



**Rekomendacja nr 162/2025
z dnia 30 października 2025 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w zasadności wydawania zgód 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) we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Retta.

Uzasadnienie rekomendacji

Przedmiotem oceny jest produkt leczniczy Ospolot (sultiam), we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Retta. Substancją czynną zawartą w produkcie Ospolot jest sultiam, który jest inhibitorem dehydratazy węglanowej hamującym karboanhydratazę. We wnioskowanych wskazaniach produkt był oceniany przez Agencję dwukrotnie (w 2022 r. oraz 2019 r.) i dwukrotnie uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa Agencji.

Onalezione w ramach aktualizacji dokumenty wytycznych klinicznych nie odnoszą się do stosowania sultiamu w leczeniu padaczki, padaczki lekoopornej ani padaczki lekoopornej w przebiegu zespołu Retta. W poprzednio odnalezionych wytycznych technologia ta również nie był wymieniana wśród leków stosowanych w leczeniu padaczki.

Nie zidentyfikowano nowych wysokiej jakości dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sultiamu we wnioskowanych wskazaniach. Odnaleziono jedynie 2 retrospektywne badania kohortowe oceniające zastosowanie sultiamu w padaczce oraz padaczce lekoopornej. Tym samym podtrzymuje się przyjęte dotychczas wnioskowanie na podstawie dostępnych doniesień naukowych odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sultiamu w leczeniu padaczki.

Szacunkowe roczne obciążenie z tytułu wydawania zgód na refundację produktów Ospolot sprowadzanego z zagranicy w trybie importu docelowego wyniosłoby ok. 299 tys. zł. Odnotowano wzrost wydatków płatnika względem poprzedniej oceny (wyższa cena leku, większa liczba sprowadzonych opakowań).

Na podstawie zaktualizowanych danych wnioski pozostają zgodne z wcześniejszą oceną. Mając na uwadze potrzebę zapewnienia szerokiego dostępu do terapii padaczki oraz konieczność indywidualizacji leczenia, Prezes Agencji uznaje za zasadne dalsze finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Ospolot (sultiam) we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna oraz padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Retta.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Ospolot (sultiam), tabletki, 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 2025 r. poz. 907, 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 dziedziczone 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.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2025.67) do substancji czynnych, stosowanych we wnioskowanych wskazaniach należą:

- acidum valproicum, acidum valproicum + natrii valproas, carbamazepinum, clonazepamum, diazepamum, ethosuximidum, lamotriginum, levetiracetamum, natrii valproas, oxcarbazepinum, phenobarbitalum, phenytoinum – w przypadku padaczki;
- vigabratinum, tiagabinum, topiramatum, gabapentinum, lacosamidum, lamotriginum, – w przypadku padaczki lekoopornej.

Opis wnioskowanego świadczenia

Substancja czynna sultiam to inhibitor dehydratazy węglanowej, który hamuje karboanhydratazę. Hamowanie aktywności anhidrazy węglanowej prowadzi do niedoboru jonów wodorowych i wodorowęglanowych, uniemożliwiając wymianę sód–wodór, rezultatem czego jest zwiększone wydalenie wody, jonów sodowych i wodorowęglanowych, prowadzące do kwasicy metabolicznej. Hamowanie anhidrazy węglanowej w obrębie ośrodkowego układu nerwowego opóźnia nieprawidłowe wyładowania neuronów.

Produkt leczniczy Ospolot jest zarejestrowany we wskazaniach: leczenie padaczki u dorosłych, leczenie tak zwanej ogniskowej padaczki łagodnej (ang. focal benign epilepsy) u dzieci, gdy inne leki nie były odpowiednie. Oceniane wskazania nie są w pełni zgodne z zarejestrowanymi.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

W ramach wyszukiwania odnaleziono 2 retrospektywne badanie kohortowe oceniające zastosowanie sultiamu w padaczce oraz padaczce lekoopornej (Caraballo 2023, Laliberte 2024). Odnalezione badania stanowią dowody z niższego poziomu wiarygodności. W związku z powyższym przedstawiono podsumowanie wyników z przeglądów systematycznych zidentyfikowanych w trakcie wcześniejszego wyszukiwania.

Skuteczność kliniczna

- Przegląd Milburn-McNulty 2014 – wyciągnięcie wniosków co do skuteczności monoterapii sultiamem w padaczce 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 – 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 fenobarbitem (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, gabapentiną, lamotryginą, lewetyracetamem, okskarbazepiną, fenobarbitem (w przypadku pierwszego punktu końcowego – liczba pacjentów bez napadów drgawkowych), fenytoiną, pregabaliną (w przypadku drugiego punktu końcowego - liczba pacjentów, którzy wycofali się z badania z powodu nieskuteczności), 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 (*z łagodną padaczką częściową z iglicami w okolicy centralno-skroniowej ang. BECTS*) nie wpływa na funkcje poznawcze;
- Tacke 2018 – Celem badania była ocena wpływu leków z badania Tacke 2016 na wynik EEG. 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 dziąseł 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.

Według informacji znajdujących się w Charakterystyce Produktu Lekniczego 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.

Ograniczenia

Nie odnaleziono nowszych danych z wyższego poziomu wiarygodności niż ujętych w ocenie z 2022 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.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Zgodnie z informacją ze zlecenia, cena produktu leczniczego wynosi:

- Ospolot 50 mg, op 200 tab.: 387,28 zł,
- Ospolot 200 mg, op 50 tab.: 326,61 zł.

Jest to szacunkowa cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową.

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 2025 r. poz. 907, z późn. zm..).

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Wg danych Ministerstwa Zdrowia z 2024 r. w ramach importu docelowego sprowadzono:

- we wskazaniu padaczka:
 - 10 opakowań - Ospolot 200 mg, na kwotę 3 266,10 zł;
- we wskazaniu padaczka lekooporna:
 - 106 opakowań - Ospolot 50 mg, na kwotę 41 051,68 zł,
 - 566 opakowań – Ospolot 200 mg, na kwotę 184 861,26 zł;
- we wskazaniu padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Retta:
 - 116 opakowań – Ospolot 50 mg, na kwotę 44 924,48 zł,
 - 76 opakowań – Ospolot 200 mg, na kwotę 24 822,36 zł.

Łączna kwota refundacji produktu Ospolot w 2024 r. wyniosła prawie 299 tys. zł.

W 2021 r. łącznie wydano 109 zgód na refundację (łącznie 516 op.), których kwota wyniosła ok. 180 tys. zł. W przeciągu 3 lat, wydatki płatnika publicznego wzrosły 1,5-krotnie.

Ograniczenia

Do głównych ograniczeń należy niepewność co do wielkości populacji pacjentów w kolejnych latach oraz ceny produktu, np. możliwość wzrostu ceny.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

W ramach aktualizacji wytycznych klinicznych i rekomendacji towarzystw naukowych odnaleziono 1 nowy dokument Międzynarodowej Fundacji Zespołu Retta (IRSF 2024) w którym nie odniesiono się do możliwości zastosowania sultiamu.

W poprzednio odnalezionych wytycznych technologia ta również nie była wymieniana wśród leków stosowanych w leczeniu padaczki.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 02.09.2025 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: znak PLD.45340.1588.2025.3.KB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Ospolot, we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Retta; na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 907, z późn. zm.). po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 154/2025 z dnia 27 października 2025 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Ospolot, we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Retta.

ZASTĘPCA PREZESA

Anna Kowalczuk

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 154/2025 z dnia 27 października 2025 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: DPL.4211.2.2025 Ospolot we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Retta. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Data ukończenia: 22 października 2025 r.