



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Ospolot
we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna,
padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Retta.
Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: DPL.4211.2.2025
(Aneks do opracowania nr: OT.4211.8.2022)

Data ukończenia: 22 październik 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902 z późn. zm.) 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), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.)

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym:** 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 z późn. zm) 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: nie dotyczy.

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 z późn. zm.) 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) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.).

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

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

Wykaz skrótów

AAN	American Academy of Neurology
ABN	Association of British Neurologists
AchR	receptor acetylocholinowy
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AWMF	Association of the Scientific Medical Societies in Germany
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BMGS	Besinger Myasthenia Gravis Score
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
ChE	cholinesteraza
CI	przedział ufności
CMA	Croatian Medical Association
CVZ	College Voor Zorgverzekeringen
DACEHTA	Danish Centre for Health Technology Assessment
EAN	European Academy of Neurology
EFNS	European Federation of Neurological Societies
ENS	European Neurological Society
GIN	Guidelines International Network
GKS	glikokortykosteroidy
HAS	Haute Autorité de Santé
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVIG	immunoglobuliny podawane dożylnie
JCCGMG	Japanese Committee of Clinical Guidelines for MG
KCE	Belgian Health Care Knowledge Centre
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)
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHMRC	National Health and Medical Research Council
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NORD	National Organization for Rare Disorders
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PE	plazmafereza
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
r.ż.	rok życia
SBU	Swedish Council on Health Technology Assessment
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Scottish Medicines Consortium

SR-Pyr	postać dawkowania bromku pirydostygminy o przedłużonym uwalnianiu (<i>sustained-release dosage form of pyridostigmine bromide</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
TK	tomografia komputerowa
TRIP	Turning Research into Practice
USA	Stany Zjednoczone Ameryki
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 940 z późn. zm.)
VAS	Visual Analogue Scale
WFNRGND	World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Disease

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	5
1. Podstawowe Informacje o zleceniu	6
2. Przedmiot i historia zlecenia	7
2.1. Korespondencja w sprawie	7
2.2. Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia	7
3. Problem zdrowotny	8
3.1. Problem zdrowotny	8
3.2. Liczebność populacji	11
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	13
4.1. Technologia oceniana – opis	13
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą.....	13
5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
6. Wskazanie dowodów naukowych	16
6.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	16
6.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	17
6.2.1. Wynik przeglądu systematycznego	17
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	19
7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	19
7.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	19
8. Kluczowe informacje i wnioski	20
9. Źródła	22
10. Załączniki	23
10.1. Strategie wyszukiwania publikacji	23

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)

02.09.2025

i znak pisma zlecającego

PLD.45340.1588.2025.3.KB

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Produkty lecznicze: Ospolot, Sultiam, tabletki, we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Retta; sprowadzane z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2025 r. poz. 750, z późn. zm.).

Typ zlecenia: art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.)

☒ 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

Analizowane technologie medyczne:

- Opsolot (sultiam) tabletki 50 mg;
- Opsolot (sultiam) tabletki 200 mg

Do finansowania we wskazaniu:

- padaczka, padaczka lekooporna, padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Retta

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 02.09.2025 r., znak PLD.45340.1588.2025.3.KB (data wpływu do AOTMiT: 02.09.205 r.), Minister Zdrowia 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. 2024 poz. 930, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego:

- Opsolot (sultiam);

we wskazaniach:

- Padaczka;
- padaczka lekooporna;
- padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Retta;

sprawozdanego z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2025 r. poz. 750, z późn. zm.).

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.

2.2. Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia

Do pisma zlecającego MZ znak pisma: PLD.45340.1588.2025.3.KB dołączono następującą informację: „Ceny przedmiotowego produktu leczniczego dla poszczególnych mocy wynoszą:

- 50 mg: 387,28 zł / 200 tabletek
- 200 mg: 326,61 zł / 50 tabletek

Są to szacunkowe ceny netto sprzedaży produktu do apteki, zawierające marżę hurtową (dane nt. cen produktów leczniczych pochodzą z raportów ZSMOPL z lipca 2025 r.).

Tabela 1. Refundacja w imporcie docelowym produktu leczniczego Ospolot w 2024 r.

Wskazanie	Moc	Liczebność populacji: A – liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach B – liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków		Ilość opakowań z wydaną zgodą na refundację	Inne produkty lecznicze lub śsspż sprowadzane w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu
padaczka	200 mg	A = 2 B = 2		10	Fycompa, Inovelon, Petinimid, Synacthen, Taloxa, K.Yo, K.Vita, Liquigen, MCT Oil
Padaczka lekooporna	50 mg	A = 62 B = 110	A = 20 B = 31	106	
	200 mg		A = 44 B = 79	566	
padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Retta	50 mg	A = 20 B = 53	A = 15 B =36	116	-
	200 mg		A = 7 B = 17	76	

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, określany 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 2021, 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.

Wyladowania 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, międzyżebrowych 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 wyladowania 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 uchwytniej przyczyny (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 2021]

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 2021]

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 2021]

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, topiramat 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 nieoddającymi 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 modelowatego, czy też usunięcie półkuli.

[Źródło: Szczeklik 2021]

3.2. Liczebność populacji

Liczebność na podstawie opinii ekspertów klinicznych

Poniżej przedstawiono szacowaną przez ekspertów liczebność pacjentów z analizowanej populacji, przedstawioną w opiniach przesłanych w trakcie prac nad raportem z 2019 r., nr: OT.4311.5.2019.

Tabela 2. 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
<i>Prof. dr hab. n. med. Maria Mazurkiewicz-Beldzińska</i> <i>Przewodnicząca Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych</i>			
Padaczka	1% populacji		5%
Padaczka lekooporna	~80 000		<5%
Padaczka lekooporna w przebiegu encefalopatii o fenotypie zespołu Retta	~500	~30	10%

Liczebność populacji wskazana w zleceniach MZ

W piśmie zlecającym wskazano, iż MZ w 2024 r. wydało zgody na sprowadzenie dla:

- 2 pacjentów we wskazaniu padaczka
- 62 pacjentów we wskazaniu padaczka lekooporna;
- 20 pacjenta we wskazaniu padaczka lekooporna w przebiegu encefalopatii o fenotypie zespołu Retta.

W piśmie zlecającym dla raportu z 2022 r. wskazano, iż 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).

W piśmie zlecającym dla raportu z 2019 r. wskazano, iż w latach 2016-2019 (od lipca 2016 do marca 2019 r.), w ramach importu docelowego pozytywnie rozpatrzono 24 wnioski o refundację.

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Technologia oceniana – opis

Status rejestracyjny i refundacyjny

Tabela 3. 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	• padaczka, • padaczka lekooporna, • padaczka lekooporna w przebiegu encefalopatii o fenotypie zespołu Retta
Wskazania zarejestrowane*	• 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 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.
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

Lek Ospolot w przedmiotowych wskazaniach, był wcześniej przedmiotem oceny w Agencji w ramach importu docelowego:

- W 2022 r. wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości (nr: 81/2022 z dnia 22 sierpnia 2022 r.) oraz Rekomendację (nr: 84/2018 z dnia 26 sierpnia 2022 r.) dla wydawania zgód na refundację powyższego preparatu;
- W 2019 r. wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości (nr: 40/2019 z dnia 13 maja 2019 r.) oraz Rekomendację (nr: 38/2018 z dnia 18 maja 2019 r.) dla wydawania zgód na refundację powyższego preparatu;

Ospolot był również oceniany 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):

- Wydano negatywne stanowisko (nr 96/2013 z dnia 24 czerwca 2013 r.) i rekomendację (nr 73/2013 z dnia 24 czerwca 2013 r.).

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>

5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 7.10.2025 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2022 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2022 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 Międzynarodowej Fundacji Zespołu Retta (IRSF 2024) w których **nie odniesiono się do możliwości zastosowania sultiamu**. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych, dotyczące terapii napadów padaczkowych, przedstawiono w tabeli poniżej.

W wytycznych klinicznych opisanych w wcześniejszych raportach (OT.4211.8.2022, OT.4311.5.2019) również nie odniesiono się do sultiamu.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przegląd postępowania w ocenianym wskazaniu wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
IRSF 2024 (Międzynarodowe)	Kompleksowe wytyczne dotyczące opieki nad pacjentami z Zespołem Retta <u>Epizody i napady padaczkowe:</u> W przypadku napadów padaczkowych i epizodów podejrzanych o napady padaczkowe należy skonsultować się z neurologiem. W przypadku leczenia lekami przeciwdrgawkowymi należy zgłaszać się na wizyty kontrolne do neurologa co najmniej co 6 miesięcy. W przypadku pacjentów, u których trudno jest kontrolować napady padaczkowe, może być konieczne zgłaszanie się na wizyty kontrolne do neurologa częściej niż co 6 miesięcy. Trudno jest odróżnić niepadaczkowy epizod Rett od napadu padaczkowego (oba mogą występować jednocześnie). Pacjenci mogą mieć wiele rodzajów napadów, chociaż niektóre z nich, takie jak drgawki niemowlęce i napady nieświadomości, występują rzadko. Konieczne jest prowadzenie przez rodzinę dziennika napadów z dokładnym opisem zdarzeń, w tym częstotliwością i czasem trwania. Nagrania wideo zdarzeń są pomocne dla neurologa. Neurolog może zlecić monitorowanie EEG z wykorzystaniem kamery wideo, aby dokładnie określić, czy dane zdarzenie jest napadem, czy nie. Monitorowanie EEG za pomocą kamery wideo jest zazwyczaj pomocne tylko wtedy, gdy częstotliwość

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	napadów pozwala racjonalnie przewidywać, że zostaną one zarejestrowane podczas planowanego okresu rejestracji. Nie ma konkretnych metod leczenia napadów padaczkowych, które byłyby bardziej skuteczne w przypadku zespołu Retta niż w przypadku innych przyczyn padaczki. Wybór leków przeciwpadaczkowych powinien koncentrować się na potencjalnym profilu działań niepożądanych w kontekście ogólnego obciążenia objawami zespołu Retta. Na przykład niektóre leki przeciwpadaczkowe mogą pogarszać częste współistniejące schorzenia w zespole Retta (np. kłobazam może pogarszać ślinienie się, zatrzymanie moczu, zaparcia i napięcie mięśniowe), podczas gdy inne mogą mieć dodatkowe korzyści, takie jak lamotrygina poprawiająca nastrój oraz inhibitory anhidrazy węglanowej, takie jak topiramát i zonisamid, zmniejszające wstrzymywanie oddechu. <i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono</i>

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2022 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających perampanel w leczeniu chorych z padaczką oporną na leczenie oraz padaczką oporną na leczenie z napadami ogniskowymi. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 30.09.2025 w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 06.06.2022, tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4211.8.2022.

Tabela 5. Kryteria selekcji badań do przeglądu Agencji

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P)	Chorzy z padaczką, padaczką lekooporną, padaczką lekooporną w przebiegu zespołu Retta.	Populacja chorych inna niż określona w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	sultiam	Inna niż kryteriach włączenia.
Komparator (C)	Nie ograniczono	Nie ograniczono
Punkty końcowe (O)	Dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sultiamu w analizowanej populacji pacjentów	Nie ograniczono
Typ badań (S)	Dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności (metaanalizy, przeglądy systematyczne, badania RCT)	• Artykuły poglądowe, opinie; • Badania dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki, biochemii; • Badania nieoceniające skuteczności klinicznej i/lub bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej; • Opisy przypadków;
Inne	Publikacje w językach: angielskim, polskim Publikacje dostępne w postaci pełnego tekstu	• Publikacje w innych językach niż te podane w kryteriach włączenia; • Badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych, <i>in vitro</i>, bądź liniach komórkowych; • Publikacje w formie abstraktów;

W pierwszej kolejności poszukiwano dowodów najwyższej jakości (tj. przeglądów systematycznych z metaanalizą oraz randomizowanych badań z grupą kontrolną). W przypadku ich braku dopuszczano dowody niższej jakości.

Selekcję badań wykonywało dwóch analityków pracujących niezależnie. Przegląd przeprowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu. Osiągnięto 100% zgodności między analitykami.

6.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

6.2.1. Wynik przeglądu systematycznego

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 badania:

- Caraballo 2023 – retrospektywne badanie kohortowe oceniające zastosowanie sultiamu jako terapii dodanej u pacjentów z dziecięcymi samoistnymi nieograniczonymi padaczkami ogniskowymi.
- Laliberté 2024 - retrospektywne badanie kohortowe oceniające zastosowanie sultiamu u pacjentów z lekoopornymi padaczkami.

Publikacje odnalezione w wyniku aktualnego przeglądu systematycznego dotyczą dowodów niższej jakości, niż te włączone i opisane w poprzednim raporcie Agencji. W związku z powyższym odstąpiono od szczegółowego opisu odnalezionych publikacji, natomiast poniżej przytoczono opis wyników badań zamieszczony w raporcie Agencji nr OT.4311.5.2019. W żadnym z wcześniejszych raportów nie odnaleziono badań dla wskazania: „padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Retta”.

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 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 pregabalina. 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.

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

7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W ramach zlecenia MZ nie przekazano danych umożliwiających przedstawienie aktualnych wydatków na ocenianą technologię lekową.

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

Poniżej przedstawiono informacje na temat wydatków płatnika (MZ) poniesionych w ramach importu docelowego, na refundację *sultiamu* w analizowanych wskazaniach. Dane pochodzą ze zleceń przekazanych do Agencji.

Tabela 6. Informacje dotyczące refundacji produktów leczniczych sprowadzanych w ramach importu docelowego we wskazaniu miastenia.

Nazwa produktu leczniczego	Liczba wniosków rozpatrzonych pozytywnie	Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach	Liczba sprowadzonych opakowań	Łączna kwota zgód na refundację* [PLN netto]
Rok 2024 - padaczka				
Ospolot 200 mg	2	2	10	3 266,1
Rok 2024 – padaczka lekooporna				
Ospolot 50 mg	31	20	106	41 051,68
Ospolot 200 mg	79	44	566	184 861,26
Rok 2024 - padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Retta				
Ospolot 50 mg	36	15	116	44 924,48
Ospolot 200 mg	17	7	76	24 822,36

*Oszacowane na podstawie cen z przedmiotowego zlecenia: (Ospolot 50 mg/ 200 tabl. – 387,28 PLN; Ospolot 200 mg/ 50 tabl. – 326,61 PLN)

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).

W okresie od lipca 2016 do marca 2019 r. w ramach importu docelowego pozytywnie rozpatrzono 24 wniosków o refundację, dla 12 unikalnych PESELI. Łączna kwota zgód na refundację to 31 908 zł netto.

8. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 02.09.2025 r., znak PLD.45340.1588.2025.3.KB (data wpływu do AOTMiT: 02.09.2025 r.), Minister Zdrowia 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. 2024 poz. 930, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego:

- • Opsolot (sultiam);

we wskazaniach:

- Padaczka;
- padaczka lekooporna;
- padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Retta;

sprowadzanego z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2025 r. poz. 750, z późn. zm.).

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.

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.

Rekomendacje kliniczne

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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 badania:

- Caraballo 2023 – retrospektywne badanie kohortowe oceniające zastosowanie sultiamu jako terapii dodanej u pacjentów z dziecięcymi samoistnymi nieograniczonymi padaczkami ogniskowymi.
- Laliberté 2024 - retrospektywne badanie kohortowe oceniające zastosowanie sultiamu u pacjentów z lekoopornymi padaczkami.

Publikacje odnalezione w wyniku aktualnego przeglądu systematycznego dotyczą dowodów niższej jakości, niż te włączone i opisane w poprzednim raporcie Agencji. W związku z powyższym odstąpiono od szczegółowego opisu odnalezionych publikacji, natomiast poniżej przytoczono opis wyników badań zamieszczony w raporcie Agencji nr OT.4311.5.2019. W żadnym z wcześniejszych raportów nie odnaleziono badań dla wskazania: „padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Retta”

Poniższe podsumowanie pochodzi z raportu nr OT.4311.5.2019

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 padaczce

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 pregabalina. 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

W 2024 w ramach importu docelowego:

- we wskazaniu padaczka wydano 2 zgody na refundację łącznie 10 opakowań Ospolot 200 mg za kwotę 3 266,1 zł;
- we wskazaniu padaczka lekooporna wydano 31 zgód na refundację 106 opakowań Ospolot 50 mg za kwotę 41 051,68 zł oraz 79 zgód na refundację 566 opakowań Ospolot 200 mg za kwotę 184 861,26 zł;
- we wskazaniu padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Retta wydano 36 zgód na refundację 116 opakowań Ospolot 50 mg za kwotę 44 924,48 zł oraz 17 zgód na refundację 76 opakowań Ospolot 200 mg za kwotę 24 822,36 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).

W okresie od lipca 2016 do marca 2019 r. w ramach importu docelowego pozytywnie rozpatrzone 24 wniosków o refundację, dla 12 unikalnych PESELI. Łączna kwota zgód na refundację to 31 908 zł netto.

9. Źródła

Problem zdrowotny	
Szczeklik 2014	Gajewski P (red.), Interna Szczeklika 2014. Podręcznik chorób wewnętrznych 2014, Niedzielska K, Czapiński P., Padaczka, Medycyna Praktyczna, Kraków 2014, str. 2104-2108
PTN 2016	Rejdak 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
Badania i wytyczne kliniczne	
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, Hikel 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.
IRSF 2024	RETT SYNDROME: Comprehensive Care Guidelines, https://www.rettssyndrome.org/wp-content/uploads/2024/12/Comprehensive-Care-Guidelines.pdf

10. Załączniki

10.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE badań pierwotnych i wtórnych (data wyszukiwania: 30.09.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
10	(((((sulthiame[Title/Abstract]) OR (sultiame[Title/Abstract])) OR (sultiam[Title/Abstract])) OR (Ospolot[Title/Abstract])) OR ("sulthiame" [Supplementary Concept])) AND (("Epilepsy"[Mesh]) OR (epilep*[Title/Abstract]))	9
9	(((((sulthiame[Title/Abstract]) OR (sultiame[Title/Abstract])) OR (sultiam[Title/Abstract])) OR (Ospolot[Title/Abstract])) OR ("sulthiame" [Supplementary Concept])) AND (("Epilepsy"[Mesh]) OR (epilep*[Title/Abstract]))	176
8	(((((sulthiame[Title/Abstract]) OR (sultiame[Title/Abstract])) OR (sultiam[Title/Abstract])) OR (Ospolot[Title/Abstract])) OR ("sulthiame" [Supplementary Concept]))	243
7	sulthiame[Title/Abstract]	200
6	sultiame[Title/Abstract]	11
5	sultiam[Title/Abstract]	4
4	Ospolot[Title/Abstract]	39
3	"sulthiame" [Supplementary Concept]	102
2	("Epilepsy"[Mesh]) OR (epilep*[Title/Abstract])	209,708

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Embase badań pierwotnych i wtórnych (data wyszukiwania: 30.09.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp sultiame/	1038
2	sultiame.ab,kf,kw,ot,ti.	31
3	sultiame.ab,kf,kw,ot,ti.	31
4	sultiam.ab,kf,kw,ot,ti.	28
5	Ospolot.ab,kf,kw,ot,ti.	10
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	1045
7	exp epilepsy/	289333
8	"epilep*" .ab,kf,kw,ot,ti.	241373
9	7 or 8	331299
10	6 and 9	883
11	limit 10 to yr="2022 -Current"	129

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane badań pierwotnych i wtórnych (data wyszukiwania: 30.09.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(sulthiame):ti,ab,kw OR (sultiam):ti,ab,kw OR (ospolot):ti,ab,kw	55
#2	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	3546
#3	(epilep*):ti,ab,kw	10540
#4	#2 OR #3	10622
#5	#4 AND #1	31