



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Ospolot (sultiam) we wskazaniach:**

padaczka,  
padaczka lekooporna,  
padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Retta

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego  
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.8.2022  
(Aneks do opracowania nr: OT.4311.5.2019)

Data ukończenia: 18 sierpnia 2022 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy)

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

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 2022 r., poz. 902) 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:** (nie dotyczy).

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>4</b>
1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia .....	4
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>5</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>7</b>
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	7
3.2. Opis badań włączonych do analizy .....	7
3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu .....	8
3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	9
3.5. Podsumowanie .....	9
<b>4. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>10</b>
<b>5. Podsumowanie .....</b>	<b>11</b>
<b>6. Źródła.....</b>	<b>13</b>
<b>7. Załączniki.....</b>	<b>14</b>
7.1. Strategia wyszukiwania publikacji .....	14

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285 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 2022 r., poz. 463 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.5.2019. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 40/2022 (nr w BIP 57/2019<sup>1</sup>) oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 38/2019 (nr w BIP 57/2019<sup>2</sup>) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego substancji czynnej sultiam we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Retta.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

### 1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia

Do pisma zlecającego MZ nr PLD.45340.1267.2022.2.KB z dnia 3.06.2022 r. dołączono dane obejmujące liczbę wydanych zgód na refundację produktów Ospolot wraz z kwotą refundacji w podziale na wskazania w 2021 r.

Zgodnie z informacjami zawartymi w zleceniu szacunkowe ceny netto sprzedaży analizowanych produktów do apteki, zawierające marżę hurtową, wynoszą:

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

W 2021 r. łącznie 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).

Otrzymane dane zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 1. Liczba wydanych zgód na refundację produktów Ospolot w ramach importu docelowego w podziale na wskazania w 2021 r.**

Wskazanie	Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL)	Pozytywnie rozpatrzone wnioski	Liczba opakowań	Kwota na jaką wydano zgody na refundację [zł]
<b>Ospolot, sultiam, tabletki 50 mg, opakowanie 200 tabl.</b>				
Padaczka	1	1	9	2 926,62
Padaczka lekooporna	11	16	33	10 730,94
Padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Retta	11	22	55	17 884,90
<b>Ospolot, sultiam, tabletki 200 mg, opakowanie 200 tabl.</b>				
Padaczka	1	4	18	6 380,28
Padaczka lekooporna	30	57	364	129 023,44
Padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Retta	6	9	37	13 115,02
<b>Łącznie</b>	<b>60</b>	<b>109</b>	<b>516</b>	<b>180 061,20</b>

<sup>1</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/057/SRP/u\\_18\\_172\\_190513\\_s\\_40\\_ospolot\\_sultiamum\\_import\\_zacz.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/057/SRP/u_18_172_190513_s_40_ospolot_sultiamum_import_zacz.pdf) (dostęp: 17.08.2022 r.)

<sup>2</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/057/REK/RP\\_38\\_2019\\_Ospolot.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/057/REK/RP_38_2019_Ospolot.pdf) (dostęp: 17.08.2022 r.)

## 2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 10.08.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2019 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2019 roku przeszukano następujące źródła:

- polskie:
  - Polskie Towarzystwo Epileptologii (PTE) <http://www.epilepsy.org.pl/>
  - Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN) <https://ptneuro.pl/>
  - Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych (PTND) <https://ptnd.pl/>
- ogólnoeuropejskie:
  - European Academy of Neurology (EAN) <https://www.ean.org>
  - European Paediatric Neurology Society (EPNS) <https://www.epns.info>
- światowe:
  - International League Against Epilepsy (ILAE) <https://www.ilae.org/guidelines/guidelines-and-reports>
  - World Health Organization (WHO) <https://www.who.int/mentalhealth/mhgap/evidence/epilepsy/en/>
- inne:
  - Turning Research into Practice (TRIP), <https://www.tripdatabase.com>
  - American Epilepsy Society (AES), <https://www.aesnet.org>
  - College of Psychiatric & Neurologic Pharmacists (CPNP), <https://cpnp.org>
  - American Academy of Neurology (AAN), <https://www.aan.com/policy-and-guidelines/guidelines>
  - National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/guidance/published?type=cg>
  - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), <https://www.sign.ac.uk/>

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *epilepsy, seizure(s), guidelines, recommendation, consensus*.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono Wytyczne Sekcji Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego z 2020 roku (PTN 2020), w których **nie odniesiono się do możliwości zastosowania sultiamu**. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

W wytycznych klinicznych opisanych w raporcie nr OT.4311.5.2019 (PTE 2019, PTN 2016, NICE 2012, ILAE 2015) również nie odniesiono się do sultiamu.

**Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>PTN 2020</b> <b>(Polskie Towarzystwo Neurologiczne)</b> Polska</p>	<p><b>Diagnostyka i leczenie padaczki u dorosłych, w tym terapia padaczki lekoopornej.</b> <i>Sekcja Padaczki PTN opracowała zalecenia na podstawie dostępnych danych naukowych oraz uwarunkowań refundacyjnych obowiązujące w Polsce na rok 2020. (...).</i> <i>Zgodnie z obowiązującymi w Polsce zasadami refundacji LPP leczenie chorych rozpoczyna się od leków I linii, do których należą: CBZ, LTG, VPA, LEV, etosuksymid (ETM), OXC. Należy oczywiście przy doborze leków zawsze brać pod uwagę typ napadów, wiek pacjenta oraz charakterystykę produktu leczniczego (ChPL).</i> <i>Sekcja Padaczki PTN rekomenduje włączenie do grupy leków I linii lakozamidu, gabapentyny, topiramatu i zonisamidu zgodnie z ich charakterystyką kliniczną i farmakologiczną oraz w wybranych typach napadów padaczkowych. Wskazane jest, aby pamiętać, że nie zawsze ChPL jest zgodna z zasadami refundacji, jednakże Sekcja Padaczki PTN rekomenduje, aby w grupie leków I linii uwzględnić wszystkie, które mają rejestrację w monoterapii. (...)</i> <i>Brak pozytywnego efektu terapii dwoma lekami o różnych mechanizmach działania jest podstawą do włączenia leku z grupy terapii opcjonalnej, przeważnie w politerapii. Do leków z grupy terapii dodanej zalicza się benzodiazepiny (klonazepam, klobazam), prymidon, wiggabatryna, fenobarbital, rufinamid i perampnel (dwa ostatnie są dostępne w ramach importu docelowego). Do leków stosowanych w terapii dodanej (terapia opcjonalna), które w ostatnich latach uzyskały refundację, należy briwaracetam (refundowany w Polsce w terapii dodanej u chorych &gt; 16. r.ż. z padaczką</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																		
	<p>ogniskową i brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po <math>\geq 2</math> próbach terapii dodanej, dodatkowo w terapii dodanej u chorych <math>&lt; 16</math>. r.ż. z padaczką ogniskową i brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po <math>\geq 3</math> próbach terapii dodanej). (...)</p> <p>W sytuacji gdy dwie kolejne próby politerapii z wykorzystaniem leków I linii i/lub terapii opcjonalnej nie dają oczekiwanego efektu terapeutycznego, można rozważyć politerapię, która powinna się opierać na stosowaniu maksymalnie trzech leków (możliwe są wyjątki w szczególnie ciężkich zespołach padaczkowych). (...)</p> <p>W przypadku braku skuteczności farmakoterapii konieczne jest rozważenie leczenia alternatywnego. (...)</p> <p>W przypadkach padaczki wieloogniskowej lub jeśli nie udało się ustalić ogniska padaczkorodnego, stosuje się metody alternatywne, takie jak stymulacja nerwu błędnego czy też głęboka stymulacja mózgu.</p> <p><b>W wytycznych nie odniesiono się do sultiamu.</b></p> <table border="1" data-bbox="363 551 1437 1413"> <thead> <tr> <th data-bbox="363 551 660 580">Typ napadów padaczkowych</th> <th data-bbox="660 551 1066 580">Leki I linii</th> <th data-bbox="1066 551 1437 580">Terapia opcjonalna</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="363 580 660 781">Uogólnione toniczno-kloniczne</td> <td data-bbox="660 580 1066 781">Fenytoina Lamotrygina Lewetiracetam Topiramát Walproinian Karbamazepina<sup>a</sup> Okskarbazepina<sup>a</sup></td> <td data-bbox="1066 580 1437 781">Fenobarbital Klobazam Klonazepam Prymidon</td> </tr> <tr> <td data-bbox="363 781 660 925">Nieświadomości</td> <td data-bbox="660 781 1066 925">Etosuksymid Lamotrygina Lewetiracetam Topiramát Walproinian</td> <td data-bbox="1066 781 1437 925">Klonazepam Klobazam</td> </tr> <tr> <td data-bbox="363 925 660 1014">Miokloniczne</td> <td data-bbox="660 925 1066 1014">Lewetiracetam* Walproinian Topiramát</td> <td data-bbox="1066 925 1437 1014">Klonazepam Klobazam Piracetam</td> </tr> <tr> <td data-bbox="363 1014 660 1126">Toniczne lub atoniczne</td> <td data-bbox="660 1014 1066 1126">Lamotrygina Lewetiracetam Topiramát Walproinian</td> <td data-bbox="1066 1014 1437 1126">Rufinamid**</td> </tr> <tr> <td data-bbox="363 1126 660 1413">Ogniskowe</td> <td data-bbox="660 1126 1066 1413">Fenytoina Karbamazepina Lamotrygina Lewetiracetam Okskarbazepina Walproinian Gabapentyna Topiramát Lakozamid Zonisamid**</td> <td data-bbox="1066 1126 1437 1413">Brywaracetam<sup>b</sup> Fenobarbital Klobazam Primidon Pregabalina Tiagabina Wigabatryna<sup>c</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="363 1429 1437 1541"><sup>a</sup>Nie podawać w przypadku współistnienia napadów nieświadomości i mioklonicznych; <sup>b</sup>refundacja w terapii dodanej u chorych <math>&gt; 16</math>. r.ż. z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu <math>\geq 2</math> prób terapii dodanej, dodatkowo w terapii dodanej u chorych <math>&lt; 16</math>. r.ż. z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu <math>\geq 3</math> prób terapii dodanej; <sup>c</sup>konieczne rozważenie stosunku korzyści do ryzyka; ryzyka; *w ChPL dopuszcza się stosowanie lewetiracetamu w terapii dodanej; **leki, które nie są refundowane w Polsce w tym wskazaniu lub są dostępne tylko w ramach importu docelowego</p> <p data-bbox="363 1547 1437 1648"><b>Rysunek 1. Rekomendacje Sekcji Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego z uwzględnieniem charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) oraz systemu refundacji w Polsce. Kolejność leków w poszczególnych grupach przedstawiono w porządku alfabetycznym, wybór zależy od doświadczenia lekarza oraz indywidualnego profilu pacjenta</b></p> <p data-bbox="363 1655 1007 1680">Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono</p>	Typ napadów padaczkowych	Leki I linii	Terapia opcjonalna	Uogólnione toniczno-kloniczne	Fenytoina Lamotrygina Lewetiracetam Topiramát Walproinian Karbamazepina <sup>a</sup> Okskarbazepina <sup>a</sup>	Fenobarbital Klobazam Klonazepam Prymidon	Nieświadomości	Etosuksymid Lamotrygina Lewetiracetam Topiramát Walproinian	Klonazepam Klobazam	Miokloniczne	Lewetiracetam* Walproinian Topiramát	Klonazepam Klobazam Piracetam	Toniczne lub atoniczne	Lamotrygina Lewetiracetam Topiramát Walproinian	Rufinamid**	Ogniskowe	Fenytoina Karbamazepina Lamotrygina Lewetiracetam Okskarbazepina Walproinian Gabapentyna Topiramát Lakozamid Zonisamid**	Brywaracetam <sup>b</sup> Fenobarbital Klobazam Primidon Pregabalina Tiagabina Wigabatryna <sup>c</sup>
Typ napadów padaczkowych	Leki I linii	Terapia opcjonalna																	
Uogólnione toniczno-kloniczne	Fenytoina Lamotrygina Lewetiracetam Topiramát Walproinian Karbamazepina <sup>a</sup> Okskarbazepina <sup>a</sup>	Fenobarbital Klobazam Klonazepam Prymidon																	
Nieświadomości	Etosuksymid Lamotrygina Lewetiracetam Topiramát Walproinian	Klonazepam Klobazam																	
Miokloniczne	Lewetiracetam* Walproinian Topiramát	Klonazepam Klobazam Piracetam																	
Toniczne lub atoniczne	Lamotrygina Lewetiracetam Topiramát Walproinian	Rufinamid**																	
Ogniskowe	Fenytoina Karbamazepina Lamotrygina Lewetiracetam Okskarbazepina Walproinian Gabapentyna Topiramát Lakozamid Zonisamid**	Brywaracetam <sup>b</sup> Fenobarbital Klobazam Primidon Pregabalina Tiagabina Wigabatryna <sup>c</sup>																	

LPP – leki przeciwpadaczkowe; CBZ – karbamazepina; LTG – lamotrygina; VPA – kwas walproinowy; LEV – lewetiracetam; ETM – etosuksymid; OXC – okskarbazepina; ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2019 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających sultiam w leczeniu padaczki, padaczki lekoopornej, padaczki lekoopornej w przebiegu zespołu Retta. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 29.07.2022 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 11.04.2019 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4311.5.2019.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

**Populacja:** pacjenci chorujący na padaczkę, padaczkę lekooporną, padaczkę lekooporną w przebiegu zespołu Retta.

**Interwencja:** sultiam.

**Komparator:** bez ograniczeń.

**Punkty końcowe:** dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sultiamu w analizowanej populacji pacjentów.

**Typ badań:** dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności (metaanalizy, przeglądy systematyczne, badania RCT).

**Inne:** publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 7.1 do niniejszego opracowania.

#### 3.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono:

- przegląd systematyczny Cochrane z 2021 roku (publikacja Milburn-McNulty 2021) dotyczący skuteczności i profilu bezpieczeństwa sultiamu stosowanego w monoterapii w leczeniu pacjentów z padaczką, będący aktualizacją przeglądu Cochrane z 2014 roku (publikacja Milburn-McNulty 2014) włączonego do poprzedniego opracowania Agencji nr OT.4311.5.2019;
- przegląd systematyczny Cochrane z 2019 roku (publikacja Bresnahan 2019) dotyczący skuteczności i profilu bezpieczeństwa sultiamu stosowanego jako terapii dodanej (add-on) w leczeniu pacjentów z padaczką, będący aktualizacją przeglądu Cochrane z 2015 roku (publikacja Milburn-McNulty 2015) włączonego do poprzedniego opracowania Agencji nr OT.4311.5.2019;
- przegląd systematyczny z metaanalizą Cheng 2022, dotyczący skuteczności i profilu bezpieczeństwa leków przeciwpadaczkowych w leczeniu łagodnej padaczki wieku dziecięcego z iglicami okolicy centralno-skroniowej (ang. Benign Childhood Epilepsy With Centrotemporal Spikes, BECTS).

Do publikacji Millburn-McNulty 2021 będącej aktualizacją przeglądu Cochrane z 2014 roku włączono jedno dodatkowe badanie – Borggraefe 2013. Badanie to było również włączone do metaanalizy Campos 2017, która to została opisana w poprzednim raporcie Agencji dotyczącym Ospolotu (nr OT.4311.5.2019).

W publikacji Bresnahan 2019 będącej aktualizacją przeglądu Cochrane z 2014 roku nie zawarto doniesień nowszych niż te włączone do wcześniejszej publikacji.

Do przeglądu Cheng 2022 włączono badania opisane w ramach przeglądu Millburn-McNulty 2021, Campos 2017, Milburn-McNulty 2014, a także badania Tacke 2016 i Tacke 2018 (badanie HEAD), które również zostały opisane w poprzednim raporcie Agencji nr OT.4311.5.2019.

Reasumując, opracowania wtórne odnalezione w wyniku aktualnego przeglądu systematycznego nie zawierają nowszych doniesień dotyczących stosowania sultiamu, niż te włączone i opisane w poprzednim raporcie Agencji. W związku z powyższym odstąpiono od szczegółowego opisu odnalezionych publikacji, natomiast w rozdz. 3.3. niniejszego opracowania przytoczono opis wyników badań zamieszczony w raporcie Agencji nr OT.4311.5.2019.

### 3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Poniższy opis pochodzi z raportu nr OT.4311.5.2019 (rozdz. 8.2.).

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 padacze 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 kliniczna cechowała się pewnymi ograniczeniami, m.in. część badań włączonych do przeglądów dostępna była wyłącznie w postaci abstraktu, grupy w badaniach były mało liczne, czy też występowało wysokie ryzyko błędu systematycznego – szczegóły dotyczące ograniczeń badań znajdują się w raporcie nr OT.4311.5.2019, rozdz. 8.2.



### **3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa**

#### **Informacje na podstawie ulotki**

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

### **3.5. Podsumowanie**

Opracowania wtórne odnalezione w wyniku aktualnego przeglądu systematycznego, tj. Milburn-McNulty 2021, Bresnahan 2019 i Cheng 2022, nie zawierają nowszych doniesień dotyczących stosowania sultiamu, niż te włączone i opisane w poprzednim raporcie Agencji. W związku z powyższym odstąpiono od szczegółowego opisu publikacji, przytoczono natomiast opis wyników badań zamieszczony w raporcie Agencji nr OT.4311.5.2019. Podsumowanie wyników badań znajduje się w rozdz. 3.3.

## **4. Opinie ekspertów klinicznych**

Ze względu na fakt, iż w ramach obecnego zlecenia nie dokonano zmian analizowanych wskazań, nie zwrócono się z prośbą o opinie eksperckie.

## 5. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285 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 2022 r., poz. 463 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.5.2019. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 40/2022 (nr w BIP 57/2019) oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 38/2019 (nr w BIP 57/2019) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego substancji czynnej sultiam we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Retta.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Zgodnie z informacjami zawartymi w zleceniu MZ szacunkowe ceny netto sprzedaży analizowanych produktów do apteki, zawierające marżę hurtową, wynoszą:

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

W 2021 r. łącznie 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).

### Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono Wytyczne Sekcji Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego z 2020 roku (PTN 2020), w których **nie odniesiono się do możliwości zastosowania sultiamu**.

*Sekcja Padaczki PTN rekomenduje włączenie do grupy leków I linii lakozamidu, gabapentyny, topiramatu i zonisamidu zgodnie z ich charakterystyką kliniczną i farmakologiczną oraz w wybranych typach napadów padaczkowych. Wskazane jest, aby pamiętać, że nie zawsze ChPL jest zgodna z zasadami refundacji, jednakże Sekcja Padaczki PTN rekomenduje, aby w grupie leków I linii uwzględnić wszystkie, które mają rejestrację w monoterapii. (...)*

*Brak pozytywnego efektu terapii dwoma lekami o różnych mechanizmach działania jest podstawą do włączenia leku z grupy terapii opcjonalnej, przeważnie w politerapii. Do leków z grupy terapii dodanej zalicza się benzodiazepiny (klonazepam, klobazam), prymidon, wigabatryna, fenobarbital, rufinamid i perampanel (dwa ostatnie są dostępne w ramach importu docelowego). Do leków stosowanych w terapii dodanej (terapia opcjonalna), które w ostatnich latach uzyskały refundację, należy briwaracetam (...)*

*W sytuacji gdy dwie kolejne próby politerapii z wykorzystaniem leków I linii i/lub terapii opcjonalnej nie dają oczekiwanego efektu terapeutycznego, można rozważyć politerapię, która powinna się opierać na stosowaniu maksymalnie trzech leków (możliwe są wyjątki w szczególnie ciężkich zespołach padaczkowych). (...)*

*W przypadku braku skuteczności farmakoterapii konieczne jest rozważenie leczenia alternatywnego. (...)*

*W przypadkach padaczki wieloogniskowej lub jeśli nie udało się ustalić ogniska padaczkorodnego, stosuje się metody alternatywne, takie jak stymulacja nerwu błędnego czy też głęboka stymulacja mózgu.*

### Wskazanie dowodów naukowych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono:

- przegląd systematyczny Cochrane z 2021 roku (publikacja Milburn-McNulty 2021) dotyczący skuteczności i profilu bezpieczeństwa sultiamu stosowanego w monoterapii w leczeniu pacjentów z padaczką, będący aktualizacją przeglądu Cochrane z 2014 roku (publikacja Milburn-McNulty 2014) włączonego do poprzedniego opracowania Agencji nr OT.4311.5.2019;
- przegląd systematyczny Cochrane z 2019 roku (publikacja Bresnahan 2019) dotyczący skuteczności i profilu bezpieczeństwa sultiamu stosowanego jako terapii dodanej (add-on) w leczeniu pacjentów z padaczką, będący aktualizacją przeglądu Cochrane z 2015 roku (publikacja Milburn-McNulty 2015) włączonego do poprzedniego opracowania Agencji nr OT.4311.5.2019;

- przegląd systematyczny z metaanalizą Cheng 2022, dotyczący skuteczności i profilu bezpieczeństwa leków przeciwpadaczkowych w leczeniu łagodnej padaczki wieku dziecięcego z iglicami okolicy centralno-skroniowej (ang. Benign Childhood Epilepsy With Centrotemporal Spikes, BECTS).

Opracowania wtórne odnalezione w wyniku aktualnego przeglądu systematycznego, tj. Milburn-McNulty 2021, Bresnahan 2019 i Cheng 2022, nie zawierają nowszych doniesień dotyczących stosowania sultiamu, niż te włączone i opisane w poprzednim raporcie Agencji. W związku z powyższym odstępiono od szczegółowego opisu publikacji, przytoczono natomiast opis wyników badań zamieszczony w raporcie Agencji nr OT.4311.5.2019.

## 6. Źródła

### Badania wtórne

- Bresnahan 2019 Bresnahan, R., Martin-McGill, K. J., Milburn-McNulty, P., Powell, G., Sills, G. J., & Marson, A. G. (2019). Sulthiame add-on therapy for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (8).
- Milburn-McNulty 2021 Milburn-McNulty, P., Panebianco, M., & Marson, A. G. (2021). Sulthiame monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (9).
- Cheng 2022 Cheng, W., Yang, Y., Chen, Y., Shan, S., Li, C., Fang, L., Zhang, X. (2022). Anti-Seizure Medication Treatment of Benign Childhood Epilepsy With Centrotemporal Spikes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology*, 13.

### Rekomendacje kliniczne

- PTN 2020 Rejda, K., Rola, R., Mazurkiewicz-Beldzińska, M., Halczuk, I., Błaszczuk, B., Rysz, A., Ryglewicz, D. (2020). Diagnostyka i leczenie padaczki—wytyczne Sekcji Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 16(3), 129-144.

### Pozostałe publikacje

- Raport nr OT.4311.5.2019 Produkty lecznicze Ospolot (sultiam) we wskazaniach:  
- padaczka;  
- padaczka lekooporna;  
- padaczka lekooporna w przebiegu encefalopatii o fenotypie zespołu Retta  
Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację.  
<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5968-57-2019-zlc>

## 7. Załączniki

### 7.1. Strategia wyszukiwania publikacji

**Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 29.07.2022 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 11.04.2019 r.)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	sulthiame[MeSH Terms]	0
#2	"sulthiame" [Supplementary Concept]	97
#3	((sulthiame[Title/Abstract]) OR (sultiame[Title/Abstract])) OR (ospolot[Title/Abstract])	217
#4	((sulthiame[MeSH Terms]) OR ("sulthiame" [Supplementary Concept])) OR (((sulthiame[Title/Abstract]) OR (sultiame[Title/Abstract])) OR (ospolot[Title/Abstract]))	228
#5	"Epilepsy"[Mesh]	122 170
#6	epilep*[Title/Abstract]	157 206
#7	("Epilepsy"[Mesh]) OR (epilep*[Title/Abstract])	182 150
#8	((sulthiame[MeSH Terms]) OR ("sulthiame" [Supplementary Concept])) OR (((sulthiame[Title/Abstract]) OR (sultiame[Title/Abstract])) OR (ospolot[Title/Abstract])) AND (("Epilepsy"[Mesh]) OR (epilep*[Title/Abstract]))	168
#9	((sulthiame[MeSH Terms]) OR ("sulthiame" [Supplementary Concept])) OR (((sulthiame[Title/Abstract]) OR (sultiame[Title/Abstract])) OR (ospolot[Title/Abstract])) AND (("Epilepsy"[Mesh]) OR (epilep*[Title/Abstract])) Filters: from 2019 - 2022	15

**Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 29.07.2022 r. data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 11.04.2019 r.)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp sultiame/	1 305
#2	sulthiame.ab,kw,ti.	485
#3	sultiame.ab,kw,ti.	51
#4	ospolot.ab,kw,ti.	55
#5	1 or 2 or 3 or 4	1 612
#6	exp epilepsy/	382 610
#7	"epilep*" .ab,kw,ti.	441 831
#8	6 or 7	546 578
#9	5 and 8	1 278
#10	9 and 2019:2022.(sa_year).	130

**Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 29.07.2022 r. data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 11.04.2019 r.)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(sulthiame):ti,ab,kw OR (sultiam):ti,ab,kw OR (ospolot):ti,ab,kw	42
#2	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2 597
#3	(epilep*):ti,ab,kw	8 926
#4	#2 or #3	8 991
#5	#1 and #4	32
#6	#1 and #4 With Cochrane Library publication date from Apr 2019 to Jul 2022	2