padaczkorodnego. [PTN 2016]

Rozpoznanie zespołu Retta oraz interpretacja obrazu klinicznego jest bardzo trudnym zadaniem. Objawy współistniejące mogą dawać skomplikowany obraz chorobowy pacjenta, dlatego bardzo ważna jest wiedza personelu medycznego oraz znajomość wzorców chorobowych danej jednostki. Kluczowym elementem umożliwiającym rozpoznanie są badania kontrolne i przesiewowe. Ciągła obserwacja przez rodziców oraz okresowa ocena rozwoju ruchowego i somatycznego dziecka jest podstawą do postawienia prawidłowej diagnozy. W podejrzeniu zespołu Retta bardzo ważna jest ocena stanu odżywienia oraz tempa wzrostu. Szczególną uwagę należy poświęcić na analizę zdolności poruszania się, czynności manualnych rąk i zachowań społecznych. Należy dokonywać regularnych badań EKG (w celu rozpoznania przedłużonego odstępu QT) oraz EEG (rozpoznanie napadów padaczkowych). W przypadku wątpliwości należy dokonać diagnostyki różnicowej uwzględniającej zespół Angelmana, mutację genu CDKL5 oraz inne genetyczne i niegenetyczne przyczyny niepełnosprawności intelektualnej, całościowych zaburzeń rozwoju i autyzmu. [Pietrykowska 2014]

Rokowanie

Następstwami opornej padaczki mogą być dysfunkcje i utrata niezależności, zaburzenie funkcji intelektualnych oraz większa możliwość wystąpienia objawów neurotoksycznych [Pierzchała 2010]. 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 uchwytnego powodu – tzw. nagły nieoczekiwany zgon chorego na padaczkę (ok. 10%). Największe ryzyko zgonu jest u chorych z nieopanowanymi napadami. [Szczeklik 2014]

Leczenie

Leczenie padaczki należy rozpocząć niezwłocznie, nigdy jednak przed ukończeniem badań diagnostycznych (leki przeciwpadaczkowe wpływają na obraz EEG, utrudniając identyfikację padaczki). Ze względu na długotrwałe leczenie decyzja o jego rozpoczęciu musi być akceptowana przez rodziców dziecka, a czasem przez dziecko. Kluczową kwestią jest właściwy wybór leku, który musi być dobrany do rodzaju padaczki, wieku dziecka i ogólnego stanu zdrowia. Do leków I wyboru należą kwas walproinowy oraz karbamazepina. Poza nielicznymi wyjątkami leczenie rozpoczyna się od jednego z nich: w padaczkach uogólnionych kwas walproinowy, a częściowych

karbamazepina. Lekami II wyboru w leczeniu padaczek dziecięcych są lamotrygina, wigabatryna, okskarbazepina, topiramát oraz gabapentyna. Zamianę leku należy przeprowadzać poprzez stopniowe zwiększanie dawki drugiego leku aż do dawki skutecznej, a następnie stopniowe wycofanie pierwszego leku. Szybkość wymiany leków zależy od ich właściwości farmakokinetycznych, zwłaszcza okresu półtrwania. 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 także inne metody leczenia padaczki, tj.:

- podawanie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) i kortykosteroidów: ACTH wskazane w leczeniu skurczów u niemowląt; czasami w przypadkach padaczki odpornej na leki stosuje się doustne kortykosteroidy lub dożylną immunoglobulinę;
- stosowanie diety ketogennej: zaobserwowano, że dieta bogata w tłuszcze, a uboga w białko i węglowodany, ogranicza lub zupełnie znosi napady drgawek u niektórych dzieci; zaleca się ją dzieciom z padaczką lekooporną, zwłaszcza w przypadkach uogólnionych objawowych napadów padaczkowych (napady astatyczne i miokloniczne oraz napady nieświadomości) niereagujących na leczenie;
- stymulacja nerwu błędnego: odbywa się za pomocą ustalonego cyklu pobudzeń elektrycznych nerwu, które mają działanie przeciwpadaczkowe, ograniczając napady drgawek o przynajmniej 50% u ponad połowy leczonych w ten sposób dzieci.

Ocena pod kątem chirurgicznego leczenia padaczki jest wskazana u wszystkich dzieci z napadami częściowymi niepoddającymi się leczeniu. Resekcja ogniska padaczkorodnego w mózgu jest najczęściej wykonywanym zabiegiem operacyjnym w leczeniu padaczki. Resekcja jest metodą właściwą, jeżeli napady pochodzą z możliwego do zidentyfikowania i ograniczonego obszaru kory oraz jeżeli wycięcie chirurgiczne obejmie całą lub dużą część tkanki padaczkorodnej i nie doprowadzi do ubytków neurologicznych. Leczenie operacyjne padaczki obejmuje resekcję przedniej części płata skroniowego, usunięcie zmiany padaczkorodnej, resekcje korowe bez określenia zmiany padaczkorodnej, przecięcie ciała modzelowatego, czy też usunięcie półkuli.

[Źródło: Szczeklik 2017]

3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

3.2.1. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano opinię od 2 ekspertów. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 1. Epidemiologia na podstawie opinii ekspertów

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w ramach importu docelowego
Prof. dr hab. n. med. Maria Mazurkiewicz-Beldzińska Przewodnicząca Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych			
Padaczka	1% populacji		5%
Padaczka lekooporna	~80 000		<5%
Padaczka lekooporna w przebiegu encefalopatii o fenotypie zespołu Retta	~500	~30	10%
[REDACTED]			
Padaczka, Padaczka lekooporna, Padaczka lekooporna w przebiegu encefalopatii o fenotypie zespołu Retta	*	*	*

* ekspert w swojej opinii nie przekazała danych dotyczących liczby pacjentów.

3.2.2. Dane otrzymane z MZ

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia razem ze zleceniem, w latach 2016-2019 (od lipca 2016 do marca 2019 r.), w ramach importu docelowego pozytywnie rozpatrzono 24 wnioski o refundację. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 8. *Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.*

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Technologia oceniana

Status rejestracyjny i refundacyjny

Tabela 2. Informacje dotyczące produktów leczniczych zawierających substancję czynną sultiam (Ospolot)

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie	Ospolot (sultiam), tabletki à 50 mg Ospolot (sultiam), tabletki à 200 mg
Kod ATC	N03AX03
Substancja czynna	sultiam
Wnioskowane wskazanie	<ul style="list-style-type: none"> • padaczka, • padaczka lekooporna, • padaczka lekooporna w przebiegu encefalopatii o fenotypie zespołu Retta
Wskazania zarejestrowane*	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie padaczki u dorosłych • Leczenie tak zwanej ogniskowej padaczki łagodnej (ang. focal benign epilepsy) u dzieci, gdy inne leki nie były odpowiednie
Dawkowanie*	Dawkowanie musi być indywidualnie ustalone i monitorowane przez lekarza. Dawka podtrzymująca wynosi około 5 do 10 mg / kg masy ciała / dobę.
Mechanizm działania	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.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez EMA: sultiam nie był oceniany centralnie ¹ .
Podmiot odpowiedzialny	Desitin Arzneimittel GmbH

*ChPL Ospolot: https://www.old.health.gov.il/units/pharmacy/trufot/alonim/Rishum_1_250060716.pdf

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Oceniana technologia była przedmiotem oceny AOTMiT w 2013 r. we wskazaniach: padaczka lekooporna pod postacią zespołu Kożewnikowa (BIP 122/2013²) i padaczka lekooporna pod postacią zespołu Doose'a (BIP 123/2013³).

Tabela 3. Dotychczasowe Stanowisko Rady Przejrzystości / Rekomendacje Prezesa Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Stanowisko Rady Przejrzystości / Rekomendacja Prezesa Agencji	Uzasadnienie
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 96/2013 z dnia 24 czerwca 2013 r.</p> <p>Rada uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Ospolot (sultiam) tabletki à 50 mg, we wskazaniu: padaczka lekooporna pod postacią:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zespołu Kożewnikowa, • zespołu Doose'a. 	Brak danych o skuteczności tego środka zgodnie z aktualnymi standardami. Wyrazem czego jest jego rejestracja w nielicznych krajach na świecie i brak danych o refundowaniu jego stosowania w porównywalnych z Polską krajach.

¹ Badania nad stosowaniem sultiamu w padaczce miały miejsce w latach 1960-tych (Griffiths 1964). Źródło: Milburn-McNulty 2014

² Zlecenie 122/2013 <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2013/zlecenie-122-2013>

³ Zlecenie 123/2013 <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2013/zlecenie-123-2013>

<p>Rekomendacja nr 73/2013 z dnia 24 czerwca 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p> <p><u>Prezes Agencji nie rekomenduje</u> wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Ospolot (sultiam), tabletki á 50 mg, we wskazaniu: padaczka lekooporna pod postacią zespołu Kożewnikowa i zespołu Doose'a.</p>	<p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Ospolot (sultiam), tabletki á 50 mg, we wskazaniu: padaczka lekooporna pod postacią zespołu Kożewnikowa i zespołu Doose'a, z uwagi na brak danych o skuteczności tego leku we wnioskowanym wskazaniu; nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych, ani innych wysokiej jakości dowodów naukowych odnoszących się do zastosowania sultiamu w populacji pacjentów z zespołem Kożewnikowa i padaczką z napadami miokloniczno-astatycznymi (zespołem Doose'a). Zgodnie z uzyskanymi informacjami, oceniany produkt leczniczy zarejestrowany jest w nielicznych krajach na świecie.</p>
--	---

5. Opinie ekspertów klinicznych

Analitycy Agencji zwrócili się do 5 ekspertów klinicznych z prośbą o opinię. Opinie ekspertów były przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania zadań przez Agencję na zlecenie MZ.

W opinii Pani prof. dr hab. n. med. Marii Mazurkiewicz-Betdzińskiej (Przewodniczącej Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych) „oceniana terapia powinna być finansowana w odniesieniu do pacjentów z padaczką ogniskową głównie wieku dziecięcego oraz we wskazaniu padaczka jak i padaczka lekooporna”, natomiast „nie ma zbyt wielu danych o znamiennej skuteczności ocenianej terapii w zespole Retta”⁴.

Pani Profesor określiła w swojej opinii subpopulacje pacjentów, którzy:

- nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii – „pacjenci z pierwotnie uogólnionymi napadami padaczkowymi np. typowymi napadami nieświadomości”,
- mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii – „Ospolot jest lekiem o uznanej skuteczności w leczeniu padaczki z wyładowaniami w okolicach centralno-skroniowych i w padaczkach o ogniskowym początku głównie w wieku dziecięcym; jego skuteczność potwierdzono badaniami.”

zwraca w swojej opinii uwagę na to iż „opublikowane przez Polskie Towarzystwo Epileptologii zalecenia leczenia napadów padaczkowych u dorosłych nie uwzględniają stosowania tego preparatu we wnioskowanych wskazaniach. W mojej ocenie sultiam jest lekiem starej generacji bardzo rzadko stosowanym. W przypadkach podyktowanych biologiczną lekoopornością lub kontynuacją leczenia preparatem zleconym w innym kraju, powinno być zasadne wydawanie zgody na refundację w ramach importu docelowego.

Przy okazji pragnę podkreślić, że w pełni popieram refundację leków przeciwpadaczkowych przede wszystkim jednak nowych, innowacyjnych preparatów. Bowiem tylko stale poszerzanie spectrum i większa dostępność metod terapeutycznych jest jedyną szansą dla pacjentów z padaczką szczególnie lekooporną dla uzyskania poprawy stanu klinicznego w określonych subpopulacjach pacjentów. Nie ma bowiem jednego leku przeciwpadaczkowego dla wszystkich pacjentów. Od dawna w leczeniu padaczki obowiązuje zasada indywidualnego doboru leku dla konkretnego pacjenta chorującego na padaczkę, a nie ogólnie dla pacjenta z padaczką. W kanonie i standardzie postępowania terapeutycznego obowiązuje wybór leku zgodnie z rodzajem napadu padaczkowego, wiekiem, płcią, funkcjonowaniem chorego (upośledzenie umysłowe, zdolności poznawcze, nauka, praca).”

⁴ Analitycy AOTMiT odnaleźli ty ko jedną publikację bezpośrednio odnoszącą się do zagadnienia stosowania sultiamu w zespole Retta (RTT) – badanie retrospektywne Huppke 2007 [Huppke P, Köhler K, Brockmann K, Stettner GM, Gärtner J. Treatment of epilepsy in Rett syndrome. Eur J Paediatr Neurol. 2007 Jan;11(1):10-6.], w ramach którego sultiam otrzymywało: 15 pacjentów w pierwszej monoterapii lekiem przeciwpadaczkowym (1st AED monotherapy), 4 pacjentów w drugiej monoterapii (2nd AED monotherapy). W swoim podsumowaniu autorzy publikacji stwierdzają, że „karbamazepina powinna być zalecana jako pierwszy wybór AED w RTT. Jeśli karbamazepina nie jest skuteczna lub nie jest dobrze tolerowana, należy traktować sultiam jako drugi wybór AED.”

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

6.1. Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego dnia 06.05.2019 r. odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne:

- wytyczne PTE z 2019 r. dotyczące leczenia padaczki u osób dorosłych (aktualizacja wytycznych z 2014 r.);
- wytyczne PTN z 2016 r. dotyczące diagnostyki i leczenia padaczki u osób dorosłych;
- wytyczne NICE z 2019 r. dotyczące diagnostyki i leczenia padaczki;
- wytyczne ILAE z 2015 r. dotyczące leczenia napadów padaczkowych u niemowląt.

W żadnym wytycznym z nich nie odnaleziono informacji o sultiamie.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przegląd zaleceń wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje			
	Rodzaj napadów:	Monoterapia / alternatywna monoterapia Leki I-linii leczenia	Terapia dodana Leki II-linii leczenia	Terapia dodana Leki III-linii leczenia
PTE Polskie Towarzystwo Epileptologii Polska, 2019 r.	- ogniskowe	CBZ, GBP, LEV, LTG, OXC, VPA *	CBZ, GBP, LCM, LEV, LTG, PGB, OXC, TPM, VPA *	BRI, ESL, PB, PHT, PER, RFN, TGB, VGB, ZNS
	- uogólnione toniczno-kloniczne	LEV, LTG, VPA**, Do rozważenia: CBZ, OXC	CLB, LEV, LTG, TPM, VPA **, ZNS	
	- miokloniczne ***	VPA ** Do rozważenia: LEV, LTG	LEV, LTG, TPM, VPA **	CLB, CLN, ZNS, piracetam (przy SMEI do rozważenia: CBD i STR)
	- atoniczne/toniczne ***	VPA **	LTG Do rozważenia: TPM	RFN (zespół Lennox-Gastauta - do rozważenia: CBD)
	- nieświadomości ***	ESM, VPA** Do rozważenia: LTG	ESM, LTG, TPM, VPA **	CLB, CLN, LEV, ZNS
	* przeciwwskazane u kobiet w wieku rozrodczym ** nie należy stosować leczenia u dziewcząt i kobiet, chyba że alternatywne metody nie są odpowiednie *** CBZ, OXC, GBP, PHT, PGB, VGB, TGB nie powinny być stosowane.			
Wytyczne nie wymieniają sultiamu.				
PTN Polskie Towarzystwo Neurologiczne Polska, 2016 r.	„Zgodnie z obowiązującymi w Polsce zasadami refundacji leków przeciwpadaczkowych leczenie chorych jest rozpoczynane od leków I linii, do których zalicza się: CBZ, LTG, VPA, LEV oraz ETM.” „Sekcja Padaczki PTN rekomenduje włączenie do grupy leków I linii OXC ze wskazaniem do leczenia zespołów padaczkowych z napadami ogniskowymi (częściowe proste i częściowe złożone) oraz toniczno-klonicznych (ale z wyłączeniem współistniejących napadów nieświadomości i mioklonicznych).” „Wskazane jest zastosowanie leków I linii w monoterapii, monoterapii alternatywnej lub politerapii. Brak pozytywnego efektu terapii 2 lekami o różnych mechanizmach działania jest podstawą do włączenia leku II linii, przeważnie w politerapii.” „Do leków II linii zalicza się: TPM, GBP, PHB, VGB, PHT, TGB, PRM oraz OXC.” „W sytuacji gdy 2 kolejne próby politerapii z wykorzystaniem leków I i/lub II rzutu nie dają oczekiwanego efektu terapeutycznego, można rozważyć włączenie w politerapii leku III linii.” „Do grupy leków III rzutu refundowanych przez NFZ zalicza się lakozamid i retygabina. Dodatkowo w tej grupie należy rozważyć zastosowanie klonazepamu, CZM, ZNS (lek nierefundowany w Polsce) i rufinamidu (lek nierefundowany w Polsce).”			
	Wytyczne nie wymieniają sultiamu.			

<p>NICE The National Institute for Health and Care Excellence Wielka Brytania, 2012 r. (aktualizacja 2018/2019*)</p>	Strategia leczenia z wykorzystaniem AED powinna być zindywidualizowana w zależności od rodzaju napadu, zespołu padaczki, jednoczesnego leczenia, stylu życia oraz preferencji pacjenta i / lub opiekunów.
<p>ILAE International League Against Epilepsy (Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa) Świat, 2015 r.</p>	Niemowlęta różnią się od innych grup wiekowych tym, że są bardziej narażone na złożony i niekorzystny przebieg choroby (i częstsze występowanie padaczki lekoopornej). Postępowanie w tej grupie różni się od konwencjonalnego postępowania stosowanego u starszych pacjentów oraz u dla dorosłych w zakresie rozpoczynania leczenia (wprowadzania) AED.
	Wytyczne nie wymieniają sultiamu.

AED – leki przeciwpadaczkowe, **CBZ** – karbamazepina, **LTG** – lamotrygina, **VPA** – walproinian, **LEV** – lewetyracetam, **ETM** – etosuksymid, **OXC** – okskarbazepina, **TPM** – topiramet, **GBP** – gabapentyna, **PHB** – fenobarbital, **VGB** – wigabatryna, **TGB** – tiagabina, **PRM** – prymidon, **LCM** – lakozamid, **CZM** – klobazam, **ZNS** – zonisamid, **RFN** – rufinamid, **PER** – perampnel, **PHT** – fenytoina, **PB** – fenobarbital, **ESL** – eslikarbazepina, **BRI** – brywaracetam, **SMEI** – zespół Dravet'a

* W kwietniu 2018 r. zostało dodane ostrzeżenie, że walproinianu nie wolno stosować w okresie ciąży, i stosuje się go tylko u dziewcząt i kobiet, gdy nie ma alternatywy i istnieje plan zapobiegania ciąży. Wynika to z ryzyka wad rozwojowych i nieprawidłowości rozwojowych u dziecka. W marcu 2019 r. opracowano podsumowanie wytycznych NICE w celu uwzględnienia bezpiecznego stosowania walproinianu.

6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych leków Ospolot (sultiam) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Haute Autorité de Santé (HAS) – Francja,
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – Wielka Brytania,
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) – Walia,
- Scottish Medicines Consortium (SMC) – Szkocja,
- National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) – Irlandia,
- Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU) – Szwecja,
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – Kanada,
- Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) – Niemcy,
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) – Australia.

Podczas wyszukiwania wykorzystano słowa kluczowe: Ospolot, sulthiame, sultiame. W niniejszym opracowaniu uwzględniono wytyczne opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania na ww. stronach internetowych 06.05.2019 r. nie odnaleziono żadnej rekomendacji refundacyjnej dotyczącej ocenianej technologii medycznej.

7. Alternatywne technologie medyczne

Opinie ekspertów klinicznych

Analicyści Agencji zwrócili się do 5 ekspertów klinicznych z prośbą o opinię. Opinie ekspertów były przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania zadań przez Agencję na zlecenie MZ.

Tabela 5. Alternatywne technologie medyczne na podstawie opinii ekspertów

Wskazanie	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących	
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii
<i>Prof. dr hab. n. med. Maria Mazurkiewicz-Beldzińska Przewodnicząca Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych</i>			
Padaczka	karbamazepina okskarbazepina lamotrygina	90%	85%
Padaczka lekooporna	ponad 12 leków dostępnych w terapii		
Padaczka lekooporna w przebiegu encefalopatii o fenotypie Zespołu Retta	VPA CBZ LEV	60%	55%

VPA – walproinian, CBZ – karbamazepina, LEV – lewetyracetam

Refundowane technologie (zgodnie z Obwieszczeniem MZ)

Według Obwieszczenia 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* (w grupie limitowej: 161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu)
- *Acidum valproicum + Natrii valproas* (w grupie limitowej: 161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu)
- *Carbamazepinum* (w grupach limitowych: 159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne i 159.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - płynne postacie farmaceutyczne)
- *Clonazepamum* (w grupie limitowej: 158.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – benzodiazepiny)
- *Diazepamum* (w grupie limitowej: 181.2, Leki przeciwlękowe – diazepam do podawania doustnego)
- *Ethosuximidum* (w grupie limitowej: 157.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – etosuksymid)
- *Gabapentinum* (w grupie limitowej: 165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – gabapentyna)
- *Lacosamidum* (w grupie limitowej: 244.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – lakozamid)
- *Lamotriginum* (w grupie limitowej: 163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne i grupie: 163.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne)
- *Levetiracetamum* (w grupie limitowej: 166.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetyracetam - płynne postacie farmaceutyczne i grupie: 166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetyracetam - stałe postacie farmaceutyczne)
- *Magnesii valproas* (w grupie limitowej: 161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu)

- *Natrii valproas* (w grupie limitowej: 161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu)
- *Oxcarbazepinum* (w grupie limitowej: 160.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarbazepina - stałe postacie farmaceutyczne)
- *Phenobarbitalum* (w grupie limitowej: 155.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - fenobarbital - postacie do podawania doustnego)
- *Phenytoinum* (w grupie limitowej: 156.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – fenytoina)
- *Stiripentolum* (w grupie limitowej: 244.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – styrypentol)
- *Tiagabinum* (w grupie limitowej: 162.3, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - tiagabina - stałe postacie farmaceutyczne)
- *Topiramatum* (w grupie limitowej: 164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – topiramat)
- *Vigabatrinum* (w grupie limitowej: 162.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - wigabatryna - stałe postacie farmaceutyczne i grupie: 162.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - wigabatryna - płynne postacie farmaceutyczne).

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. Na podstawie Obwieszczenia nie ma jednak możliwości ich identyfikacji.

8. Wskazanie dowodów naukowych

8.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów pierwotnych i wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sultiamu we wskazaniach: *padaczka, padaczka lekooporna, padaczka lekooporna w przebiegu encefalopatii o fenotypie zespołu Retta* w dniu 11.04.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: Medline, Embase i Cochrane Library.

Agencja zwraca uwagę, że wskazania zawarte w zleceniu MZ dotyczącym zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych Ospolot dotyczą zawierających się w sobie problemów zdrowotnych:

- padaczka,
- padaczka lekooporna,
- padaczka lekooporna w przebiegu encefalopatii o fenotypie zespołu Retta

w związku z czym strategia wyszukiwania została przeprowadzona dla najszerszego wskazania jakim jest padaczka.

Kryteria selekcji do analizy klinicznej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

Parametr	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Pacjenci z następującymi wskazaniami: <ul style="list-style-type: none"> • padaczka, • padaczka lekooporna, • padaczka lekooporna w przebiegu encefalopatii o fenotypie zespołu Retta. 	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań do analizy klinicznej.
Interwencja	Sultiam	Inne technologie medyczne niż wymienione w kryteriach włączenia.
Komparator	Dowolny W przypadku braku dowodów porównujących interwencję z aktywnym leczeniem dopuszczano możliwość porównania z placebo lub BSC.	Nie zdefiniowano
Punkty końcowe	Nie ograniczono	Nie zdefiniowano
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez, • randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, • badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane W przypadku braku badań o wyższej wiarygodności włączano: <ul style="list-style-type: none"> • prospektywne badania jednoramienne, • badania retrospektywne. 	<ul style="list-style-type: none"> • serie przypadków i opisy przypadków, badanie z liczebnością pacjentów < 10, • publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, • publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania, • doniesienia konferencyjne, • listy do redakcji, • artykuły poglądowe
Inne	Publikacje w języku polskim lub angielskim.	Nie zdefiniowano

W pierwszej kolejności poszukiwano badań o najwyższym poziomie wiarygodności, do których zaliczono przeglądy systematyczne, randomizowane badania z grupą kontrolną oraz nierandomizowane, prospektywne badania z grupą kontrolną. W razie ich braku, wyszukiwano badania o mniejszej wiarygodności takie jak prospektywne badania jednoramienne, badania retrospektywne. Nie uwzględniano abstraktów konferencyjnych. Wykluczono też opisy pojedynczych przypadków i badania z liczebnością pacjentów < 10.

8.2. Wyniki analizy skuteczności

Do przeglądu ostatecznie włączono 5 publikacji:

- **Milburn-McNulty 2014** – przegląd systematyczny Cochrane dotyczący skuteczności i profilu bezpieczeństwa sultiamu stosowanego w monoterapii;

- **Milburn-McNulty 2015** - przegląd systematyczny Cochrane dotyczący skuteczności i profilu bezpieczeństwa sultiamu jako terapii dodanej (add-on);
- **Campos 2017** - przegląd systematyczny z metaanalizą dotyczący porównania względnej tolerancji dostępnych leków przeciwpadaczkowych (AED) w monoterapii leczenia wszystkich typów padaczki;
- **Tacke 2016 i Tacke 2018** opisujące badanie randomizowane HEAD porównujące skuteczność lewetyracetamu i sultiamu w leczeniu dzieci z łagodną padaczką częściową z iglicami w okolicy centralno-skroniowej (ang. BECTS).

Dwie z pięciu włączonych publikacji są przeglądami systematycznymi Cochrane - **Milburn-McNulty 2014 i Milburn-McNulty 2015**. Oba przeglądy dotyczyły skuteczności i profilu bezpieczeństwa sultiamu. W badaniu z 2014 roku omawiano sultiam w monoterapii, a w przeglądzie z 2015 roku - sultiam jako terapię dodaną (add-on). Badanie Milburn-McNulty 2014 charakteryzowało się niewielką liczbą pacjentów w badaniach, niską jakością dostępnych dowodów oraz brakiem dowodów dotyczących istotnych punktów końcowych. W związku z powyższymi ograniczeniami, wyciągnięcie wniosków co do skuteczności monoterapii sultiamem w padaczkę jest niemożliwe. Badanie Milburn-McNulty 2015 sugerowało, 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 badania i jego krótki czas trwania obniżają wiarygodność wyników.

Trzeci odnaleziony przegląd to badanie **Campos 2017** porównujące względną tolerancję dostępnych leków przeciwpadaczkowych (AED) w monoterapii leczenia wszystkich typów padaczki. Wyniki metaanalizy wykazały, że stosowanie sultiamu będzie wiązało się z większą szansą braku napadów padaczkowych oraz mniejszą szansą wycofania z badania z powodu nieskuteczności w porównaniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, jednakże istotne statystycznie wyniki uzyskano tylko w przypadku porównania z fenobarbitem oraz pregabaliną. Ponadto, badanie wykazało, że stosowanie sultiamu wiązało się z mniejszą szansą na wycofanie się pacjenta z badania z powodu nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, jednakże istotne statystycznie wyniki uzyskano tylko w przypadku porównania z fenobarbitem, fenytoiną oraz prymidonem.

Włączono także 2 publikacje dotyczące niemieckiego badania HEAD - **Tacke 2016 i Tacke 2018**. Jest to badanie RCT porównujące skuteczność lewetyracetamu i sultiamu w leczeniu dzieci z łagodną padaczką częściową z iglicami w okolicy centralno-skroniowej (ang. BECTS). Dane z publikacji z 2016 roku, sugerują, że leczenie lekami przeciwpadaczkowymi (za pomocą sultiamu lub lewetyracetamu) u dzieci z BECTS nie wpływa na funkcje poznawcze. Zachowanie poprawiło się w podgrupie pacjentów, ale wynik nie osiągnął istotności statystycznej. W badaniu Tacke 2018, niezależnie od zastosowanego leku, wskaźnik fali szczytowej (spike-wave-index) został znacznie zmniejszony podczas leczenia. Nie było różnic między dwiema grupami leczenia. W dodatkowej analizie charakterystyka EEG dzieci z nawracającymi napadami różniła się statystycznie istotnie od charakterystyki EEG dzieci, które nie miały żadnych dalszych napadów.

Tabela 7. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa – odnalezione dowody

Badanie	Metodyka	Wyniki
<p>Milburn-McNulty 2014</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Typ badania: Przegląd systematyczny</p> <p>Cel: Zbadanie skuteczności i profilu bezpieczeństwa sultiamu stosowanego w monoterapii, w porównaniu z placebo lub innym lekiem antyepileptycznym, w terapii padaczki.</p> <p>Metody: Przeszukano the Cochrane Epilepsy Group Specialised Register (24 października 2013), the Cochrane Central Register of Controlled Trials (2013, Wydanie 9), MEDLINE Ovid (1946 do 24 października 2013), SCOPUS (1823 do 24 października 2013), the World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (28 października 2013) oraz ClinicalTrials.gov (28 października 2013). Nie nałożono ograniczeń językowych. Skontaktowano się także z producentami sultiamu oraz badaczami z przedmiotowego obszaru celem uzyskania informacji o relevantnych badaniach. Poszukiwano badań RCT dotyczących sultiamu u osób w dowolnym wieku z padaczką o jakiegokolwiek etiologii.</p> <p>Za istotne uznano następujące punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - czas do niepowodzenia leczenia (1), - czas do uzyskania 12-miesięcznej remisji (2), - odsetek pacjentów wolnych od drgawek w 12 miesiącu (3), - zdarzenia niepożądane (4), - jakość życia (5). <p>Gdzie było to możliwe przeprowadzono analizy typu intention-to-treat.</p> <p>Populacja: pacjenci ze zdiagnozowaną padaczką o dowolnej etiologii (w każdym wieku)</p> <p>Interwencja: sultiam w monoterapii</p> <p>Komparator: placebo lub inny lek antyepileptyczny przyjmowany w monoterapii</p>	<p>Wyniki: Odnaleziono dwa 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.</p> <p>Dodatkowo, toczą się dwa* badania porównujące monoterapię sultiamem z placebo lub lewetyracetamem w BECTS.</p> <p>Badania Basnec 2005 oraz Li 2000 nie były dostępne w wersji angielskojęzycznej – badanie Basnec 2005 opublikowano w języku chorwackim, a Li 2000 w języku chińskim. W przypadku badania Li 2000 udało się uzyskać tłumaczenie na język angielski pełnego tekstu publikacji, jednak w przypadku badania Basnec 2005 uzyskano dostęp tylko do anglojęzycznego abstraktu.</p> <p>Badanie Rating 1999 (N=66) było badaniem wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo i przeprowadzonym w układzie grup równoległych. Do badania włączono chorych w wieku pomiędzy 3 a 10 lat, ważących pomiędzy 10 a 50 kg, z diagnozą BECTS, którzy przeszli co najmniej 2 napady w okresie 6 miesięcy przed rekrutacją do badania. Po 6-miesięcznym okresie początkowym, w czasie którego uczestnicy prowadzili dziennik, ale nie otrzymywali ani interwencji ani komparatora, przeprowadzono randomizację do grupy sultiamu w dawce 5 mg/kg dziennie (n=31) i grupy placebo (n=35). Leczenie podawano przez okres 6 miesięcy. Napady drgawkowe pacjenci odnotowywali w dzienniku, a ocenę przeprowadzono w momencie screeningu, w dniu 14, 28 po 3 miesiącach i na koniec 6-miesięcznego okresu leczenia.</p> <p>Na podstawie anglojęzycznego abstraktu stwierdzono, że badanie Basnec 2005 było badaniem wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo i przeprowadzonym w układzie grup równoległych. Włączano pacjentów w wieku pomiędzy 3 a 11 lat, którzy doświadczyli tylko jednego ataku padaczki i nie byli jak dotąd poddani leczeniu antyepileptycznemu. Chorzy otrzymywali sultiam bądź placebo, ale brak danych na temat dawkowania lub faz badania.</p> <p>Badanie Li 2000 było badaniem wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym aktywnym komparatorem, tj. fenytoiną, przeprowadzonym w układzie grup równoległych z dodatkowym trzecim ramieniem otwartym i przyjmującym sultiam. Włączano pacjentów z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi, którzy doznali napadu w okresie 3 do 6 miesięcy przed włączeniem do badania. Chorych randomizowano do grupy sultiamu w dawce 100 do 200 mg dziennie (n=32) oraz fenytoiny w dawce 300 mg dziennie (n=32). Aż 82 pacjentów włączono do ramienia otwartego badania. Leczenie kontynuowano przez 6 miesięcy.</p> <p>Brak jest jakichkolwiek wyników dotyczących punktów końcowych (1), (2), (3) oraz (5). Raportowanie zdarzeń niepożądanych było zaś niekompletne.</p> <p>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.</p>

		<p>W abstrakcie dotyczącym badania Basnec 2005 nie przedstawiono żadnych wyników dotyczących bezpieczeństwa.</p> <p>W badaniu Li 2000 zaraportowano 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. Ryzyko względne wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem wyniosło 1,05 (95% CI: 0,54-2,07) – wynik nieistotny statystycznie. Wyniki odnośnie poszczególnych zdarzeń niepożądanych przedstawiały się następująco:</p> <ul style="list-style-type: none"> - parestezja: 14 w grupie interwencji i 0 w grupie komparatora (RR = 8,32 [95% CI: 0,51-135,82]), - zawroty głowy: 5 w grupie interwencji i 0 w grupie komparatora (RR = 3,16 [95% CI: 0,18-55,62]), - bóle głowy: 2 w grupie interwencji i 0 w grupie komparatora (RR = 1,43 [95% CI: 0,07-29,15]), - anoreksja: 3 w grupie interwencji i 2 w grupie komparatora (RR = 0,42 [95% CI: 0,07-2,41]), - wysypka: 1 w grupie interwencji i 1 w grupie komparatora (RR = 0,28 [95% CI: 0,02-4,36]), - przerost dziąseł: 0 w grupie interwencji i 4 w grupie komparatora (RR=0,03 [95% CI: 0,00-0,58]), - inne: 5 w grupie interwencji i 1 w grupie komparatora (RR = 1,40 [95% CI: 0,17-11,59]). <p>Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami w przypadku ogólnej liczby zdarzeń niepożądanych (p=0,88). Jedyna różnica istotna statystycznie dotyczyła zmniejszonego ryzyka rozwoju przerostu dziąseł w przypadku pacjentów przyjmujących sultiam w porównaniu z pacjentami przyjmującymi fenytoinę (RR=0,03 [95% CI: 0,00-0,58]).</p> <p>Wniosek: Niewielka liczba pacjentów w badaniach, niska jakość dostępnych dowodów oraz brak dowodów dotyczących istotnych punktów końcowych uniemożliwiają wyciągnięcie wniosków co do skuteczności monoterapii sultiamem w padaczkę.</p>
<p>Milburn-McNulty 2015</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> the National Institute for Health Research, via Cochrane Infrastructure</p>	<p>Typ badania: Przegląd systematyczny (Cochrane)</p> <p>Cel: Porównanie skuteczności i profilu bezpieczeństwa sultiamu jako terapii dodanej (add-on) z placebo lub innymi lekami przeciwpadaczkowymi.</p> <p>Metody: Przeszukano the Cochrane Epilepsy Group Specialised Register, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, ClinicalTrials.gov, the World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) Search Portal w dniu 11.08.2015. Nie nałożono ograniczeń językowych. Skontaktowano się także z producentami sultiamu oraz badaczami z przedmiotowego obszaru celem uzyskania informacji o relevantnych badaniach. Kryteria włączenia badań: 1. RCT, 2. Podwójnie zaślepione, pojedynczo zaślepione lub niezaślepione, 3. Próba kontrolna placebo, 4. Równoległe grupy lub badania cross-over.</p> <p>Populacja: Pacjenci 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).</p> <p>Interwencja: sultiam</p> <p>Komparator: placebo lub inny lek antyepileptyczny</p>	<p>Wyniki</p> <p>Kryteria włączenia spełniło jedno badanie - Debus 2004. Było to podwójnie zaślepione RCT z grupą kontrolną placebo (równoległe grupy). Do badania zostali zrekrutowani pacjenci z nowo zdiagnozowanym zespołem Westa, który musiał obejmować cechy skurczów dziecięcych i hipsarytmii lub hemihipsarytmii. W badaniu zostało uwzględnionych 37 pacjentów; 20 otrzymało sultiam, a 17 otrzymało placebo.</p> <p>Sultiam był podany jako terapia dodana do pirydoksyny. Na podstawie badania nie można wyciągnąć żadnych wniosków dotyczących występowania działań niepożądanych leku, zmiany w jakości życia lub średniej wielkości redukcji częstotliwości napadów. Nie ma dowodów na skuteczność sultiamu jako terapii dodanej u pacjentów z padaczką, poza danymi dotyczącymi zespołu Westa. Ogólny współczynnik ryzyka dla całkowitego ustania drgawek podczas 9-dniowego okresu obserwacji dla sultiamu w porównaniu z placebo wyniósł 0,71 (95% CI: 0,53 do 0,96).</p> <p>Bezpieczeństwo</p> <p>W badaniu odnotowano łącznie dziewięć (45%) działań niepożądanych leku w ramieniu interwencji i dziewięć (53%) działań niepożądanych w grupie kontrolnej (p=0,63). Autorzy badania zanotowali: senność u czterech (20%) pacjentów stosujących STM i jednego (6%) w grupie kontrolnej (p=0,2). W badaniu 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%).</p> <p>Podsumowanie:</p> <p>Badanie sugerowało, że sultiam może zatrzymać napady u pacjentów z zespołem Westa, którzy nie odpowiadają na pirydoksynę. Niewielka liczba uczestników badania i jego krótki czas trwania obniżają wiarygodność wyników.</p>

<p>Campos 2017</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Typ badania: Przegląd systematyczny z metaanalizą.</p> <p>Cel: porównanie względnej tolerancji dostępnych leków przeciwpadaczkowych (AED) w monoterapii leczenia wszystkich typów padaczki, a także ich skuteczności w monoterapii padaczki ogniskowej.</p> <p>Metody: przeszukano bazy: PubMed, Scopus, Web of Science i Cochrane Central Register of Controlled Trials w celu odnalezienia randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych.</p> <p>Aby porównać względną skuteczność i tolerancję leków przeciwpadaczkowych, wykonano metaanalizę sieciową przy użyciu modelu efektów losowych Bayesa.</p> <p><u>Analiza skuteczności</u> obejmowała następujące punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - liczba pacjentów bez napadów drgawkowych pod koniec okresu leczenia podtrzymującego; - liczba pacjentów, którzy wycofali się z badania z powodu nieskuteczności terapeutycznej. <p><u>Analiza tolerancji</u> obejmowała liczbę pacjentów, którzy wycofali się z badania z powodu nietolerowanych zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Populacja: pacjenci ze zdiagnozowaną padaczką (w każdym wieku)</p> <p>Interwencja: monoterapią dwoma lub więcej doustnymi lekami przeciwpadaczkowymi w optymalnych dawkach (<i>monotherapy with two or more oral AEDs at optimal doses</i>).</p> <p>Komparator: Porównano karbamazepinę (CBZ), uważaną za standardowe leczenie padaczki ogniskowej, z innymi lekami AED.</p> <p>Okres obserwacji: 24 tyg. w badaniu Borggraefe 2013</p>	<p>Wyniki</p> <p>W przeglądzie uwzględniono 65 badań, w których wzięło udział 16 025 pacjentów.</p> <p>Wśród włączonych badań odnaleziono 1 badanie RCT, w którym ocenianą interwencją był sultiam (Borggraefe 2013, 44 pacjentów).</p> <p>Do metaanalizy sieciowej dotyczącej skuteczności AED obejmującej takie punkty końcowe jak „liczba pacjentów bez napadów drgawkowych” oraz „liczba pacjentów, którzy wycofali się z badania z powodu nieskuteczności”, włączono 18 badań, obejmujących 5 951 pacjentów z padaczką ogniskową.</p> <p>Wyniki metaanalizy wykazały, że stosowanie sultiamu będzie wiązało się z większą szansą braku napadów padaczkowych oraz mniejszą szansą wycofania z badania z powodu nieskuteczności w porównaniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, jednakże istotnie statystycznie wyniki uzyskano ty ko w przypadku porównania z fenobarbitalem oraz pregabalina.</p> <p>Tabela 1. Metaanaliza sieciowa skuteczności leków przeciwpadaczkowych dla punktu końcowego „liczba pacjentów bez napadów drgawkowych”</p> <table border="1" data-bbox="1066 558 1646 1069"> <thead> <tr> <th>Porównanie</th> <th>OR [95% CL]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>sultiam vs karbamazepina</td> <td>3.61 (0.46, 39.13)*</td> </tr> <tr> <td>sultiam vs klobazam</td> <td>7.31 (0.76, 9.76)*</td> </tr> <tr> <td>sultiam vs gabapentyna</td> <td>4.65 (0.55, 5.61)*</td> </tr> <tr> <td>sultiam vs lamotrygina</td> <td>3.76 (0.47, 9.02)*</td> </tr> <tr> <td>sultiam vs lewetyracetam</td> <td>2.40 (0.37, 21.31)*</td> </tr> <tr> <td>sultiam vs okskarbazepina</td> <td>4.46 (0.55, 5.31)*</td> </tr> <tr> <td>sultiam vs fenobarbital</td> <td>11.19 (1.17, 43.21)*</td> </tr> <tr> <td>sultiam vs fenytoina</td> <td>4.50 (0.52, 46.07)*</td> </tr> <tr> <td>sultiam vs pregabalina</td> <td>6.69 (0.73, 86.21)*</td> </tr> <tr> <td>sultiam vs prymidon</td> <td>12.11 (1.30, 49.95)*</td> </tr> <tr> <td>sultiam vs topirammat</td> <td>0.22 (0.02, 1.84)**</td> </tr> <tr> <td>sultiam vs walproinian</td> <td>0.22 (0.02, 1.72)**</td> </tr> <tr> <td>sultiam vs wigabatryna</td> <td>0.24 (0.02, 2.21)**</td> </tr> </tbody> </table> <p>* OR >1 wskazuje na przewagę sultiamu w porównaniu z technologią alternatywną ** OR <1 wskazuje na przewagę sultiamu w porównaniu z technologią alternatywną</p> <p>Tabela 2. Metaanaliza sieciowa skuteczności leków przeciwpadaczkowych dla punktu końcowego „liczba pacjentów, którzy wycofali się z badania z powodu nieskuteczności”</p> <table border="1" data-bbox="1066 1197 1646 1372"> <thead> <tr> <th>Porównanie</th> <th>OR [95% CL]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>sultiam vs karbamazepina</td> <td>0.43 (0.03, 5.58)*</td> </tr> <tr> <td>sultiam vs klobazam</td> <td>0.22 (0.01, 4.45)*</td> </tr> <tr> <td>sultiam vs gabapentyna</td> <td>0.18 (0.01, 2.53)*</td> </tr> <tr> <td>sultiam vs lamotrygina</td> <td>0.31 (0.02, 3.53)*</td> </tr> </tbody> </table>	Porównanie	OR [95% CL]	sultiam vs karbamazepina	3.61 (0.46, 39.13)*	sultiam vs klobazam	7.31 (0.76, 9.76)*	sultiam vs gabapentyna	4.65 (0.55, 5.61)*	sultiam vs lamotrygina	3.76 (0.47, 9.02)*	sultiam vs lewetyracetam	2.40 (0.37, 21.31)*	sultiam vs okskarbazepina	4.46 (0.55, 5.31)*	sultiam vs fenobarbital	11.19 (1.17, 43.21)*	sultiam vs fenytoina	4.50 (0.52, 46.07)*	sultiam vs pregabalina	6.69 (0.73, 86.21)*	sultiam vs prymidon	12.11 (1.30, 49.95)*	sultiam vs topirammat	0.22 (0.02, 1.84)**	sultiam vs walproinian	0.22 (0.02, 1.72)**	sultiam vs wigabatryna	0.24 (0.02, 2.21)**	Porównanie	OR [95% CL]	sultiam vs karbamazepina	0.43 (0.03, 5.58)*	sultiam vs klobazam	0.22 (0.01, 4.45)*	sultiam vs gabapentyna	0.18 (0.01, 2.53)*	sultiam vs lamotrygina	0.31 (0.02, 3.53)*
Porównanie	OR [95% CL]																																							
sultiam vs karbamazepina	3.61 (0.46, 39.13)*																																							
sultiam vs klobazam	7.31 (0.76, 9.76)*																																							
sultiam vs gabapentyna	4.65 (0.55, 5.61)*																																							
sultiam vs lamotrygina	3.76 (0.47, 9.02)*																																							
sultiam vs lewetyracetam	2.40 (0.37, 21.31)*																																							
sultiam vs okskarbazepina	4.46 (0.55, 5.31)*																																							
sultiam vs fenobarbital	11.19 (1.17, 43.21)*																																							
sultiam vs fenytoina	4.50 (0.52, 46.07)*																																							
sultiam vs pregabalina	6.69 (0.73, 86.21)*																																							
sultiam vs prymidon	12.11 (1.30, 49.95)*																																							
sultiam vs topirammat	0.22 (0.02, 1.84)**																																							
sultiam vs walproinian	0.22 (0.02, 1.72)**																																							
sultiam vs wigabatryna	0.24 (0.02, 2.21)**																																							
Porównanie	OR [95% CL]																																							
sultiam vs karbamazepina	0.43 (0.03, 5.58)*																																							
sultiam vs klobazam	0.22 (0.01, 4.45)*																																							
sultiam vs gabapentyna	0.18 (0.01, 2.53)*																																							
sultiam vs lamotrygina	0.31 (0.02, 3.53)*																																							

		sultiam vs lewetyracetam	0.90 (0.11, 9.11)*
		sultiam vs okskarbazepina	0.37 (0.02, 4.73)*
		sultiam vs fenobarbital	0.33 (0.01, 6.38)*
		sultiam vs fenytoina	0.43 (0.02, 6.58)*
		sultiam vs pregabalina	0.04 (0.00, 0.86)*
		sultiam vs prymidon	0.29 (0.01, 5.51)*
		sultiam vs topiramet	3.00 (0.20, 58.08)**
		sultiam vs walproinian	8.61 (0.37, 382.54)**
		sultiam vs wigabatryna	9.10 (0.37, 184.35)**
		* OR <1 wskazuje na przewagę sultiamu w porównaniu z technologią alternatywną.	
		** OR >1 wskazuje na przewagę sultiamu w porównaniu z technologią alternatywną.	
		Do metaanalizy sieciowej dotyczącej tolerancji AED włączono 43 badania z udziałem 12 886 pacjentów.	
		Wyniki metaanalizy wykazały, że stosowanie sultiamu wiązało się z mniejszą szansą na wycofanie się pacjenta z badania z powodu nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, jednakże istotne statystycznie wyniki uzyskano tylko w przypadku porównania z fenobarbitalem, fenytoiną oraz prymidonem.	
		Tabela 3. Metaanaliza sieciowa skuteczności leków przeciwpadaczkowych dla punktu końcowego „liczba pacjentów, którzy wycofali się z badania z powodu nietolerancji”	
		Porównanie	OR [95% CL]
		sultiam vs karbamazepina	0.10 (0.00, 1.16)*
		sultiam vs klobazam	0.40 (0.02, 6.34)*
		sultiam vs etosuksymid	0.20 (0.01, 2.91)*
		sultiam vs felbamat	0.06 (0.00, 1.55)*
		sultiam vs gabapentyna	0.23 (0.01, 2.96)*
		sultiam vs lamotrygina	0.24 (0.01, 2.91)*
		sultiam vs lewetyracetam	0.11 (0.01, 1.13)*
		sultiam vs okskarbazepina	0.18 (0.01, 2.32)*
		sultiam vs fenobarbital	0.04 (0.00, 0.53)*
		sultiam vs fenytoina	0.07 (0.00, 0.93)*
		sultiam vs pregabalina	0.22 (0.01, 2.97)*
		sultiam vs prymidon	0.03 (0.00, 0.41)*
		sultiam vs topiramet	8.60 (0.68, 188.73)**
		sultiam vs walproinian	6.64 (0.51, 147.07)**
		sultiam vs wigabatryna	3.81 (0.25, 87.84)**
		sultiam vs zonisamid	12.29 (0.91, 320.41)**

		* OR <1 wskazuje na przewagę sultiamu w porównaniu z technologią alternatywną ** OR >1 wskazuje na przewagę sultiamu w porównaniu z technologią alternatywną
Tacke 2016 <u>Źródło finansowania:</u> Częściowe finansowanie: UCB Pharma SA, Bruksela, Belgia	Typ badania: RCT, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie Cel Tacke 2016: porównanie skuteczności lewetyracetamu i sultiamu w leczeniu dzieci z łagodną padaczką częściową z iglicami w okolicy centralno-skroniowej (ang. BECTS - Benign epilepsy with centrotemporal sp kes) Cel Tacke 2018: ocena wpływu leków przeciwdrgawkowych na elektroencefalografia (EEG) w leczeniu dzieci z łagodną padaczką częściową z iglicami w okolicy centralno-skroniowej (BECTS)	Wyniki: Pacjenci, którzy ukończyli badanie osiągnęli nieistotną poprawę w zakresie problemów w zachowaniu zgłaszanych przez rodziców w trakcie terapii. Zdolności poznawcze nie zostały zmienione. Dane sugerują, że leczenie lekami przeciwpadaczkowymi (za pomocą sultiamu lub lewetyracetamu) u dzieci z BECTS nie wpływa na funkcje poznawcze. Zachowanie poprawiło się w podgrupie pacjentów, ale wynik nie osiągnął istotności statystycznej.
Tacke 2018 <u>Źródło finansowania:</u> UCB Pharma SA, Bruksela, Belgia	Metody: Niemieckie badanie HEAD było randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniem. Udział wzięło 47 niemieckich ośrodków. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy leczenia LEV lub STM. Schemat randomizacji został wygenerowany w centralnym centrum randomizacji producenta badanego leku z użyciem bloków permutowanych (wielkość bloku 10). Zwiększano dawkę leku w ciągu trzech tygodni. Końcowa dawka dobową lewetyracetamu wynosiła 30 mg / kg masy ciała i 6 mg / kg masy ciała dla sultiamu. Redukcja dziennej dawki odpowiednio do 20 mg / kg masy ciała lub 4 mg / kg masy ciała była możliwa w przypadku zdarzeń niepożądanych. Populacja: pacjenci 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 LEV i 22 w ramieniu STM. Interwencje: Końcowa dawka dobową lewetyracetamu wynosiła 30 mg / kg masy ciała i 6 mg / kg masy ciała dla sultiamu. Okres obserwacji: 26 miesięcy między lipcem 2006 r. (pierwszy pacjent) i wrześniem 2008 (ostatni pacjent)	Wyniki: Niezależnie od zastosowanego leku, wskaźnik fali szczytowej został znacznie zmniejszony podczas leczenia. Nie było różnic między dwiema grupami leczenia. W dodatkowej analizie charakterystyka EEG dzieci z nawracającymi napadami różniła się statystycznie istotnie od charakterystyki EEG tych dzieci, które nie miały żadnych dalszych napadów. Zarówno sultiam, jak i lewetyracetam wpływają na EEG dzieci z BECTS. Trwałe patologie w EEG są związane z niepowodzeniami leczenia.

BECTS - łagodna padaczka częściowa z iglicami w okolicy centralno-skroniowej; **EEG** – elektroencefalografia, **STM** – sultiam, **AED** – leki przeciwpadaczkowe, **LEV** – lewetyracetam

* badanie ISRCTN66730162 <http://www.isrctn.com/ISRCTN66730162> (do którego nie odnaleziono żadnych publikacji) oraz badanie ISRCTN97864911 <http://www.isrctn.com/ISRCTN97864911> o akronimie HEAD / NCT00471744, które zostało opisane w publikacjach Tacke 2016 i Tacke 2018.

Ograniczenia analizy klinicznej:**Przegląd Cochrane – sultiam w monoterapii (Milburn-McNulty 2014)**

- badanie Rating 1999 odnoszące się do efektywności monoterapii sultiamem w porównaniu z placebo w łagodnej dziecięcej padaczce częściowej z iglicami w okolicy centralno-skroniowej 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 Basnec 2005 dotyczące efektywności monoterapii sultiamem w porównaniu z placebo w łagodnej dziecięcej padaczce częściowej z iglicami w okolicy centralno-skroniowej jest dostępne w języku angielskim tylko w postaci abstraktu; nie zawiera opisu żadnych wyników;
- badanie Li 2000 dotyczące efektywności monoterapii sultiamem w porównaniu z fenytoiną w terapii uogólnionych napadów toniczno-klonicznych 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).

Przegląd Cochrane – sultiam jako terapia dodana (Milburn-McNulty 2015)

- Odnaleziono tylko jedno badanie (Debus 2004) spełniające kryteria włączenia. Badanie charakteryzowało się niewielką populacją i krótkim czasem trwania. Ponadto, stwierdzono istotne ryzyko stronniczości (bias) z powodu niekompletnego zgłaszania danych dotyczących czasu do wycofania z badania i działań niepożądanych leku.
- Na podstawie badania nie można wyciągnąć żadnych wniosków dotyczących występowania działań niepożądanych leku, zmiany jakości życia lub średniego zmniejszenia częstotliwości napadów.
- Nie ma dowodów na skuteczność sultiamu jako terapii dodanej u pacjentów z padaczką, poza danymi dotyczącymi zespołu Westa.
- Pierwszorzędowy punkt końcowy określony w protokole przeglądu nie był raportowany w badaniu Debus 2004. Tylko 3 z 5 drugorzędowych punktów końcowych określonych w protokole przeglądu były raportowane w tym badaniu.

Przegląd Campos 2017

- Większość badań raportowało, że dawki leków stosowanych w badaniach znajdowały się w zakresie dawek terapeutycznych AED (w ang. wersji publikacji: „*doses used were the therapeutic dose range of the AEDs*”). W związku z powyższym nie można ocenić tolerancji dla różnych dawek. Wiadomo jednak, że większość działań niepożądanych jest zależne od dawki.
- W badaniu nie oceniono wpływu AEDs 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.

Badanie HEAD (Tacke 2016 i Tacke 2018)

- Wadą badania HEAD jest brak nieleczonej grupy kontrolnej. Wnioskowanie dotyczące ogólnego efektu leczenia neuropsychologicznego nie jest zatem możliwe.
- Niewielka liczba pacjentów w badaniu.
- 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.

8.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Działania niepożądane związane ze stosowaniem sultiamu na podstawie ChPL

Podsumowanie działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

Działania niepożądane wymienione w tabeli poniżej, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości występowania określonej w sposób następujący: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 8. Działania niepożądane produktów Ospolot

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	bardzo często	anoreksja
	często	utrata masy ciała
Zaburzenia psychiczne	niezbyt często	omamy, lęk, brak popędu, zmiany psychiczne, depresja, anomalia behawioralna (np. agresywność, drażliwość, wahania nastroju)
Zaburzenia układu nerwowego	często	atakacja, parestezje kończyn i twarzy (zależne od dawki), zawroty głowy
	niezbyt często	ból głowy, zjawiska miasteniczne, napady typu grand mal, zwiększona aktywność napadów padaczkowych, ślinienie się, bezsenność
	częstość nieznana	zapalenie wielonerwowe
Zaburzenia oka	często	podwójne widzenie
	częstość nieznana	znaczące upośledzenie wzroku
<u>Zaburzenia serca</u>	często	stenokardia, częstoskurcz serca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	bardzo często	hiperwentylacja (<i>hyperpnoea</i>), duszności (<i>dyspnoea</i>)
	często	przyspieszony oddech, czkawka
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często	dolegliwości żołądkowe (u około 10% pacjentów)
	częstość nieznana	ból brzucha, nudności
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	częstość nieznana	reakcje hepatotoksyczne, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	niezbyt często	zespół Stevensa-Johnsona
	częstość nieznana	wysypka, zespół Lyella
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	niezbyt często	ból stawu
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	częstość nieznana	ostra niewydolność nerek
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niezbyt często	leukopenia

Źródło: ChPL Ospolot: https://www.old.health.gov.il/units/pharmacy/trufot/alonim/Rishum_1_250060716.pdf

W jednym przypadku podanie produktu Ospolot doprowadziło do postępującego osłabienia kończyn, nadmiernego ślinienia, niewyraźnej mowy, nasilenia senności (aż do śpiączki). Objawy ustąpiły w ciągu kilku godzin od zaprzestania podawania leku Ospolot.

Sultiam jest inhibitorem anhidrazy węglanowej. Dlatego nie można wykluczyć niepożądanego działania hamowania anhidrazy węglanowej - takiego jak tworzenie się kamieni nerkowych, kwasicy metabolicznej, hemodylucji czy zmiany wartości elektrolitów w surowicy podczas podawania sultiamu.

Zaburzenia metabolizmu wapnia i witaminy D były sporadycznie zgłaszane w związku z długotrwałym leczeniem przeciwdrgawkowym.

9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

9.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia w okresie od lipca 2016 do marca 2019 r. w ramach importu docelowego było 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 PESELI. Łączna kwota zgód na refundację to 31 908 zł netto.

Tabela 9. Zestawienie – refundacja w imporcie docelowym produktów leczniczych Ospolot (sultiam) za okres 2016.07-2019.03 w danych wskazaniach.

Wskazanie	Produkt leczniczy	Dawka	Liczba wniosków - refundacja		Liczba unikalnych PESELI we wnioskach	Wiek pacjentów [lata]	Liczba sprowadzonych opakowań	Łączna kwota zgód na refundację [zł netto]
			(wpływ ogółem)	(rozpatrzonych pozytywnie)				
padaczka	Ospolot	200 mg	4	4	1	14	25	5 881,25
padaczka lekooporna		50 mg	5	5	2	7; 11	Ok. 27	9 324,00
		200 mg	16*	13	8	5; 7; 8; 9; 13	73	14 585,50
padaczka lekooporna w przebiegu encefalopatii o fenotypie zespołu Retta		200 mg	3	2	1	14	9	2 117,25
Suma:								31 908,00

* - w tym 1 postępowanie zawieszone

9.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Brak jest danych umożliwiających precyzyjne oszacowanie wielkości przyszłej populacji pacjentów kwalifikujących się do stosowania produktów leczniczych Ospolot, w związku z czym oszacowanie wpływu na wydatki płatnika nie jest możliwe.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 12.03.2019 r., znak PLD.46434.1374.2019.1.PG (data wpływu do AOTMiT 12.03.2019 r.), Minister Zdrowia 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) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych:

- **Ospolot (sultiam), tabletki à 50 mg**
- **Ospolot (sultiam), tabletki à 200 mg**

sprowadzanych z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.), we wskazaniach:

- **padaczka,**
- **padaczka lekooporna,**
- **padaczka lekooporna w przebiegu encefalopatii o fenotypie zespołu Retta.**

Zgodnie z art. 39 ustawy o refundacji na wniosek świadczeniobiorcy Minister Zdrowia może wydać zgodę na refundację sprowadzonego produktu leczniczego. Jest on wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe.

Problem zdrowotny

Padaczka (ICD-10: G40) jest przewlekłą chorobą mózgu cechującą 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.

Wytyczne kliniczne i refundacyjne

W ramach wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej. W żadnych odnalezionych wytycznych klinicznych sultiam nie został wymieniony jako opcja terapeutyczna.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Analiza skuteczności

Dwie z pięciu włączonych publikacji są przeglądami systematycznymi Cochrane - **Milburn-McNulty 2014 i Milburn-McNulty 2015**. Oba przeglądy dotyczyły skuteczności i profilu bezpieczeństwa sultiamu. W badaniu z 2014 roku omawiano sultiam w monoterapii, a w przeglądzie z 2015 roku - sultiam jako terapię dodaną (add-on). Badanie Milburn-McNulty 2014 charakteryzowało się niewielką liczbą pacjentów w badaniach, niską jakością dostępnych dowodów oraz brakiem dowodów dotyczących istotnych punktów końcowych. W związku z powyższymi ograniczeniami, wyciągnięcie wniosków co do skuteczności monoterapii sultiamem w padaczkę jest niemożliwe. Badanie Milburn-McNulty 2015 sugerowało, 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 badania i jego krótki czas trwania obniżają wiarygodność wyników.

Trzeci odnaleziony przegląd to badanie **Campos 2017** porównujące względną tolerancję dostępnych leków przeciwpadaczkowych (AED) w monoterapii leczenia wszystkich typów padaczki. Wyniki metaanalizy wykazały, że stosowanie sultiamu będzie wiązało się z większą szansą braku napadów padaczkowych oraz mniejszą szansą wycofania z badania z powodu nieskuteczności w porównaniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, jednakże istotne statystycznie wyniki uzyskano tylko w przypadku porównania z fenobarbitem oraz pregabaliną. Ponadto, badanie wykazało, że stosowanie sultiamu wiązało się z mniejszą szansą na wycofanie się pacjenta z badania z powodu nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, jednakże istotne statystycznie wyniki uzyskano tylko w przypadku porównania z fenobarbitem, fenytoiną oraz prymidonem.

Włączono także 2 publikacje dotyczące niemieckiego badania HEAD - **Tacke 2016 i Tacke 2018**. Jest to badanie RCT porównujące skuteczność lewetyracetamu i sultiamu w leczeniu dzieci z łagodną padaczką częściową z iglicami w okolicy centralno-skroniowej (ang. BECTS). Dane z publikacji z 2016 roku, sugerują, że leczenie

lekami przeciwpadaczkowymi (za pomocą sultiamu lub lewetyracetamu) u dzieci z BECTS nie wpływa na funkcje poznawcze. Zachowanie poprawiło się w podgrupie pacjentów, ale wynik nie osiągnął istotności statystycznej. W badaniu Tacke 2018, niezależnie od zastosowanego leku, wskaźnik fali szczytowej (spike-wave-index) został znacznie zmniejszony podczas leczenia. Nie było różnic między dwiema grupami leczenia. W dodatkowej analizie charakterystyka EEG dzieci z nawracającymi napadami różniła się statystycznie istotnie od charakterystyki EEG dzieci, które nie miały żadnych dalszych napadów.

Analiza bezpieczeństwa


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.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Brak jest danych umożliwiających precyzyjne oszacowanie wielkości przyszłej populacji pacjentów kwalifikujących się do stosowania produktów leczniczych Ospolot, w związku z czym oszacowanie wpływu na wydatki płatnika nie jest możliwe.

Opinie ekspertów

W opinii Pani prof. dr hab. n. med. Marii Mazurkiewicz-Beldzińskiej (Przewodniczącej Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych) „*oceniana terapia powinna być finansowana w odniesieniu do pacjentów z padaczką ogniskową głównie wieku dziecięcego oraz we wskazaniu padaczka jak i padaczka lekooporna*”, natomiast „*nie ma zbyt wielu danych o znamiennej skuteczności ocenianej terapii w zespole Retta*”.

 zwraca w swojej opinii uwagę na to iż „*opublikowane przez Polskie Towarzystwo Epileptologii zalecenia leczenia napadów padaczkowych u dorosłych nie uwzględniają stosowania tego preparatu we wnioskowanych wskazaniach. W mojej ocenie sultiam jest lekiem starej generacji bardzo rzadko stosowanym. W przypadkach podyktowanych biologiczną lekoopornością lub kontynuacją leczenia preparatem zleconym w innym kraju, powinno być zasadne wydawanie zgody na refundację w ramach importu docelowego. (...)*”

11. Źródła

Problem zdrowotny	
Szczekliak 2014	Gajewski P (red.), Interna Szczekliak 2014. Podręcznik chorób wewnętrznych 2014, Niedzielska K, Czapiński P., Padaczka, Medycyna Praktyczna, Kraków 2014, str. 2104-2108
PTN 2016	Rejda K., et al., Diagnostyka i leczenie padaczki u osób dorosłych – rekomendacje Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, Polski Przegląd Neurologiczny 2016; 12 (1): 15–27
Pietrykowska 2014	Pietrykowska Anna, Kochański Bartosz, Plaskiewicz Anna, Kałużny Krystian, Hagner-Derengowska Magdalena, Zukow Walery, Hagner Wojciech. Patogeneza i rozpoznanie kliniczne zespołu Retta = Pathogenesis and clinical diagnosis Rett syndrome. Journal of Health Sciences. 2014;04(01):401-408.
Midro 2010	Midro AT. Zespół Retta – postępy badań nad patogenezą. Neurologia Dziecięca Vol. 19/2010, nr 38; 55-63.
Jian 2006	Jian L, Nagarajan L, de Klerk N, Ravine D, Bower C, Anderson A, Williamson S, Christodoulou J, Leonard H. Predictors of seizure onset in Rett syndrome. J Pediatr. 2006 Oct;149(4):542-7.
Steinborn 2008	Steinborn B, Wybrane zagadnienia z neurologii dziecięcej: padaczka wieku rozwojowego i mózgowe porażenie dziecięce – możliwości diagnostyczne i lecznicze, Family Medicine & Primary Care Review 2008, 10,1: 107-115.
Jóźwiak Kotulska 2010	Jóźwiak S, Kotulska K, Aktualne rekomendacje w leczeniu padaczki i zespołów padaczkowych u dzieci i młodzieży, Neurologia Dziecięca, 2010; 19, 38: 11-18.
Pierzchała 2010	Pierzchała K., Padaczka oporna na leczenie – epidemiologia i aktualny stan badań, Neurologia i Neurochirurgia Polska 2010; 44, 3: 285–290
Rekomendacje kliniczne	
PTN 2016	Rejda K., et al., Diagnostyka i leczenie padaczki u osób dorosłych – rekomendacje Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, Polski Przegląd Neurologiczny 2016; 12 (1): 15–27
ILAE 2015	Wilmshurst JM, et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics, Epilepsia, 56(8):1185–1197, 2015
PTE 2019	Jędrzejczak J, Majkowska-Zwołńska B, Ryglewicz D, Nagańska E, Mazurkiewicz-Beldzińska M. Recommendations of the Polish Society of Epileptology for the treatment of epileptic seizure in adult patients in Poland: an update. Journal of Epileptology • 2019 • 27 • 10.2478/joeppi-2019-0002
NICE 2018/2019	NICE Guidance. Epilepsies: diagnosis and management. Clinical guideline [CG137] Published date: January 2012. Last updated: April 2018.
Badania włączone do analizy	
Tacke 2018	Tacke M, Borggraefe I, Gerstl L, Heinen F, Vill K, Bonfert M, Bast T; HEAD Study group, Neubauer BA, Baumeister F, Baethmann M, Bentele K, Blank C, Blank HM, Bode H, Bosch F, Brandl U, Brockmann K, Dahlem P, Ernst JP, Feldmann E, Fiedler A, Gerigk M, Heß S, Hinkel C, Hoffmann HG, Kieslich M, Klepper J, Kluger G, Koch H, Koch W, Korinthenberg R, Krois I, Kühne H, Kurlemann G, Mandl M, Mause U, Navratil P, Opp J, Penzien J, Prietsch V, Quattländer A, Rating D, Schara U, Shamdeen MG, Sprinz A, Wendker-Magrabi H, Stephani U, Muhle H, Straßburg HM, Töpke B, Trollmann R, Tuschen-Hofstätter E, Waltz S, Weber G, Wien FU, Wolff M, Polster T, Freitag H, Sönmez Ö, Reinhardt K, Traus M, Hoovey Z. Effects of Levetiracetam and Sulthiame on EEG in benign epilepsy with centrotemporal spikes: A randomized controlled trial. Seizure. 2018 Mar;56:115-120.
Tacke 2016	Tacke M, Gerstl L, Heinen F, Heukaeufer I, Bonfert M, Bast T, Cornell S, Neubauer BA, Borggraefe I; German HEAD Study group. Effect of anticonvulsive treatment on neuropsychological performance in children with BECTS. Eur J Paediatr Neurol. 2016 Nov;20(6):874-879.
Milburn-McNulty 2015	Milburn-McNulty P, Powell G, Sills GJ, Marson AG. Sulthiame add-on therapy for epilepsy. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Oct 28;(10):CD009472.
Milburn-McNulty 2014	Milburn-McNulty P, Powell G, Sills GJ, Marson AG. Sulthiame monotherapy for epilepsy. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Mar 9;(3):CD010062. doi: 10.1002/14651858.CD010062.
Campos 2016	Campos MS, Ayres LR, Morelo MR, Marques FA, Pereira LR. Efficacy and Tolerability of Antiepileptic Drugs in Patients with Focal Epilepsy: Systematic Review and Network Meta-analyses. Pharmacotherapy. 2016 Dec;36(12):1255-1271.

12. Załączniki

12.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 11.04.2019)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Sulthiame[MeSH Terms]	0
#2	Sulthiame[Title/Abstract]	169
#3	Sultiame[Title/Abstract]	7
#4	Ospolot[Title/Abstract]	38
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	197
#6	Epilepsy[MeSH Terms]	106 381
#7	Epilep*[Title/Abstract]	130 786
#8	#6 OR #7	154 467
#9	#5 AND #8	145
	Filters: Full text	111
	Filters activated: Full text, English, Polish	102

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 11.04.2019)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp sultiame/	759
#2	(Sulthiame or Sultiame or Ospolot).ab,kw,ti.	176
#3	#1 OR #2	771
#4	exp epilepsy/	193 834
#5	"Epilep*".ab,kw,ti.	164 795
#6	#4 OR #5	221 492
#7	#3 AND #6	663
#8	limit 7 to (article or article in press)	387
#9	limit 8 to (english or polish)	335

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 11.04.2019)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Sulthiame or Sultiame or Ospolot):ti,ab,kw	37
#2	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2 170
#3	(Epilep*):ti,ab,kw	7 724
#4	#2 OR #3	7 774
#5	#1 AND #4	32
	w tym: ————— Cochrane Reviews (37)	3
	————— Trials (74)	29