

Rekomendacja nr 51/2016

z dnia 10 sierpnia 2016 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Diacomit (styrypentol) w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w terapii wspomagającej u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Diacomit (styrypentol) 250 mg, kapsułki, 60 sztuk, EAN 5909990017232;
- Diacomit (styrypentol) 500 mg, kapsułki, 60 sztuk, EAN 5909990017263;
- Diacomit (styrypentol) 250 mg, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 60 saszetek, EAN 5909990017294;
- Diacomit (styrypentol) 500 mg, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 60 saszetek, EAN 5909990017331,

w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w terapii wspomagającej u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (*severe myoclonic epilepsy of infancy [SMEI]*, *zespół Dravet*) z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Diacomit we wnioskowanym wskazaniu.

Randomizowane badanie kliniczne STICLO Francja wykazało, że dla pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim jest odpowiedź na leczenie, definiowana jako uzyskanie przynajmniej 50% zmniejszenia częstości napadów padaczkowych, uzyskano większy odsetek odpowiedzi na leczenie (71,4%) w grupie pacjentów otrzymujących styrypentol (STP) w skojarzeniu z walproinianem (VPA) i klobazamem (CLB) niż w grupie otrzymującej placebo (PLC) + walproinian + klobazam (5,0%) w okresie obserwacji równym 2 miesiące. Metaanaliza badań wskazała, że pacjenci stosujący terapię STP+VPA+CLB mają istotnie statystycznie ponad

10-krotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie niż pacjenci leczeni PLC+VPA+CLB.

W grupie pacjentów przyjmujących styrypentol odnotowano częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych ogółem, ale nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Interpretując powyższe wyniki należy mieć na uwadze, że badanie, na którym oparto analizę kliniczną, dotyczy jedynie styrypentolu w postaci kapsułek, chociaż oceniany wniosek dotyczy również proszku do sporządzania zawiesiny doustnej. W badaniu tym nie oceniano wpływu na zmniejszenie zaburzeń psychoruchowych/opóźnienia umysłowego, przeżycie pacjentów czy jakość życia.

Z uwagi na heterogeniczność badań dla komparatorów niemożliwe było porównanie ocenianej interwencji ze schematami zawierającymi topiramatem (TPM), tj. TPM+VPA+CLB oraz lewetyracetam (LEV), tj. LEV+VPA+CLB.

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy wskazuje na efektywność kosztową stosowania terapii STP+VPA+CLB względem VPA+CLB (ICUR ok. 111 tys. zł/QALY), chociaż obliczenia Agencji wskazują na możliwe przekroczenie progu opłacalności kosztowej dla tego porównania (ICUR ok. 141 tys. zł/QALY). Jednocześnie oceniana interwencja nie jest efektywna kosztowo względem TPM+VPA+CLB oraz LEV+VPA+CLB. Ograniczeniem oszacowań względem VPA+CLB jest ekstrapolacja na dożywotni horyzont czasowy efektów zdrowotnych, które dotyczyły 2-miesięcznego okresu obserwacji. W przypadku porównania z TPM+VPA+CLB oraz LEV+VPA+CLB analizę oparto na niepewnych danych klinicznych.

Według oszacowań wnioskodawcy refundacja ocenianej technologii spowoduje wzrost wydatków NFZ o 0,7 mln zł w pierwszym roku oraz o ok. 1,2 mln zł rocznie w kolejnych latach. Obliczenia Agencji wskazują, że wzrost ten może być większy - od 1,0 mln zł w pierwszym roku refundacji do 1,8 mln zł rocznie w latach kolejnych.

W związku z ryzykiem znacznego obciążenia budżetu płatnika w przypadku niedoszacowania populacji, zasadne byłoby zawarcie umowy o współdzieleniu ryzyka, która zapewniłaby nieprzekroczenie przez płatnika określonego poziomu wydatków.

Przedmiot wniosku

Zlecenia Ministra Zdrowia dotyczą oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych Diacomit (styrypentol), dla których proponowana cena zbytu netto wynosi:

- Diacomit (styrypentol) 250 mg, kapsułki, 60 sztuk, EAN 5909990017232 – [REDACTED]
- Diacomit (styrypentol) 500 mg, kapsułki, 60 sztuk, EAN 5909990017263 – [REDACTED]
- Diacomit (styrypentol) 250 mg, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 60 saszetek, EAN 5909990017294 – [REDACTED]
- Diacomit (styrypentol) 500 mg, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 60 saszetek, EAN 5909990017331 – [REDACTED]

w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w terapii wspomagającej u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę z poziomem odpłatności dla pacjenta: ryczałt, w ramach nowej grupy limitowej. Nie przedstawiono propozycji instrumentu podziału ryzyka.

Problem zdrowotny

Zespół Dravet opisany jest jako ciężka, miokloniczna padaczka niemowląt (SMEI, ang. *Severe Myoclonic Epilepsy of Infancy*). Jest to rzadka, genetycznie uwarunkowana encefalopatia, przyjmująca postać bardzo ciężkiej i słabo reagującej na jakiegokolwiek leczenie padaczki. Zgodnie z klasyfikacją *International League Against Epilepsy* (ILAE 1989) zespół Dravet jest definiowany jako: drgawki gorączkowe lub bezgorączkowe uogólnione i jednostronne, drgawki toniczne lub toniczno-kloniczne, występujące w pierwszym roku życia niemowlęcia pod innymi względami rozwijającego się prawidłowo, z pojawiającymi się w późniejszym okresie miokloniami, nietypowymi napadami nieświadomości i napadami częściowymi. Wszystkie rodzaje napadów są odporne na leki przeciwpadaczkowe, zaś opóźnienie rozwojowe staje się widoczne w drugim roku życia, a następnie ujawniają się zaburzenia poznawcze i zaburzenia osobowości.

Celem leczenia w tej jednostce chorobowej jest zapobieganie nawracającym napadom i występowaniu stanu padaczkowego, ponadto szybkie rozpoznanie i wdrożenie właściwej terapii łagodzi rozwój opóźnienia umysłowego.

Zespół Dravet cechuje się wysoką śmiertelnością (16-20% pacjentów umiera przed 20 rokiem życia), która jest związana z występowaniem i powikłaniami stanu padaczkowego, wypadkami oraz niespodziewanym zgonem w padaczce.

Zespół Dravet występuje rzadko - 1:20 000 - 1:40 000 żywych urodzeń.

Alternatywna technologia medyczna

Większość zidentyfikowanych wytycznych klinicznych wskazuje na stosowanie połączenia walproinianu z klobazamem i styrypetolem u chorych z zespołem Dravet. Oprócz tego wymieniane są również: topiramát, walproinian, benzodiazepiny (skuteczne w terapii krótkoterminowej), etosuksymid i lewetyracetam (w napadach mioklonicznych i nieświadomości). Żadna z opisanych wytycznych nie wskazuje na możliwość zastosowania u pacjentów z zespołem Dravet monoterapii topiramatem lub lewetyracetamem po niepowodzeniu jakiegokolwiek wcześniejszej terapii. Wytyczne FCB 2011 dopuszczają stosowanie w III linii leczenia terapii trójlekowej - topiramát z walproinianem i klobazamem.

Z uwagi na możliwe zaostrzenie napadów padaczkowych, w terapii zespołu Dravet nie zalecane jest stosowania następujących leków: gabapentyny, okskarbazepiny, pregabaliny i tiagabiny, karbamazepiny, lamotryginy, fenytoina i wigabatryny.

Spośród leków wymienionych w wytycznych klinicznych refundowane w Polsce w danym wskazaniu są: walproinian, lewetyracetam, topiramát, klonazepam, fenobarbital i etosuksymid. Klobazam, który jest składową każdego ze schematów leczenia uznanego przez wnioskodawcę za komparator, nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.

Jako komparatory w analizie przyjęto schematy:

- walproinian+klobazam+placebo – tzn. kontynuację terapii walproinianem i klobazamem, która wskazana była jako technologia alternatywna przez eksperta
- walproinian+klobazam+topiramát – wskazane w wytycznych IAP 2009;
- walproinian+klobazam+lewetyracetam - zgodnie z uzasadnieniem wnioskodawcy, ze względu na lekooporny charakter zespołu Dravet, lewetyracetam, który jest jednym najczęściej

stosowanych leków w leczeniu tego zespołu, może wymagać podawania w skojarzeniu z walproinianem i klobazamem celem intensyfikacji leczenia.

Opis wnioskowanego świadczenia

Styrypentol zwiększa stężenia kwasu gamma-aminomasłowego (GABA), głównego hamującego neuroprzekaźnika w mózgu ssaków. U podłoża tego zjawiska może leżeć hamowanie wychwyty synaptycznego GABA i (lub) hamowanie aminotransferazy GABA. W wyniku interakcji farmakokinetycznych styrypentol nasila działanie innych leków przeciwdrgawkowych, np. karbamazepiny, walproinianu sodu, fenytoiny, fenobarbitalu i wielu benzodiazepin. Drugi efekt styrypentolu jest głównie wywołany hamowaniem aktywności metabolicznej kilku izoenzymów, szczególnie CYP450 3A4 i 2C19, uczestniczących w metabolizmie wątrobowym innych leków przeciwpadaczkowych.

Zarejestrowanym wskazaniem leku Diacomit jest stosowanie w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w terapii wspomagającej u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (*Severe myoclonic epilepsy of infancy* [SMEI], zespół Dravet) z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem. Jest ono identyczne ze wskazaniem wnioskowanym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do analizy klinicznej włączono 1 badanie z randomizacją (STICLO), którego część była przeprowadzona we Francji, a część we Włoszech. Poniższy opis dotyczy francuskiej części badania:

- STICLO Francja – wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie RCT w którym porównano terapię walproinianem, klobazamem i styrypentolem (VPA+CLB+STP, liczba pacjentów N=22) z terapią walproinianem, klobazamem i placebo (VPA+CLB+PLC, N=20); okres obserwacji: faza wyjściowa: 1 miesiąc, 2 m-ce faza zaślepienia, mediana fazy otwartej: 25 m-cy; 4/5 pkt. w skali Jadada (brak opisu zaślepienia).

Informacje na temat części badania STICLO, która była przeprowadzona we Włoszech są niepełne, gdyż jego wyniki nie zostały opublikowane w postaci pełnotekstowej. Wiadomo, że było wieloośrodkowym badaniem kontrolowanym placebo (w postaci terapii VPA+CLB+PLC) z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, przeprowadzonym wg identycznego protokołu, a liczba pacjentów wynosiła 12 w grupie interwencji i 11 w grupie komparatora.

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił wyniki 13 nieeksperymentalnych badań bez grupy kontrolnej dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa styrypentolu (5 badań), topiramatu (5 badań) i lewetyracetamu (3 badania), ale z uwagi na brak możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej na podstawie tych badań (badania jednoramienne, różne interwencje, heterogeniczność populacji), odstąpiono od przedstawienia wyników tych badań.

W ramach długookresowej oceny skuteczności przedstawiono wyniki otwartej fazy francuskiego badania STICLO, w którym uczestniczyło 37 osób. Mediana okresu obserwacji wyniosła 25 miesięcy (zakres od 10 dni do 36 miesięcy).

Skuteczność

Odpowiedź na leczenie

W ramach analizy skuteczności pierwszorzędownym punktem końcowym była odpowiedź na leczenie, definiowana jako uzyskanie przynajmniej 50% zmniejszenia częstości napadów padaczkowych (klonicznych lub toniczno-klonicznych) w drugim miesiącu badania, w stosunku do wartości wyjściowej.

W STICLO Francja istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów, którzy stosowali terapię STP+VPA+CLB uzyskał odpowiedź na leczenie (71,4%) niż w grupie, która stosowała terapię PLC+VPA+CLB (5,0%). Pacjenci z grupy otrzymującej STP+VPA+CLB mieli istotnie statystycznie ponad 14-krotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie niż osoby z grupy otrzymującej PLC+VPA+CLB: korzyść względna (*relative benefit, RB*) $RB=14,29$ [95% CI: 2,07; 98,36], $p=0,0069$.

W STICLO Włochy istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów, którzy stosowali terapię STP+VPA+CLB uzyskał odpowiedź na leczenie (66,7%) niż w grupie, która stosowała terapię PLC+VPA+CLB (9,1%). Pacjenci z grupy otrzymującej STP+VPA+CLB mieli istotnie statystycznie ponad 7-krotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie niż osoby z grupy otrzymującej PLC+VPA+CLB ($RB=7,33$ [95% CI: 1,08; 49,58], $p=0,0410$).

Istotną statystycznie różnicę wykazała metaanaliza obu badań, która wskazuje, że pacjenci stosujący terapię STP+VPA+CLB mają istotnie statystycznie ponad 10-krotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie niż pacjenci leczeni PLC+VPA+CLB ($RB=10,78$ [95% CI: 2,77; 41,90], $p=0,0006$) oraz istotnie statystycznie o 63% większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie niż pacjenci leczeni PLC+VPA+CLB: różnica ryzyk (*risk difference, RD*) $RD=0,63$ [95% CI: 0,45; 0,81], $p<0,0001$.

Zmniejszenie liczby napadów w zakresie >50% do <100% wartości wyjściowej

Metaanaliza badań STICLO Francja i STICLO Włochy wykazała, że pacjenci stosujący terapię STP+VPA+CLB mają istotnie statystycznie ponad 5-krotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania zmniejszenia liczby napadów w zakresie >50% do <100% niż pacjenci leczeni PLC+VPA+CLB ($RB=5,14$ [95% CI: 1,24; 21,26], $p=0,0237$) oraz istotnie statystycznie o 27% większe prawdopodobieństwo uzyskania zmniejszenia liczby napadów niż w grupie stosującej PLC+VPA+CLB ($RD=0,27$ [95% CI: 0,09; 0,45], $p=0,0037$).

Zmniejszenie liczby napadów o <50% wartości wyjściowej

Metaanaliza badań STICLO Francja i STICLO Włochy wykazała, że prawdopodobieństwo zmniejszenia liczby napadów o <50% przy zastosowaniu terapii STP+VPA+CLB jest istotnie statystycznie o 21% mniejsze niż w przypadku zastosowania terapii PLC+VPA+CLB ($RD= -0,21$ [95% CI: -0,41; -0,00001], $p=0,0477$).

Zwiększenie liczby napadów <50% wartości wyjściowej

Badanie STICLO Francja wskazało, że pacjenci z grupy otrzymującej STP+VPA+CLB mieli istotnie statystycznie mniejsze prawdopodobieństwo uzyskania zwiększenia liczby napadów padaczki <50% niż osoby z grupy otrzymującej PLC+VPA+CLB ($RB=0,24$ [95% CI: 0,06; 0,99], $p=0,0481$). Ponadto, prawdopodobieństwo zmniejszenia liczby napadów w zakresie <50% wartości wyjściowej przy zastosowaniu terapii STP+VPA+CLB jest istotnie statystycznie o 30% mniejsze niż w przypadku zastosowania terapii PLC+VPA+CLB ($RD=-0,30$ [95% CI: -0,55; -0,06], $p=0,0163$).

W badaniu STICLO Włochy nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia tego punktu końcowego.

Zwiększenie liczby napadów o >50% wartości wyjściowej

W badaniu STICLO Francja, STICLO Włochy ani w ich metaanalizie nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie zwiększenia liczby napadów o >50% wartości wyjściowej.

Odsetek chorych wolnych od napadów padaczki

Metaanaliza badań STICLO Francja i STICLO Włochy wykazała, iż pacjenci stosujący terapię STP+VPA+CLB mają istotnie statystycznie ponad 12-krotnie większe prawdopodobieństwo bycia wolnym od napadów padaczki niż pacjenci stosujący terapię PLB+VPA+CLB (RB=12,15 [95% CI: 1,69; 87,37], $p=0,0131$) oraz istotnie statystycznie o 36% większe prawdopodobieństwo bycia wolnym od napadów padaczki niż w grupie stosującej PLC+VPA+CLB (RD=0,36 [95% CI: 0,19; 0,54], $p<0,0001$).

Liczba napadów padaczkowych

Metaanaliza badań STICLO Francja i Włochy dla okresu wyjściowego (30 dni fazy wstępnej) nie wykazała istotnych statystycznie różnic w średniej liczbie napadów padaczki pomiędzy grupą otrzymującą STP+VPA+CLB a grupą otrzymującą PLC+VPA+CLB. Metaanaliza przeprowadzona dla pierwszego i drugiego miesiąca fazy z zaślepieniem wykazała istotne statystycznie różnice w średniej liczbie napadów padaczkowych pomiędzy grupą otrzymującą terapię STP+VPA+CLB a grupą otrzymującą PLC+VPA+CLB - na korzyść grupy ze styrypentolem (różnica średnich, ang. *mean difference*, odpowiednio: MD=-22,25 [95% CI: -35,14; -9,37, $p=0007$] i MD=-8,28 [95% CI: -12,65; -3,90], $p=0,0002$).

Zmiana częstości napadów padaczkowych

Metaanaliza badań STICLO Francja i STICLO Włochy wykazała, iż pacjenci stosujący terapię STP+VPA+CLB po pierwszym miesiącu mają istotnie statystycznie większą procentową redukcję częstości występowania napadów padaczki niż pacjenci stosujący terapię PLC+VPA+CLB (MD= -94,69 [95% CI: -115,72; -73,66], $p<0,00001$).

Metaanaliza badań STICLO Francja i STICLO Włochy wykazała, iż pacjenci stosujący terapię STP+VPA+CLB po drugim miesiącu mają istotnie statystycznie większą procentową redukcję częstości występowania napadów padaczki niż pacjenci stosujący terapię PLC+VPA+CLB (MD=-72,16 [95% CI: -94,47; -49,85], $p<0,00001$).

Długookresowa ocena skuteczności

Spośród 37 pacjentów, 21 (56,8%) odpowiedziało na leczenie, z których 8 było wolnych od napadów padaczki, a 5 miało krótkie i sporadyczne napady. U 9/37 osób (24,3%) czas trwania napadów uległ skróceniu.

Z grupy 9 pacjentów wolnych od napadów padaczki leczonych styrypentolem w fazie z zaślepieniem, 5/9 (55,6%) pozostało bez napadów, u 3/9 (33,3%) występowały rzadkie drgawki gorączkowe, a u 1/9 (11,1%) pacjenta nastąpił nawrót objawów choroby. Z grupy chorych, którzy przeszli z placebo na leczenie styrypentolem, 3 było wolnych od napadów padaczki, a 2 miało drgawki gorączkowe.

Bezpieczeństwo

Wynik metaanalizy wskazał również, iż grupa otrzymująca STP+VPA+CLB miała istotnie statystycznie o 55% wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych niż grupa kontrolna (RD=0,55 [95% CI: 0,36; 0,75], $p<0,0001$). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Wyniki metaanalizy badań STICLO Francja i STICLO Włochy wskazały, że do zdarzeń niepożądanych występujących istotnie statystycznie częściej w grupie badanej należą: senność, utrata apetytu oraz utrata masy ciała.

Według charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) Diacomit do działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: jadłowstręt, utrata łaknienia, zmniejszenie masy ciała (szczególnie w przypadku leczenia skojarzonego z walproinianem sodu), senność, ataksja, hipotonia, dystonia. Do zdarzeń występujących często ($\geq 1/100$ do $<1/10$) zaliczono: neutropenię, agresywność, drażliwość, zaburzenia behawioralne, zachowania buntownicze, nadpobudliwość, zaburzenia snu, hiperkinezy, nudności, wymioty, zwiększenie aktywności γ GT (szczególnie podczas leczenia skojarzonego karbamazepiną i walproinianem).

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Krótki okres obserwacji fazy zaślepionej badania STICLO (2 miesiące). Terapia STP+VPA+CLB w drugim miesiącu fazy zaślepionej RCT STICLO powodowała mniejsze ograniczenie liczby napadów padaczkowych względem wartości wyjściowej niż w 1 miesiącu fazy zaślepionej co może sugerować, że brak jest pewnych dowodów na utrzymywanie się skuteczności terapii w dłuższym okresie czasu;
- Brak jest wiarygodnych dowodów na skuteczność STP przyjmowanego w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej, którego dotyczy również wniosek refundacyjny. W badaniu STICLO ocenianą postacią STP były kapsułki, nie odnaleziono badań, w których STP podawany byłby w postaci proszku, a wg ChPL nie jest on postacią biorównoważną względem kapsułek – cechuje się np. wyższym C_{max} . Z tego powodu nie jest pewne, jaka byłaby skuteczność i bezpieczeństwo stosowania STP w postaci proszku w porównaniu z komparatorem;
- W RCT STICLO nie oceniano innych niż napady kloniczne/toniczno-kloniczne punktów końcowych odnoszących się do skuteczności, takich jak np.:
 - zmniejszenie zaburzeń psychoruchowych/opóźnienia umysłowego,
 - jakość życia,
 - przeżycie pacjentów,
 - zmniejszenie częstości występowania innych napadów niż tylko kloniczne lub toniczno-kloniczne;
- Nie oceniano skuteczności i bezpieczeństwa styrypentolu u dzieci w wieku poniżej 3 lat i powyżej 17 lat, dlatego nie jest pewne, jaka byłaby skuteczność i bezpieczeństwo STP w tej populacji;
- Nie przedstawiono wszystkich istotnych informacji dotyczących metodyki uwzględnionych badań, takich jak opis zaślepienia we włoskim i francuskim badaniu STICLO i opis randomizacji w STICLO Włochy;
- Stopień utraty pacjentów i przyczyny utraty z badania STICLO Francja różniły się w porównywanych grupach (w ramieniu interwencji z badania wycofano 1 z 21 osób, a z grupy PLC 4 z 20 osób), co zaburza efekt przeprowadzonej randomizacji;
- Częstość napadów padaczkowych była odnotowywana przez rodziców lub opiekunów dzieci w dziennikach, ale może być to sposób zawodny, biorąc pod uwagę m.in. trudności w identyfikacji rodzajów napadów przez rodziców/opiekunów, brak danych nt. przeszkolenia rodziców/opiekunów w tym zakresie, brak walidacji tej metody, możliwość nieuwzględnienia/przeoczenia napadów nocnych lub nieświadomości;

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Brak możliwości porównania ocenianej interwencji z terapią TPM+VPA+CLB oraz LEV+VPA+CLB. Włączone do analizy badania uniemożliwiają przeprowadzenie porównania pośredniego z uwagi na brak grupy kontrolnej oraz heterogeniczność populacji.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie przedstawiono propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualny próg opłacalności wynosi 125 955 zł (3 x 41 985 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę efektywności kosztowej styrypentolu, stosowanego w schemacie STP+VPA+CLB względem VPA+CLB, TPM+VPA+CLB oraz LEV+VPA+CLB przeprowadzono z wykorzystaniem techniki użyteczności kosztów (CUA) w dożywnym horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ+pacjent).

Wyniki analizy wnioskodawcy z perspektywy NFZ wskazują na wartość ICUR w wysokości

- 111 167 zł/QALY w porównaniu do VPA+CLB,
- 139 661 zł/QALY w porównaniu do TPM+VPA+CLB,
- 143 396 zł/QALY w porównaniu do LEV+VPA+CLB.

Zbliżone wyniki dotyczą perspektywy wspólnej:

- 110 975 zł/QALY w porównaniu do VPA+CLB,
- 139 545 zł/QALY w porównaniu do TPM+VPA+CLB,
- 143 188 zł/QALY w porównaniu do LEV+VPA+CLB.

Analiza progowa wykazała, że obliczona z perspektywy NFZ cena zbytu netto opakowań leku Diacomit 60 x 250 mg i Diacomit 60 x 500 mg powinna wynosić odpowiednio:

- 743,96 zł i 1 487,92 zł dla porównania z VPA+CLB;
- 593,11 zł i 1 186,22 zł dla porównania z TPM+VPA+CLB,
- 578,05 zł i 1 156,10 zł dla porównania z LEV+VPA+CLB.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wyniki ma przyjęcie alternatywnych, maksymalnych wartości użyteczności odszukanych w ramach przeglądu systematycznego. Wskazują one na ICUR w wysokości 337 251 zł/QALY, 409 646 zł/QALY i 411 145 zł/QALY z perspektywy NFZ, odpowiednio dla porównania z VPA+CLB, TPM+VPA+CLB, LEV+VPA+CLB.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Dane kliniczne, na których bazuje model porównujący efektywność kosztową schematu zawierającego styrypentol (STP+VPA+CLB) ze schematami TPM+VPA+CLB i LEV+VPA+CLB, są niewiarygodne. Dla tych schematów nie przeprowadzono analizy porównawczej skuteczności klinicznej z ocenianą interwencją, gdyż z uwagi na brak grupy kontrolnej oraz heterogeniczność populacji nie było możliwe uzyskanie wiarygodnych wyników porównania. Jest to istotne ograniczenie możliwości wnioskowania na temat efektywności kosztowej porównania terapii STP+VPA+CLB z terapią TPM+VPA+CLB i LEV+VPA+CLB.
- Na wiarygodność wyników dotyczących porównania efektywności kosztowej schematu STP+VPA+CLB względem VPA+CLB mają wpływ ograniczenia badania porównującego te schematy, w szczególności krótki okres obserwacji, który dla fazy randomizowanej wyniósł tylko 2 miesiące. Ekstrapolacja efektów w horyzoncie dożywotnim, przy nieznannej skuteczności długookresowej i odnotowanym spadku skuteczności w 2 miesiącu terapii w stosunku do 1 miesiąca, ogranicza wiarygodne wnioskowanie na podstawie przedstawionych wyników.
- Wartości użyteczności przyjęte w analizie ekonomicznej pochodzą z abstraktu konferencyjnego *Verdian 2008* dotyczą populacji pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta z drgawkami atoniczno-tonicznymi, która miała dużo cięższą postać choroby niż populacja wnioskowana. Przyjęte wartości użyteczności, odnoszące się do populacji z cięższą postacią choroby, mogą być zbyt niskie w odniesieniu do populacji wnioskowanej. Jest to tym bardziej istotne, że zmiana wartości użyteczności wiązała się także z największą zmianą wyników w analizie wrażliwości wnioskodawcy.
- Model nie uwzględnia kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych oraz obniżonej użyteczności związanej z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.
- Nie wskazano źródła danych dla przyjęcia udziałów leków w leczeniu kolejnych linii.
- Roczne cykle przyjęte w modelu wydają się być zbyt długie, z uwagi na możliwość częstszych niż raz na rok zmian leczenia przez pacjentów.

Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na wątpliwości dotyczące uwzględnionych wartości użyteczności przeprowadzono obliczenia uwzględniające stałą wartość użyteczności (0,461) w stanie „brak kontroli napadów” - niezależnie od wieku pacjentów.

Wyniki analityków Agencji wskazują na większe niż oszacowane przez wnioskodawcę wartości: 140 863 zł/QALY względem VPA+CLB, 172 961 zł/QALY względem VPA+CLB+TPM oraz 176 123 zł/QALY względem VPA+CLB+LEV, z perspektywy NFZ. Zbliżone wartości uzyskano dla perspektywy wspólnej. Wszystkie wyniki wskazują na brak efektywności kosztowej styrypentolu.

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. 2015 poz. 345)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W analizie klinicznej przedstawiono RCT wskazujące na wyższość terapii STP+VPA+CLB nad terapią VPA+CLB dlatego można przyjąć, że w przypadku tego porównania nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 pkt 3 ustawy o refundacji.

W związku z brakiem badań RCT porównujących schemat STP+VPA+CLB z TPM+VPA+CLB i LEV+VPA+CLB, zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Diacomit, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, tj. schematu TPM+VPA+CLB, wynosi z perspektywy NFZ 14,47 zł dla opakowań po 250 mg i 28,93 zł dla opakowań po 500 mg. Analogiczne ceny z perspektywy wspólnej wynoszą odpowiednio 14,64 zł i 29,28 zł.

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono w 3,5-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ oraz wspólnej (pacjent + NFZ). Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie Diacomit po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi [redacted] osób w kolejnych latach finansowania.

Zgodnie z wynikami analizy wnioskodawcy, podjęcie decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Diacomit spowoduje wzrost wydatków z perspektywy NFZ o 0,68 mln zł w 2016 r., 1,16 mln zł w 2017 r., 1,16 mln zł w 2018 r. oraz 1,15 mln zł w 2019 r. Z uwagi na niewielki udział pacjenta w kosztach, oszacowane koszty z perspektywy wspólnej są bardzo zbliżone, dlatego nie przedstawiono ich oddzielnie.

Analiza scenariuszy skrajnych, w której testowano alternatywne prognozy liczebności populacji, wskazały na wydatki inkrementalne NFZ w zakresie 0,53-0,94 mln zł w 2016 r., 0,89-1,59 mln zł w 2017 r., 0,89-1,59 mln zł w 2018 r. oraz 0,89-1,58 mln zł w 2019 r.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy wpływu na budżet mają wpływ m.in. następujące aspekty:

- Wiele wartości oszacowano na podstawie danych uzyskanych od ekspertów klinicznych. Wnioskodawca nie przekazał kwestionariuszy ankiet eksperckich, w związku z czym nie było możliwości zweryfikowania poprawności ekstrahowania danych i prezentowanych przez odpowiedzi ekspertów. Należy wskazać że liczebność populacji jest jednym z głównych

parametrów decydującym o wielkości wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej na budżet i jedynie rzetelne jej oszacowanie pozwala na określenie możliwych wydatków płatnika.

- Nie jest jasne, czemu pominięto w oszacowaniach niektóre prezentacje karbamazepiny, np. preparaty Amizepin Finlepsin 200, Neurotop Retard 300 (50 szt.), Tegretol CR 200 (50 szt.).
- Wątpliwości wzbudza metodyka obliczenia średniej masy ciała dzieci i dorosłych w modelu, w ramach której odrzucono dane z badania STICLO.

Obliczenia własne Agencji

Analitycy przeprowadzili obliczenia, które uwzględniały alternatywną wartość średniej masy ciała (34 kg) oraz zaktualizowane dane kosztowe. Oszacowane wyniki wskazały na wyższe niż obliczone w analizie wnioskodawcy wydatki inkrementalne. Z perspektywy NFZ wynoszą one 1,03 mln zł w 2016 r. oraz 1,75 mln zł w każdym z kolejnych lat rozpatrywanego horyzontu czasowego. Zbliżone wyniki oszacowano z perspektywy wspólnej.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka. Biorąc pod uwagę ryzyko znacznego obciążenia budżetu płatnika w przypadku niedoszacowania populacji, zasadne byłoby zaproponowanie mechanizmu, który zapewniłaby nieprzekroczenie przez płatnika określonego poziomu wydatków.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Zaproponowane rozwiązania dotyczą objęcia refundacją odpowiedników leku Enbrel (etanercept), dla którego upłynął termin ochrony patentowej. Objęcie refundacją leków biopodobnych zawierających etanercept np. leku Benepali w cenie urzędowej zbytu (UCZ) nie wyższej niż 75% UCZ leku referencyjnego ma spowodować obniżenie limitu finansowania o 25% w ramach grupy limitowej, a co za tym idzie oraz wygenerowanie oszczędności NFZ w wysokości 60,4 mln zł w horyzoncie czasowym analizy, co jest kwotą większą niż wydatki oszacowane w analizie wpływu na budżet.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W ramach wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych:

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2015, Wielka Brytania);*
- *International League Against Epilepsy Commission of Pediatrics (ILAE 2015, USA);*
- *Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych (PTND 2015, Polska);*
- *French Community of Belgium (FCB 2013, Belgia);*
- *Indian Academy of Pediatrics Expert Committee on Pediatric Epilepsy (IAP 2009, Indie)*

Wszystkie opisane wytyczne kliniczne, oprócz IAP 2009, rekomendują zastosowanie połączenia walproinianu z klobazamem i styrypetolem u chorych z zespołem Dravet, przy czym jedynie polskie wytyczne rekomendują to połączenie po niepowodzeniu terapii walproinianem lub klobazamem, a następnie walproinianem i klobazamem, co w pełni odpowiada ocenianemu wskazaniu. Wytyczne kliniczne nie zalecają stosowania następujących leków w terapii zespołu Dravet: gabapentyna, okskarbazepina, pregabalina i tiagabina oraz karbamazepina, lamotrygina, fenytoina i wigabatryna (możliwe zaostrzenie napadów padaczkowych).

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne, odnoszące się do ocenianego zagadnienia:

- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (Kanada, CADTH 2014) – pozytywna pod warunkiem redukcji ceny do poziomu zapewniającego efektywność-kosztową oraz warunkiem kontroli pacjenta przez neurologa;
- *Haute Autorité de Santé* (Francja, HAS 2015) – pozytywna;
- *Scottish Medicines Consortium* (Szkocja, SMC 2008) – negatywna;
- *All Wales Medicines Strategy Group* (Walia, AWMSG 2008) – negatywna.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na skuteczność wnioskowanego leku w zmniejszeniu częstości napadów oraz na brak innych, skutecznych opcji terapeutycznych. Powodem negatywnych opinii było niespełnienie wymogów formalnych i nieprzedstawienie wystarczających dowodów ekonomicznych.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Diacomit jest finansowany w 12 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Jednym krajem o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita* jest Słowacja, gdzie Diacomit w dawce 250 mg jest refundowany dla ograniczonej liczby pacjentów (kwalifikacja do leczenia dokonywana przez komisję w szpitalu). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W żadnym z krajów nie zastosowano instrumentów podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zleceń z dnia 31.05.2016. Ministra Zdrowia (znaki pism: PLR.4600.414.(21).2016/MKR, PLR.4600.414.(22).2016/MKR, PLR.4600.414.(23).2016/MKR, PLR.4600.414.(24).2016/MKR), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych: Diacomit (styrypentol) 250 mg, kapsułki, 60 sztuk, EAN 5909990017232; Diacomit (styrypentol) 500 mg, kapsułki, 60 sztuk, EAN 5909990017263; Diacomit (styrypentol) 250 mg, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 60 saszetek, EAN 5909990017294; Diacomit (styrypentol) 500 mg, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 60 saszetek, EAN 5909990017331 we wskazaniu: w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w terapii wspomagającej u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (severe myoclonic epilepsy of infancy [SMEI], zespół Dravet) z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem; na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345), po uzyskaniu: Stanowiska Rady Przejrzystości nr 85/2016 z dnia 8 sierpnia 2016 roku w sprawie oceny leku Diacomit (styrypentol) kod EAN: 5909990017232, we wskazaniu: w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w terapii wspomagającej u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem, Stanowiska Rady Przejrzystości nr 86/2016 z dnia 8 sierpnia 2016 roku w sprawie oceny leku Diacomit (styrypentol) kod EAN: 5909990017263, we wskazaniu: w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w terapii wspomagającej u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem, Stanowiska Rady Przejrzystości nr 87/2016 z dnia 8 sierpnia 2016 roku w sprawie oceny leku Diacomit (styrypentol) kod EAN: 5909990017294, we wskazaniu: w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w terapii wspomagającej u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem, Stanowiska Rady Przejrzystości nr 88/2016 z dnia 8 sierpnia 2016 roku w sprawie oceny leku Diacomit (styrypentol) kod EAN: 5909990017331, we wskazaniu: w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w terapii wspomagającej u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 85/2016 z dnia 8 sierpnia 2016 roku w sprawie oceny leku Diacomit (styrypentol) kod EAN: 5909990017232, we wskazaniu: w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w terapii wspomagającej u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 86/2016 z dnia 8 sierpnia 2016 roku w sprawie oceny leku Diacomit (styrypentol) kod EAN: 5909990017263, we wskazaniu: w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w terapii wspomagającej u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem.
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 87/2016 z dnia 8 sierpnia 2016 roku w sprawie oceny leku Diacomit (styrypentol) kod EAN: 5909990017294, we wskazaniu: w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w terapii wspomagającej u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem.
4. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 88/2016 z dnia 8 sierpnia 2016 roku w sprawie oceny leku Diacomit (styrypentol) kod EAN: 5909990017331, we wskazaniu: w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w terapii wspomagającej u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem.
5. Raport nr OT.4350.11.2016 „Wniosek o objęcie refundacją leku Diacomit (styrypentol) we wskazaniu: w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w terapii wspomagającej u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem; Analiza weryfikacyjna”, data ukończenia: 28 lipca 2016 r.