



## **Rekomendacja nr 84/2022**

**z dnia 26 sierpnia 2022 r.**

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Ospolot (sultiam) we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Retta**

**Prezes Agencji rekomenduje** wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego:

- Ospolot, sultiam, tabletki 50 mg,
- Ospolot, sultiam, tabletki 200 mg

we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Retta

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

Rekomendacja dotyczy oceny zasadności kontynuacji finansowania produktu leczniczego Ospolot (sultiam), w związku z tym przeprowadzono aktualizację w zakresie istnienia nowych dowodów naukowych oraz wytycznych klinicznych w odniesieniu do rekomendacji nr 38/2019 z dnia 18 maja 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody 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.

W wyniku wyszukiwania nie zidentyfikowano nowych doniesień naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sultiamu we wnioskowanych wskazaniach. Aktualizacja dostępnych informacji podtrzymuje przyjęte dotychczas wnioskowanie i rekomendację wskazującą na zasadność dalszego finansowania produktu Ospolot w leczeniu padaczki. Niemniej należy podkreślić, że podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak wysokiej jakości dowodów naukowych odnoszących się do ocenianych wskazań.

Z danych przekazanych przez MZ wynika, że w 2021 wartość refundacji wnioskowanej



technologii w ramach importu docelowego wynosiła 180 tys. zł. (109 zgód dla 60 pacjentów). Wartość ta stanowi wzrost w odniesieniu do danych ujętych w raporcie z 2019 r. (24 zgody; 12 pacjentów; kwota refundacji 31 908 zł netto), więc w tym obszarze istnieje niepewność co do liczby pacjentów i dalszego wzrostu wydatków płatnika, co pośrednio także wskazuje, że wzrasta zapotrzebowanie na tę terapię. Prezes Agencji, mając na względzie potrzebę podtrzymania spektrum dostępnych terapii w leczeniu padaczki, w szczególności padaczki lekoopornej i zespołów padaczkowych, konieczność uwzględnienia indywidualnego sposobu doboru terapii w leczeniu tej jednostki chorobowej jak również stanowisko Rady Prejrzystości rekomenduje jak na wstępie.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Ospolot (sultiam) tabletki (50 mg, 200 mg) we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Retta 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 2022 r. poz. 463 z późn. zm.).

### **Problem zdrowotny**

- *Padaczka* (ICD 10: G40) – to przewlekła choroba mózgu, w której w sposób samoistny i nawracający dochodzi do napadów padaczkowych. Napady padaczkowe to występujące w sposób przemijający dolegliwości i/lub objawy, które są efektem nieprawidłowej, nadmiernej lub synchronicznej czynności bioelektrycznej w mózgu. Napady padaczkowe mogą mieć charakter ruchowy, czuciowy, wegetatywny i psychiczny;
- *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. 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 zespołu Retta* – stanowi zaburzenie dziedziczne z płcią o charakterze dominującym. Zespół Retta jest najczęściej związany z mutacją genu MECP2, która wraz z obniżeniem aktywności biologicznej prowadzi do zaburzeń w rozwoju mózgowia. Konsekwencją tych zaburzeń mogą być zmiany neurologiczne oraz deficyty w aspekcie funkcji poznawczych oraz wykonawczych. Napady padaczkowe występują w około 81% przypadków zespołu Retta.

Ocenia się, że padaczka występuje u około 1% populacji. Na podstawie przeglądu systematycznego i metaanalizy międzynarodowych badań, współczynnik chorobowości szacowany jest na 6,38 na 1000 osób [95% CI: 5,57; 7,30], zaś współczynnik zapadalności na 61,44 na 100 000 osób [95% CI: 50,75; 74,38]. W Polsce szacuje się, że blisko 300-400 tys. osób choruje na padaczkę, w tym lekooporność występuje u ok. 120-130 tys. chorych. Zgodnie z danymi na stronie orphanet zespół Retta dotyka około 1 na 10 000 żywych urodzeń kobiet. Choroba ta sporadycznie występuje u mężczyzn, zwykle ze śmiertelnym przebiegiem przed urodzeniem lub we wczesnym dzieciństwie.

Rokowanie jest zależne od rozpoznania ewentualnego zespołu padaczkowego lub typu napadów padaczkowych. W pierwszym roku życia odnotowuje się najwyższą częstość zachorowania na ciężkie, lekooporne zespoły padaczkowe o złym rokowaniu dla pacjentów - encefalopatie padaczkowe (ang. *Epileptic Encephalopathies*). Śmiertelność chorych na padaczkę jest 2-4 razy większa niż w populacji ogólnej. Roczna śmiertelność wśród osób z padaczką waha się od 1 do 8 na 100 tys. osób. 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.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. poz. 65) wśród substancji czynnych, dla których we wskazaniu refundacyjnym wprost zapisano:

- padaczka należą: acidum valproicum, acidum valproicum + natrii valproas, carbamazepinum, clonazepamum, diazepamum, ethosuximidum, lamotriginum, levetiracetamum, natrii valproas, oxcarbazepinum, phenobarbitalum, phenytoinum;
- padaczka lekooporna należą: wigabatryna, tiagabina, topiramata, gabapentyna, lakozamid, lamotriginum, brywaracetam.

W ocenianych wskazaniach refundowane mogą być także i inne produkty, jeśli finansowane są „we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji”, a wśród ich wskazań rejestracyjnych wymieniane są oceniane wskazania. Jednakże na podstawie obwieszczenia nie ma możliwości ich identyfikacji.

Ekspert kliniczny wskazał - walproinian, carbamazepinum, levetiracetamum - jako opcje terapeutyczne w przebiegu encefalopatii o fenotypie Zespołu Retta.

Biorąc pod uwagę powyższe, jako komparatory uznano aktualnie stosowane leki przeciwpadaczkowe (AED) oraz placebo (PLC).

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Sultiam – to inhibitor dehydratazy węglanowej, który hamuje karboanhydratazę i prawdopodobnie opiera swoje działanie na wpływie na przemianę materii w kierunku zakwaszenia. Hamowanie aktywności anhidrazy 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 anhidrazy węglanowej w obrębie ośrodkowego układu nerwowego opóźnia nieprawidłowe wyładowania neuronów.

Do zarejestrowanych wskazań należy leczenie:

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

Wnioskowane wskazanie różni się od rejestracyjnego ponieważ nie odnosi się do wieku pacjenta i nie jest sprecyzowane do ogniskowej padaczki łagodnej. Ponadto wskazanie rejestracyjne nie dotyczy bezpośrednio wskazanej we wniosku padaczki lekoopornej oraz zespołu Retta.

### **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.

W ramach analizy klinicznej została przeprowadzona aktualizacja w zakresie istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii lekowej względem rekomendacji nr 38/2019 z dnia 18 maja 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych: Ospolot (sultiam). W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono nowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sultiamu we wnioskowanych wskazaniach. Przeglądy Cochrane z 2019 i 2021 roku (Milburn-McNulty 2021, Bresnahan 2019), stanowiące aktualizację przeglądów z lat 2014 i 2015, nie zawierały bowiem nowszych danych, niż te ujęte w rekomendacji z 2019 roku.

W związku z powyższym przedstawiono podsumowanie wyników z publikacji zidentyfikowanych w trakcie wcześniejszego wyszukiwania.

#### *Skuteczność kliniczna*

- Przegląd Milburn-McNulty 2014 – zdaniem autorów, wyciągnięcie wniosków co do skuteczności monoterapii sultiamem w padaczkę jest niemożliwe z uwagi na ograniczenie badania tj. niewielka liczba pacjentów we włączonych badaniach, niska jakość dowodów oraz brak dowodów dotyczących istotnych klinicznie punktów końcowych;
- Przegląd Milburn-McNulty 2015 – zdaniem autorów uzyskane wyniki, sugerowały, że sultiam może zatrzymać napady padaczkowe u pacjentów z zespołem Westa, którzy nie odpowiadają na pirydoksynę. Niemniej jednak niewielka liczba uczestników we włączonych badaniach i ich krótki czas trwania wpływają na wiarygodność wyników;
- Przegląd Campos 2017 – wyniki metaanalizy sieciowej wykazały, że stosowanie sultiamu wiązało się z istotnie statystycznie wyższą szansą braku napadów padaczkowych w porównaniu z fenobarbitalem (OR=11.19 (95% CI: 1,17; 43,21)) oraz istotnie statystycznie niższą szansą wycofania z badania z powodu nieskuteczności w porównaniu z pregabaliną (OR=0,04 (95% CI: 0,00; 0,86)). Wyniki dla porównań z pozostałymi lekami przeciwpadaczkowymi (karbamazepiną, klobazamem, gabapentyną, lamotryginą, lewetyracetamem, okskarbazepiną, fenobarbitalem (w przypadku pierwszego punktu końcowego), fenytoiną, pregabaliną (w przypadku drugiego punktu końcowego), prymidonem, topiramatem, walproinianem oraz wigabatryną) były nieistotne statystycznie;
- Tacke 2016 – dane sugerują, że leczenie lekami przeciwpadaczkowymi (za pomocą sultiamu lub lewetyracetamu) u dzieci z BECTS nie wpływa na funkcje poznawcze;
- 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.

#### *Bezpieczeństwo*

- Przegląd Milburn-McNulty 2014 dla punktów końcowych:
  - ogólna liczba zdarzeń niepożądanych dla porównania sultiamu vs placebo - 60 (1,9 na uczestnika) vs 33 (0,9 na uczestnika). Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły częściej niż raz to leukopenia, utrata sił oraz zmęczenie (Rating 1999);

- zdarzenia niepożądane dla porównania sultiamu vs fenytoina - 30 (0,3 na uczestnika) vs 8 (0,3 na uczestnika) (Li 2000);
- rozwój przyrostu włosów dla sultiam vs fenytoina - 97% niższe prawdopodobieństwo wystąpienia w grupie sultiam - RR=0,03 (95% CI: 0,00; 0,58) (Li 2000);
- Przegląd Milburn-McNulty 2015 – uzyskane wyniki nie były istotne statystycznie. W badaniu odnotowano łącznie dziewięć (45%) działań niepożądanych leku w ramieniu interwencji i dziewięć (53%) działań niepożądanych w grupie kontrolnej (p=0,63). Odnotowano: 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%).
- Przegląd Campos 2017 – 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 fenobarbitem (OR= 0,04 (95% CI: 0,00; 0,53)), fenytoiną (OR=0,07 (95% CI: 0,00; 0,93)); oraz prymidonem (OR=0,03 (95% CI: 0,00; 0,41)). W porównaniu z pozostałymi lekami, wyniki były nieistotne statystycznie.

#### *Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie - na podstawie ChPL*

Do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych produktu Ospolot należą: zaburzenia żołądkowe (np. nudności, wymioty).

#### *Ograniczenia analizy*

Nie odnaleziono nowszych danych niż ujętych w rekomendacji z 2019 r. Ograniczenia analizy klinicznej związane są z m.in. następującymi aspektami: część badań włączonych do przeglądów dostępna była wyłącznie w postaci abstraktu, grupy w badaniach były mało liczne, występowało wysokie ryzyko błędu systematycznego. Szczegóły dotyczące ograniczeń badań są ujęte w raporcie z 2019 r. nr OT.4311.5.2019.

#### **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 166 758 zł (3 x 55 586 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.*

Zgodnie z informacjami zawartymi w zleceniu MZ cena analizowanego produktu leczniczego wynosi:

- Ospolot, sultiam, tabletki 50 mg, opakowanie 200 tabl. – 325,18 zł,
- Ospolot, sultiam, tabletki 200 mg, opakowanie 200 tabl. – 354,46 zł.

**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 2021 r., poz. 523. 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.*

Na podstawie danych dotyczących wniosków o import docelowy ocenianej technologii w 2021 r. można stwierdzić, że wydano 109 zgód na refundację produktów Ospolot dla 60 pacjentów, a łączna kwota zgód na refundację wyniosła ok. 180 tys. zł (sprowadzono 97 opak. tabl. 50 mg i 419 opak. tabl. 200 mg).

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w opracowaniu OT.4311.5.2019 w okresie od lipca 2016 do marca 2019 r. w ramach importu docelowego wydano 24 zgody na refundację dla 12 pacjentów, a łączna kwota zgód na refundację wyniosła 31 908 zł netto. Powyższe dane wskazują na tendencję wzrostową, która może się utrzymać, a to przełoży się z kolei na wzrost obciążenia dla płatnika publicznego.

### **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 odniesieniu do ocenianej technologii**

#### *Rekomendacje kliniczne*

W ramach aktualizacji wytycznych klinicznych i rekomendacji towarzystw naukowych względem rekomendacji nr 38/2019 odnaleziono 1 nowy dokument dotyczący leczenia padaczek Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (PTN 2020), jednak nie odniesiono się w nim do możliwości zastosowania sultiamu. W poprzednio odnalezionych wytycznych technologia ta również nie był wymieniana wśród leków stosowanych w leczeniu padaczki.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.1267.2022.2.KB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Ospolot (sultiam) we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Retta, po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 81/2022 z dnia 22 sierpnia 2022 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Ospolot (sultiam) we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Retta

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 81/2022 z dnia 22 sierpnia 2022 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Ospolot (sultiam) we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Retta
2. Raport nr: OT.4211.8.2022 Ospolot (sultiam) we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Retta; Data ukończenia: 18.08.2022 r. (aneks do opracowania nr: OT.4311.5.2019)