



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Diacomit (strypentol)**

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

Nr: OT.4350.11.2016

Data ukończenia: 28. lipiec 2016 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem BIOCODEX 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 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: BIOCODEX

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHRQ	Agency for Health Research and Quality
AKL	analiza kliniczna
Analiza ITT/mITT	ang. Intention To Treat analysis / modified Intention To Treat analysis
APD	analiza problemu decyzyjnego
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
blist.	blister
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CBD	kanabidiol
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CLB	klobazam
C_{max}	stężenie maksymalne
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	definiowana dawka dobową (ang. defined daily dose)
EAN	Europejski Kod Towarowy (ang. european article number)
ECRI	Emergency Care Research Institute
EEG	elektroencefalografia
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EUCERD	The European Union Committee of Experts on Rare Diseases
FCB	French Community of Belgium
FDA	Food and Drug Administration
GABA	kwas gamma-aminomasłowy
GEFS+	zespół uogólnionej padaczki z drgawkami gorączkowymi plus (ang. generalized epilepsy with febrile seizures plus)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorite de Sante
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
IAP	Indian Academy of Pediatrics Expert Committee on Pediatric Epilepsy
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
ILAE	International League Against Epilepsy
kaps.	kapsułka
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 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LEV	lewetyracetam
m.c.	masa ciała
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NFZ DGL	Narodowy Fundusz Zdrowia, Departament Gospodarki Lekami
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHMRC	National Health and Medical Research Council
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności

powl.	powlekane
PPP	perspektywa płatnika publicznego
PPP+P	perspektywa płatnika publicznego i pacjenta
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
r. ż.	rok życia
RB	korzyść względna (ang. relative benefit)
RCT	badanie kontrolne z randomizacją (ang. randomized controlled trial)
RD	różnica ryzyk (ang. risk difference)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
sasz.	saszetka
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SIGN	The Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMEI	ciężka miokloniczna padaczka niemowląt (ang. severe myoclonic epilepsy of infancy)
STP	styrypentol
SUDEP	zespół nagłej nieoczekiwanej śmierci pacjentów z padaczką (ang. sudden unexpected death in epileptic patients)
tabl.	tabletki
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
TPM	topiramát
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
VNS	stymulator nerwu błędnego (ang. vagus nerve stimulator)
VPA	walproinian
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	10
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	10
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	11
3.2. Problem zdrowotny	11
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	14
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	16
3.5. Refundowane technologie medyczne	16
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	17
4. Ocena analizy klinicznej	19
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	19
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	19
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	20
4.1.1. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	20
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	21
4.1.1.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.2. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	25
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	26
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności dla RCT	26
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla RCT	30
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	34
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	34

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	38
4.3.	Komentarz Agencji	38
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	40
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	40
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	40
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	40
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	41
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	41
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	42
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	42
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	43
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	44
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	44
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	45
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	45
5.4.	Komentarz Agencji	46
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	47
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	47
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	47
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	48
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	49
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	50
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	51
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	52
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	53
6.4.	Komentarz Agencji	53
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	55
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	56
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	57
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	58
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	60
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	60
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	60
12.	Kluczowe informacje i wnioski	61
13.	Źródła.....	64
14.	Załączniki.....	66

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 31.05.2016
PLR.4600.414.(21).2016/MKR
PLR.4600.414.(22).2016/MKR
PLR.4600.414.(23).2016/MKR
PLR.4600.414.(24).2016/MKR

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Diacomit (styrypentol) 250 mg, kapsułki, 60 sztuk, kod EAN 5909990017232
 - Diacomit (styrypentol) 500 mg, kapsułki, 60 sztuk, kod EAN 5909990017263
 - Diacomit (styrypentol) 250 mg, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 60 saszetek, kod EAN 5909990017294
 - Diacomit (styrypentol) 500 mg, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 60 saszetek, kod EAN 5909990017331
 - Wnioskowane wskazanie:
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.
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek, dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń / we wskazaniu określonym stanem klinicznym
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- ryczałt
-

Proponowana cena zbytu netto:

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

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK X NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny: Biocodex, 7 avenue Gallieni, 94250 Gentilly, Francja

Wnioskodawca: Biocodex, 7 avenue Gallieni, 94250 Gentilly, Francja

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 31.05.2016 r. znak PLR.4600.414.(21).2016/MKR, PLR.4600.414.(22).2016/MKR, PLR.4600.414.(23).2016/MKR i PLR.4600.414.(24).2016/MKR (data wpływu do AOTMiT 01.06.2016 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Diacomit (styrypentol), 250 mg, kaps. twarde, 60 kaps., kod EAN 5909990017232,
- Diacomit (styrypentol), 500 mg, kaps. twarde, 60 kaps., kod EAN 5909990017263,
- Diacomit (styrypentol), 250 mg, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 60 sasz., kod EAN 5909990017294,
- Diacomit (styrypentol), 500 mg, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 60 sasz., kod EAN 5909990017331.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 24.06.2016 r., znak OT.4350.11.2016.KB.6. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 15.07.2016 r. pismem Ministerstwa Zdrowia znak: PLR.4600.414.(26).2016/MKR z dnia 11.07.2016 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [redacted] Diacomit (styrypentol) w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w leczeniu ciężkiej mioklonicznej padaczki niemowląt (zespół Dravet), Analiza problemu decyzyjnego, wersja 1.0, Kraków 2016;
- [redacted] Diacomit (styrypentol) w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w leczeniu ciężkiej mioklonicznej padaczki niemowląt (zespół Dravet), Analiza kliniczna, wersja 1.0, Kraków 2016;
- [redacted] Diacomit (styrypentol) w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w leczeniu ciężkiej mioklonicznej padaczki niemowląt (zespół Dravet), Analiza ekonomiczna, wersja 1.0, Kraków 2016;
- [redacted] Diacomit (styrypentol) w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w leczeniu ciężkiej mioklonicznej padaczki niemowląt (zespół Dravet), Analiza wpływu na budżet, wersja 1.0, Kraków 2016;
- [redacted] Odniesienie do uwag Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, dotyczących analiz HTA dla produktu leczniczego Diacomit.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diacomit (styrypentol) 250 mg, kapsułki, 60 sztuk, kod EAN 5909990017232 ▪ Diacomit (styrypentol) 500 mg, kapsułki, 60 sztuk, kod EAN 5909990017263 ▪ Diacomit (styrypentol) 250 mg, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 60 saszetek, kod EAN 5909990017294 ▪ Diacomit (styrypentol) 500 mg, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 60 saszetek, kod EAN 5909990017331
Kod ATC	N03AX17 – leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe
Substancja czynna	Styrypentol
Wnioskowane wskazanie	„W skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w terapii wspomagającej u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (<i>Severe myoclonic epilepsy of infancy [SMEI]</i>), zespół Dravet) z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem.”
Dawkowanie	<p>Diacomit powinien być podawany wyłącznie pod nadzorem lekarza pediatry lub neurologa dziecięcego dysponującego doświadczeniem w zakresie diagnostyki oraz leczenia padaczki u niemowląt i dzieci.</p> <p>Dawkę styrypentolu oblicza się w miligramach na kilogram masy ciała. Dawkę dobową można podawać w 2 lub 3 dawkach podzielonych.</p> <p>Leczenie skojarzone z użyciem styrypentolu powinno być podejmowane stopniowo, poprzez zwiększanie dawki, aż do osiągnięcia zalecanej dawki 50 mg/kg m.c./dobę podawanej w połączeniu z klobazamem i walproinianem.</p> <p>Dawka styrypentolu powinna być zwiększana stopniowo, począwszy od 20 mg/kg m.c./dobę w pierwszym tygodniu, a następnie 30 mg/kg m.c./dobę przez kolejny 1 tydzień. Dalsze zwiększanie dawki zależy od wieku:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ dzieci w wieku do 6 lat powinny otrzymywać w trzecim tygodniu dodatkowe 20 mg/kg m.c./dobę, osiągając zalecaną dawkę 50 mg/kg m.c./dobę w ciągu trzech tygodni; ▪ dzieci w wieku od 6 do 12 lat powinny otrzymywać dodatkowe 10 mg/kg m.c./dobę w każdym tygodniu, aby osiągnąć zalecaną dawkę 50 mg/kg m.c./dobę w ciągu czterech tygodni; ▪ dzieci i młodzież w wieku 12 lat lub więcej powinny otrzymywać dodatkowe 5 mg/kg m.c./dobę w każdym tygodniu, aż do osiągnięcia optymalnej dawki określonej na podstawie badania klinicznego. <p>Zalecana dawka wynosząca 50 mg/kg m.c./dobę została ustalona na podstawie dostępnych wyników badań klinicznych i była to jedyna dawka produktu Diacomit, jaką oceniano w badaniach głównych.</p> <p>W żadnym z badań klinicznych nie potwierdzono bezpieczeństwa klinicznego stosowania styrypentolu w dawkach dobowych większych niż 50 mg/kg m.c. na dobę.</p> <p>Nie istnieją wyniki badań klinicznych przemawiające za stosowaniem styrypentolu w monoterapii u pacjentów cierpiących na zespół Dravet.</p>
Droga podania	doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>W badaniach na zwierzętach styrypentol przerywał napady indukowane wstrząsem elektrycznym, pentetrazolem i bikukuliną. W badaniach na mózgach gryzoni stwierdzono, że styrypentol zwiększał stężenia kwasu gamma-aminomasłowego (GABA), głównego hamującego neuroprzekaznika w mózgu ssaków. U podłoża tego zjawiska może leżeć hamowanie wychwytu synaptycznego GABA i (lub) hamowanie aminotransferazy GABA. Wykazano, że styrypentol nasila transmisję w receptorach GABAA w hipokampach niedojrzałych szczurów i zwiększa średni czas otwarcia (jednak nie częstotliwość) kanałów chlorkowych receptorów GABAA w mechanizmie zbliżonym do działania barbituranów. W wyniku interakcji farmakokinetycznych styrypentol nasila działanie innych leków przeciwdrgawkowych, np. karbamazepiny, walproinianu sodu, fenytoiny, fenobarbitalu i wielu benzodiazepin.</p> <p>Drugi efekt styrypentolu jest głównie wywołany hamowaniem aktywności metabolicznej kilku izoenzymów, szczególnie CYP450 3A4 i 2C19, uczestniczących w metabolizmie wątrobowym innych leków przeciwpadaczkowych.</p>

Oprócz wnioskowanych prezentacji leku, do obrotu dopuszczone są także inne prezentacje:

- Diacomit (styrypentol) 250 mg, kapsułki, wielkość opakowania: 30 lub 90 sztuk,
- Diacomit (styrypentol) 500 mg, kapsułki, wielkość opakowania: 30 lub 90 sztuk,
- Diacomit (styrypentol) 250 mg, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, wielkość opakowania: 30 lub 90 saszetek,
- Diacomit (styrypentol) 500 mg, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, wielkość opakowania: 30 lub 90 saszetek.

Źródło: ChPL Diacomit, dokumenty refundacyjne,

[http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR - All Authorised presentations/human/000664/WC500036520.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_All_Authorised_presentations/human/000664/WC500036520.pdf) (data dostępu: 20.06.2016 r.)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	04.01.2007 r., Europejska Agencja Leków
Zarejestrowane wskazania do stosowania	„Produkt Diacomit jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w terapii wspomagającej u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (<i>Severe myoclonic epilepsy of infancy</i> [SMEI], zespół Dravet) z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem.”
Status leku sierocego	TAK
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Źródło: ChPL Diacomit, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500005711.pdf (data dostępu: 20.06.2016 r.)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Diacomit nie był dotychczas przedmiotem oceny (analiza weryfikacyjna) w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diacomit (styrypentol) 250 mg, kapsułki, 60 sztuk, kod EAN 5909990017232: [redacted] ▪ Diacomit (styrypentol) 500 mg, kapsułki, 60 sztuk, kod EAN 5909990017263: [redacted] ▪ Diacomit (styrypentol) 250 mg, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 60 saszetek, kod EAN 5909990017294: [redacted] ▪ Diacomit (styrypentol) 500 mg, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 60 saszetek, kod EAN 5909990017331: [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę (dotyczy wszystkich wnioskowanych prezentacji leku)
Poziom odpłatności	Ryczałt (dotyczy wszystkich wnioskowanych prezentacji leku)
Grupa limitowa	Utworzenie nowej grupy limitowej: „Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – styrypentol”
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Nie złożono propozycji instrumentu dzielenia ryzyka

Źródło: dokumenty refundacyjne

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	„W skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w terapii wspomagającej u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (<i>Severe myoclonic epilepsy of infancy</i> [SMEI], zespół Dravet) z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem.”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	nie dotyczy

Źródło: dokumenty refundacyjne

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Treść wnioskowanego wskazania jest zgodna ze wskazaniem zarejestrowanym wg ChPL Diacomit i zgodna z przedłożonymi przez wnioskodawcę analizami.

Omówienie zasadności wnioskowanych warunków objęcia refundacją, w tym:

- kategorii refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę,
- przynależności do grupy limitowej: utworzenie nowej grupy limitowej, argumentowane przez wnioskodawcę następująco: „Biorąc pod uwagę brak refundowanych leków o zbliżonym do styrypentolu działaniu terapeutycznym i mechanizmie działania oraz brak odpowiedników preparatu Diacomit refundowanych w rozważanym wskazaniu, na podstawie art. 15 ust. 2 [Ustawy o refundacji] (...) założono, że w przypadku wydania decyzji o objęciu leku Diacomit refundacją ze środków publicznych, zostanie utworzona nowa, odrębna grupa limitowa obejmująca styrypentol – *Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – styrypentol*”,
Wnioskodawca wnioskuje o włączenie wszystkich wnioskowanych prezentacji do nowej grupy limitowej. Analiza Obwieszczeń MZ oraz analiza kliniczna wykazały, iż nie ma leku finansowanego ze środków publicznych w ramach Obwieszczenia MZ z 23.12.2015 r. (aktualnego na dzień złożenia wniosku refundacyjnego) oraz Obwieszczenia MZ z 29.06.2016 r. (aktualnego na dzień ukończenia niniejszej AWA), wykazującego podobną skuteczność co styrypentol w leczeniu ciężkiej mioklonicznej padaczki niemowląt z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi. Dodatkowo - zakres wnioskowanego wskazania jest inny, niż wskazania refundacyjne leków aktualnie finansowanych w ramach ww. Obwieszczeń MZ. Mając na uwadze powyższe, należy uznać, że kwalifikacja leku do nowej grupy limitowej jest zgodna z zapisami ustawy o refundacji,
- poziomu odpłatności: ryczałt; wnioskowany poziom odpłatności jest zgodny z zapisami ustawy o refundacji. Pomimo braku w wytycznych klinicznych wskazania optymalnego czasu terapii styrypentolem w leczeniu zespołu Dravet, ze względu na przewlekły charakter schorzenia, wydaje się, iż wnioskowany lek wymaga stosowania dłużej niż 30 dni. Także w przekazanej Agencji opinii eksperckiej wskazano, że czas trwania terapii powinien być tak długi „(...) aż utrzymuje się zadowolająca kontrola napadów padaczkowych i brak jest istotnych objawów niepożądanych”. Ponadto, miesięczny koszt stosowania ocenianego leku (każdej z ocenianych prezentacji) przy odpłatności 30% (do limitu finansowania) przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę,
- możliwości wprowadzenia RSS: wnioskodawca nie zaproponował RSS.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Zespół Dravet został po raz pierwszy opisany przez Charlotte Dravet w 1978 r. jako ciężka miokloniczna padaczka niemowląt (SMEI, ang. *Severe Myoclonic Epilepsy of Infancy*).

Źródło: Dravet 2011

Jest to rzadka, genetycznie uwarunkowana encefalopatia, przyjmująca postać bardzo ciężkiej i słabo reagującej na jakiegokolwiek leczenie padaczki.

Źródło: <http://www.dravet.pl/index.php/zespol-dravet/> (data dostępu: 15.06.2016 r.), <http://www.ice-epilepsy.org/ice-informational-brochure.html> (data dostępu: 14.06.2016 r.)

Zgodnie z klasyfikacją *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.

Źródło: Dravet 2011

Szacuje się, że za 80% przypadków występowania zespołu Dravet odpowiedzialna jest mutacja *de novo* genu *SCN1A*, kodującego podjednostkę alfa-1 napięciowozależnego kanału sodowego, a za pozostałe 20% przypadków - mutacje obecne w genach *SCN9A*, *SNC2B*, *PCDH19*, *GABRG2* oraz *GABRA1* i *STXBP1*.

Źródło: <http://www.dravet.pl/index.php/zespol-dravet/> (data dostępu: 15.06.2016 r.), Rowland 2005

Zespół Dravet objawia się w pierwszym roku życia dotychczas dobrze rozwijającego się dziecka jako pojedynczy napad drgawkowy, związany lub nie z gorączką (zazwyczaj pomiędzy 5-8 miesiącem życia niemowlęcia). Typowo pierwszy napad jest kloniczny, uogólniony lub jednostronny i trwa dłużej niż prosty napad gorączkowy. Na tym etapie choroby badanie EEG wypada zazwyczaj prawidłowo.

Źródło: Dravet 2011

W przeciągu następnych dwóch miesięcy pojawiają się kolejne napady gorączkowe i niegorączkowe. Pomiedzy pierwszym i czwartym rokiem życia dziecka pojawiają się inne typy napadów, jednocześnie postępuje upośledzenie rozwojowe i obraz staje się typowy dla stabilnej fazy choroby.

Źródło: Dravet 2011

W zespole Dravet występują następujące rodzaje napadów:

- napady drgawkowe - uogólnione lub jednostronne. W większości są to napady wtórnie uogólnione, poprzedzone krótkim napadem ogniskowym lub są „niestabilne” i przemieszczają się między półkulami mózgu. Napady drgawkowe mogą się przedłużać i powtarzać przechodząc w stan padaczkowy, będący stanem bezpośredniego zagrożenia życia,
- napady miokloniczne - pojawiają się pomiędzy 1 a 5 rokiem życia. Mogą być masywne i angażujące wszystkie mięśnie. Ich intensywność jest zmienna - od odosobnionych, niewielkich ruchów mięśni twarzy, kończyn górnych lub dolnych, aż do masywnych, obustronnych skurczów, obejmujących jednocześnie głowę, kończyny i tułów. Czynniki wywołującymi napady mogą być: stymulacja fotooptyczna, zmiana intensywności światła, zamykanie oczu oraz zaburzenia związane z obserwacją regularnych wzorów,
- nietypowe napady nieświadomości - pojawiają się w różnym wieku, do 12 roku życia. Pomiedzy 4 miesiącem a 6 rokiem życia towarzyszą im napady miokloniczne. Charakteryzują się utratą świadomości – izolowaną lub połączoną z komponentą miokloniczną (m.in. szybka mioklonia powiek, „trzeptanie powiek”, kiwanie głową, miokloniczne drganie czoła). Na stan otępienia składają się zaburzenia świadomości o zmiennej intensywności z nieregularnymi, fragmentarycznymi i segmentowymi miokloniami o niskiej amplitudzie. W zależności od stopnia świadomości, pacjenci reagują lub nie na bodźce oraz mogą lub nie mogą wykonać prostych czynności, co przerywane jest krótkimi epizodami całkowitej utraty świadomości i „zagapiania”. Czas trwania napadów waha się od kilku godzin do nawet kilku dni,
- napady ogniskowe - pojawiają się pomiędzy 4 miesiącem a 4 rokiem życia. Stanowią je miejscowe napady ruchowe oraz napady ruchowe o bardziej złożonych symptomach włączając w to objawy ze strony układu autonomicznego,
- napady toniczne - są nietypowe dla zespołu Dravet. Przebiegają z obustronnym tonicznym prężeniem tułowia i kończyn. Czasami zawierają komponentę miokloniczną. U pacjentów z zespołem Dravet występują sporadycznie.

Źródło: Dravet 2011

Cel leczenia: 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.

Źródło: <http://www.ice-epilepsy.org/ice-informational-brochure.html> (data dostępu: 14.06.2016 r.)

Stan padaczkowy: to stan zagrożenia życia. Zbyt późne, prowadzone w zły sposób leczenie, może wywołać poważne powikłania ogólnoustrojowe i neurologiczne. Stan padaczkowy może być drgawkowy lub bezdrgawkowy. Sytuacją o największym stopniu zagrożenia jest drgawkowy stan padaczkowy. Wywołuje on stres metaboliczny i fizjologiczny, który może powodować trwałe uszkodzenie mózgu (hipertermia, niedotlenienie, kwasica mleczanowa, hipoglikemia, niedociśnienie). Gwałtowny wzrost stężenia katecholamin w osoczu, może wywołać zaburzenia rytmu serca prowadzące do śmierci. Do zgonu spowodowanego stanem padaczkowym dochodzi u 2-3% dzieci i u 7-10% dorosłych.

Źródło: Rowland 2005

ILAE definiuje stan padaczkowy jako zdarzenie wywołane zaburzeniami mechanizmów kontrolujących zakończenie napadu padaczkowego lub ich inicjacji prowadzącej do nieprawidłowych, wydłużonych napadów (powyżej punktu czasowego $t_1 = 5$ minut). Zdarzenie to ma długoterminowe konsekwencje (po przekroczeniu punktu czasowego $t_2 = 30$ minut); śmierć neuronów, ich uszkodzenie i modyfikacja sieci neuronowych.

Źródło: *Trinka 2015*

Klasyfikacja

Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób ICD-10 klasyfikuje zespół Dravet w kategorii: G40.4 - Inne postaci uogólnionej padaczki i zespołów padaczkowych.

Zgodnie z międzynarodową klasyfikacją padaczek i zespołów padaczkowych oraz spokrewnionych zaburzeń napadowych, *ILAE 1989*, zespół Dravet zaliczany jest do idiopatycznych padaczek uogólnionych, ciężkich encefalopatii padaczkowych. Stanowi on najcięższą formę fenotypów w spektrum zespołu uogólnionej padaczki z drgawkami gorączkowymi plus (ang. *generalized epilepsy with febrile seizures plus* – GEFS+), związanych z genem *SCN1A*.

Źródło: *Szczudlik 2011*, https://www.csioz.gov.pl/fileadmin/user_upload/Wytyczne/statystyka/icd10tomi_56a8f5a554a18.pdf (dostęp: 19.07.2016 r.)

Epidemiologia

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

Źródło: <http://www.dravet.pl/index.php/zespół-dravet> (data dostępu: 15.06.2016 r.); <http://www.ice-epilepsy.org/ice-informational-brochure.html> (data dostępu: 14.06.2016 r.)

Dane epidemiologiczne w opinii ekspertów poproszonych przez Agencję o przekazanie opinii przedstawiono w rozdz. 3.3. *Liczebność populacji wnioskowanej*.

Rokowanie

Zespół Dravet cechuje się wysoką śmiertelnością. Chorzy najczęściej umierają w dzieciństwie.

Źródło: *Genton 2011*

Wysoka śmiertelność (16-20% pacjentów umiera przed 20 rokiem życia) jest związana z występowaniem i powikłaniami stanu padaczkowego, wypadkami oraz niespodziewanym zgonem w padaczce.

Źródło: <http://www.ice-epilepsy.org/ice-informational-brochure.html> (data dostępu: 14.06.2016 r.)

Zespół nagłej nieoczekiwanej śmierci pacjentów z padaczką (SUDEP - *sudden unexpected death in epileptic patients*) jest definiowany jako nagła, niespodziewana, niezwiązana z urazem śmierć osoby chorej na padaczkę, u której występują lub nie występują napady padaczkowe, w sytuacji gdy badanie autopsyjne nie wykazało innej patomorfologicznej lub toksykologicznej przyczyny zgonu.

Źródło: *Halczuk 2013*

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Do dnia przekazania niniejszej AWA nie otrzymano danych z MZ, stąd postanowiono wykorzystać dane przekazane przez MZ dla poprzedniego raportu wykonanego na zlecenie MZ. Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ w ramach importu docelowego sprowadzono do Polski opakowania po 250 mg i po 500 mg (kapsułki i szaszetki po 60 szt. w op.). Tabela poniżej przedstawia liczbę pacjentów, liczbę wydanych zgód na refundację oraz liczbę opakowań (przy czym nie jest jasne, czy liczba pacjentów i liczba opakowań dotyczą odpowiednio liczby pacjentów dla których sprowadzono lek w ramach importu docelowego/liczby pacjentów, którym zrefundowano lek oraz liczby opakowań sprowadzonej w ramach importu docelowego/liczby opakowań zrefundowanej przez MZ). Zgodnie z danymi MZ liczba pacjentów wynosi ok. 60 os. rocznie.

Tabela 5. Dane za lata 2012-2015 dotyczące importu docelowego produktu leczniczego Diacomit

Rok	Liczba pacjentów	Liczba zgód na refundację	Liczba opakowań po 60 szt.
2012	58	114	412
2013	61	159	680
2014	63	197	880
2015*	58	157	684

*dane przekazano pismem z dnia 21.12.2015 r. i nie jest jasne, czy obejmują one cały, czy tyko część 2015 r.

W przekazanej opinii eksperckiej wskazano, że „epidemiologia [zespołu Dravet] nie jest znana, dane literaturowe podają wartości występowania 1:40 000, jednak stosowanie coraz powszechniej badań genetycznych może pokazać, że liczba ta jest zaniżona. Dane szwedzkie są następujące: 1:33 000 żywych urodzeń, na dzień 31.12.2011 r. wskaźnik zapadalności wynosił 1:45 700 dzieci (<18 r.ż.).

Źródło: korespondencja z ekspertami, korespondencja z MZ

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Celem odnalezienia rekomendacji i wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do postępowania w leczeniu zespołu Dravet przeszukano następujące źródła:

- NICE (*The National Institute for Health and Care Excellence*),
- NHMRC (*National Health and Medical Research Council*),
- KCE - *Belgian Health Care Knowledge Centre*,
- NGC - *National Guideline Clearinghouse*,
- *New Zealand Guidelines Group*,
- SIGN (*The Scottish Intercollegiate Guidelines Network*),
- *Trip Data Base*,
- AHRQ (*Agency for Health Research and Quality*),
- *Revue Prescrire*,
- Medycyna Praktyczna,
- wydawnictwo Termedia,
- Medline via PubMed,
- Embase via Ovid,
- strony internetowe polskich i zagranicznych towarzystw naukowych: <http://www.epilepsy.org.pl/>, <http://epilepsy.org.nz/>, <http://dravet.pl/>,
- HealthInsite (*Australian Government Initiative*),
- Institut for Rationel Farmakoterapi,
- ECRI Institute,
- EUCERD (*The European Union Committee of Experts on Rare Diseases*),
- The Swedish National Board of Health and Welfare.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 10.06.2016 r. Odnaleziono 5 wytycznych klinicznych, różnych organizacji lub towarzystw naukowych odnoszących się do postępowania w zespole Dravet: wytyczne brytyjskie NICE z 2015 r. (*National Institute for Health and Care Excellence*), wytyczne amerykańskie ILAE z 2015 r. (*International League Against Epilepsy Commission of Pediatrics*), wytyczne Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych z 2013 r. (*PTND 2013*), belgijskie wytyczne FCB z 2011 r. (*French Community of Belgium*) i indyjskie IAP z 2009 r. (*Indian Academy of Pediatrics Expert Committee on Pediatric Epilepsy*). Odnaleziono także publikacje poglądowe, których autorzy odnieśli się do sposobów leczenia zespołu Dravet, jednak postanowiono ich nie opisywać w ramach niniejszej AWA.

Podsumowanie wytycznych

Wszystkie opisane wytyczne kliniczne, oprócz IAP 2009, rekomendują zastosowanie połączenia walproinianu z klobazamem i styrypentolem u chorych z zespołem Dravet, przy czym jedynie polskie wytyczne rekomendują to połączenie w III linii leczenia, tj. po niepowodzeniu terapii walproinianem lub klobazamem (I linia), a następnie walproinianem i klobazamem (II linia), co w pełni odpowiada ocenianemu wskazaniu.

W wytycznych NICE 2015 w przypadku nietolerancji lub niepowodzenia terapii walproinianem sodu lub topiramatem, zaleca się leczenie wspomagające klobazamem lub styrypentolem.

Wytyczne ILAE 2015 rekomendują, jako skuteczne postępowanie stosowanie połączenia styrypentolu z walproinianem i klobazamem, nie wskazując jednak na konkretną linię leczenia, w której należy zastosować tę terapię. Jako postępowanie prawdopodobnie skuteczne wytyczne te wymieniają m.in. topiramę, walproinian, bromki lub dietę ketogenną.

Wytyczne FCB 2011 rekomendują zastosowanie styrypentolu, walproinianu i klobazamu po niepowodzeniu terapii walproinianem, a następnie walproinianem i topiramatem. Wytyczne wymieniają ponadto możliwość zastosowania benzodiazepin (skutecznych w terapii krótkoterminowej) lub etosuksymidu i lewetyracetamu (w napadach mioklonicznych i nieświadomości).

Wytyczne IAP 2009 wymieniają możliwość zastosowania walproinianu, klobazamu i topiramatu jako leków, które najczęściej zapobiegają stanom padaczkowym w zespole Dravet.

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).

Komentarz analityka Agencji: biorąc pod uwagę, że jedynym lekiem zawierającym styrypentol jest Diacomit, zaś stosowanie leku Diacomit w zespole Dravet powinno mieć miejsce po niepowodzeniu terapii klobazamem i walproinianem (wg wskazania zarejestrowanego zgodnie z ChPL Diacomit) można uznać, że część wytycznych nie odnosi się do możliwości zastosowania styrypentolu w pełni zgodnej ze wskazaniem zarejestrowanym, tj. po niepowodzeniu uprzedniej terapii klobazamem i walproinianem. Wytyczne dopuszczają możliwość zastosowania styrypentolu np.:

- po niepowodzeniu terapii walproinianem sodu lub topiramatem (NICE 2015),
- po niepowodzeniu terapii walproinianem sodu i topiramatem (FCB 2011).

Dodatkowo, wytyczne NICE 2015 wskazują na możliwość zastosowania styrypentolu w zespole Dravet, jednak nie wskazują bezpośrednio, że powinien on być stosowany w połączeniu z walproinianem i klobazamem.

Żadna z opisanych wytycznych nie wskazuje na możliwość zastosowania u pacjentów z zespołem Dravet monoterapii topiramatem lub lewetyracetamem po niepowodzeniu jakiegokolwiek wcześniejszej terapii. Żadna z wytycznych nie wskazuje też wprost na możliwość zastosowania terapii trójlekowej lewetyracetamem, walproinianem i klobazamem. Wytyczne FCB 2011 dopuszczają stosowanie w III linii leczenia terapii trójlekowej - topiramatem z walproinianem i klobazamem.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Wytyczne praktyki klinicznej dot. terapii chorych na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (SMEI, zespół Dravet)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>National Institute for Health and Care Excellence</p> <p>NICE, 2015 r. (Wielka Brytania)</p>	<p>Wytyczne odnoszą się m.in. do leczenia farmakologicznego zespołu Dravet.</p> <p><u>Leczenie I linii u dzieci z zespołem Dravet</u> Należy rozważyć w I linii leczenia dzieci z zespołem Dravet walproinian sodu lub topiramatem</p> <p><u>Terapia wspomagająca (ang. <i>adjunctive treatment</i>) u dzieci, młodzieży oraz dorosłych z zespołem Dravet</u> W przypadku, gdy leczenie I linii okazuje się nieskuteczne lub nie jest tolerowane przez pacjenta należy rozważyć zastosowanie klobazamu lub styrypentolu jako leczenie wspomagające.</p> <p><u>Leki, których nie należy stosować u pacjentów z zespołem Dravet:</u> karbamazepina, gabapentyna, lamotrygina, okskarbazepina, fenytoina, pregabalina, tiagabina i wigabatryna.</p> <p>W wytycznych podkreślono, że na czas ich publikacji klobazam nie był dopuszczony do obrotu w Wielkiej Brytanii u dzieci w wieku poniżej 3 r.ż., zaś doświadczenia z tym lekiem u dzieci poniżej 6 r.ż. były niewystarczające by sformułować rekomendację odnoszącą się do dawkowania klobazamu. Klobazam dopuszczono do obrotu w trzech wskazaniach: jako terapia wspomagająca w leczeniu padaczki, w monoterapii padaczki menstruacyjnej pod nadzorem specjalisty i w leczeniu napadów gromadnych (ang. <i>cluster seizures</i>). Podobnie w przypadku topiramatu – nie miał on dopuszczenia do obrotu w momencie opublikowania wytycznych we wskazaniu: leczenie zespołu Dravet. Topiramatem był zarejestrowany m.in. w monoterapii i jako terapia wspomagająca u chorych z ogniskowymi napadami padaczkowymi.</p>
<p>International League Against Epilepsy Commission of Pediatrics</p> <p>ILAE, 2015 r. (USA)</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w napadach padaczkowych u niemowląt, m.in. w zespole Dravet.</p> <p><u>Postępowanie lecznicze skuteczne</u> U pacjentów z zespołem Dravet wskazuje się skuteczność styrypentolu w połączeniu z walproinianem i klobazamem (wysoka jakość dowodów, poziom rekomendacji A*).</p> <p><u>Postępowanie lecznicze prawdopodobnie skuteczne</u> Wytyczne jako „prawdopodobnie skuteczne” (ang. <i>possibly effective</i>) wymieniają m.in. topiramatem, zonisamid, walproinian, bromki lub dietę ketogeniczną (jakość dowodów niska, poziom rekomendacji C*).</p> <p><u>Leki, których nie należy stosować u pacjentów z zespołem Dravet:</u> lekami powodującymi zaostrzenie napadów są: lamotrygina, karbamazepina i fenytoina (jakość dowodów wysoka, poziom rekomendacji A*).</p> <p>*Poziom rekomendacji wg ILAE 2015: Poziom A – interwencja jest uważana za skuteczną/nieskuteczną lub szkodliwą Poziom C – interwencja jest uważana za prawdopodobnie skuteczną/nieskuteczną lub szkodliwą</p>
<p>Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych</p> <p>PTND, 2013 r. (Polska)</p>	<p>W postępowaniu w zespole Dravet rekomendowane są następujące leki:</p> <p><u>I linia:</u> walproinian lub klobazam <u>II linia:</u> walproinian + klobazam <u>III linia:</u> walproinian + klobazam + styrypentol</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
French Community of Belgium FCB, 2011 r. (Belgia)	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w padaczce u dzieci, młodzieży i dorosłych, m.in. w zespole Dravet.</p> <p>Rekomendowane jest postępowanie stopniowe:</p> <p><u>Pierwszy stopień leczenia</u> - zastosowanie walproinianu.</p> <p><u>Drugi stopień leczenia</u> – dodanie topiramatu do walproinianu.</p> <p><u>Trzeci stopień leczenia</u> - niskie dawki benzodiazepiny (klonazepam, klobazam, lorazepam) - są skuteczne w terapii krótkoterminowej.</p> <p><u>Czwarty stopień leczenia</u> – zastosowanie połączenia styrypentolu, walproinianu i klobazamu.</p> <p>Terapia etosuksymidem i lewetyracetamem może być dobrą alternatywą <u>w przypadku napadów mioklonicznych i nieświadomości</u>.</p> <p><u>Leki, których nie należy stosować u pacjentów z zespołem Dravet</u> (z powodu ryzyka zaostrzenia napadów): fenytoina, lamotrygina, karbamazepina i wigabatryna.</p>
Indian Academy of Pediatrics Expert Committee on Pediatric Epilepsy IAP, 2009 r. (Indie)	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w padaczce u dzieci, m.in. w zespole Dravet.</p> <p>Wytyczne wymieniają możliwość zastosowania walproinianu, klobazamu i topiramatu jako leków, które najczęściej zapobiegają stanom padaczkowym, jednakże pełna remisja jest mało prawdopodobna do osiągnięcia.</p> <p>Wytyczne wskazują na możliwość zastosowania klobazamu jako terapii dodanej (ang. <i>add-on</i>) oraz na możliwość zastosowania w II linii leczenia topiramatu jako terapii dodanej.</p> <p><u>Leki, których nie należy stosować u pacjentów z zespołem Dravet</u>: (z powodu ryzyka zaostrzenia napadów): lamotrygina i karbamazepina.</p>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 3 ekspertów klinicznych. Otrzymano jedną odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Stanowisko eksperckie	
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wskazaniu zgodnym z wnioskowanym	„Obecnie zgodnie ze standardami leczenia padaczki stosowane w leczeniu [zespołu Dravet] są pochodne kwasu walproinowego i klobazam. Pochodne kwasu walproinowego są refundowane, natomiast klobazam (...) nie jest refundowany. Poza tym w leczeniu [zespołu Dravet] stosuje się także implantacje stymulatora nerwu błędnego (VNS) oraz dietę ketogenną. Wiele leków przeciwpadaczkowych jest przeciwwskazanych w leczeniu [zespołu Dravet] (zwłaszcza blokery kanałów sodowych).”
Technologie medyczne, które mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją	„Obecnie prowadzone są badania kliniczne dot. wykorzystania kanabidiolu (CBD) w leczeniu [zespołu Dravet]. Poza tym publikowane są też doniesienia o skuteczności fenfluraminy.”
Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wskazaniu zgodnym z wnioskowanym	„Pochodne kwasu walproinowego, jednak monoterapia jest nieskutecznym sposobem leczenia [zespołu Dravet].”
Najsukuteczniejsza technologia stosowana w Polsce we wskazaniu zgodnym z wnioskowanym	„Obecnie we wszystkich wytycznych, standardach leczenia padaczki u dzieci zaleca się w przypadku rozpoznania [zespołu Dravet], stosowanie politerapii kwasu walproinowego z klobazamem i styrypentolem (...).”
Technologie rekomendowane w Polsce w wytycznych postępowania klinicznego	„Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych przygotowało publikację pt.: Standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w chorobach układu nerwowego u dzieci i młodzieży” pod red. B. Steinborn w 2013 r., gdzie w rozdz. pt.: „Padaczka wieku rozwojowego” podano zestawienie leków I,II i III rzutu stosowanych w różnych napadach i zespołach padaczkowych, także w przypadku [zespołu Dravet]. Zgodnie z innymi cytowanymi wcześniej publikacjami politerapia kwasem walproinowym z klobazamem i styrypentolem jest zaliczana do leczenia III rzutu w [zespole Dravet], w przypadku niepowodzenia leczenia kwasem walproinowym, następnie w połączeniu z klobazamem.”

Źródło: korespondencja z ekspertami

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23.12.2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. poz. 2015.86) (aktualnym na dzień złożenia wniosku refundacyjnego) obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu „padaczka”, „padaczka oporna na leczenie”, „we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji” lub „terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia

z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej” są: kwas walproinowy, kwas walproinowy+walproinian sodu, walproinian magnezu, walproinian sodu, karbamazepina, klonazepam, etosuksymid, gabapentyna, lakozamid, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, fenobarbital, fenytoina, prymidon, tiagabina, topiramát, wigabatryna.

Szczegółowe dane przedstawia tabela w załączniku nr 6.

Porównanie Obwieszczeń MZ z 23.12.2015 r. i z 29.06.2016 r.

- nastąpiła zmiana podstaw limitu finansowania w następujących grupach limitowych:
 - 161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaciach farmaceutycznych o przedłużonym uwalnianiu,
 - 160.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - okskarbazepina - stałe postaciach farmaceutyczne,
 - 166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetyracetam - stałe postaciach farmaceutyczne,
- w związku z czym zmieniły się ceny i poziomy dopłat do leków refundowanych w ramach ww. grup limitowych,
- nastąpiło obniżenie/zmiana cen dla leków Topiramát Bluefish (topiramát), Oxepilax 300 i 600 mg, 50 szt. (okskarbazepina) i Levetiracetam Neuropharma (lewetyracetam),
- brak kontynuacji refundacji preparatów: Sabril 500 mg 100 tabl. (wigabatryna) i Eliptus (lewetyracetam) - wszystkie prezentacje,
- zostały objęte refundacją nowe preparaty:
 - Depakine Chrono 500, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 145+333 mg (kwas walproinowy+walproinian sodu),
 - Trileptal, tabl. powł., 300 mg i 600 mg, 50 szt. (okskarbazepina).

Porównując Obwieszczenia MZ z 23.12.2015 r. i z 29.06.2016 r. można stwierdzić, że nie została objęta refundacją żadna nowa substancja czynna, która mogłaby być stosowana w leczeniu padaczki (w tym w leczeniu zespołu Dravet).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 7. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
walproinian+ klobazam+placebo	„(...) w analizach mających na celu ocenę styrypentolu jako terapii dodanej (<i>add-on</i>) do klobazamu i walproinianu w przypadku oporności na terapię dwulekową, za komparatory należy przyjąć kontynuację walproinianu i klobazamu (z placebo w badaniach z zaślepieniem) – uwzględniając ograniczenia w dostępności do optymalnego leczenia w polskich warunkach oraz możliwość przeprowadzenia pełnej oceny efektywności klinicznej na podstawie badań RCT – lub dołączenie kolejnego leku: topiramátu lub lewetyracetamu , gdyż są to technologie wymieniane w wytycznych praktyki klinicznej, w opinii ekspertów stanowiące istniejącą praktykę kliniczną oraz są dostępne i refundowane dla polskich chorych.”	komentarz/uwagi pod tabelą
walproinian+ klobazam+topiramát		
walproinian+ klobazam+lewetyracetam		

Komentarz analityków Agencji odnośnie do wyboru komparatora

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdz. 3.5. *Refundowane technologie medyczne* obecnie finansowane ze środków publicznych substancje czynne stosowane we wskazaniu „padaczka”, „padaczka oporna na leczenie”, „we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji” lub „terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej” są: kwas walproinowy, kwas walproinowy+walproinian sodu, walproinian sodu, walproinian magnezu, klonazepam, fenobarbital, etosuksymid, lewetyracetam, topiramát, lakozamid, prymidon, karbamazepina, gabapentyna, lamotrygina, okskarbazepina, fenytoina, tiagabina i wigabatryna. Wskazany przez wnioskodawcę klobazam nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.

Wytyczne kliniczne (opisane w rozdz. 3.4.1. *Rekomendacje i wytyczne kliniczne*) nie zalecają stosowania następujących leków w terapii zespołu Dravet: gabapentyna, okskarbazepina, pregabalina i tiagabina oraz karbamazepina, lamotrygina, fenytoina i wigabatryna (ostatnie 4 substancje są wymienione jako prawdopodobnie wpływające na zaostrzenie napadów padaczkowych). Wytyczne kliniczne nie wymieniają też jako potencjalnych opcji terapeutycznych lakozamidu i prymidonu w leczeniu zespołu Dravet.

Spośród leków refundowanych i wymienionych w wytycznych klinicznych jako możliwe do zastosowania w zespole Dravet są zatem: walproinian, lewetyracetam, topiramatu, klonazepam, fenobarbital i etosuksymid. Wytyczne *FCB 2011* wskazują, że terapia etosuksymidem i lewetyracetamem może być dobrą alternatywą w przypadku napadów mioklonicznych i nieświadomości, zatem w przypadku określonych stanów klinicznych pacjenta z zespołem Dravet. Te same wytyczne wskazują też, że niskie dawki benzodiazepiny (klonazepam, klobazam) są skuteczne w terapii krótkoterminowej, nie rekomendują zaś ich stosowania w monoterapii przez długi czas. Żadna z opisanych wytycznych nie wskazuje na możliwość zastosowania u pacjentów z zespołem Dravet monoterapii topiramatem lub lewetyracetamem po niepowodzeniu jakiejkolwiek wcześniejszej terapii. **Żadna z wytycznych nie wskazuje też wprost na możliwość zastosowania terapii trójlekowej lewetyracetamem, walproinianem i klobazamem. Zgodnie z uzasadnieniem wnioskodawcy, ze względu na lekooporny charakter zespołu Dravet, lewetyracetam (wymieniony jako jeden z najczęściej stosowanych leków wg *Aras 2015* w Europie w leczeniu tego zespołu) może wymagać podawania w skojarzeniu z walproinianem i klobazamem celem intensyfikacji leczenia.** Analitycy Agencji akceptują taką argumentację wyboru terapii lewetyracetam+walproinian+klobazam jako komparator.

Wytyczne *IAP 2009* dopuszczają stosowanie terapii trójlekowej - topiramatu z walproinianem i klobazamem.

Wytyczne *PTND 2013* wskazują, że po niepowodzeniu terapii walproinianem i klobazamem można zastosować dodatkowo styrypentol, przy czym wytyczne te nie wymieniają innych możliwych do zastosowania opcji terapeutycznych. Jeden z komparatorów wskazany przez wnioskodawcę (tj. **terapia walproinian+klobazam**) został również wskazany w przekazanej opinii eksperckiej jako technologia medyczna stosowana obecnie w Polsce we wskazaniu zgodnym z wnioskowanym.

Podsumowując, zgodnie z Obwieszczeniami MZ ws. wykazu leków refundowanych z 23.12.2015 r. i z 29.06.2016 r., zgodnie z wytycznymi klinicznymi, zgodnie z przekazaną opinią ekspercką oraz z uzasadnieniem wnioskodawcy dla wyboru lewetyracetamu, wydaje się, iż wybór walproinianu+klobazamu+placebo oraz walproinianu+klobazamu+topiramatu/lewetyracetamu jako potencjalnych komparatorów jest słuszny, gdyż są to substancje zalecane w wytycznych klinicznych i (prócz klobazamu) refundowane ze środków publicznych.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem przeglądu systematycznego wnioskodawcy była „ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa styrypentolu (Diacomit) stosowanego 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.” Poniżej przedstawiono kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 8. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Ciężka miokloniczna padaczka niemowląt (SMEI, zespół Dravet), z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Styrypentol: niezgodna z kryteriami włączenia; ▪ topiramata i lewetyracetam: brak informacji o wcześniejszej nieskuteczności leczenia przeciwpadaczkowego (ze względu na brak danych klinicznych dopuszczono włączenie badań, gdzie stosowano topiramata lub lewetyracetam w leczeniu lekoopornych napadów padaczkowych w przebiegu zespołu Dravet, nie wymagając potwierdzonej oporności na II linię leczenia – walproinian i klobazam) 	Kryteria włączenia odpowiadają populacji wnioskowanej i wskazaniu zarejestrowanemu wg ChPL Diacomit.
Interwencja	Styrypentol dodany do terapii walproinianem i klobazamem w schematach zalecanych* w postaci doustnej w dawce początkowej od 20 mg/kg m.c./dobę do dawki zalecanej 50 mg/kg m.c./dobę	Niezgodna z kryteriami włączenia.	Brak uwag.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Walproinian i klobazam w schematach zalecanych* (z placebo w badaniach klinicznych z zaślepieniem). Walproinian w postaci doustnej w dawce początkowej od 5-15 mg/kg m.c./dobę do przeciętnej dawki dobowej 20-30 mg/kg m.c. (może być dalej zwiększana w przypadku braku kontroli). Klobazam w postaci doustnej u dorosłych w dawce początkowej 5-15 mg/dobę i u dzieci w dawce początkowej 5mg/dobę i dawce podtrzymującej w zakresie 0,3-1 mg/kg m.c./dobę. ▪ topiramata lub lewetyracetam w schematach zalecanych* w skojarzeniu z walproinianem i klobazamem. Topiramata w postaci doustnej u dorosłych w dawce 200-400 mg/dobę oraz u dzieci w dawce początkowej 5-9 mg/kg m.c./dobę do dobowej dawki do 30 mg/kg m.c. Lewetyracetam w 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ niezgodna z kryteriami włączenia (uwzględniając ograniczenia w dostępności do styrypentolu w polskich warunkach oraz celem przeprowadzenia pełnej porównawczej oceny efektywności klinicznej na podstawie badań RCT) <ul style="list-style-type: none"> ▪ monoterapia (ze względu na brak danych klinicznych dopuszczono włączenie badań, gdzie stosowano topiramata lub lewetyracetam w skojarzeniu z jakimkolwiek innymi lekami przeciwpadaczkowymi) 	Patrz uwagi w rozdz. 3.6. <i>Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę.</i>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	postaci doustnej w dawce od 500 mg dwa razy na dobę do maksymalnej 1500 mg dwa razy na dobę. Walproinian i klobazam – dawkowanie jak opisano w punkcie powyżej.		
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zmiana liczby i czasu trwania napadów padaczkowych; ▪ odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie; ▪ odsetek chorych ze zmniejszeniem częstości napadów; ▪ odsetek chorych wolnych od napadów padaczki; ▪ odsetek chorych, u których odnotowano stan padaczkowy; ▪ czas trwania stanu padaczkowego; ▪ jakość życia, zgony, bezpieczeństwo. 	Niezgodne z kryteriami włączenia.	Wybrane punkty końcowe są jednym z celów leczenia w ocenianej jednostce chorobowej (patrz rozdz. 3.2. <i>Problem zdrowotny</i>).
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, ▪ badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, ▪ badania pragmatyczne, ▪ badania postmarketingowe lub rejestry chorych – w formie pełnotekstowej lub z prezentacją wyników w ogólnodostępnych materiałach; ▪ abstrakty lub plakaty [z] doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań RCT. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Opisy przypadków, ▪ badania wtórne, w tym m.in.: przeglądy systematyczne i niesystematyczne, ▪ opracowania pogładowe, monografie, notatki; ▪ abstrakty lub plakaty [z] doniesień konferencyjnych dotyczące badań nieopublikowanych w pełnym tekście lub bez dostępu do wyników w ogólnodostępnych materiałach. 	Kryteria włączenia/wykluczenia obejmują badania umożliwiające ocenę skuteczności klinicznej i praktycznej.
Inne kryteria	Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim.		Zgodnie z wytycznymi Agencji.

*schematy zgodne z zarejestrowaną postacią i dawkowaniem określonym w charakterystyce produktu leczniczego dla danego leku

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Elsevier) i CENTRAL. Przeszukano także doniesienia konferencyjne ze stron internetowych różnych towarzystw naukowych. Jako datę wyszukiwania podano 17.02.2016 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo. Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i CENTRAL w dniu 09.06.2016 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Zwraca uwagę, iż wnioskodawca w kryteriach wykluczenia typu badań wskazuje „monografie”, zaś ostatecznie do AKL zostaje włączona monografia *Biocodex 2012* (jest ona jednak dostępna do pobrania jako „ogólnodostępny materiał” na stronie internetowej producenta leku).

4.1.1. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa:

- styrypentolu włączono:
 - jedno badanie z randomizacją (STICLO), w którym porównano terapię walproinianem, klobazamem i styrypentolem (VPA+CLB+STP) z terapią walproinianem, klobazamem i placebo (VPA+CLB+PLB) przeprowadzone we Francji (publikacja *Chiron 2000, CADTH 2015, HAS 2007*) i we Włoszech (monografia *BIOCODEX 2012, Guerrini 2002, CADTH 2015, Kassai 2008, HAS 2007*),
 - 5 badań nieeksperymentalnych bez grupy kontrolnej (*Inoue 2009, Kouga 2015, Thanh 2002, Wirell 2013* i STP-1 – publikacje *Inoue 2014* i *Inoue 2015*),

- topiramatu włączono:
 - 5 badań nieeksperymentalnych bez grupy kontrolnej (*Coppola 2002, Grosso 2005 i 2005a, Kroll-Seger 2006 i Nieto-Barrera 2000*),
- lewetyracetamu włączono:
 - 3 badania nieeksperymentalne bez grupy kontrolnej (*Chhun 2011, Labate 2006 i Striano 2007*).

Dodatkowo wnioskodawca włączył badanie *Dressler 2015* – retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej oceniające skuteczność diety ketogenicznej w porównaniu z wybranymi terapiami stosowanymi w leczeniu zespołu Dravet.

W AWA, za analizą kliniczną wnioskodawcy, przyjęto, że dane dotyczące francuskiego badania STICLO są cytowane jako STICLO Francja i oznacza to, że zostały zaczerpnięte z publikacji *Chiron 2000, Biocodex 2012, HAS 2007* lub *CADTH 2015*, natomiast dane z włoskiego badania STICLO oznaczono akronimem STICLO Włochy, a ich źródłem jest *Biocodex 2012, HAS 2007* lub *CADTH 2015*. Z kolei informacje wspólne dla badania STICLO Francja i STICLO Włochy cytowane są w tekście ogólnie jako badanie STICLO.

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono charakterystykę badania STICLO – części badania, która została przeprowadzona we Francji (opis metodyki na podstawie publikacji *Chiron 2000*).

Informacje nt. części badania STICLO, która była przeprowadzona we Włoszech są niepełne, gdyż jego wyniki nie zostały opublikowane w postaci pełnotekstowej. Odnaleziono informację (publikacja *HAS 2007, AWMSG 2008, EPAR Diacomit*), iż włoska część badania została przeprowadzona wg identycznego protokołu, co sugeruje podobne kryteria włączenia/wykluczenia co w próbie przeprowadzonej we Francji. Badanie STICLO Włochy było zatem, podobnie jak próba przeprowadzona we Francji, wieloośrodkowym badaniem kontrolowanym placebo (w postaci terapii VPA+CLB+PLB) z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, jednakże brak jest szczegółów na ten temat, dlatego odstąpiono od opisu szczegółowej metodyki RCT STICLO Włochy.

Pozostałe badania jednoramienne włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane na str. 95-105 i 200-208 (badania dla styrypentolu), str.120-126 i 209-2015 (badania dla topiramatu), str. 133-139 i 216-220 (badania dla lewetyracetamu) oraz str.145 i 221-222 (badanie *Dressler 2015*), stąd, ze względu na obszerność zagadnień, nie opisywano ich w ramach niniejszej AWA. W ramach weryfikacji analitycy Agencji potwierdzili poprawność ekstrakcji danych z publikacji do analizy klinicznej wnioskodawcy (wyniki weryfikacji – patrz rozdz. 4.1.2. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy).

Tabela 9. Skrócowa charakterystyka RCT STICLO Francja

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
STICLO Francja (publikacja <i>Chiron 2010</i>) <u>Źródło finansowania:</u> BIOCOCODEX	<ul style="list-style-type: none"> ▪ liczba ośrodków: wieloośrodkowe, ▪ liczba ramion: 2, ▪ badanie z randomizacją, ▪ podwójnie zaślepienie (okres 2 mies. fazy RCT), ▪ typ hipotezy: <i>superiority</i>, ▪ okres obserwacji: 1 mies. faza wyjściowa; 2 mies. faza RCT podwójnie zaślepienia; 25 mies. faza otwarta (mediana, zakres: 10 dni-36 mies.), ▪ interwencje: Grupa A: – styrypentol w dawce 50 mg/kg/dzień w postaci kapsułek, podawany 2-3 razy dziennie (dopuszczano zwiększanie dawki do 100 mg/kg/dzień); – walproinian w dawce maksymalnej 30 mg/kg/dzień (dopuszczano zmniejszenie dawki o 10 mg/kg/dzień w przypadku utraty łaknienia); – klobazam w dawce maksymalnej 0,5 mg/kg/dzień (dopuszczano zmniejszenie dawki o 25% w przypadku senności lub nadpobudliwości) 	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 3 lat, ▪ SMEI: padaczka w 1. r.ż. z uogólnionymi napadami klonicznymi (lub toniczno-klonicznymi), prawidłowy rozwój psychomotoryczny, prawidłowy zapis EEG, ▪ napady miokloniczne po 1. r.ż., ▪ nietypowe napady nieświadomości, ▪ skoki i fale w zapisie EEG, ▪ opóźnienie umysłowe ▪ ≥ 4 uogólnione napady kloniczne (lub toniczno-kloniczne) w miesiącu, ▪ leczenie walproinianem i klobazamem <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ przyjmowanie leków innych niż walproinian i klobazam (z wyjątkiem progabidu), ▪ pacjenci, których rodzice nie byli zdolni do regularnego podawania leku oraz prowadzenia dzienniczka napadów padaczkowych <u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: 22	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ odsetek chorych odpowiadających na leczenie (uzyskanie min. 50% zmniejszenia częstości napadów padaczkowych) w ciągu drugiego miesiąca okresu z podwójnym zaślepieniem w porównaniu z wartością wyjściową, <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ liczba napadów padaczkowych (klonicznych lub toniczno-klonicznych) w ciągu drugiego miesiąca okresu z podwójnym zaślepieniem (normalizowana w stosunku do 30 dni przez podzielenie całkowitej liczby napadów przez całkowitą liczbę dni w których wystąpiły i pomnożenie tego wyniku przez 30), ▪ procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych od wartości wyjściowej. ▪ Autorzy publikacji podali

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	Grupa B: – placebo w postaci kapsułek podawane 2-3 razy dziennie; – walproinian oraz klobazam podawane jak w ramieniu interwencji.	Grupa B: 20	również w publikacji liczbę chorych wolnych od napadów padaczki oraz ocenę bezpieczeństwa.

4.1.1.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przedstawił ocenę jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego w skali JADAD (badania RCT), w skali NICE (badania nieeksperymentalne bez grupy kontrolnej) i wg wytycznych Agencji.

Badanie RCT STICLO Francja zostało ocenione na 4/5 pkt. w skali JADAD (1 pkt. odjęto za brak opisu zaślepienia) i jako badanie rodzaju IIA wg wytycznych Agencji (tj. jako „poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją”). Analitycy Agencji zgadzają się z oceną wnioskodawcy. Ze względu na niepełne informacje nt. metodyki RCT STICLO Włochy wnioskodawca nie ocenił tego badania w skali JADAD.

Badania jednoramienne dla interwencji i komparatorów zostały ocenione przez wnioskodawcę w skali NICE na od 3 do 7/8 pkt., zaś wg klasyfikacji Agencji jako badania rodzaju IVA/IVB tj. „seria przypadków - badanie pretest/posttest” lub „seria przypadków - badanie posttest”. Analitycy Agencji zgadzają się z oceną wnioskodawcy.

W analizie wnioskodawcy przeanalizowano heterogeniczność metodologiczną i kliniczną badań włączonych do przeglądu. W wyniku tej oceny stwierdzono, że dane pochodzące z RCT STICLO Francja i Włochy były na tyle homogeniczne, że możliwe było przeprowadzenie metaanaliz dla punktów końcowych odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa, zaś ze względu na znaczną heterogeniczność danych pochodzących z badań nieeksperymentalnych nie jest możliwe przeprowadzenie porównania wyników oceny efektywności styrypentolu z efektywnością topiramatu oraz lewetyracetamu, co, wg wnioskodawcy, wynika „głównie z różnych terapii stosowanych jako wcześniejsze leczenie w badaniach po stronie topiramatu oraz lewetyracetamu, przez co leki te były dodawane czasem do tylko jednego nieskutecznego leku, a czasem do kilku – w niektórych przypadkach schematy te były również stosowane wraz ze styrypentolem. Pomimo braku możliwości wiarygodnego odniesienia wzajemnej skuteczności wszystkich tych leków, przedstawiono wyniki poszczególnych badań dotyczących topiramatu i lewetyracetamu. Podobne ograniczenia występują w próbie *Dressler 2015* (...)”. Analitycy Agencji akceptują taką argumentację – pomimo włączenia możliwie najlepszych badań dla porównania styrypentolu z topiramatem i walproinianem, nie było możliwe wykonania wiarygodnego porównania, a włączone badania nieeksperymentalne cechują się szeregiem ograniczeń.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Bliźniacze badanie *STICLO* przeprowadzone we Włoszech nie zostało opublikowane w formie pełnotekstowej, w raporcie wykorzystano więc ogólnodostępne dane zamieszczone w dokumentach francuskich i kanadyjskich agencji HTA (odpowiednio *HAS 2007* i *CADTH 2015*) oraz na stronie producenta leku (*Biocodex 2012*), odnalezione w wyniku przeszukiwania sieci Internet”;
- „w wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednie porównanie styrypentolu z topiramatem ani lewetyracetamem, nie odnaleziono żadnych badań z randomizacją oceniających topiramatu oraz lewetyracetam u chorych z zespołem Dravet, a włączone próby bez randomizacji dla komparatorów cechował szereg ograniczeń, m.in. nie dotyczyły populacji docelowej i stosowano w nich różne skojarzenia, w tym z zastosowaniem styrypentolu – w związku z tym, wiarygodne porównanie pośrednie nie było możliwe, a ocena efektywności topiramatu oraz lewetyracetamu możliwa była tylko w ogólnej, heterogenicznej populacji z zespołem Dravet, a nie w populacji docelowej”;
- „na podstawie włączonych badań nie była możliwa wiarygodna ocena efektywności klinicznej topiramatu u chorych z zespołem Dravet, z napadami opornymi na terapię klobazamem i walproinianem. W żadnym z włączonych badań nie wymagano, by chorzy byli leczeni wcześniej skojarzeniem walproinianu z klobazamem. Ponadto, topiramatu dodany do walproinianu i klobazamu stosowanych jednocześnie otrzymało 83% uczestników z badania *Kroll-Seger 2006*, a w przypadku dwóch pozostałych prób, przy założeniu, że wszyscy chorzy leczeni klobazamem otrzymywali walproinian, odsetek ten wyniósł maksymalnie jedynie 17% i 22% (odpowiednio *Nieto-Barrera 2000* i *Coppola 2002*). W poszczególnych badaniach różna także była liczba leków towarzyszących. Ponadto w badaniu *Kroll-Seger 2006*, u 66,7% chorych topiramatu został dodany do schematu walproinian/klobazam/styrypentol, jest to zatem ocena dodatkowej skuteczności topiramatu dodanego do optymalnego schematu leczenia”;

- „na podstawie odnalezionych badań nie była możliwa wiarygodna ocena efektywności klinicznej lewetyracetamu u chorych z zespołem Dravet, z napadami opornymi na terapię klobazamem i walproinianem. W żadnym z włączonych badań nie wymagano, by chorzy byli leczeni wcześniej skojarzeniem walproinianu z klobazamem. W próbie *Striano 2007*, przy założeniu, że wszyscy chorzy leczeni klobazamem otrzymywali walproinian, można stwierdzić, że co najwyżej 21% uczestników otrzymywało lewetyracetam dodany do nieskutecznej terapii klobazamem i walproinianem, w pozostałych badaniach żaden chory nie stosował takiego skojarzenia (*Labate 2006*), lub nie przedstawiono danych dotyczących wcześniejszego leczenia dla chorych z zespołem Dravet (*Chhun 2011*). W poszczególnych badaniach różna także była liczba leków towarzyszących. Ponadto w próbie *Striano 2007* oceniane skojarzenie mogło obejmować topiramát (u 46,4% chorych) a także styrypentol – u 16,6% chorych”;
- „w badaniu *Dressler 2015* odnalezione dane umożliwiły ograniczone dodatkowe porównanie styrypentolu z topiramatem i lewetyracetamem, jednak zestawienie to ma kilka ograniczeń – w trakcie okresu obserwacji chorzy mogli kilkakrotnie zmieniać schematy leczenia, prezentowana efektywność kliniczna dotyczyła zatem tych samych chorych w różnych liniach leczenia, ponadto można jedynie zakładać, że zmiana terapii następowała na skutek braku skuteczności wcześniejszej linii, nie znana jest również sekwencja leczenia u poszczególnych chorych, a w przypadku lewetyracetamu i topiramatu jedyna informacja wskazuje, że było to leczenie „*add-on*”, nie są znane skojarzenia ani liczba towarzyszących leków przeciwpadaczkowych w przypadku komparatorów.”

Dodatkowe uwagi i ograniczenia zidentyfikowane przez analityków dla RCT STICLO:

Wiarygodność wewnętrzna:

- alokacja pacjentów do grup w badaniu STICLO Francja polegała na randomizacji i została przeprowadzona prawidłowo (przy użyciu list randomizacyjnych generowanych komputerowo). Nie podano informacji o sposobie randomizacji w badaniu STICLO Włochy,
- badanie STICLO było podwójnie zaślepienie, jednak nie podano opisu zaślepienia,
- w badaniu STICLO Francja, ze względu na zbiór analizowanych danych, zastosowano zmodyfikowaną analizę ITT – mITT (do analizy danych nie wzięto pod uwagę 1 chorego z grupy STP, który nie współpracował z badaczami). Należy podkreślić, że ani w badaniu STICLO Francja, ani w STICLO Włochy nie zdefiniowano na początku, jaka populacja będzie brana pod uwagę w analizie ITT/mITT/PP (uwaga podkreślona też w dokumencie *CADTH 2015*). W dokumencie *EPAR Diacomit* znaleziono informację, że w STICLO Włochy korzystano z analizy ITT, która objęła dane wszystkich pacjentów zrandomizowanych do badania, zaś w RCT STICLO Francja do analizy włączono dane wszystkich pacjentów zrandomizowanych z wyjątkiem jednego, jednak nie określono na początku badania, w jakich przypadkach możliwe będzie nieuwzględnienie danych i wykorzystanie analizy mITT,
- w STICLO Francja i Włochy opisano liczebności grup i przyczyny wykluczenia pacjentów w toku badania, z podziałem na poszczególne grupy,
- stopień „utrąty” pacjentów i przyczyny utraty z badania STICLO Francja nieznacznie się różniły w porównywanych grupach – z badania wycofano 1 osobę z 21 z grupy STP i 4 osoby z 20 w grupie PLB. Przyczyną utraty chorego z grupy STP było wystąpienie stanu padaczkowego, zaś w grupie PLB - wystąpienie stanu padaczkowego (1 os.), brak skuteczności leczenia (2 os.) i wystąpienie zdarzeń niepożądanych (1 os.). W badaniu STICLO Włochy stopień utraty pacjentów był podobny: z badania wycofano 1 osobę z 12 z grupy STP z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, zaś w grupie PLB wycofano 2 os. z 11 z powodu braku poprawy (1 os.) i pogorszenia stanu zdrowia (1 os.),
- liczebności prób w badaniu STICLO Francja były uzasadniane: założono, że populacja 40 chorych będzie wystarczająca do wykazania przewagi (*superiority*) interwencji nad komparatorem. W badaniu osiągnięto założoną liczebność próby. Nie odnaleziono informacji nt. uzasadnienia liczebności prób w badaniu STICLO Włochy (choć wydaje się, że ze względu na identyczny protokół badania uzasadnienie liczebności populacji powinno być analogiczne jak w RCT STICLO Francja) oraz nie odnaleziono informacji, czy ostateczna liczba pacjentów wzięta pod uwagę była wystarczająca do osiągnięcia istotności statystycznej wyników,
- w większości drugorzędowych punktów końcowych w RCT STICLO Włochy nie wykazano istotności statystycznej uzyskanego wyniku, jednakże wg *AWMSG 2008* może być to wynikiem niewielkiej liczebności grup w tym badaniu,
- obie grupy w badaniu STICLO Francja były porównywalne pod względem klinicznym i demograficznym, wyjątek stanowi odsetek chłopców, który był niższy w grupie STP (28,6%) niż w grupie PLB (55,0%) oraz odsetek osób, które otrzymywały progabid (w grupie STP – 23,8%, zaś w grupie PLB – 10,0%). W badaniu STICLO Włochy także obie grupy były porównywalne, z wyjątkiem odsetka chłopców, który był wyższy w grupie STP (66,7%) niż w grupie PLB (45,5%) i z wyjątkiem średniej liczby napadów

padaczkowych w miesiącu, która była wyższa w grupie STP (33,6 napadów/mies.) niż w grupie PLB (27,4 napadów/mies.). Porównując populacje pomiędzy dwoma próbami (Francja i Włochy) można wskazać, że populacja w RCT STICLO Włochy przyjmowała wyższą dzienną dawkę walproinianu na kg m.c. niż populacja w RCT STICLO Francja,

- inne czynniki, mogące prowadzić do wypaczenia wyników badań:
 - STP zwiększa stężenie norklobazamu w osoczu, zaś wg publikacji *CADTH 2015*, *AWMSG 2008* i *EPAR Diacomit* może to prowadzić do zawyżenia efektów osiągniętych przez grupę stosującą schemat STP+VPA+CLB, gdyż większe efekty w kontroli napadów niż w grupie kontrolnej mogą być spowodowane przez wyższe stężenie CLB i jego aktywnych metabolitów, nie zaś przez działanie STP,
 - częstość napadów padaczkowych była odnotowywana przez rodziców lub opiekunów dzieci w dzienniczkach. W dokumencie *CADTH 2015* podkreślono, iż może to być 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,
 - w badaniu STICLO ocenianą postacią STP były kapsułki, nie odnaleziono badań, w których STP podawany byłby w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej. Należy podkreślić, że wnioskowane jest też objęcie refundacją proszku do sporządzania zawiesiny doustnej, zaś wg ChPL nie jest on postacią biorównoważną względem kapsulek – 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 punktów końcowych odnoszących się do skuteczności jak tylko napady kloniczne/tonicznie-kloniczne, tj.:
 - ✓ nie badano wpływu zastosowania ocenianych technologii na zmniejszenie zaburzeń psychoruchowych/opóźnienia umysłowego czy na jakość życia, co powinno być celem leczenia w tej jednostce chorobowej (patrz rozdz. 3.2. *Problem zdrowotny*, podkreślono to także w publikacji *HAS 2007* i *CADTH 2015*). Podobnie nie badano wpływu zastosowania ocenianych technologii na przeżycie pacjentów,
 - ✓ nie badano wpływu zastosowania ocenianych technologii na zmniejszenie częstości występowania innych napadów niż tylko kloniczne lub tonicznie-kloniczne (inne typy napadów w zespole Dravet omówiono w rozdz. 3.2. *Problem zdrowotny*). Ograniczenie to podkreślono także w dokumencie *AWMSG 2008* i *EPAR Diacomit*.

Wiarygodność zewnętrzna (możliwość uogólnienia wyników do rzeczywistej populacji, w której lek będzie stosowany):

- w RCT STICLO Francja tylko 28,6% w grupie STP stanowili chłopcy (w grupie PLB: 55,0%), natomiast wg informacji przedstawionych w *AWMSG 2008* rzeczywisty stosunek płci męskiej do żeńskiej w zespole Dravet wynosi 2:1, stąd wydaje się, że charakterystyka populacji pod względem płci w RCT STICLO Francja w grupie otrzymującej STP nie odpowiada w pełni rzeczywistej populacji, w jakiej lek będzie stosowany. Należy jednak podkreślić, iż w dokumencie *CADTH 2015* autorzy tej publikacji nie stwierdzili, aby różnica w odsetku płci męskiej do żeńskiej była istotna statystycznie,
- liczba pacjentów w RCT STICLO była niewielka, stąd nie jest pewne czy wyniki uzyskane na niewielkiej populacji będą możliwe do przełożenia na populację ogólną. Należy podkreślić, iż zespół Dravet jest chorobą rzadką, przez co przeprowadzenie badania na dużej populacji mogłoby być utrudnione,
- okres obserwacji pacjentów w fazie podwójnie zaślepionej RCT STICLO był stosunkowo niedługi (2 miesiące), stąd nie jest pewne, jaka jest długoterminowa skuteczność terapii STP+VPA+CLB w porównaniu do komparatora. Ograniczenie to podkreślono także w dokumencie *AWMSG 2008*, w którym stwierdzono dodatkowo, że ze względu na fakt, iż terapia STP+VPA+CLB w drugim miesiącu fazy zaślepionej RCT STICLO (Francja i Włochy) powodowała mniejsze ograniczenie liczby napadów padaczkowych względem wartości wyjściowej niż w 1 miesiącu fazy zaślepionej, wydaje się, iż brak jest pewnych dowodów na utrzymywanie się skuteczności terapii w dłuższym okresie czasu,
- dawkowanie leków w porównywanych badaniach było zgodne z zaleceniami w ChPL (np. ChPL Depakine Chrono 300 i ChPL Frisium),
- nie oceniano skuteczności i bezpieczeństwa styrypentolu u dzieci w wieku poniżej 3 lat i powyżej 17 lat, stąd nie jest pewne, jaka byłaby skuteczność i bezpieczeństwo STP w tej populacji. Według ChPL Diacomit można stosować u dzieci w wieku poniżej 3 lat jednak „decyzję o stosowaniu styrypentolu (...) należy podejmować indywidualnie, uwzględniając możliwe korzyści kliniczne i zagrożenia”. Podobną uwagę podniesiono w dokumencie *AWMSG 2008*, w którym podkreślono dodatkowo, że zazwyczaj w wieku 2-3 lat

ujawniają się zaburzenia rozwojowe u dzieci, zaś zaburzenia poznawcze (które też rozwijają się wcześniej) w późniejszym wieku (np. 4 lat) nie ulegają pogorszeniu. Stąd nie ma danych mogących potwierdzić, że terapia STP może wpływać na zmniejszenie częstości lub stopnia opóźnień rozwojowych i funkcji poznawczych,

- w RCT STICLO nie zostały przedstawione dane nt. skuteczności i bezpieczeństwa styrypentolu stosowanego w połączeniu z walproinianem i klobazamem oraz dodatkowo - w połączeniu z innymi lekami (uwaga podniesiona także w dokumencie *HAS 2007*), stąd nie jest pewna skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tej terapii w ogólnej populacji pacjentów, którzy w rzeczywistości mogą przyjmować więcej leków niż wymienione (tj. STP+VPA+CLB).

4.1.2. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ilościową syntezę wyników (metaanalizę) dla wyników badania STICLO w części francuskiej i włoskiej. Zastosowano model efektów stałych (*fixed*), co jest uzasadnione, biorąc pod uwagę, iż obie części badania STICLO – we Francji i we Włoszech – były realizowane wg identycznego protokołu, chorzy otrzymywali te same leki i mieli podobną charakterystykę.

Dla pozostałych badań nie przeprowadzono analizy porównawczej ocenianej interwencji z komparatorami (porównania bezpośredniego lub pośredniego), ze względu na fakt, iż były to badania jednoramienne (nieporównawcze), stosowano w nich różne leki, a populacja w poszczególnych badaniach była heterogenna (obejmowała m.in. osoby z innymi jednostkami chorobowymi, a nie tylko z zespołem Dravet). Wnioskodawca przedstawił jedynie analizę skuteczności i bezpieczeństwa dla każdej z ocenianych technologii osobno. Jest to znaczne ograniczenie możliwości wnioskowania dla porównania terapii STP+VPA+CLB z terapią TPM+VPA+CLB i LEV+VPA+CLB. Należy jednak podkreślić, że wnioskodawca włączył możliwie najlepsze badania dla interwencji i komparatorów.

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „w wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednie porównanie styrypentolu z topiramatem ani lewetyracetamem, nie odnaleziono żadnych badań z randomizacją oceniających topiramata oraz lewetyracetam u chorych z zespołem Dravet, a włączone próby bez randomizacji dla komparatorów cechował szereg ograniczeń, m.in. nie dotyczyły populacji docelowej i stosowano w nich różne skojarzenia, w tym z zastosowaniem styrypentolu – w związku z tym, wiarygodne porównanie pośrednie nie było możliwe, a ocena efektywności topiramatu oraz lewetyracetamu możliwa była tylko w ogólnej, heterogennej populacji z zespołem Dravet, a nie w populacji docelowej”.

Poprawność ekstrakcji danych

W wyniku weryfikacji poprawności ekstrakcji danych z publikacji analitycy Agencji odnaleźli następujące niespójności w analizie klinicznej wnioskodawcy (patrz tabela poniżej).

Tabela 10. Niespójności w ekstrakcji danych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Informacja w analizie klinicznej wnioskodawcy (nr strony)	Publikacja/Źródło	Uwagi Analityków/obliczenia własne
Str. 88 tab. 48 – dot. STICLO (Francja) liczba chorych, u których wystąpiła bezsenność/ koszmary w gr. kontrolnej n=1	Badanie STICLO (Francja) – publikacja <i>Chiron 2000</i> Badanie STICLO (Francja) – publikacja <i>Biocodex 2012</i> Badanie STICLO (Włochy) - publikacja <i>Biocodex 2012</i>	Wg <i>Chiron 2000</i> kontrola n=1 Jeśli przyjmiemy wersję wg <i>Biocodex 2012</i> s.11 wówczas kontrola n=0 wartość RR i RD wyniosą: RR=4,77 [95% CI: 0,24; 93,67], p=0,3035, RD=0,095 [95% CI: -0,05; 0,24], p=0,2065.
Str. 86 tab. 46 – pobudzenie, str. 92 tab. 56 – nadpobudliwość – obie tabele przedstawiają różne wyniki odnoszące się do bezpieczeństwa		Poprawne wyniki dla punktu końcowego nadpobudliwość/pobudzenie przedstawia tab. 46 na str. 86 AKL wnioskodawcy. W opinii analityków Agencji oba punkty końcowe odnoszą się do tego samego zdarzenia niepożądanego określonego w publikacjach źródłowych jako „ <i>hyperexcitability/agitation</i> ” i zostały zdublowane w AKL wnioskodawcy. W ramach AWA przedstawiono wyniki tylko dla punktu końcowego „pobudzenie”.
Str. 52 tab. 9 dot. kryteria wykluczenia „przyjmowanie leków innych niż walproinian i klobazam (z wyjątkiem progabidu)”	Badanie STICLO (Francja) – publikacja <i>Chiron 2000</i>	W toku prac weryfikacyjnych analitycy odnaleźli informacje dot. kryteriów włączenia pacjentów do badania STICLO w dokumencie EPAR Diacomit str. 16, iż chorzy mogli przyjmować oprócz VPA i CLB progabid lub diazepam doodbytniczo.
Str. 70 tab. 24 – dot. STICLO (Włochy) – liczba i odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.	Nie podano źródła	Analitykom nie udało się odnaleźć danych dot. tego punktu końcowego dla RCT STICLO Włochy. Wnioskodawca nie podał konkretnego źródła, z którego zaczerpnął dane.

Informacja w analizie klinicznej wnioskodawcy (nr strony)	Publikacja/Źródło	Uwagi Analityków/obliczenia własne
Str. 89 tab. 50 – dot. STICLO (Francja) - liczba chorych, u których wystąpiło zapalenie oskrzeli w gr. kontrolnej n=0	<i>Biocodex 2012</i>	Zgodnie z publikacją <i>Biocodex 2012</i> str. 12 dla punktu końcowego zapalenie oskrzeli dla gr. kontrolnej n=1 wówczas RR i RD wyniosą: RR=0,95 [95% CI: 0,06; 14,22], p=0,9718; RD= -0,0024 [95% CI: -0,13; 0,13], p=0,9718.
Str. 102, tab. 63, wnioskodawca przedstawił informację, że w fazie dopasowania dawkowania STP podawano 2xdz. w dawce początkowej „1000mg/ dzień u chorych z masą ciała >50 kg”	Badanie <i>Inoue 2009</i>	Zgodnie z <i>Inoue 2009</i> powinno być: „1000 mg/dzień u chorych z masą ciała >20 kg”.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności dla RCT

Poniżej przedstawiono wyniki oceny skuteczności RCT STICLO dla cech dychotomicznych przy wykorzystaniu parametrów względnych (RB/RR) i bezwzględnych (RD), zaś dla cech ciągłych przy wykorzystaniu MD. Wnioskodawca uznawał istotność statystyczną wyniku jedynie wtedy, kiedy oba parametry łącznie (RR/RB i RD) uzyskiwały istotność statystyczną. Wszystkie metaanalizy zostały przeprowadzone przy użyciu modelu efektów stałych. Wyniki istotne statystycznie wyboldowano.

W niektórych przypadkach obliczenia analityków Agencji nieznacznie różniły się od obliczeń wnioskodawcy, jednakże różnice te były niewielkie i nie wpływały na zmianę wnioskowania, stąd zdecydowano się przedstawić dane za AKL wnioskodawcy.

Postanowiono w ramach AWA nie przedstawiać wyników badań nieinterwencyjnych jednoramiennych dla TPM i LEV, ponieważ nie były to badania porównawcze umożliwiające wykonanie porównania bezpośredniego/pośredniego ze STP, zaś zestawienie uzyskanych wyników oraz ich porównawcza ocena obarczone byłyby błędami na skutek różnic w populacji osób uczestniczących w tych badaniach czy różnic metodologicznych badania. Ponadto populacja osób uczestniczących w badaniach dla TPM i LEV nie odpowiadała populacji docelowej.

I rzędowy punkt końcowy – odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie w RCT STICLO definiowano jako uzyskanie przynajmniej 50% zmniejszenia częstości napadów padaczkowych (klonicznych lub toniczno-klonicznych) w drugim miesiącu badania, w stosunku do wartości wyjściowej. Chorzy, u których wystąpił stan padaczkowy uznawani byli za nieodpowiadających na leczenie.

Zarówno w RCT STICLO Francja, jak i w RCT SICLO Włochy stwierdzono istotną statystycznie przewagę terapii STP+VPA+CLB nad terapią PLB+VPA+CLB w odniesieniu do odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie.

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 PLB+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 PLB+VPA+CLB (RB=14,29 [95% CI: 2,07; 98,36]).

Podobnie w RCT 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 PLB+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 PLB+VPA+CLB (RB=7,33 [95% CI: 1,08; 49,58]).

Przeprowadzona metaanaliza obu badań również wykazała, iż pacjenci stosujący terapię STP+VPA+CLB mają istotnie statystycznie ponad 10-krotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie niż pacjenci leczeni PLB+VPA+CLB (RB=10,78 [95% CI: 2,77; 41,90]) oraz istotnie statystycznie o 63% większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenia niż pacjenci leczeni PLB+VPA+CLB (RD=0,63 [95% CI: 0,45; 0,81]).

Tabela 11. Odpowiedź na leczenie

Badanie	STP+VPA+CLB n/N (%)	PLB+VPA+CLB n/N (%)	RB (95% CI), p	RD (95% CI), p
STICLO Francja	15/21 (71,4%)	1/20 (5,0%)	14,29 (2,07; 98,36), p=0,0069	0,66 (0,45; 0,88), p<0,0001
STICLO Włochy	8/12 (66,7%)	1/11 (9,1%)	7,33 (1,08; 49,58), p=0,0410	0,58 (0,26; 0,89), p=0,0004
Metaanaliza			10,78 (2,77; 41,90), p=0,0006	0,63 (0,45; 0,81), p<0,0001

II – rzędowe punkty końcowe**Zmniejszenie liczby napadów w zakresie >50% do < 100% wartości wyjściowej**

W STICLO Francja większy odsetek pacjentów, którzy stosowali terapię STP+VPA+CLB (28,6%) uzyskał zmniejszenie liczby napadów w zakresie >50% do <100% niż w grupie, która stosowała terapię PLB+VPA+CLB (5,0%). Pacjenci z grupy otrzymującej STP+VPA+CLB mieli nieistotnie statystycznie ponad 5-krotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania zmniejszenia napadów padaczki w omawianym zakresie niż osoby z grupy otrzymującej PLB+VPA+CLB (RB=5,71 [95% CI: 0,75; 43,36]). Prawdopodobieństwo zmniejszenia liczby napadów w zakresie >50% do <100% przy zastosowaniu terapii STP+VPA+CLB było istotnie statystycznie o 24% większe niż w przypadku zastosowania terapii PLB+VPA+CLB (RD=0,24 [95% CI: 0,02; 0,45]).

W STICLO Włochy większy odsetek pacjentów (41,7%), którzy stosowali terapię STP+VPA+CLB uzyskał zmniejszenie liczby napadów w zakresie >50% do <100%, niż w grupie, która stosowała terapię PLB+VPA+CLB (9,1%). Pacjenci z grupy otrzymującej STP+VPA+CLB mieli nieistotnie statystycznie ponad 4-krotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania zmniejszenia napadów padaczki w omawianym zakresie niż osoby z grupy otrzymującej PLB+VPA+CLB (RB=4,58 [95% CI: 0,63; 33,36]).

Przeprowadzona metaanaliza 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 PLB+VPA+CLB (RB=5,14 [95% CI: 1,24; 21,26]) oraz istotnie statystycznie o 27% większe prawdopodobieństwo uzyskania zmniejszenia liczby napadów niż w grupie stosującej PLB+VPA+CLB (RD=0,27 [95% CI: 0,09; 0,45]).

Tabela 12. Zmniejszenie liczby napadów w zakresie >50% do <100% wartości wyjściowej

Badanie	STP+VPA+CLB n/N (%)	PLB+VPA+CLB n/N (%)	RB (95% CI), p	RD (95% CI), p
STICLO Francja	6/21 (28,6%)	1/20 (5,0%)	5,71 (0,75; 43,36), p=0,0918	0,24 (0,02; 0,45), p=0,0321
STICLO Włochy	5/12 (41,7%)	1/11 (9,1%)	4,58 (0,63; 33,36), p=0,1328	0,33 (0,00; 0,65), p=0,0506
Metaanaliza			5,14 (1,24; 21,26), p=0,0237	0,27 (0,09; 0,45), p=0,0037

Zmniejszenie liczby napadów o <50% wartości wyjściowej

Zarówno w STICLO Francja jak i Włochy mniejszy odsetek pacjentów, którzy stosowali terapię STR+VPA+CLB (odpowiednio 14,3% i 25,0%) uzyskał zmniejszenie liczby napadów o <50% niż w grupie, która stosowała terapię PLB+VPA+CLB (odpowiednio 25% i 63,6%).

W STICLO Włochy prawdopodobieństwo zmniejszenia liczby napadów o <50% przy zastosowaniu terapii STP+VPA+CLB jest istotnie statystycznie o 39% mniejsze niż w przypadku zastosowania terapii PLB+VPA+CLB (RD=-0,39 [95% CI: -0,76; -0,01]).

Przeprowadzona metaanaliza dwóch badań 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 PLB+VPA+CLB (RD= -0,21 [95% CI: -0,41; -0,00001]).

Tabela 13. Zmniejszenie liczby napadów o <50% wartości wyjściowej

Badanie	STP+VPA+CLB n/N (%)	PLB+VPA+CLB n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
STICLO Francja	3/21 (14,3%)	5/20 (25,0%)	0,57 (0,16; 2,08), p=0,3966	-0,11 (-0,35; 0,13), p=0,3849
STICLO Włochy	3/12 (25,0%)	7/11 (63,6%)	0,39 (0,13; 1,15), p=0,0891	-0,39 (-0,76; -0,01), p=0,0436
Metaanaliza			0,47 (0,20; 1,07), p=0,0891	-0,21 (-0,41; -0,00001)*, p=0,0477

*obliczenia analityków Agencji

Zwiększenie liczby napadów < 50% wartości wyjściowej

W STICLO Francja istotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentów, którzy stosowali terapię STR+VPA+CLB uzyskał zwiększenie liczby napadów <50% (9,5%) niż w grupie, która stosowała terapię PLB+VPA+CLB (40,0%).

Pacjenci z grupy otrzymującej STP+VPA+CLB mieli istotnie statystycznie mniejsze prawdopodobieństwo uzyskania zwiększenia liczby napadów padaczki <50% niż osoby z grupy otrzymującej PLB+VPA+CLB (RB=0,24 [95% CI: 0,06; 0,99]). 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 PLB+VPA+CLB (RD=-0,30 [95% CI: 0,55; -0,06]). W RCT STICLO Włochy nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia tego punktu końcowego.

Tabela 14. Zwiększenie liczby napadów <50% wartości wyjściowej

Badanie	STP+VPA+CLB n/N (%)	PLB+VPA+CLB n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
STICLO Francja	2/21 (9,5%)	8/20 (40,0%)	0,24 (0,06; 0,99), p=0,0481	-0,30 (-0,55; -0,06), p=0,0163
STICLO Włochy	0/12 (0,0%)	0/11 (0,0%)	-	-
Metaanaliza			-	-

Zwiększenie liczby napadów o >50% wartości wyjściowej

W STICLO Francja i Włochy nieistotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentów, którzy stosowali terapię STR+VPA+CLB (po 0%) uzyskał zwiększenie liczby napadów o >50% niż w grupie, która stosowała terapię PLB+VPA+CLB (odpowiednio po 10% i 9,1%).

Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że prawdopodobieństwo zwiększenia liczby napadów o >50% w grupie stosującej terapię STP+VPA+CLB było nieistotnie statystycznie mniejsze niż w grupie stosującej PLB+VPA+CLB (RB= 0,24 [95% CI: 0,03; 2,01]).

Tabela 15. Zwiększenie liczby napadów o >50% wartości wyjściowej

Badanie	STP+VPA+CLB n/N (%)	PLB+VPA+CLB n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
STICLO Francja	0/21 (0,0%)	2/20 (10,0%)	0,19 (0,01; 3,75), p=0,2756	-0,10 (-0,25; 0,05), p=0,1968
STICLO Włochy	0/12 (0,0%)	1/11 (9,1%)	0,31 (0,01; 6,85), p=0,4566	-0,09 (-0,31; 0,12), p=0,4058
Metaanaliza			0,24 (0,03; 2,01), p=0,1865	-0,10 (-0,23; 0,04), p=0,1509

Odsetek chorych wolnych od napadów padaczki

W STICLO Francja istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów, którzy stosowali terapię STP+VPA+CLB był wolny od napadów padaczki (42,9%) niż w grupie, która stosowała terapię PLB+VPA+CLB (0,0%).

Pacjenci z grupy otrzymującej STP+VPA+CLB mieli istotnie statystycznie ponad 18-krotnie większe prawdopodobieństwo bycia wolnym od napadów padaczki niż osoby z grupy otrzymującej PLB+VPA+CLB (RB=18,14 [95% CI: 1,12; 292,41]).

W RCT STICLO Włochy większy odsetek pacjentów, którzy stosowali terapię STP+VPA+CLB był wolny od napadów padaczki (25%) niż w grupie, która stosowała terapię PLB+VPA+CLB (0,0%).

Pacjenci z grupy otrzymującej STP+VPA+CLB mieli nieistotnie statystycznie ponad 6-krotnie większe prawdopodobieństwo bycia wolnym od napadów padaczki niż osoby z grupy otrzymującej PLB+VPA+CLB (RB=6,46 [95% CI: 0,37; 112,54]).

Przeprowadzona metaanaliza 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]) oraz istotnie statystycznie o 36% większe prawdopodobieństwo bycia wolnym od napadów padaczki niż w grupie stosującej PLB+VPA+CLB (RD=0,36 [95% CI: 0,19; 0,54]).

Tabela 16. Odsetek chorych wolnych od napadów padaczki

Badanie	STP+VPA+CLB n/N (%)	PLB+VPA+CLB n/N (%)	RB (95% CI), p	RD (95% CI), p
STICLO Francja	9/21 (42,9%)	0/20 (0,0%)	18,14 (1,12; 292,41), p=0,0411	0,43 (0,21; 0,65), p=0,0001
STICLO Włochy	3/12 (25,0%)	0/11 (0,0%)	6,46 (0,37; 112,54), p=0,2006	0,25 (-0,02; 0,52), p=0,0658
Metaanaliza			12,15 (1,69; 87,37), p=0,0131	0,36 (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 PLB+VPA+CLB (MD=0,55 [95% CI: -9,02; 10,12]).

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 PLB+VPA+CLB - na korzyść grupy ze styrypentolem (odpowiednio MD=-22,25 [95% CI: -35,14; -9,37] i MD=-8,28 [95% CI: -12,65; -3,90]).

Tabela 17. Średnia liczba napadów padaczkowych w poszczególnych etapach badania

Etap badania	Badanie	STP+VPA+CLB		PLB+VPA+CLB		MD (95% CI), p
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Okres wyjściowy (30 dni)	STICLO Francja	17,9 (17,3)	21	18,5 (17,0)	20	-0,60 (-11,10; 9,90), p=0,9109
	STICLO Włochy	33,6 (28,2)	12	27,4 (28,6)	11	6,20 (-17,03; 29,43), p=0,6009
	Metaanaliza					0,55 (-9,02; 10,12), p=0,9099
Pierwszy miesiąc fazy z zaślepieniem	STICLO Francja	2,72 (4,06)	21	23,82 (36,55)	20	-21,10 (-36,82; -5,38), p=0,0085
	STICLO Włochy	4,7 (7,3)	12	29,0 (35,6)	11	-24,30 (-44,86; -3,74), p=0,0205
	Metaanaliza					-22,25 (-35,14; -9,37), p=0,0007
Drugi miesiąc fazy z zaślepieniem	STICLO Francja	5,15 (7,73)	20	13,8 (7,33)	16	-8,65 (-13,62; -3,68), p=0,0006
	STICLO Włochy	9,8 (10,0)	11	16,7 (11,3)	9	-6,90 (-16,24; 2,44), p=0,1474
	Metaanaliza					-8,28 (-12,65; -3,90), p=0,0002

Zmiana częstości napadów padaczkowych

Po pierwszym miesiącu badania STICLO Francja u pacjentów, którzy stosowali terapię STP+VPA+CLB zanotowano istotną statystycznie różnicę w częstości średniej liczby napadów padaczkowych (spadek o 83,2%) w porównaniu z grupą, która stosowała terapię PLB+VPA+CLB (wzrost o 11,3%).

Podobnie pacjenci z RCT STICLO Włochy - w pierwszym miesiącu u pacjentów, którzy stosowali terapię STP+VPA+CLB zanotowano istotną statystycznie różnicę w częstości występowania napadów padaczkowych (spadek o 89,5%) w porównaniu z grupą, która stosowała terapię PLB+VPA+CLB (wzrost o 5,5%).

Przeprowadzona metaanaliza również 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 PLB+VPA+CLB (MD= -94,69 [95% CI: -115,72; -73,66]).

Po drugim miesiącu badania STICLO Francja u pacjentów, którzy stosowali terapię STP+VPA+CLB zanotowano istotną statystycznie różnicę w częstości średniej liczby napadów padaczkowych (spadek o 68,6%) w porównaniu z grupą, która stosowała terapię PLB+VPA+CLB (wzrost o 7,37%).

Podobnie pacjenci z RCT STICLO Włochy - w drugim miesiącu badania u pacjentów, którzy stosowali terapię STP+VPA+CLB zanotowano istotną statystycznie różnicę w częstości występowania napadów padaczkowych (spadek o 74,3%) w porównaniu z grupą, która stosowała terapię PLB+VPA+CLB (spadek o 12,7%).

Przeprowadzona metaanaliza również 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 PLB+VPA+CLB (MD=-72,16 [95% CI: -94,47; -49,85]).

Tabela 18. Zmiana częstości występowania napadów padaczkowych w poszczególnych okresach obserwacji

Etap badania	Badanie	STP+VPA+CLB		PLB+VPA+CLB		MD (95% CI), p
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Okres obserwacji: 1. miesiąc	STICLO Francja	-83,2% (28%)	21	11,3% (54,7%)	20	-94,50 (-120,91; -68,09), p<0,0001
	STICLO Włochy	-89,5% (15,7%)	12	5,5% (55,4%)	11	-95,00 (-127,63; -62,37), p<0,0001
	Metaanaliza					-94,69 (-115,72; -73,66), p<0,00001
Okres obserwacji: 2.	STICLO Francja	-68,6% (41,9%)	20	7,37% (37,64%)	16	-75,97 (-102,32; -49,62), p<0,0001

Etap badania	Badanie	STP+VPA+CLB		PLB+VPA+CLB		MD (95% CI), p
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
miesiąc	STICLO Włochy	-74,3% (26,3%)	11	-12,7% (61,9%)	9	-61,60 (-101,85; -21,35), p=0,0027
	Metaanaliza					-72,16 (-94,47; -49,85), p<0,00001

Ocena terapii styrypentolem w otwartej fazie francuskiego badania STICLO

W otwartej fazie badania STICLO Francja grupa pacjentów otrzymująca styrypentol liczyła 40 osób. Ze względu na utratę z obserwacji 3 osób, grupa ocenianych pacjentów wyniosła 37 osób. Mediana okresu obserwacji wyniosła 25 miesięcy (zakres od 10 dni do 36 miesięcy).

Spośród 37 pacjentów, 21 (56,8%) odpowiedziało na leczenie. Spośród nich 8/21 (38,1%) było wolnych od napadów padaczki, a 5/21 (23,8%) 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 tylko drgawki gorączkowe.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla RCT

W poniższych tabelach przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania STP+VPA+CLB w porównaniu do PLB+STP+CLB, uzyskane z francuskiego i włoskiego badania STICLO. Wyniki zaprezentowano zgodnie z AKL wnioskodawcy, należy jednak mieć na uwadze uwagi analityków Agencji do 3 zdarzeń niepożądanych – bezsenność/koszmary, zapalenie oskrzeli i nadpobudliwość (patrz. komentarz w rozdz. 4.1.2. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy).

Zdarzenia niepożądane ogółem

Zarówno w RCT STICLO Francja jak i Włochy częstość występowania zdarzeń niepożądanych była istotnie statystycznie wyższa w grupie otrzymującej STP+VPA+CLB niż w grupie kontrolnej (PLB+VPA+CLB) – odpowiednio 100,0% vs 45,0% (STICLO Francja) oraz 83,3% vs 27,3% (STICLO Włochy).

W obu badaniach wartość obu parametrów (RR i RD) wskazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych była istotnie statystycznie większa w przypadku grupy pacjentów otrzymujących terapię STP+VPA+CLB niż w grupie kontrolnej (PLB+VPA+CLB).

Wynik metaanalizy wskazał również, iż grupa otrzymująca STP+VPA+CLB miała istotnie statystycznie ponad 2-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych niż grupa otrzymująca PLB+VPA+CLB (RR=2,37 [95% CI: 1,52; 3,71]) oraz istotnie statystycznie o 55% wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych niż grupa kontrolna (RD=0,55 [95% CI: 0,36; 0,75]).

Tabela 19. Liczba i odsetek chorych ze zdarzeniami niepożądanymi ogółem

Badanie	STP+VPA+CLB n/N (%)	PLB+VPA+CLB n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
STICLO Francja	21/21 (100,0%)	9/20 (45,0%)	2,16 (1,34; 3,47), p=0,0015	0,55 (0,33; 0,77), p<0,0001
STICLO Włochy	10/12 (83,3%)	3/11 (27,3%)	3,06 (1,13; 8,29) p=0,0282	0,56 (0,22; 0,90), p=0,0011
Metaanaliza			2,37 (1,52; 3,71), p=0,0002	0,55 (0,36; 0,75), p<0,0001

Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu RCT STICLO Francja ciężkie zdarzenia niepożądane występowały nieistotnie statystycznie częściej w grupie otrzymującej STP+VPA+CLB niż w grupie otrzymującej PLB+VPA+CLB - odpowiednio 28,6% vs 15,0%. Prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych było nieistotnie statystycznie prawie 2-krotnie większe w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (RR=1,90 [95% CI: 0,55; 6,60]).

W RCT STICLO Włochy nie raportowano żadnego przypadku wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego.

Tabela 20. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane

Badanie	STP+VPA+CLB n/N (%)	PLB+VPA+CLB n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
STICLO Francja	6/21 (28,6%)	3/20 (15,0%)	1,90 (0,55; 6,60), p=0,3097	0,14 (-0,11; 0,38), p=0,2847

Badanie	STP+VPA+CLB n/N (%)	PLB+VPA+CLB n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
STICLO Włochy	0/12 (0,0%)	0/11 (0,0%)	-	-
Metaanaliza			-	-

Zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

W badaniu RCT STICLO Francja odnotowano jeden przypadek zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych - w grupie otrzymującej PLB+VPA+CLB. W badaniu STICLO Włochy obserwowano częściej zakończenie leczenia spowodowane zdarzeniami niepożądanymi w grupie otrzymującej STP+VPA+CLB niż w grupie kontrolnej (PLB+VPA+CLB) - odpowiednio 2/12 osób (16,7%) vs 1/11 osób (9,1%).

Wynik metaanalizy STICLO Francja i Włochy wskazuje, że grupa otrzymująca STP+VPA+CLB miała nieistotnie statystycznie mniejsze prawdopodobieństwo zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych niż grupa otrzymująca PLB+VPA+CLB (RR=0,91 [95% CI:0,17; 4,94]).

Tabela 21. Liczba i odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych

Badanie	STP+VPA+CLB n/N (%)	PLB+VPA+CLB n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
STICLO Francja	0/21 (0,0%)	1/20 (5,0%)	0,32 (0,01; 7,38), p=0,4753	-0,05 (-0,18; 0,08), p=0,4387
STICLO Włochy	2/12 (16,7%)	1/11 (9,1%)	1,83 (0,19; 17,51), p=0,5986	0,08 (-0,20; 0,35), p=0,5835
Metaanaliza			0,91 (0,17; 4,94), p=0,9169	0,00 (-0,13; 0,12), p=0,9414

Zdarzenia niepożądane łącznie w badaniu STICLO Francja

W badaniu RCT STICLO Francja częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem była istotnie statystycznie wyższa w grupie otrzymującej STP+VPA+CLB niż w grupie kontrolnej (PLB+VPA+CLB) – odpowiednio 100,0% vs 25,0%. Wyniki wskazują, że grupa otrzymująca STP+VPA+CLB miała istotnie statystycznie ponad 3-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem niż w grupa kontrolna (RR=3,73 [95% CI: 1,81; 7,67]) oraz istotnie statystycznie o 75% większe prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego niż grupa kontrolna (RD=0,75 [95% CI: 0,55; 0,95]).

Umiarkowanie ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *moderate side-effects*) również występowały istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż w kontrolnej, odpowiednio 100% vs 40%. Grupa otrzymująca STP+VPA+CLB miała istotnie statystycznie ponad 2-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia umiarkowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych niż w grupa kontrolna (RR=2,41 [95% CI: 1,43; 4,07]) oraz istotnie statystycznie o 60% większe prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego niż grupa kontrolna (RD=0,60 [95% CI: 0,38; 0,82]).

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły nieistotnie statystycznie częściej w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej, odpowiednio 23,8% vs 5,0%. Grupa otrzymująca STP+VPA+CLB miała nieistotnie statystycznie ponad 4-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych niż grupa kontrolna (RR=4,76 [95% CI: 0,61; 37,28]).

Zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego występowały istotnie statystycznie częściej u pacjentów w grupie otrzymującej STP+VPA+CLB niż w grupie kontrolnej (PLB+VPA+CLB) – odpowiednio 90,5% vs 25,0%. Grupa otrzymująca STP+VPA+CLB miała istotnie statystycznie ponad 3-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń ze strony OUN niż grupa kontrolna (RR=3,62 [95% CI: 1,67; 7,83]) oraz istotnie statystycznie o 65% większe prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego niż grupa kontrolna (RD=0,65 [95% CI: 0,43; 0,88]).

Zaburzenia ze strony układu pokarmowego występowały częściej u pacjentów w grupie otrzymującej STP+VPA+CLB niż w grupie kontrolnej (PLB+VPA+CLB) – odpowiednio 66,7% vs 35,0%. Grupa otrzymująca STP+VPA+CLB miała nieistotnie statystycznie prawie 2-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego niż grupa kontrolna (RR=1,90 [95% CI: 0,98; 3,72]).

Zaburzenia hematologiczne występowały częściej u pacjentów w grupie otrzymującej STP+VPA+CLB niż w grupie kontrolnej (PLB+VPA+CLB) – odpowiednio 28,6% vs 0,0%. Grupa otrzymująca STP+VPA+CLB miała nieistotnie statystycznie ponad 12-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń hematologicznych niż grupa kontrolna (RR=12,41 [95% CI:0,74; 206,86]).

Tabela 22. Liczba i odsetek chorych z określonymi zdarzeniami niepożądanymi

Punkt końcowy	STP+VPA+CLB n/N (%)	PLB+VPA+CLB n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Zdarzenia niepożądane ogółem				
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	21/21 (100,0%)	5/20 (25,0%)	3,73 (1,81; 7,67) p=0,0003	0,75 (0,55; 0,95) p<0,0001

Punkt końcowy	STP+VPA+CLB n/N (%)	PLB+VPA+CLB n/N (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
(ang. <i>drug related adverse events</i>)			p=0,0009	
Umiarkowanie ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>moderate side-effects</i>)	21/21 (100,0%)	8/20 (40,0%)	2,41 (1,43; 4,07), p=0,0009	0,60 (0,38; 0,82), p<0,0001
Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>)	5/21 (23,8%)	1/20 (5,0%)	4,76 (0,61; 37,28), p=0,1372	0,19 (-0,02; 0,39), p=0,0731
Poszczególne zdarzenia niepożądane				
Zaburzenia OUN	19/21 (90,5%)	5/20 (25,0%)	3,62 (1,67; 7,83), p=0,0011	0,65 (0,43; 0,88), p<0,0001
Zaburzenia ze strony układu pokarmowego	14/21 (66,7%)	7/20 (35,0%)	1,90 (0,98; 3,72), p=0,0592	0,32 (0,03; 0,61), p=0,0326
Zaburzenia hematologiczne	6/21 (28,6%)	0/20 (0,0%)	12,41 (0,74; 206,86), p=0,0794	0,29 (0,08; 0,49), p=0,0054

*wartość p za publikacją *Chiron 2000*

Poniżej przedstawiono poszczególne zdarzenia niepożądane raportowane w RCT STICLO Francja i Włochy w fazie randomizowanej tych badań. Poszczególne zdarzenia niepożądane przedstawiono z podziałem na występujące:

- istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej – jako wynik pojedynczych badań lub wynik metaanalizy gdy oba parametry (RR i RD) osiągnęły istotność statystyczną nawet gdy wyniki pojedynczych badań nie wskazywały na istotność statystyczną wyniku,
- nieistotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej,
- nieistotnie statystycznie rzadziej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej,
- występujące porównywalnie często w grupie badanej co w grupie kontrolnej.

Zdarzenia niepożądane występujące istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej to:

- senność – zarówno w RCT STICLO Francja jak i Włochy senność występowała częściej w grupie otrzymującej STP+VPA+CLB niż w grupie kontrolnej (PLB+VPA+CLB) – odpowiednio 71,4% vs 10,0% (STICLO Francja) oraz 58,3% vs 9,1% (STICLO Włochy). Jedynie w STICLO Francja wartość obu parametrów (RR i RD) wskazała, że senność występowała istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (wyniki dla STICLO Włochy nie osiągnęły razem poziomu istotności statystycznej). Wynik metaanalizy również wskazał, iż grupa badana miała istotnie statystycznie ponad 6-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia senności niż grupa kontrolna (RR=6,90 [95% CI: 2,29; 20,75]) oraz istotnie statystycznie o 57% większe prawdopodobieństwo wystąpienia senności niż grupa kontrolna (RD=0,57 [95% CI: 0,38; 0,76]),
- utrata apetytu - zarówno w RCT STICLO Francja jak i Włochy utrata apetytu występowała częściej w grupie otrzymującej STP+VPA+CLB niż w grupie kontrolnej (PLB+VPA+CLB) – odpowiednio 33,3% vs 5,0% (RR=6,67 [95% CI: 0,90; 49,45]) oraz 50,0% vs 9,1% (RR=5,50 [95% CI: 0,78; 38,76]). Wynik metaanalizy wskazał, iż grupa otrzymująca STP+VPA+CLB miała istotnie statystycznie ponad 6-krotnie większe prawdopodobieństwo utraty apetytu niż grupa kontrolna (RR=6,08 [95% CI: 1,50; 24,64]) oraz istotnie statystycznie o 33% większe prawdopodobieństwo utraty apetytu niż grupa kontrolna (RR=0,33 [95% CI: 0,14; 0,51]),
- utrata masy ciała - zarówno w RCT STICLO Francja jak i Włochy utrata masy ciała występowała częściej w grupie otrzymującej STP+VPA+CLB niż w grupie kontrolnej (PLB+VPA+CLB) – odpowiednio 28,6% vs 0,0% (RR=12,41 [95% CI: 0,74; 206,86]) oraz 16,7% vs 0,0% (RR=4,62 [95% CI: 0,25; 86,72]). Wynik metaanalizy wskazał, iż grupa otrzymująca STP+VPA+CLB miała istotnie statystycznie ponad 8-krotnie większe prawdopodobieństwo utraty masy ciała niż grupa kontrolna (RR=8,41 [95% CI: 1,13; 62,55]) oraz istotnie statystycznie o 24% wyższe prawdopodobieństwo utraty masy ciała niż grupa kontrolna (RD=0,24 [95% CI: 0,08; 0,41]).

Zdarzenia niepożądane występujące nieistotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej to:

- astenia - w RCT STICLO Francja astenia występowała częściej w grupie otrzymującej STP+VPA+CLB niż w grupie kontrolnej (PLB+VPA+CLB) – odpowiednio 9,5% vs 0,0% (RR=4,77 [95% CI: 0,24; 93,67]). Natomiast w RCT STICLO Włochy nie raportowano żadnego przypadku wystąpienia astenii.
- ataksja – w RCT STICLO Francja ataksja występowała częściej w grupie otrzymującej STP+VPA+CLB niż w grupie kontrolnej (PLB+VPA+CLB) – odpowiednio 14,3% vs 5,0% (RR=2,86 [95% CI: 0,32; 25,24]). W STICLO Włochy ataksja występowała rzadziej w grupie otrzymującej STP+VPA+CLB niż w grupie kontrolnej (PLB+VPA+CLB) – odpowiednio 8,3% vs 18,2% (RR=0,46 [95% CI: 0,05; 4,38]). Wynik metaanalizy wskazał, że prawdopodobieństwo wystąpienia ataksji było nieistotnie statystycznie 1,25-krotnie większe w grupie otrzymującej STP+VPA+CLB niż w grupie kontrolnej (RR=1,25 [95% CI: 0,30; 5,17]).

- hipotonia - zarówno w RCT STICLO Francja jak i Włochy hipotonia występowała częściej w grupie otrzymującej STP+VPA+CLB niż w grupie kontrolnej (PLB+VPA+CLB) – odpowiednio 9,5% vs 5,0% (RR=1,90 [95% CI: 0,19; 19,40] oraz 25,0% vs 0,0% (RR=6,45 [95% CI: 0,37; 112,54])). Wynik metaanalizy wskazał również, iż grupa otrzymująca STP+VPA+CLB miała nieistotnie statystycznie ponad 3-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia hipotonii niż grupa kontrolna (RR=3,53 [95% CI: 0,60; 20,58])).
- drżenia - w RCT STICLO Francja drżenia występowały częściej w grupie otrzymującej STP+VPA+CLB niż w grupie kontrolnej (PLB+VPA+CLB) – odpowiednio 14,3% vs 0,0% (RR=6,68 [95% CI: 0,37; 121,71])). W STICLO Włochy drżenia występowały rzadziej w grupie otrzymującej STP+VPA+CLB niż w grupie kontrolnej (PLB+VPA+CLB) – odpowiednio 0,0% vs 9,1% (RR=0,31 [95% CI: 0,01; 6,85])). Wynik metaanalizy wskazał, iż grupa otrzymująca STP+VPA+CLB miała nieistotnie statystycznie 1,84-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia drżeń niż grupa kontrolna (RR=1,84 [95% CI: 0,36; 9,53])).
- dyzartria - w RCT STICLO Francja dyzartria występowała częściej w grupie badanej (STP+VPA+CLB) niż w grupie kontrolnej PLB+VPA+CLB – odpowiednio 9,5% vs 0,0% (RR=4,77 [95% CI: 0,24; 93,67])). W RCT STICLO Włochy nie raportowano żadnego przypadku wystąpienia dyzartrii.
- zaburzenia równowagi - w RCT STICLO Włochy zaburzenia równowagi występowały częściej w grupie otrzymującej STP+VPA+CLB niż w grupie kontrolnej PLB+VPA+CLB – odpowiednio 8,3% vs 0,0% (RR=2,77 [95% CI: 0,12; 61,65])). W RCT STICLO Francja nie raportowano żadnego przypadku wystąpienia zaburzeń równowagi.
- wzrost masy ciała - w RCT STICLO Francja wzrost masy ciała występował częściej w grupie otrzymującej STP+VPA+CLB niż w grupie kontrolnej PLB+VPA+CLB – odpowiednio 23,8% vs 20,0% (RR=1,19 [95% CI: 0,37; 3,81])). Natomiast w RCT STICLO Włochy nie raportowano żadnego przypadku wystąpienia wzrostu masy ciała.
- nudności/wymioty - zarówno w RCT STICLO Francja jak i Włochy nudności/wymioty występowały częściej w grupie otrzymującej STP+VPA+CLB niż w grupie kontrolnej (PLB+VPA+CLB) – odpowiednio 9,5% vs 5,0% (RR=1,90 [95% CI: 0,19; 19,40])) oraz 25,0% vs 0,0% (RR=6,46 [95% CI: 0,37; 112,54])). Wynik metaanalizy wskazał również, iż grupa badana miała nieistotnie statystycznie ponad 3-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia nudności/wymiotów niż grupa kontrolna (RR=3,53 [95% CI: 0,60; 20,58])).
- ból brzucha - zarówno w RCT STICLO Francja jak i Włochy ból brzucha występował częściej w grupie otrzymującej STP+VPA+CLB niż w grupie kontrolnej (PLB+VPA+CLB) – odpowiednio 9,5% vs 5,0% (RR=1,90 [95% CI: 0,19; 19,40])) oraz 8,3% vs 0,0% (RR=2,77 [95% CI: 0,12; 61,65])). Wynik metaanalizy wskazał również, iż grupa badana miała nieistotnie statystycznie ponad 2-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia bólu brzucha niż grupa kontrolna (RR=2,21 [95% CI: 0,34; 14,20])).
- ślinotok - w RCT STICLO Włochy ślinotok występował częściej w grupie otrzymującej STP+VPA+CLB niż w grupie kontrolnej PLB+VPA+CLB – odpowiednio 16,7% vs 0,0% (RR=4,62 [95% CI: 0,25; 86,72])). W RCT STICLO Francja nie raportowano żadnego przypadku wystąpienia ślinotoku.
- neutropenia - w RCT STICLO Francja neutropenia występowała częściej w grupie otrzymującej STP+VPA+CLB niż w grupie kontrolnej PLB+VPA+CLB – odpowiednio 14,3% vs 0,0% (RR=6,68 [95% CI: 0,37; 121,71])). W RCT STICLO Włochy nie raportowano żadnego przypadku wystąpienia neutropenii.
- trombocytopenia - w RCT STICLO Francja trombocytopenia występowała częściej w grupie otrzymującej STP+VPA+CLB niż w grupie kontrolnej PLB+VPA+CLB – odpowiednio 9,5% vs 0,0% (RR=4,77 [95% CI: 0,24; 93,67])). W RCT STICLO Włochy nie raportowano żadnego przypadku wystąpienia trombocytopenii.
- zwiększenie aktywności AST - w RCT STICLO Włochy zwiększenie aktywności AST występował częściej w grupie otrzymującej STP+VPA+CLB niż w grupie kontrolnej PLB+VPA+CLB – odpowiednio 8,3% vs 0,0% (RR=2,77 [95% CI: 0,12; 61,65])). W RCT STICLO Francja nie raportowano żadnego przypadku wystąpienia zwiększenia aktywności AST.
- pobudzenie (ang. *hyperexcitability/agitation*) - zarówno w RCT STICLO Francja jak i Włochy pobudzenie występowało częściej w grupie otrzymującej STP+VPA+CLB niż w grupie kontrolnej (PLB+VPA+CLB) – odpowiednio 23,8% vs 0,0% (RR=10,50 [95% CI: 0,62; 178,40])) oraz 16,7% vs 9,1% (RR=1,83 [95% CI: 0,19; 17,51])). Wynik metaanalizy wskazał również, iż grupa badana miała nieistotnie statystycznie ponad 4-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia pobudzenia niż grupa kontrolna (RR=4,78 [95% CI: 0,87; 26,15])) oraz istotnie statystycznie o 18% większe prawdopodobieństwo wystąpienia pobudzenia niż grupa kontrolna (RD=0,18 [95% CI: 0,032; 0,34])).
- agresywne zachowanie/drażliwość - zarówno w RCT STICLO Francja jak i Włochy agresywne zachowanie/drażliwość występowało częściej w grupie otrzymującej STP+VPA+CLB niż w grupie kontrolnej (PLB+VPA+CLB) – odpowiednio 14,3% vs 0,0% (RR=6,68 [95% CI: 0,37; 121,71])) oraz 16,7% vs 9,1% (RR=1,83 [95% CI: 0,19; 17,51])). Wynik metaanalizy wskazał również, iż grupa badana miała nieistotnie statystycznie ponad 3-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia agresywnego zachowania/drażliwości niż grupa kontrolna (RR=3,48 [95% CI: 0,61; 19,89]))

- bezsenność/koszmary - w RCT STICLO Francja bezsenność/koszmary występowały częściej w grupie otrzymującej STP+VPA+CLB niż w grupie kontrolnej PLB+VPA+CLB – odpowiednio 9,5% vs 5,0% (RR=1,90 [95% CI: 0,19; 19,40]). W RCT STICLO Włochy nie raportowano żadnego przypadku wystąpienia bezsenności/koszmarów.
- zaczerwienienie twarzy - w RCT STICLO Włochy zaczerwienienie twarzy występowało częściej w grupie otrzymującej STP+VPA+CLB niż w grupie kontrolnej PLB+VPA+CLB – odpowiednio 8,3% vs 0,0% (RR=2,77 [95% CI: 0,12; 61,65]). W RCT STICLO Francja nie raportowano żadnego przypadku wystąpienia zaczerwienienia twarzy.
- ocieężałość umysłowa, zapalenie oskrzeli, eozynofilia, suchość skóry, pokrzywka, dyzuria - w RCT STICLO Francja powyższe zdarzenia występowały częściej w grupie otrzymującej STP+VPA+CLB niż w grupie kontrolnej PLB+VPA+CLB – odpowiednio 4,8% vs 0,0% (RR=2,86 [95% CI: 0,12; 66,44]). Natomiast w RCT STICLO Włochy nie raportowano żadnego przypadku wystąpienia powyższych zdarzeń.

Zdarzenia niepożądane występujące nieistotnie statystycznie rzadziej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej to:

- hiperkineza - w RCT STICLO Włochy hiperkineza występowała rzadziej w grupie otrzymującej STP+VPA+CLB niż w grupie kontrolnej – odpowiednio 8,3% vs 18,2% (RR=0,46 [95% CI: 0,05; 4,38]). Natomiast w RCT STICLO Francja nie raportowano żadnego przypadku wystąpienia hiperkinezy.
- zaburzenia ruchowe - w RCT STICLO Francja zaburzenia ruchowe występowały rzadziej w grupie otrzymującej STP+VPA+CLB niż w grupie kontrolnej – odpowiednio 0,0% vs 5,0% (RR=0,32 [95% CI: 0,01; 7,38]). Natomiast w RCT STICLO Włochy nie raportowano żadnego przypadku wystąpienia zaburzeń ruchowych.
- biegunka - w RCT STICLO Francja biegunka występowała rzadziej w grupie otrzymującej STP+VPA+CLB niż w grupie kontrolnej – odpowiednio 0,0% vs 5,0% (RR=0,32 [95% CI: 0,01; 7,38]). Natomiast w RCT STICLO Włochy nie raportowano żadnego przypadku wystąpienia biegunki.

Zdarzenia niepożądane porównywalnie często w grupie badanej co w grupie kontrolnej to:

- stan padaczkowy i alergiczny nieżyt nosa - w RCT STICLO Francja stan padaczkowy alergiczny nieżyt nosa występowały porównywalnie często w obu grupach (RR=0,95 [95% CI: 0,06; 14,22]). Natomiast w RCT STICLO Francja nie raportowano żadnego przypadku wystąpienia tych zdarzeń.

Ocena terapii styrypentolem w otwartej fazie francuskiego badania STICLO

Spośród 37 poddanych obserwacji pacjentów około 75% dobrze tolerowało leczenie. Trzech (8,1%) pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych. U 4 pacjentów (10,8%) lek został wycofany z powodu braku odpowiedzi na leczenie. Dwie osoby (5,4%) zmarły.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W dniu 09.06.2016 r. przeprowadzono wyszukiwanie dodatkowych informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa w bazach Cochrane, Embase via Ovid, Medline via PubMed. Nie odnaleziono innych badań, które powinny się znaleźć w analizie skuteczności i bezpieczeństwa.

Poniżej przedstawiono wyniki jednoramiennych badań nieeksperymentalnych dotyczących skuteczności STP w leczeniu chorych z zespołem Dravet: *STP-1 (Inoue 2014 oraz Inoue 2015), Inoue 2009, Kouga 2015, Thanh 2002 oraz Wirrell 2013.*

Analiza skuteczności terapii styrypentolem w jednoramiennych badaniach bez randomizacji

Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie oceniano w próbach: *STP-1, Kouga 2015, Inoue 2009 oraz Thanh 2002.* W badaniu *STP-1* odsetek odpowiedzi na leczenie zdefiniowano jako zmniejszenie o $\geq 50\%$ częstości napadów klonicznych lub kloniczno-tonicznych w ostatniej 4 tyg. fazy ustalonego dawkowania, w porównaniu do częstości napadów w 4-tyg. okresie wstępnym. W próbach *Kouga 2015* nie definiowano odpowiedzi, jednakże przedstawiono odsetek chorych, którzy osiągnęli $>50\%$ zmniejszenie częstości napadów, natomiast w badaniu *Inoue 2009* - odsetek chorych, którzy osiągnęli $\geq 50\%$ zmniejszenie częstości napadów klonicznych i toniczno-klonicznych w fazie wczesnej i późnej badania w stosunku do fazy wstępnej. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 23. Odpowiedź na leczenie STP w badaniach nieeksperymentalnych

Badanie		n/N	% [95% CI]
STP-1 (faza leczenia do 12 tyg. <i>Inoue 2014</i>)	Populacja ogólna	16/24	66,7% [44,7%; 84,4%]
	Dzieci (1-18 lat)	13/20	65,0% [40,8%; 84,6%]
	Dorośli (19-30 lat)	3/4	75,0% [19,4%; 99,4%]
STP-1 (faza leczenia do 40 tyg. <i>Inoue 2015</i>)		13/24	54,0% [b.d.]
<i>Inoue 2009</i> faza wczesna		6/8*	75,0% [b.d.]
<i>Inoue 2009</i> faza późna		3/8*	37,5% [b.d.]
<i>Kouga 2015</i>		6/11	54,0% [b.d.]
<i>Thanh 2002</i>	≥50 zmniejszenie częstości napadów padaczki w populacji ogólnej	23/46	50,0% [b.d.]
	Całkowita odpowiedź na leczenie	10/46	21,7% [b.d.]
	Odpowiedź częściowa	20/46	43,5% [b.d.]
	Niewystarczająca odpowiedź	4/46	8,7% [b.d.]
	Odpowiedź nie podlegająca ocenie	12/46	26,1% [b.d.]

*dane chorych leczonych STP+VPA+CLB

Najwyższy odsetek chorych, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie odnotowano we wczesnej fazie badania *Inoue 2009* (75%) w badaniu STP-1 (66,7%), oraz próbie *Kouga 2015* (54%). W długoterminowej fazie próby STP-1 odsetek ten utrzymywał się na wysokim poziomie (54%), podczas gdy w fazie późnej badania *Inoue 2009* znacznie zmalał w porównaniu do wyników fazy wczesnej (z 75% do 37,5%). W badaniu *Thanh 2002* odsetek odpowiedzi w populacji ogólnej był nieco niższy niż w pozostałych badaniach (50%).

Zmiana częstości napadów u chorych leczonych

W badaniu *Thanh 2002* mediana wyjściowej częstości napadów wyniosła 9 na miesiąc (zakres: 1-120/miesiąc) i uległa istotnemu statystycznie ($p < 0,001$) zmniejszeniu do 3 napadów na miesiąc (zakres: 0,5-30/miesiąc) podczas terapii STP+VPA+CLB. Dodatkowo oceniano częstość występowania napadów w podgrupach wyróżnionych na podstawie odpowiedzi na leczenie – wyniki przedstawiono w tabeli poniżej. W każdej z wyróżnionych podgrup zaobserwowano zmniejszenie częstości napadów padaczki podczas terapii STP+VPA+CLB, jednak istotne statystycznie wyniki odnotowano w podgrupie chorych z całkowitą odpowiedzią na leczenie oraz w grupie, w której nie oceniano odpowiedzi.

Tabela 24. Zmiana częstości napadów padaczki w podgrupach chorych w badaniu *Thanh 2002*

Badanie	Podgrupy pacjentów wyróżnione na podst. odpowiedzi na leczenie	Odpowiedź n/N	Częstość napadów padaczkowych w miesiącu, mediana (zakres)		
			Wartość początkowa	Wartość końcowa	p
<i>Thanh 2002</i>	Całkowita odpowiedź na leczenie	10/46	10 (4-30)	2,7 (0,5-6)	0,002
	Odpowiedź częściowa	20/46	4 (1-120)	3 (1-30)	0,37
	Niewystarczająca odpowiedź	4/46	14 (3-45)	3,7 (1-13)	0,5
	Odpowiedź nie podlegająca ocenie	12/46	27,5 (1-90)	6,5 (1-60)	0,004

Odsetek chorych wolnych od napadów padaczki

W badaniu STP-1 odnaleziono dane dotyczące odsetka chorych wolnych od napadów padaczki, który wyniósł odpowiednio 16,7% (4 pacjentów na 24) dla populacji ogólnej, 3/20 (15,0%) dla pacjentów w wieku 1-18 lat oraz 1/4 (25,0%) dla chorych w wieku 19-30 lat. W dłuższym okresie badania STP-1 (*Inoue 2015*) brak napadów padaczki stwierdzono u 2/24 (8,3%) chorych (2 chorych wolnych od napadów toniczno-klonicznych, 1 chory wolny od napadów każdej postaci).

W badaniu *Inoue 2009* nie stwierdzono żadnego przypadku chorego wolnego od napadów padaczki wśród chorych leczonych STP+VPA+CLB.

Zmniejszenie czasu trwania napadów padaczki

W populacji ogólnej badania STP-1 czas trwania napadu padaczki wynosił wyjściowo średnio 1,9 (SD: 1,5) minut i uległ istotnemu statystycznie zmniejszeniu ($p = 0,0019$) do napadu trwającego średnio 0,8 (SD: 0,6) minut.

U chorych w wieku 1-18 lat, napady wyjściowo trwały średnio 2,1 (SD: 1,6) minut i podczas terapii STP uległy istotnemu statystycznie zmniejszeniu ($p = 0,0023$) do 0,9 (SD: 0,7) minut, natomiast u pacjentów w wieku 19-30 lat czas trwania napadów uległ nieistotnemu statystycznie zmniejszeniu od 0,92 (SD: 0,14) minut do 0,68 (SD: 0,46) minut ($p = 0,3779$, oszacowanie dla małej grupy $n = 4$ chorych). W ocenie długoterminowej czas trwania napadów padaczki uległ nieistotnemu statystycznie zwiększeniu do średnio 2,6 (SD: 6,7) minut w stosunku do

wartości wyjściowych ($p=0,6194$) – na taki wynik mógł wpłynąć wynik jednego pacjenta z napadem padaczkowym trwającym >30 min. Po wyłączeniu wyniku tego pacjenta odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie średniego czasu trwania ataku w stosunku do wartości wyjściowej ($p=0,0489$), które wyniosło 1,1 (SD: 0,7) minut.

W próbie *Thanh 2002* mediana czasu trwania napadu padaczki uległa istotnemu statystycznie zmniejszeniu od wyjściowo 7,5 (zakres: 1-15) minut do 1,5 (zakres: 0,15-22,5) minut ($p < 0,001$).

Czas trwania napadów padaczkowych uległ istotnemu statystycznie zmniejszeniu we wszystkich przypadkach za wyjątkiem grupy z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie.

W badaniu przedstawiono dodatkowo wyniki w podgrupach wyróżnionych pod względem rodzaju odpowiedzi na leczenie – wyniki te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Zmiany czasu trwania napadów padaczki w podgrupach chorych w badaniu *Thanh 2002*

Badanie	Podgrupy pacjentów wyróżnione na podst. odpowiedzi na leczenie	Odpowiedź n/N	Czas trwania napadu padaczkowego		Procentowe zmniejszenie, p
			Wartość początkowa mediana (zakres) [min.]	Wartość końcowa mediana (zakres) [min.]	
<i>Thanh 2002</i>	Całkowita odpowiedź na leczenie	10/46	7,5 (2-12,5)	1,4 (0,75-2,5)	81,3%, p=0,002
	Odpowiedź częściowa	20/46	7,5 (1-15)	1,5 (0,15-22,5)	80%, p=0,001
	Niewystarczająca odpowiedź	4/46	8,7 (4-10)	2,7 (0,6-b.d.)	69%, p=0,125
	Odpowiedź nie podlegająca ocenie	12/46	6,5 (1,5-15)	1 (0,25-3)	84,6%, p=0,002

Występowanie stanu padaczkowego

W próbie *Thanh 2002* stan padaczkowy odnotowano wyjściowo u 42/46 (91%) chorych, natomiast na końcu obserwacji liczba ta uległa istotnemu statystycznie zmniejszeniu do 20/46 (44%) ($p < 0,001$).

We wszystkich podgrupach, z wyjątkiem grupy chorych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie, zaobserwowano zmniejszenie się odsetka chorych ze stanem padaczkowym (brak danych dot. istotności zmian).

W badaniu przedstawiono dodatkowo wyniki w podgrupach wyróżnionych pod względem rodzaju odpowiedzi na leczenie – wyniki te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Zmiany czasu trwania napadów padaczki w podgrupach chorych w badaniu *Thanh 2002*

Badanie	Podgrupy pacjentów wyróżnione na podst. odpowiedzi na leczenie	Odpowiedź n/N	Chorzy ze stanem padaczkowym n (%)	
			Wartość początkowa	Wartość końcowa
<i>Thanh 2002</i>	Całkowita odpowiedź na leczenie	10/46	10 (100%)	4 (40%)
	Odpowiedź częściowa	20/46	18 (90%)	6 (30%)
	Niewystarczająca odpowiedź	4/46	2 (50%)	3 (75%)
	Odpowiedź nie podlegająca ocenie	12/46	12 (100%)	8 (64%)

Wyniki badania *Wirrell 2013*

W badaniu *Wirrell 2013* wyniki przedstawiono dla grupy chorych leczonych schematem STP+VPA+CLB jako odsetek pacjentów ze zmniejszeniem, brakiem zmian lub zwiększeniem nasilenia danego parametru. Redukcja częstości napadów wystąpiła u 30/48 (63%) chorych, brak zmian odnotowano u 16/48 (33%) pacjentów, natomiast zwiększenie częstości napadów wystąpiło u 2/48 (4%) chorych. U 18/18 (100%) osób z długimi (>15 min) napadami padaczkowymi odnotowano zmniejszenie częstości ich występowania. U większości pacjentów odnotowano zmniejszenie częstości użycia leków ratunkowych: 26/33 (79%), brak zmian stwierdzono u 4/33 (12%) pacjentów, natomiast konieczność zwiększenia użycia leków ratunkowych odnotowano u 3/33 (9%) osób. Zmniejszenie częstości hospitalizacji/wizyt ambulatoryjnych odnotowano u 18/19 (95%) chorych, którzy przed terapią STP tego wymagali, natomiast brak zmian stwierdzono u 1/19 (5%) pacjenta.

Analiza bezpieczeństwa terapii styrypentolem w jednoramiennych badaniach bez randomizacji

Thanh 2002

W badaniu *Thanh 2002* podczas terapii STP najczęściej wśród wszystkich zdarzeń niepożądanych (103) obserwowano: zmniejszenie apetytu - 26 (25%), utratę masy ciała - 17 (17%), a także bezsenność, senność lub ataksję - 13 zdarzeń (13%). Nieco rzadziej występowała hipotonia - 8 (8%) oraz nudności lub wymioty - 7 (7%). Ból brzucha występował rzadko (3 zdarzenia, 3%), podobnie jak neutropenia (2 zdarzenia, 2% - nieobjawowa neutropenia ustępująca po zmniejszeniu dawki STP) oraz wysypka (1 zdarzenie, 1% - ustąpiła samoistnie i prawdopodobnie nie była związana z leczeniem). Ogółem, u 42/46 (91,3%) chorych wystąpiło przynajmniej 1 zdarzenie niepożądane. Najczęściej (51% pacjentów) obserwowano zaburzenia układu pokarmowego

(w połowie przypadków wystąpiła utrata apetytu, a w 2/3 utrata masy ciała), inne takie jak ataksja, problemy ze snem (bezsennaść i/lub senność), hipotonia dotyczyły OUN (46%). Ciężkie zaburzenia układu pokarmowego prowadzące do zakończenia leczenia obserwowano u pacjentów w późniejszym wieku (okres pokwitania), częściowo były one związane ze skojarzeniem STP i VPA, z kolei ataksje i senność ze skojarzeniem STP i CLB.

Ogółem, u 10 (21,7%) chorych zakończono leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych (w tym u 6 chorych z odpowiedzią na leczenie): w 7 przypadkach przyczyną była utrata masy ciała, w 4 przypadkach ataksje (1 chory przerwał terapię z powodu wystąpienia obu). U 7 z 10 chorych, którzy zakończyli leczenie STP wzrosła częstotliwość występowania napadów, wydłużył się czas ich trwania, oraz wystąpiły nowe przypadki stanu padaczkowego w związku z czym ponownie podjęto terapię STP w małych dawkach, które było lepiej tolerowane.

STP-1 (Inoue 2014 i Inoue 2015)

W badaniu STP-1 u każdego chorego odnotowano przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane. Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych (4/24 - 16,7%) najczęściej obserwowano zapalenie oskrzeli (2/24 - 8,3%). Ogółem, najczęściej występowały zaburzenia ze strony układu nerwowego (22/24 chorych - 91,7%) a wśród nich senność (19/24 - 79,2%), ataksje (13/24 - 54,2%) oraz drżenie (7/24 - 29,2%). Często stwierdzano również zarażenia oraz zakażenia (16/24 - 66,7%) a wśród nich: zapalenie śluzówki nosa i gardła (11/24 - 45,8%), zapalenie oskrzeli (3/24 - 12,5%) oraz zakażenia przewodu pokarmowego (2/24 - 8%), jęczmień (2/24 - 8%) i zapalenie gardła (2/24 - 8%). W dalszej kolejności obserwowano zaburzenia metabolizmu i odżywiania (14/24 - 58,3%), zaburzenia wyników laboratoryjnych (13/24 - 54,2%) oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (10/24 - 41,7%) m.in. suchość skóry (5/24 - 20,8%) i wysypki (2/24 - 8,3%). Dodatkowo w badaniu odnotowano: zaburzenia przewodu pokarmowego (8/24 - 33,3%), zaburzenia psychiczne (7/24 - 29,2%), zaburzenia klatki piersiowej i układu oddechowego (6/24 - 25%), zranienia, zatrucia oraz komplikacje procedur (5/24 - 20,8%) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania leku (2/24 - 8,3%). U 8/24 pacjentów (33,3%) konieczna była redukcja dawki klobazamu, a u 10/24 chorych (41,7%) - dawki walproinianu, natomiast oba te leki zredukowano u 3 z 24 (12,5%) chorych. Ogółem dawkę CLB zredukowano o 11,1-33,3%, natomiast dawkę VPA o 10,0-33,3%.

Analiza bezpieczeństwa na podstawie danych z publikacji *Inoue 2015* dotyczy całego okresu obserwacji (wraz z wydłużoną fazą badania STP-1) i uwzględnia wszystkich chorych otrzymujących przynajmniej jedną dawkę STP (mediana czasu trwania leczenia wyniosła 393; zakres: 127-400). W badaniu tym zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 22 (91,7%) chorych, miały one charakter łagodny (9/24 - 37,5%) lub umiarkowany (11/24 - 45,38%) natomiast ciężkie (ang. *severe*) zaobserwowano u 2 z 24 (8,3%) osób. Najczęściej były to: senność (19/24 79,2%), utrata apetytu (16/24 - 66,7%) oraz ataksja (14/24 - 58,3%). Jednocześnie były to najczęstsze zdarzenia niepożądane o poważnym nasileniu, występujące odpowiednio u 2 (8,3%) oraz po jednym (4,2%) z pacjentów. W badaniu stwierdzano również podwyższoną aktywność GGT (9/24 - 37,5%) oraz AST (4/24 - 16,7%) a także drżenia (6/24 - 25%). Rzadziej obserwowano utratę masy ciała, spadek liczby białych krwinek oraz suchość skóry (po 3 przypadki - 12,5%). Również u maksymalnie 2/24 (8,3%), chorych stwierdzano takie zdarzenia niepożądane jak: spadek liczby neutrofilów, spadek liczby płytek krwi, zwiększoną aktywność ALP we krwi, zaparcia, pobudzenie, problemy z zasypianiem, hipotonię oraz biegunkę. Redukcja dawki któregośkolwiek ze stosowanych leków była konieczna u 19/24 (79,2%) chorych, przy czym redukcji dawki STP wymagało 9/24 (37,5%) osób, najczęściej z powodu senności lub utraty apetytu. Na końcu okresu obserwacji, 19 chorych było leczonych STP w średniej dawce 48,7 (zakres: 29,9-65,3) mg/kg/dzień. Nie wykazano związku pomiędzy częstością występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, a dawką czy koncentracją (ang. *concentration-dependent relationship*) stosowanych leków. Większość zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem obserwowano w fazie dopasowywania dawek. W badaniu nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w obrazie EKG na końcu obserwacji w stosunku do wartości wyjściowych.

Kouga 2015

W badaniu *Kouga 2015* zdarzenia niepożądane wystąpiły u 8/11 (72%) chorych, w tym u 6 (54%) stwierdzono senność, natomiast u 7 (63%) ataksję. U 2 (18,2%) pacjentów konieczna była redukcja dodatkowych leków (walproinianu u jednego chorego oraz klobazamu u drugiego). Zakończenie leczenia STP z powodu braku skutecznej kontroli napadów padaczkowych było konieczne u 2 (18,2%) chorych.

Wirrell 2013

W badaniu *Wirrell 2013* wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawiono dla całej analizowanej grupy, bez wyodrębniania chorych otrzymujących STP w skojarzeniu z VPA oraz CLB. Ogółem, zdarzenia niepożądane odnotowano u 31 (38%) chorych otrzymujących STP i były one powodem zakończenia leczenia 4 (5%) pacjentów. W badaniu odnotowano 2 (2,4%) zgony, w tym 1 przypadek nagłego nieoczekiwanego zgonu w padaczce u chorej otrzymującej STP+CLB+VPA.

Inoue 2009

W badaniu *Inoue 2009* również brak jest informacji dot. bezpieczeństwa wśród pacjentów stosujących STP+CLB+VPA. Najczęstsze zdarzenia obserwowane w całej populacji to utrata apetytu, zaburzenia snu, nadaktywność lub drażliwość oraz ataksja – zdarzenia te w większości przypadków ustępowały po modyfikacji dawkowania stosowanych leków. Ogółem, we wczesnej fazie badania zdarzenia niepożądane odnotowano u 18 (78,3%) pacjentów, natomiast w późnej – u 4 (17,4%). W późnej fazie leczenia, z powodu zdarzeń niepożądanych (utrata apetytu) badanie zakończył 1 (4,3%) chory.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa na podstawie jednoramiennych badań bez randomizacji potwierdziła wyniki analizy z badań RCT.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Najczęściej występujące działania niepożądane według *ChPL Diacomit*:

- występujące bardzo często ($\geq 1/10$) to jadłowstręt, utrata łaknienia, zmniejszenie masy ciała (szczególnie w przypadku leczenia skojarzonego z walproinianem sodu), senność, ataksja, hipotonia, dystonia,
- występujące często ($\geq 1/100$ do $<1/10$) to neutropenia, agresywność, drażliwość, zaburzenia behawioralne, zachowania buntownicze, nadpobudliwość, zaburzenia snu, hiperkinezy, nudności, wymioty, zwiększenie aktywności γ GT (szczególnie podczas leczenia skojarzonego karbamazepiną i walproinianem).

Wnioskodawca przedstawił informacje dotyczące bezpieczeństwa produktu Diacomit uzyskane z przeszukania w dniu 17.02.2016r. stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Jedynie na stronach EMA pojawiła się informacja o preparacie Diacomit. Podano, że najczęściej obserwowanymi (u więcej niż 1 na 10 pacjentów) zdarzeniami niepożądanymi podczas terapii były: utrata łaknienia, spadek masy ciała, bezsenność, senność, ataksja, hipotonia i dystonia. Ponadto zwrócono uwagę na to, że nie należy stosować preparatu Diacomit u chorych u których w wywiadzie wystąpiła psychoza lub napady delirium. Trzeba zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu Diacomitu z innymi lekami. Zgodnie z raportem z EudraVigilance, u 42 pacjentów odnotowano zdarzenia niepożądane podczas terapii preparatem Diacomit (dane do stycznia 2016 r.). Najczęściej występowały: zaburzenia układu nerwowego (50,0%), zaburzenia ogólnoustrojowe i reakcje w miejscu podania (40,5%), konieczność wykonania dodatkowych badań (26,2%) oraz zaburzenia układu pokarmowego (19%).

W dniu 13.06.2016 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie komunikatów bezpieczeństwa na powyższych stronach internetowych. Nie znaleziono żadnych dodatkowych informacji, prócz uaktualnienia raportu opisanego przez wnioskodawcę. Zgodnie z uaktualnionym raportem (raport maj 2016), liczba pacjentów, u których odnotowano zdarzenia niepożądane podczas terapii preparatem Diacomit wzrosła do 45, przy czym nie podano liczby osób, u których produkt ten był stosowany.

4.3. Komentarz Agencji

Wnioskodawca odnalazł następujące przeglądy systematyczne odnoszące się do oceny terapii przeciwpadaczkowych stosowanych w trakcie leczenia zespołu Dravet: *Brigo 2015*, *CADTH 2015*, *Kassai 2008* oraz *Plosker 2012*. Do wszystkich przeglądów włączono publikacje opisujące RCT STICLO Francja (*Chiron 2000*), a do trzech z nich (*Brigo 2015*, *CADTH 2015*, *Kassai 2008*) – dodatkowo publikację opisującą RCT STICLO Włochy (*Guerrini 2002*). Ponadto w przeglądzie *Plosker 2012* uwzględniono badania bez randomizacji - *Perez 1999*, *Nabbout 2011*, *Inoue 2009* oraz *Thanh 2002*. Badania *Perez 1999* i *Nabbout 2011* zostały wyłączone z AKL wnioskodawcy ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia do analizy.

Skuteczność stosowania styrypentolu u chorych z zespołem Dravet została przedstawiona w przeglądzie *Brigo 2015* (RTC STICLO Francja i Włochy) w postaci dwóch parametrów - odpowiedzi na leczenie ($\geq 50\%$ zmniejszenie częstości napadów padaczkowych) oraz całkowitego ustąpienia ataków padaczki. W wyniku przeprowadzonej metaanalizy wykazano, iż odpowiedź na leczenie i ustąpienie ataków padaczki występowały istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej STP+VPA+CLB niż PLB+VPA+CLB, odpowiednio $RR=10,40$ [95% CI: 2,64; 40,87] (22/33 vs 2/31) oraz $RR=7,93$ [95% CI: 1,52; 41,21] (12/33 vs 1/31).

Analogiczną metaanalizę wykonano w ramach przeglądu *CADTH 2015* i *Kassai 2008* (RTC STICLO Francja i Włochy), gdzie także wykazano istotną statystycznie przewagę terapii STP+VPA+CLB nad PLB+VPA+CLB pod względem odsetka osób uzyskujących odpowiedź na leczenie (*CADTH 2008* - $RD=0,61$ [95% CI: 0,43; 0,79], $p<0,00001$; *Kassai 2008* – $OR=32$ [95%CI: 6; 161]).

Dodatkowo wykazano w przeglądzie *Kassai 2008*, że odpowiedź na leczenie nie była zależna od takich czynników jak płeć, wiek chorych czy rodzaj stosowanego dodatkowo leczenia.

Zgodnie z danymi z przeglądu *Plosker 2012* odpowiedź na leczenie w RCT STICLO Francja uzyskano u 71% osób w grupie STP+VPA+CLB vs 5% w grupie PLB+VPA+CLB. Odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych wyniósł 43% w grupie STP+VPA+CLB vs 0% w grupie PLB+VPA+CLB.

Bezpieczeństwo terapii STP+VPA+CLB zostało ocenione w przeglądach *Brigo 2015* i *CADTH 2015*. W grupie STP+VPA+CLB istotnie statystycznie częściej obserwowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w porównaniu do grupy otrzymującej PLB+VPA+CLB. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie STP+VPA+CLB były: senność, utrata łaknienia i utrata masy ciała. Dane te potwierdził przegląd *CADTH 2015*.

Przedstawione powyżej wyniki analizy statystycznej w przeglądach systematycznych różniły się nieznacznie w stosunku do AKL wnioskodawcy. Różnice te wynikają z przyjęcia do obliczeń w przeglądach systematycznych całej populacji uczestniczącej w badaniach (dla RCT STICLO Francja w AKL wnioskodawcy przyjęto populację 21 osób w grupie STP+VAL+CLB, gdyż odrzucono dane jednego pacjenta niewspółpracującego, zaś w przeglądach przyjęto populację 22 chorych w grupie STP+VAL+CLB). Ponadto dla RCT STICLO Włochy przyjęto dane z abstraktu *Guerrini 2002*, który prezentował inne dane niż publikacja *BIOCODEX 2012* (zgodnie z informacją wnioskodawcy dane z *Guerrini 2002* prezentują nieaktualne dane).

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie przeglądów systematycznych w dniu 19.07.2016 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono dodatkowych przeglądów, które kwalifikowałyby się do włączenia do niniejszej AWA.

Należy podkreślić, że w ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnaleziono dowodów, aby wnioskowana technologia miała wpływ na przeżycie i jakość życia pacjentów z zespołem Dravet.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

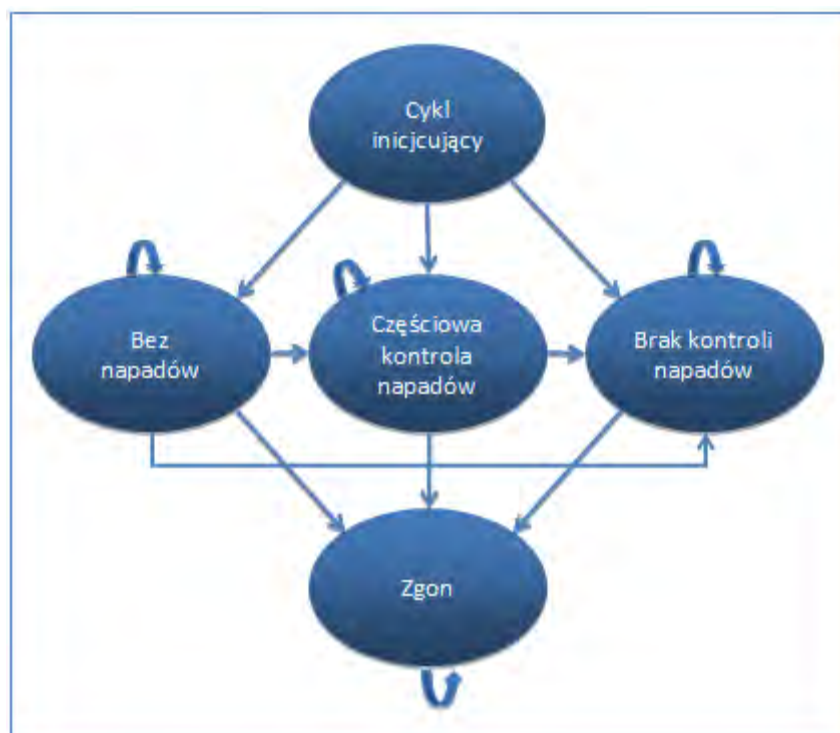
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Zgodnie z deklaracją wnioskodawcy celem analizy ekonomicznej jest „ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych styrypentolu (produkt leczniczy Diacomit), stosowanego, w skojarzeniu z walproinianem i klobazamem, w leczeniu chorych na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (zespół Dravet).”

Analizę ekonomiczną wykonano techniką analizy użyteczności kosztów, z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ + pacjenta), w horyzoncie dożywotnim.

Schemat styrypentol+walproinian+klobazam porównano z walproinianem+klobazamem, topiramatem+walproinianem+klobazamem oraz lewetyracetamem+ walproinianem+klobazamem.

Wnioskodawca przedstawił model Markowa uwzględniający następujące stany: cykl inicjujący, brak napadów, częściowa kontrola napadów, brak kontroli napadów, zgon. Model ten został pierwotnie przygotowany dla warunków kanadyjskich, a następnie dostosowany do warunków polskich. Poniżej przedstawiono schemat modelu wnioskodawcy.



Ryc. 1 Schemat modelu wnioskodawcy

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczna uwzględniona w ramach modelowania pochodzi z badań włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy. Skuteczność terapii STP+VPA+CLB ustalono na podstawie STICLO Francja (skuteczność krótko- i długookresowa), skuteczność terapii VPA+CLB za STICLO Francja (skuteczność

krótkookresowa) i *Grosso 2005* (skuteczność długookresowa), skuteczność terapii TPM+VPA+CLB za *Coppola 2002*, *Nieto-Barrera 2000* (skuteczność krótkookresowa) i *Grosso 2005* (skuteczność długookresowa), zaś skuteczność LEV+VPA+CLB za *Striano 2007* (skuteczność krótkookresowa) i *Grosso 2005* (ze względu na brak badań dot. długookresowej skuteczności LEV, tempo progresji przyjęto jak dla TPM).

Uwzględnione koszty

Uwzględniono koszty porównywanych substancji czynnych, koszty kolejnej linii leczenia oraz koszty nielekowe (hospitalizacja, wizyty ambulatoryjne, pobyt w szpitalnym oddziale ratunkowym).

Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności przyjęte w analizie ekonomicznej pochodzą z abstraktu konferencyjnego odnalezione w wyniku przeglądu systematycznego wnioskodawcy (*Verdian 2008*). W analizie podstawowej przyjęto następujące wartości użyteczności: 0,699 dla braku napadów; 0,605 dla częściowej kontroli napadów, a dla braku kontroli napadów: 0,393 (do 5 r.ż.) lub 0,427 (> 5 r.ż.). Wartości użyteczności przyjęte dla stanu braku kontroli napadów zmodyfikowano w stosunku do wartości pochodzących z publikacji *Verdian 2008* (stan braku kontroli choroby: 0,393, zmniejszenie częstości napadów o min. 50%: 0,461) w ten sposób, że założono, że w przypadku dzieci poniżej 5 lat wartość użyteczności w stanie brak kontroli choroby wyniesie 0,393, zaś dla dzieci w wieku powyżej 5 lat wartość użyteczności w stanie brak kontroli choroby będzie średnią z danych podanych w publikacji (średnia z 0,393 i 0,461). Przyjęta modyfikację wnioskodawca uzasadnił tym, że „częstotliwość napadów jest najwyższa w okresie do ok. 5 lat.”

Dyskontowanie

W analizie podstawowej: 3,5% dla efektów, 5% dla kosztów.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ

Parametr	STP+VPA+CLB	VPA+CLB	TPM+ VPA+CLB	LEV+VPA+CLB
Koszt leczenia [zł]	154 430	49 825	49 617	49 999
Koszt inkrementalny [zł]	-	104 604	104 813	104 431
Efekt [QALY]	11,560	10,619	10,809	10,831
Efekt inkrementalny [QALY]	-	0,941	0,750	0,728
ICUR [zł/QALY]	-	111 167	139 661	143 396

Tabela 28. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)

Parametr	STP+VPA+CLB	VPA+CLB	TPM+ VPA+CLB	LEV+VPA+CLB
Koszt leczenia [zł]	176 431	72 007	71 705	72 150
Koszt inkrementalny [zł]	-	104 424	104 725	104 280
Efekt [QALY]	11,560	10,619	10,809	10,831
Efekt inkrementalny [QALY]	-	0,941	0,750	0,728
ICUR [zł/QALY]	-	110 975	139 545	143 188

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie VPA+CLB+STP jest droższe i skuteczniejsze w porównaniu ze wszystkimi rozpatrywanymi komparatorami, tj. VPA+CLB, VPA+CLB+TPM, VPA+CLB+LEV.

Wartość współczynnika ICUR znajduje się w zakresie od 111 do 143 tys. zł za QALY, w zależności od przyjętego komparatora, niezależnie od przyjętej perspektywy. Jedynie dla porównania z terapią VPA+CLB terapia STP+VAL+CLB znajduje się poniżej progu efektywności kosztowej (125 955 zł/QALY). Dla porównania z pozostałymi komparatorami tj. LEV+VPA+CLB i TPM+VPA+CLB terapia STP+VPA+CLB jest nieefektywna kosztowo.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W obliczeniach cen progowych wnioskodawca założył, że cena netto jednostki substancji czynnej (mg) jest jednakowa dla każdej z wnioskowanych prezentacji.

Tabela 29. Wyniki analizy podstawowej – oszacowania cen progowych

Opakowanie	VPA +CLB		TPM+ VPA+CLB		LEV+VPA+CLB	
	Op. 60 kaps. i sasz. Po 250 mg	Op. 60 kaps. i sasz. Po 500 mg	Op. 60 kaps. i sasz. Po 250 mg	Op. 60 kaps. i sasz. Po 500 mg	Op. 60 kaps. i sasz. Po 250 mg	Op. 60 kaps. i sasz. Po 500 mg
Perspektywa NFZ						
¹ CZN, przy której ICUR jest równy ustawowej wysokości progu [zł]	743,96	1 487,92	593,11	1 186,22	578,05	1 156,10
² CZN prowadząca do zrównania CUR [zł]	-	-	32,97	65,94	34,68	69,36
³ UCZ na podstawie art. 13 ustawy o refundacji [zł]	-	-	14,47	28,93	-	-
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)						
¹ CZN, przy której ICUR jest równy ustawowej wysokości progu [zł]	741,91	1 483,82	591,24	1 182,48	576,66	1 153,32
² CZN prowadząca do zrównania CUR [zł]	-	-	41,69	83,38	43,56	87,12
³ UCZ na podstawie art. 13 ustawy o refundacji [zł]	-	-	14,64	29,28	-	-

¹ Zgodnie z Rozp. MZ ws. wymagań minimalnych §5 ust.2 pkt.4: CZN, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynikający z zastąpienia technologii opcjonalnej technologią wnioskowaną, jest równy wysokości progu (tj. 125 955 zł)

² Zgodnie z Rozp. MZ ws. wymagań minimalnych §5 ust. 6 pkt 3: CZN, przy której współczynnik CUR nie jest wyższy od żadnego ze współczynników CUR technologii opcjonalnych

³ Ustawa o refundacji art. 13 ust. 3: UCZ, przy której koszt stosowania leku nie jest wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania

Przy wartościach ICUR obliczonych w analizie podstawowej oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowych cen zbytu netto leku, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy refundacyjnej, wynoszą z perspektywy NFZ od 578,05 zł do 743,96 zł dla opakowań po 250 mg i od 1 156,10 zł do 1 487,92 zł dla opakowań po 500 mg. Te same wartości cen z perspektywy wspólnej wynoszą odpowiednio od 576,66 zł do 741,92 zł i od 1 153,22 zł do 1 483,82 zł.

W związku z brakiem badań RCT porównujących schemat STP+VPA+CLB z TPM+VPA+CLB i LEV+VPA+CLB, w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji.

Ceny zbytu netto oszacowane przez wnioskodawcę na podstawie § 5 ust. 6 pkt 3 rozporządzenia ws. wymagań minimalnych, wynoszą z perspektywy NFZ od 32,97 zł do 34,68 zł dla opakowań po 250 mg i od 65,94 zł do 69,36 zł dla opakowań po 500 mg. Te same ceny z perspektywy wspólnej wynoszą odpowiednio od 41,69 zł do 43,56 zł i od 83,38 zł do 87,12 zł.

Z kolei zgodnie z zapisami 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. Te same ceny z perspektywy wspólnej wynoszą odpowiednio 14,64 zł i 29,28 zł.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkowe analizy wrażliwości obejmujące po 33 scenariusze dla każdego z komparatorów. W większości scenariuszy uzyskano niewielką do umiarkowanej zmianę wyniku, jednakże w przypadku przyjęcia minimalnych i maksymalnych wartości użyteczności oraz wyższego wieku pacjentów zmiany można uznać za znaczne (tj. ok. 50% wartości ICUR względem analizy podstawowej). Szczegółowe wyniki przedstawia tabela poniżej.

Analizę wrażliwości oceniono jako prawidłową, jednak wobec wątpliwości co do przyjętych wartości użyteczności zdecydowano się uzupełnić analizę wnioskodawcy o dodatkowy scenariusz analizy wrażliwości (patrz rozdział 4.3.4. *Obliczenia własne Agencji*).

Tabela 30. Wyniki wybranych wariantów analizy wrażliwości

Wariant analizy wrażliwości		VPA+CLB	TPM+ VPA+CLB	LEV+VPA+CLB
Perspektywa NFZ				
Wyjściowy wiek populacji (patrz tab. 62 str.116-118 AE)	ICUR [zł/QALY]	209 465	256 690	262 436
	Cena progowa*	396,35 ¹ 792,70 ²	324,73 ¹ 649,46 ²	319,35 ¹ 638,70 ²
Maksymalne wartości użyteczności (patrz tab. 62 str.116-118 AE)	ICUR [zł/QALY]	337 251	409 646	411 145
	Cena progowa*	252,55 ¹ 505,10 ²	209,16 ¹ 418,32 ²	210,06 ¹ 420,12 ²
Minimalne wartości użyteczności (patrz tab. 62 str.116-118 AE)	ICUR [zł/QALY]	58 825	73 085	75 387
	Cena progowa*	1401,32 ¹ 2802,64 ²	1129,86 ¹ 2259,72 ²	1093,86 ¹ 2187,72 ²
Perspektywa wspólna				
Wyjściowy wiek populacji (patrz tab. 62 str.116-118 AE)	ICUR [zł/QALY]	210 591	257 607	263 055
	Cena progowa*	390,61 ¹ 781,22 ²	320,16 ¹ 640,32 ²	315,58 ¹ 631,16 ²
Maksymalne wartości użyteczności (patrz tab. 62 str.116-118 AE)	ICUR [zł/QALY]	336 668	409 304	410 551
	Cena progowa*	251,43 ¹ 502,86 ²	207,46 ¹ 414,92 ²	208,75 ¹ 417,50 ²
Minimalne wartości użyteczności (patrz tab. 62 str.116-118 AE)	ICUR [zł/QALY]	58 723	73 024	75 278
	Cena progowa*	1397,27 ¹ 2794,54 ²	1125,24 ¹ 2250,48 ²	1089,83 ¹ 2179,66 ²

*Zgodnie z Rozp. MZ ws. wymagań minimalnych §5 ust.2 pkt.4: CZN, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynikający z zastąpienia technologii opcjonalnej technologią wnioskowaną, jest równy wysokości progu (tj. 125 955 zł)

¹ Dla opakowań po 250 mg

² Dla opakowań po 500 mg

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Bez uwag.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Bez uwag.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Bez uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Bez uwag.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Bez uwag.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Bez uwag.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Należy jednak zwrócić uwagę na ograniczoną możliwość wnioskowania na temat porównania skuteczności STP+VPA+CLB z aktywnymi komparatorami, tj. TPM+VPA CLB i LEV+ VPA+CLB (patrz ograniczenia wskazane w ramach analizy skuteczności klinicznej).
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Bez uwag.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Bez uwag.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Bez uwag.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Patrz uwagi w rozdz. 4.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wybór techniki analitycznej, komparatorów, horyzontu czasowego, typu i struktury modelu, rodzaju oraz zakresu uwzględnionych w modelu danych oceniono jako prawidłowy. Należy jednak zwrócić uwagę na ograniczenia wskazane w dokumencie *CADTH 2015*, które można odnieść do analizowanego modelu:

1. Możliwość zmiany leczenia po 2 miesiącach cyklu inicjującego w przypadku uzyskania braku kontroli napadów wydaje się przedwczesna. Eksperci kanadyjscy jako bardziej prawdopodobne wskazali 3-6 miesięcy terapii. Struktura modelu nie umożliwia jednak wydłużenia pierwszego cyklu modelu.
2. Model zakłada, że pacjenci w przypadku uzyskania braku kontroli napadów mogą zmienić leczenie na schematy niezalecane wg rekomendacji klinicznych opisanych w rozdz. 3.4.1. *Rekomendacje i wytyczne kliniczne* (niektóre leki powodować zaostrzenie napadów padaczkowych w zespole Dravet). Udział tych schematów leczenia jest jednak niewielki.
3. Roczne cykle przyjęte w modelu wydają się zbyt długie, z uwagi na możliwość częstszych zmian leczenia przez pacjentów (częściej niż raz na rok).
4. Model nie uwzględnia kosztów zdarzeń niepożądanych oraz obniżonej użyteczności (ang. *disutility*) związanej z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, jednak zgodnie z dokumentem *CADTH 2015*, istniałyby trudności w ich uwzględnieniu ze względu na niespecyficzne zdarzenia niepożądane, takie jak np. senność czy utrata apetytu.
5. Należy podkreślić, iż wszystkie ograniczenia analizy klinicznej są jednocześnie ograniczeniami analizy ekonomicznej.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

1. Należy zwrócić uwagę na ograniczenia analizy skuteczności klinicznej, przekładające się na ograniczenia analizy ekonomicznej. Jedyne dostępne badanie RCT - STICLO, porównujące STP+VPA+CLB z VPA+CLB obejmowało niewielką liczbę pacjentów, zaś faza z podwójnym zaślepieniem umożliwiającą porównanie obu interwencji trwała tylko 2 mies.
Dla pozostałych komparatorów (TPM+VPA+CLB i LEV+VPA+CLB) nie przeprowadzono analizy porównawczej (porównania bezpośredniego lub pośredniego), ze względu na fakt, iż były to badania jednoramienne (nieporównawcze), stosowano w nich różne leki, a populacja w poszczególnych badaniach była heterogenna (obejmowała m.in. osoby z innymi jednostkami chorobowymi, a nie tylko z zespołem Dravet). Jest to znaczne ograniczenie możliwości wnioskowania dla porównania terapii STP+VPA+CLB z terapią TPM+VPA+CLB i LEV+VPA+CLB.
2. Wartości użyteczności przyjęte w analizie ekonomicznej pochodzą z publikacji *Verdian 2008*, dostępnej jedynie w formie abstraktu konferencyjnego.
W analizie podstawowej przyjęto następujące wartości użyteczności: 0,699 dla braku napadów; 0,605 dla częściowej kontroli napadów oraz dla braku kontroli napadów: 0,393 (do 5 r.ż.) lub 0,427 (> 5 r.ż.). Wartości użyteczności przyjęte dla stanu braku kontroli napadów zmodyfikowano w stosunku do wartości pochodzących z publikacji *Verdian 2008* (stan braku kontroli choroby: 0,393, zmniejszenie częstości napadów o min. 50%: 0,461) w ten sposób, że założono, że w przypadku dzieci poniżej 5 lat wartość użyteczności w stanie brak kontroli choroby wyniesie 0,393, zaś dla dzieci w wieku powyżej 5 lat wartość użyteczności w stanie brak kontroli choroby będzie średnią z danych podanych w publikacji (średnia z 0,393 i 0,461). Przyjętą modyfikację wnioskodawca uzasadnił tym, że „częstotliwość napadów jest najwyższa w okresie do ok. 5 lat.”

Ponadto, należy podkreślić, że zaprezentowane w *Verdian 2008* wartości użyteczności pochodzą z populacji z zespołem Lennoxa-Gastauta z drgawkami atoniczno-tonicznymi, a z zespołem Dravet z napadami toniczno-klonicznymi, co stanowi ograniczenie przyjętego założenia. Dodatkowo wydaje się, że populacja w *Verdian 2008* miała dużo cięższą postać choroby niż populacja wnioskowana (dzieci z zespołem Lennoxa-Gastauta w stanie „uncontrolled disease” doświadczali 21-28 napadów na tydzień, podczas gdy wg RCT STICLO Francja mediana liczby napadów padaczkowych w miesiącu wyniosła wyjściowo 18-19 na miesiąc. Wydaje się zatem, iż przyjęte wartości użyteczności, odnoszące się do populacji z cięższą postacią choroby, mogą być zbyt niskie w odniesieniu do populacji wnioskowanej. Zmiana wartości użyteczności wiązała się także z największą zmianą wyników w analizie wrażliwości wnioskodawcy. CADTH w swoich obliczeniach testował przyjęcie wartości użyteczności dla stanu brak kontroli napadów: 0,461 (jak dla stanu „zmniejszenie częstości napadów o min. 50%” w *Verdian 2008*). Analitycy Agencji w obliczeniach własnych w ramach analizy wrażliwości również postanowili sprawdzić, jak wpływa na wyniki przyjęcie wartości użyteczności jak CADTH (wyniki zaprezentowano w rozdz. 4.3.4. *Obliczenia własne Agencji*).

3. Odsetek pacjentów leczonych VPA+CLB w stanie „częściowa kontrola napadów” po 2 miesiącach terapii w modelu wnioskodawcy został przyjęty za RCT STICLO Francja na poziomie 5%. W ramach obliczeń własnych przyjęto wyższy odsetek pacjentów w tym stanie za STICLO Włochy (9,1%), jednak miało to znikomy wpływ na wyniki.
4. Aktualizacja modelu zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 29.06 2016 r., aktualizacja cen preparatu Frisium oraz aktualizacja komunikatu NFZ DGL na komunikat dotyczący wartości refundacji cen leków wg kodów EAN za okres styczeń-grudzień 2015 r. wskazuje na niewielkie, pomijalne różnice w uzyskanych wynikach względem analizy wnioskodawcy.
5. Analitycy nie zidentyfikowali źródła danych dla przyjęcia udziałów leków w leczeniu kolejnych linii.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną i w ograniczonym zakresie zewnętrzną (z uwagi na czas obserwacji w dostępnych badaniach klinicznych). Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w przedstawionym modelu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W uwagi na wątpliwości opisane w rozdziale 4.3.2 *Ocena danych wejściowych do modelu* zdecydowano się przedstawić dodatkowy scenariusz analizy wrażliwości, zakładający, za *CADTH 2015*, użyteczność w stanie „brak kontroli napadów” na poziomie 0,461, niezależnie od wieku pacjentów.

Tabela 32. Wyniki dodatkowej analizy wrażliwości – perspektywa NFZ

Parametr	VPA + CLB + STP	VPA + CLB	VPA + CLB + TPM	VPA + CLB + LEV
Koszt leczenia [zł]	154 430	49 825	49 617	49 999
Koszt inkrementalny [zł]	-	104 604	104 813	104 431
Efekt [QALY]	12,311	11,569	11,705	11,719
Efekt inkrementalny [QALY]	-	0,743	0,606	0,593
ICUR [zł/QALY]	-	140 863	172 961	176 123

Tabela 33. Wyniki dodatkowej analizy wrażliwości – perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)

Parametr	VPA + CLB + STP	VPA + CLB	VPA + CLB + TPM	VPA + CLB + LEV
Koszt leczenia [zł]	176 431	72 007	71 705	72 150
Koszt inkrementalny [zł]	-	104 424	104 725	104 280
Efekt [QALY]	12,311	11,569	11,705	11,719
Efekt inkrementalny [QALY]	-	0,743	0,606	0,593

Parametr	VPA + CLB + STP	VPA + CLB	VPA + CLB + TPM	VPA + CLB + LEV
ICUR [zł/QALY]	-	140 620	172 817	175 869

Zgodnie z oszacowaniami dodatkowej analizy wrażliwości stosowanie STP+VPA+CLB jest droższe i skuteczniejsze w porównaniu ze wszystkimi rozpatrywanymi komparatorami, tj. VPA+CLB, TPM+VPA+CLB, LEV+VPA CLB. Wartość współczynnika ICUR znajduje się w zakresie od 141 do 176 tys. zł za QALY, niezależnie od przyjętej perspektywy i w każdym z wariantów przekracza wartość przyjętego proggu efektywności kosztowej.

Tabela 34. Wyniki dodatkowej analizy wrażliwości – oszacowania cen progowych

Opakowanie	VPA + CLB		VPA + CLB + TPM		VPA + CLB + LEV	
	Op. 60 kaps. i sasz. Po 250 mg	Op. 60 kaps. i sasz. Po 500 mg	Op. 60 kaps. i sasz. Po 250 mg	Op. 60 kaps. i sasz. Po 500 mg	Op. 60 kaps. i sasz. Po 250 mg	Op. 60 kaps. i sasz. Po 500 mg
Perspektywa NFZ						
¹ CZN, przy której ICUR jest równy ustawowej wysokości proggu [zł]	588,22	1 176,44	480,70	961,41	472,94	945,87
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)						
¹ CZN, przy której ICUR jest równy ustawowej wysokości proggu [zł]	586,96	1 173,93	479,00	958,00	471,62	943,24

¹ Zgodnie z Rozp. MZ ws. wymagań minimalnych §5 ust.2 pkt.4: CZN, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynikający z zastąpienia technologii opcjonalnej technologią wnioskowaną, jest równy wysokości proggu (tj. 125 955 zł)

Przy wartościach współczynnika ICUR obliczonych w dodatkowej analizie wrażliwości oszacowane wartości progowych cen zbytu netto leku, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości proggu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy refundacyjnej, wynoszą z perspektywy NFZ od 472,94 zł do 588,22 zł dla opakowań po 250 mg i od 945,87 zł do 1 176,44 zł dla opakowań po 500 mg. Te same ceny z perspektywy wspólnej wynoszą odpowiednio od 471,62 zł do 586,96 zł dla opakowań po 250 mg i od 943,24 zł do 1 173,93 zł dla opakowań po 500 mg.

5.4. Komentarz Agencji

Przy interpretacji wyników dla porównania terapii STP+VPA+CLB z terapią TPM+VPA+CLB i LEV+VPA+CLB należy mieć na uwadze ograniczenie możliwości wnioskowania, które wynika z ograniczeń analizy klinicznej. Dla TPM+VPA+CLB i LEV+VPA+CLB nie przeprowadzono analizy porównawczej (porównania bezpośredniego lub pośredniego), ze względu na fakt, iż były to badania jednoramienne (nieporównawcze), stosowano w nich różne leki, a populacja w poszczególnych badaniach była heterogenna (obejmowała m.in. osoby z innymi jednostkami chorobowymi, a nie tylko z zespołem Dravet).

Przy interpretacji wyników dla porównania terapii STP+VPA+CLB z terapią VPA+CLB należy mieć na uwadze, że jedyne dostępne badanie RCT - STICLO, porównujące STP+VPA+CLB z VPA+CLB obejmowało niewielką liczbę pacjentów, zaś faza z podwójnym zaślepieniem umożliwiającą porównanie obu interwencji trwała tylko 2 mies.

Wnioskodawca odnalazł dwie analizy ekonomiczne dotyczące stosowania STP we wnioskowanym wskazaniu, *Lachaine 2014* oraz *Vocelka 2013*. Wyniki analizy *Lachaine 2014* (abstrakt konferencyjny) wskazują, że terapia STP+VPA+CLB w porównaniu do terapii VPA+CLB jest kosztowo-efektywna w horyzoncie 5-letnim. Ze względu na brak opisu szczegółowych założeń modelowania nie jest możliwe bezpośrednie porównanie z analizą ekonomiczną wnioskodawcy. Wyniki analizy kosztów-użyteczności *Vocelka 2013* (prezentacja w jęz. czeskim) przeprowadzonej dla porównania STP+VPA+CLB vs VPA+CLB nie są możliwe do bezpośredniego odniesienia do wyników analizy ekonomicznej wnioskodawcy ze względu na język publikacji i brak określenia proggu efektywności-kosztowej w Czechach.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy jest „prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Diacomit (styrypentol, STP) stosowanego, w skojarzeniu z walproinianem (VPA) i klobazamem (CLB), w leczeniu chorych na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (SMEI, zespół Dravet).”

Populacja

Populacją docelową w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy są pacjenci cierpiący na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (zespół Dravet) z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem.

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)
Wspólna (NFZ+pacjenta)

Horyzont czasowy

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy „oszacowano jednoroczny wpływ na budżet płatnika objęcia refundacją leku Diacomit w czterech pełnych latach kalendarzowych od umieszczenia preparatu Diacomit na liście leków refundowanych dostępnych „w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” tj. 2016-2019. Jednocześnie należy zaznaczyć, że start refundacji leku Diacomit przewidziano na lipiec 2016 roku.”

Komentarz analityków Agencji: należy zauważyć, iż w ramach scenariusza nowego w roku 2016 uwzględniono jedynie pół roku (od lipca 2016 r.), kiedy wnioskowana technologia będzie refundowana, zatem horyzont czasowy analizy wynosi 3,5 roku, a nie pełne 4 lata.

Koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne związane z leczeniem chorych na zespół Dravet – koszty farmakoterapii oraz koszty nielekowe (hospitalizacja, wizyty ambulatoryjne, pobyt w szpitalnym oddziale ratunkowym).

Kluczowe założenia

Założenia dotyczące rozwoju scenariusza „istniejącego” i scenariusza „nowego”:

- kategoria odpłatności: ryczałt (patrz komentarz w rozdz. 3.1.2.3. *Ocena analityków Agencji*),
- kwalifikacja do grupy limitowej wnioskowanego leku: kwalifikacja do nowej grupy limitowej (patrz komentarz w rozdz. 3.1.2.3. *Ocena analityków Agencji*),
- struktura i zmiany w rynku leków stosowanych w rozpatrywanym wskazaniu: wnioskodawca oszacował strukturę i zmiany w rynku leków na podstawie przekazanych opinii ekspertów.

Komentarz analityków Agencji:

zgodnie z opisanymi w rozdz. 3.4.1. *Rekomendacje i wytyczne kliniczne* wytycznymi

. W ramach scenariusza nowego założono

. Analitycy Agencji nie odnaleźli żadnych alternatywnych danych dotyczących wykorzystania i zużycia leków aktualnie stosowanych w

leczeniu zespołu Dravet w Polsce. Należy podkreślić, że wnioskodawca nie przekazał Agencji kwestionariuszy ankiet eksperckich, stąd nie było możliwości sprawdzenia poprawności prezentowanych przez wnioskodawcę w AWB odpowiedzi ekspertów.

W analizie rozważono następujące scenariusze:

- scenariusz istniejący, w którym technologia wnioskowana (Diacomit) jest sprowadzana do Polski z zagranicy w ramach importu docelowego;
- scenariusz nowy, zakładający refundację technologii wnioskowanej w rozpatrywanym wskazaniu w ramach sprzedaży aptecznej przy poziomie odpłatności ryczałt w ramach nowej grupy limitowej od lipca 2016 r.

Szczegółowe założenia odnośnie scenariusza podstawowego przedstawiono w rozdz. 6.1.2. *Dane wejściowe do modelu*.

Ponadto wnioskodawca przedstawił wyniki analizy AWB w scenariuszu minimalnym, w którym wielkość populacji określono na podstawie opinii ankietowanych ekspertów klinicznych oraz scenariuszu maksymalnym, w którym wielkość populacji określono na podstawie danych literaturowych dot. epidemiologii zespołu Dravet (szczegóły oszacowań populacyjnych w wariantach minimalnym i maksymalnym – patrz rozdz. 6.1.2. *Dane wejściowe do modelu*)

Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził analizy wrażliwości, w celu oceny wpływu na wydatki z perspektywy płatnika i wspólnej zmian następujących parametrów i założeń:

- zużycie leków na podstawie dawkowania zgodnego z odpowiednimi ChPL oraz na podstawie DDD,
- koszt leku Diacomit w scenariuszu aktualnym na podstawie minimalnego i maksymalnego kosztu zgodnie z danymi przekazanymi wnioskodawcy przez MZ oraz na podstawie danych pochodzących ze sprawozdania kwartalnego NFZ,
- koszt pozostałych leków stosowanych w leczeniu zespołu Dravet zgodnie z Obwieszczeniem MZ z 23.12.2015 r.,
- uwzględnienie alternatywnego wariantu z pozostałymi kosztami leczenia wg modelu kanadyjskiego (publikacja *PeriPharm 2013*),
- uwzględnienie korekty zużycia STP na poziomie 100% (brak korekty) i 54,5% w scenariuszu aktualnym,
- uwzględnienie alternatywnych wartości dotyczących masy ciała pacjentów,
- uwzględnienie alternatywnego rozkładu odsetka dzieci i dorosłych w grupie chorych z zespołem Dravet zgodnie z opiniami ekspertów,
- uwzględnienie najwyższych oraz najniższych udziałów terapii STP na podstawie opinii ekspertów.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Liczebność populacji chorych w scenariuszu podstawowym z zespołem Dravet po uprzednim niepowodzeniu terapii VPA+CLB wnioskodawca oszacował w oparciu o dane dostarczone przez MZ oraz o wyniki badania ankietowego. Według danych MZ aktualna populacja przyjmująca produkt Diacomit obejmuje 71 pacjentów w 2015 r., dla których produkt Diacomit jest sprowadzany w ramach importu docelowego. Zgodnie z opiniami ekspertów, [REDACTED]

[REDACTED] Na podstawie opinii eksperckiej założono, że [REDACTED]. Wnioskodawca założył, że liczebność populacji nie będzie się zmieniać w kolejnych latach analizy. Następnie na podstawie opinii ekspertów, określających udziały poszczególnych terapii w leczeniu zespołu Dravet, w tym udziały STP, ustalono, że liczba chorych leczonych STP w kolejnych latach analizy wyniesie w scenariuszu nowym [REDACTED]

W scenariuszu aktualnym założono, że liczba chorych leczonych produktem Diacomit nie zmieni się w stosunku do liczby aktualnie leczonej lekiem i wyniesie 71 osób rocznie.

W założeniach dotyczących scenariusza minimalnego wnioskodawca oszacował liczebność populacji na podstawie opinii ekspertów klinicznych, którzy oszacowali [REDACTED]

[REDACTED] Biorąc pod uwagę liczebność populacji polskiej (GUS) obliczono liczbę chorych z zespołem Dravet z podziałem na dzieci i dorosłych. Następnie na podstawie danych ankietowych [REDACTED]

W założeniach dotyczących scenariusza maksymalnego wnioskodawca oszacował liczebność populacji w oparciu o dane literaturowe dot. epidemiologii zespołu Dravet. Na podstawie danych GUS określono liczebność populacji Polski i w oparciu o wskaźnik chorobowości przyjęty z badania *Rosander 2015* (1:33800 w populacji dzieci) ustalono liczbę osób chorych na zespół Dravet w Polsce. Następnie założono, że u wszystkich chorych z SMEI stosowany jest schemat VPA+CLB, a średni ważony wielkością populacji w poszczególnych badaniach odsetek chorych opornych na to leczenie równy 93,10% zaczerpnięto z badania

STICLO i STP-1. Na tej podstawie wyliczono populację docelową poniżej 18 r.ż, która, w opinii eksperta klinicznego, [redacted]. W oparciu o te dane oszacowano liczebność populacji docelowej powyżej 18 r.ż. Szczegółowe dane liczbowe odnoszące się do populacji przedstawiono w rozdz. 6.3.2. *Wyniki analizy wrażliwości*.

Strukturę udziałów poszczególnych terapii w rynku w scenariuszu aktualnym i nowym określono na podstawie opinii ekspertów.

Koszt STP w scenariuszu aktualnym oszacowano na podstawie danych MZ jako średni koszt za 1 mg ważony liczbą zrefundowanych mg, zaś w scenariuszu nowym koszt za 1 mg STP oszacowano na podstawie propozycji cenowej wnioskodawcy ważonej liczbą zrefundowanych mg na podstawie danych MZ. W przypadku perspektywy wspólnej uwzględniono współpłacenie pacjenta.

Koszt pozostałych leków przeciwpadaczkowych oszacowano na podstawie danych refundacyjnych NFZ DGL za okres styczeń–październik 2015 r. – na podstawie całkowitej kwoty refundacji, liczby zrefundowanych opakowań i zawartości substancji czynnej w opakowaniu ustalono średni koszt za mg ważony liczbą zrefundowanych mg. W przypadku CLB oszacowano średni koszt za mg na podstawie obowiązujących cen z aptek internetowych. W przypadku perspektywy wspólnej uwzględniono współpłacenie pacjenta.

Żużycie leków przeciwpadaczkowych w analizie podstawowej oszacowano na podstawie danych z badań włączonych do analizy klinicznej, zaś w przypadku leków nieuwzględnionych w analizie klinicznej – na podstawie odpowiednich ChPL.

Pozostałe koszty leczenia zespołu Dravet (koszty hospitalizacji, wizyt ambulatoryjnych i pobyków w szpitalnym oddziale ratunkowym) oszacowano na podstawie aktualnych na dzień złożenia wniosku Zarządzeniach Prezesa NFZ i wycenie świadczeń. Na podstawie danych z polskiego badania dotyczącego częstości rocznych hospitalizacji pacjentów z padaczką, założeniu dotyczącym częstszej hospitalizacji dzieci z zespołem Dravet niż dorosłych, przyjęcia odsetków pacjentów wolnych od padaczki stosujących różne terapie w zespole Dravet oraz wycenie świadczeń, ustalono roczny koszt hospitalizacji pacjentów, w zależności od wieku i terapii, którą otrzymują.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono wyniki oszacowania populacji docelowej wskazanej we wniosku, liczby pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana oraz populacji, w której wnioskowany lek będzie stosowany w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku.

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Scenariusz	od 07.2016	2017	2018	2019
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku*	■	■	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*	71	71	71	71
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym*	■	■	■	■

*przedstawiono wartości w zaokrągleniu do liczb całkowitych

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, roczne koszty

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ				Perspektywa wspólna			
	od 07.2016	2017	2018	2019	od 07.2016	2017	2018	2019
	Scenariusz istniejący							
Koszty STP [mln zł]	1,44	1,44	1,44	1,44	1,44	1,44	1,44	1,44
Koszty całkowite [mln zł]	1,74	1,73	1,73	1,73	1,83	1,83	1,82	1,82
	Scenariusz nowy							
Koszty STP [mln zł]	2,14	2,63	2,63	2,63	2,15	2,64	2,64	2,63
Koszty całkowite [mln zł]	2,42	2,89	2,89	2,88	2,51	2,98	2,97	2,97

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ				Perspektywa wspólna			
	od 07.2016	2017	2018	2019	od 07.2016	2017	2018	2019
	Koszty inkrementalne							
Koszty STP [mln zł]	0,70	1,19	1,19	1,19	0,70	1,20	1,20	1,19
Koszty całkowite [mln zł]	0,68	1,16	1,16	1,15	0,68	1,15	1,15	1,15

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Diacomit we wnioskowanym wskazaniu, roczne wydatki NFZ wzrosną rocznie o ok. 0,68 mln zł w 2016 roku, ok. 1,16 mln zł w 2017 roku, ok. 1,16 mln zł w 2018 roku oraz ok. 1,15 mln zł w 2019 roku.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej, wydatki płatnika publicznego i pacjentów (łącznie), wzrosną o ok. 0,68 mln zł w 2016 roku, ok. 1,15 mln zł w 2017 roku, ok. 1,15 mln zł w 2018 roku oraz o ok. 1,15 mln zł w 2019 roku.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 37. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Bez uwag.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca jako długość horyzontu przyjął okres 4 lat obejmujący lata 2016-2019 jednakże w związku z założeniem, iż Diacomit będzie refundowany od lipca 2016 r. w rzeczywistości horyzont ten wynosi 3,5 roku.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Wszystkie założenia są aktualne na dzień złożenia wniosku refundacyjnego. Aktualizacja modelu zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 29.06 2016 r., aktualizacja cen preparatu Frisium oraz aktualizacja komunikatu NFZ DGL na komunikat dotyczący wartości refundacji cen leków wg kodów EAN za okres styczeń-grudzień 2015 r. wskazuje na niewielkie, pomijalne różnice w kosztach inkrementalnych w wariancie podstawowym.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Wnioskodawca założył przejmowanie przez STP udziałów w rynku leków, których stosowanie obecnie w Polsce w ocenianym wskazaniu oparto o dane przekazane przez ekspertów klinicznych. [redacted] (zgodnie z opisanymi w rozdz. 3.4.1. <i>Rekomendacje i wytyczne kliniczne, wytycznymi</i> [redacted]) [redacted] Analitycy Agencji nie odnaleźli żadnych alternatywnych danych dotyczących wykorzystania i zużycia leków aktualnie stosowanych w leczeniu zespołu Dravet w Polsce. Należy podkreślić, że wnioskodawca nie przekazał Agencji kwestionariuszy ankiet eksperckich, stąd nie było możliwości sprawdzenia poprawności prezentowanych przez wnioskodawcę w AWB odpowiedzi ekspertów.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK/?	W AKL i AE wnioskodawcy jako komparatory przyjęto terapię TPM+VPA+CBD, LEV+VPA+CBD oraz PLB+VPA+CBD, natomiast w ramach AWB, na podstawie przekazanych opinii ekspertów założono, że prócz ww. połączeń leków stosowane są także inne leki, w tym wymienione w wytycznych klinicznych [redacted]

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Bez uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Bez uwag.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Patrz AWA rozdz. 3.1.2.3 Ocena Analityków Agencji
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Patrz AWA rozdz. 3.1.2.3 Ocena Analityków Agencji
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań uwzględniając alternatywne warianty oszacowań populacyjnych (scenariusz minimalny i maksymalny) oraz warianty uwzględniające alternatywne założenia dot. m.in. zużycia i kosztu leków (opis założeń do analiz wrażliwości – patrz rozdz. 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy). Wyniki wybranych analiz wrażliwości - patrz AWA rozdz. 6.3.2 Wyniki analizy wrażliwości

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu. Nie zidentyfikowano również błędów, które powodowałyby nieprawidłowe działanie modelu. Założenia odnośnie do kosztów i wyceny świadczeń wykorzystanych w modelu są aktualne na dzień złożenia wniosku refundacyjnego.

Weryfikację poprawności kwalifikacji wnioskowanego leku do kategorii odpłatności przedstawiono w rozdz. 3.1.2.3. *Ocena analityków Agencji*, zaś do kwalifikacji do grupy limitowej przedstawiono w rozdz. 3.1.2.3. *Ocena analityków Agencji*.

Uwagi analityków Agencji do modelu wnioskodawcy

- ograniczeniami AWB są liczne oszacowania na podstawie danych uzyskanych od ekspertów klinicznych. Wnioskodawca nie przekazał w załączeniu kwestionariuszy ankiet eksperckich, w związku z czym analitycy nie mieli możliwości zweryfikowania poprawności ekstrahowanych danych i prezentowanych przez wnioskodawcę w AWB odpowiedzi ekspertów. Ponadto odpowiedzi ekspertów zaprezentowane w wersji papierowej APD (na str. 76, tab. 16) są rozbieżne z zaprezentowanymi w modelu elektronicznym AWB – zakładka „BA”,
- nie jest jasne, czemu pominięto w oszacowaniach niektóre prezentacje karbamazepiny - preparaty Amizepin Finlepsin 200, Neurotop Retard 300 (50 szt.), Tegretol CR 200 (50 szt.),
- aktualizacja modelu zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 29.06 2016 r., aktualizacja cen preparatu Frisium oraz aktualizacja komunikatu NFZ DGL na komunikat dotyczący wartości refundacji cen leków wg kodów EAN za okres styczeń-grudzień 2015 r. wskazuje na niewielkie, pomijalne różnice w kosztach inkrementalnych w wariancie podstawowym, stąd zdecydowano o nieprzedstawianiu samych zaktualizowanych wyników w ramach AWA (zaktualizowany model posłużył do innych obliczeń analityków – patrz rozdz. 6.3.3. *Obliczenia własne Agencji*),
- w ramach analizy wrażliwości nie testowano żadnego alternatywnego wariantu uwzględniającego inny niż przyjęty w analizie podstawowej na podstawie RCT STICLO Francja odsetek odpowiedzi na leczenie w grupie leczonej STP+VPA+CLB/STP+VPA+CLB+TPM. W ramach sprawdzenia, jak przyjęcie innego odsetka odpowiedzi na leczenie wpływa na wyniki analizy, analitycy Agencji uwzględnili odpowiedź na leczenie w grupie STP+VPA+CLB i STP+VPA+CLB+TPM przyjętą na podstawie odsetka odpowiedzi ważonej liczebnością populacji z RCT STICLO Francja i Włochy (36,36%) oraz wyników z badań jednoramiennych dla STP (zakres: od 21,74% z publikacji *Thanh 2002* do 54,55% z publikacji *Kouga 2015*). Wyniki wskazały na niewielkie, pomijalne różnice względem analizy podstawowej, stąd zdecydowano się odstąpić od obliczeń własnych i przedstawiana tych obliczeń w ramach AWA,

- wątpliwości analityków budzi metodyka obliczenia średniej masy ciała dzieci i dorosłych w modelu. Wnioskodawca odrzucił dane z badania STICLO ze względu na fakt, iż „nie było możliwe oszacowanie średniej masy ciała w populacji dzieci oraz w populacji dorosłych (...) na podstawie tych źródeł”. Analitycy Agencji zgadzają się z tą argumentacją, ponieważ w RCT STICLO średni wiek i średnia masa ciała były podane razem dla wszystkich uczestników badania (bez podziału na dorosłych i dzieci). Należy mieć jednak na uwadze, iż w RCT STICLO Włochy zakres wieku pacjentów w obu grupach wyniósł od 3,47 do 18,9 lat (średnia 8,95), co pozwala przypuszczać, iż odsetek osób dorosłych w tym badaniu był niewielki. Podobnie w RCT STICLO Francja – w grupie STP nie było żadnej osoby dorosłej (średnia wieku 9,4 lat, zakres 3-16,7), zaś w grupie PLB średni wiek pacjentów wyniósł 9,3 lat (zakres 3,2-20,7). W związku z powyższym, w ramach wariantu analizy wrażliwości w obliczeniach Agencji sprawdzono, jak wpływa na wyniki AWB przyjęcie założenia o średniej m.c. dzieci zgodnie z danymi GUS jak dla 9-latków (zgodnie z RCT STICLO Francja i Włochy) na poziomie 34 kg. Masę ciała dorosłych pozostawiono bez zmian - patrz rozdz. 6.3.3. *Obliczenia własne Agencji*.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Wnioskodawca nie przedstawił ograniczeń AWB.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych

W analizie wnioskodawcy jako założenia scenariuszy skrajnych (minimalnego i maksymalnego) przyjęto alternatywne prognozy liczebności populacji (oparte, odpowiednio, na wariancie, w którym wielkość populacji określono na podstawie opinii ankietowanych ekspertów klinicznych oraz na wariancie, w którym wielkość populacji określono na podstawie danych literaturowych dot. epidemiologii zespołu Dravet). Szczegółowe założenia odnośnie do ww. scenariuszów patrz rozdz. 6.1.2. *Dane wejściowe do modelu*.

Tabela 38. Liczebność populacji w scenariuszu minimalnym i maksymalnym

Scenariusz	od 07.2016	2017	2018	2019
Wariant minimalny*				
Wariant maksymalny*				

*przedstawiono wartości w zaokrągleniu do liczb całkowitych, zgodnie z modelem elektronicznym wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie maksymalnym oraz minimalnym z perspektywy płatnika publicznego (oszacowania z perspektywy wspólnej przedstawiono na str. 86 i 90-91 AWB wnioskodawcy).

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – koszty inkrementalne w wariancie minimalnym i maksymalnym

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ							
	Wariant minimalny				Wariant maksymalny			
	od 07.2016	2017	2018	2019	od 07.2016	2017	2018	2019
Koszty STP	0,54	0,91	0,91	0,91	0,97	1,64	1,63	1,63
Koszty całkowite	0,53	0,89	0,89	0,89	0,94	1,59	1,59	1,58

W przypadku podjęcia decyzji o umieszczeniu produktu Diacomit w wykazie leków refundowanych, dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w perspektywie analizy wyniosą kolejno od 0,53 mln zł do 0,89 mln zł rocznie w wariancie minimalnym oraz 0,94 mln zł do 1,59 mln zł rocznie w wariancie maksymalnym.

Dodatkowa analiza wrażliwości

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analiz wrażliwości, które w największym (3 warianty) oraz najmniejszym (3 warianty) stopniu uległy zmianie względem wyników z analizy podstawowej (różnica w wydatkach w scenariuszu nowym i scenariuszu istniejącym). Wszystkie wyniki analizy wrażliwości oraz wyniki analiz

wrażliwości z perspektywy wspólnej przedstawiono na str. 94-104 AWB. Wyniki ze znakiem minus oznaczają oszczędności dla budżetu płatnika publicznego.

Tabela 40. Wyniki scenariuszy skrajnych, koszty inkrementalne [mln zł], perspektywa NFZ

Parametr	Wartość	od 07.2016 (wartość % względem analizy podstawowej)	2017 (wartość % względem analizy podstawowej)	2018 (wartość % względem analizy podstawowej)	2019 (wartość % względem analizy podstawowej)
Najwyższe udziały terapii ze STP oszacowane na podstawie badania ankietowego	VPA + CLB + STP: ██████████ VPA + CLB + TPM + STP: ██████████	1,06 (155%)	1,91 (165%)	1,91 (165%)	1,91 (165%)
Koszt jednostkowy STP w scenariuszu aktualnym oszacowany na podstawie kwartalnego sprawozdania NFZ	PPP: 0,0664 zł/mg PPP+P: 0,0666 zł/mg	0,90 (132%)	1,37 (119%)	1,37 (119%)	1,37 (119%)
Rozkład wieku w populacji chorych z zespołem Dravet oszacowany na podstawie badania ankietowego	Dzieci: ██████████ Dorośli: ██████████	0,85 (124%)	1,44 (124%)	1,44 (124%)	1,44 (124%)
Brak korekty zużycia STP w scenariuszu aktualnym	Brak korekty: 100%	-0,39 (-58%)	0,08 (7%)	0,08 (7%)	0,08 (7%)
Zużycie leków przeciwpadaczkowych przyjęte na poziomie DDD		0,56 (82%)	0,95 (82%)	0,95 (82%)	0,95 (82%)
Najniższe udziały terapii ze STP w scenariuszu nowym, oszacowana na podstawie badania ankietowego	VPA + CLB + STP: ██████████ VPA + CLB + TPM + STP: ██████████	0,38 (55%)	0,55 (47%)	0,55 (47%)	0,55 (47%)

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W ramach analizy wrażliwości, dla sprawdzenia zmian wyników AWB przy przyjęciu alternatywnych założeń w zaktualizowanym modelu (zakres aktualizacji opisano w rozdz. 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy) przeprowadzono obliczenia własne Agencji w wariancie uwzględniającym średnią masę ciała dzieci: 34 kg (patrz wyjaśnienie przyjętych założeń w rozdz. 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy)

Poniżej przedstawiono wyniki oszacowań – koszty inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej. Zauważono umiarkowany wzrost kosztów inkrementalnych względem analizy podstawowej wnioskodawcy w wariancie uwzględniającym wyższą masę ciała dzieci.

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: obliczenia analityków Agencji

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ				Perspektywa wspólna			
	od 07.2016	2017	2018	2019	od 07.2016	2017	2018	2019
Koszty STP [mln zł]	1,05	1,79	1,78	1,78	1,05	1,79	1,79	1,79
Koszty całkowite [mln zł]	1,03	1,75	1,74	1,74	1,02	1,73	1,73	1,73

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy jest „prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Diacomit (styrypentol, STP) stosowanego, w skojarzeniu z walproinianem (VPA) i klobazamem (CLB), w leczeniu chorych na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (SMEI, zespół Dravet).”

Oszacowania wpływu na budżet płatnika po uzyskaniu zgody na refundację leku Diacomit we wnioskowanym wskazaniu wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Diacomit we wnioskowanym wskazaniu, roczne wydatki NFZ wzrosną rocznie o ok. 0,68 mln zł w 2016 roku, ok. 1,16 mln zł w 2017 roku, ok. 1,16 mln zł w 2018 roku oraz ok. 1,15 mln zł w 2019 roku. W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej, wydatki płatnika publicznego i pacjentów (łącznie), wzrosną o ok. 0,68 mln zł w 2016 roku, ok. 1,15 mln zł w 2017 roku, ok. 1,15 mln zł w 2018 roku oraz o ok. 1,15 mln zł w 2019 roku.

W toku weryfikacji AWB wnioskodawcy analitycy Agencji potwierdzili poprawność działania modelu, spójność założeń oraz poprawność implementacji danych (w tym danych i założeń odnoszących się do kosztów, które były aktualne na dzień złożenia wniosku refundacyjnego). Ograniczeniami AWB są liczne oszacowania na podstawie danych uzyskanych od ekspertów klinicznych. Wnioskodawca nie przekazał w załączeniu kwestionariuszy ankiet eksperckich, w związku z czym analitycy nie mieli możliwości zweryfikowania poprawności ekstrahowanych danych i prezentowanych przez wnioskodawcę w AWB odpowiedzi ekspertów.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie racjonalizacyjnej zaproponowano rozwiązanie polegające na objęciu refundacją odpowiedników obecnie refundowanego leku biologicznego Enbrel (etanercept), dla którego upłynął termin ochrony patentowej.

Źródłem oszczędności przewyższających, wg analizy wnioskodawcy, wydatki związane z refundacją leku Diacomit stanowiąc będzie objęcie refundacją leków biopodobnych zawierających etanercept np. preparatu Benepali, zarejestrowanego na drodze procedury centralnej dn. 14.01.2016 r. Objęcie refundacją odpowiednika w cenie urzędowej zbytu nie wyższej niż 75% UCZ leku referencyjnego, zgodnie z art. 13 ust. 6 pkt 1 ustawy o refundacji, spowoduje obniżenie limitu finansowania o 25% w ramach grupy limitowej, a co za tym idzie – spowoduje oszczędności dla płatnika publicznego.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, rozwiązanie to pozwoli na uzyskanie oszczędności w wysokości 60,4 mln zł w horyzoncie czasowym analizy (patrz tabela poniżej).

Uwagi analityków Agencji: zgodnie z Obwieszczeniem MZ z 29.06.2016 r. lek Benepali został objęty refundacją w ramach tych samych wskazań refundacyjnych, co produkt Enbrel.

Tabela 42. Wyniki analizy racjonalizacyjnej [mln zł]

Parametr	Suma w horyzoncie analizy (07.2016– 2019)
Oszczędności AR	64,6 mln zł
Dodatkowe wydatki (wariant podstawowy AWB)	4,2 mln zł
Różnica (oszczędności – wydatki)	60,4 mln zł

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Diacomit (styrypentol) 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 przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 15.06-16.06.2016 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „diacomit” oraz „stiripentol”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne, z czego 1 była pozytywna, 1 pozytywna warunkowa, a 2 - negatywne. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na skuteczność wnioskowanego leku w zmniejszeniu częstości napadów u pacjentów z zespołem Dravet oraz na brak innych skutecznych opcji terapeutycznych. W pozostałych rekomendacjach powodem negatywnych opinii było niespełnienie przez podmiot odpowiedzialny dla leku Diacomit wymogów formalnych i nieprzedstawienie wystarczających dowodów ekonomicznych. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 43. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Diacomit (styrypentol)

Organizacja, rok	Postać leku	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2014 Kanada	Diacomit (styrypentol), kapsułki po 250 mg i 500 mg oraz proszek do sporządzania zawiesiny doustnej (saszetki po 250 mg i 500 mg)	Diacomit (styrypentol) w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w terapii wspomagającej u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (SMEI, zespół Dravet) z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi, które są niedostatecznie kontrolowane terapią klobazamem i walproinianem.	Rekomendacja pozytywna pod warunkiem , że pacjent znajduje się pod kontrolą neurologa oraz pod warunkiem redukcji ceny do poziomu zapewniającego efektywność-kosztową.
HAS 2007/2014 Francja	Diacomit (styrypentol), kapsułki po 250 mg i 500 mg po 60 szt. oraz proszek do sporządzania zawiesiny doustnej (saszetki po 250 mg i 500 mg po 60 szt.)	Diacomit (styrypentol) w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w terapii wspomagającej u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (SMEI, zespół Dravet) z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi, które są niedostatecznie kontrolowane terapią klobazamem i walproinianem.	Rekomendacja pozytywna – poziom refundacji 65%. Preparat został zatwierdzony do stosowania w ramach leczenia szpitalnego i przez różne służby publiczne we wskazaniu zgodnym z zarejestrowanym. Produkt jest stosowany w początkowym leczeniu szpitalnym przez okres 6 mies. na zlecenie pediatrów i neurologów. W opinii wydanej w 2014 r. utrzymano zalecenie odnośnie do refundacji leku.
SMC 2008 Szkocja	Diacomit (styrypentol), kapsułki po 250 mg i 500 mg oraz proszek do sporządzania zawiesiny doustnej (saszetki po 250 mg i 500 mg)	Diacomit (styrypentol) w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w terapii wspomagającej u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (SMEI, zespół Dravet) z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi, które są niedostatecznie kontrolowane terapią klobazamem i walproinianem.	Rekomendacja negatywna. Podmiot odpowiedzialny dla leku Diacomit nie przedstawił analizy ekonomicznej.
AWMSG 2008 Walia	b.d.	Diacomit (styrypentol) w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w terapii wspomagającej u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt.	Rekomendacja negatywna. Złożona przez podmiot odpowiedzialny analiza ekonomiczna nie jest wystarczająca do oceny efektywności kosztowej leku.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 44. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA w odniesieniu do wszystkich prezentacji (chyba, że wskazano inaczej)

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	0%	Nie jest refundowany	Nie zawarto
Belgia	100%	Refundacja apteczna i szpitalna, na receptę od pediatry lub neurologa dziecięcego, dla ograniczonej liczby pacjentów (kwalifikacja do leczenia dokonywana przez komisję w szpitalu).	Nie zawarto
Bulgaria	0%	Nie jest refundowany	Nie zawarto
Chorwacja	0%	Nie jest refundowany	Nie zawarto
Cypr	0%	Nie jest refundowany	Nie zawarto
Czechy	95%	Refundacja apteczna i szpitalna, na receptę od pediatry lub neurologa dziecięcego.	Nie zawarto
Dania	100%	Refundacja apteczna i szpitalna, na receptę od pediatry lub neurologa dziecięcego.	Nie zawarto
Estonia	0%	Nie jest refundowany	Nie zawarto
Finlandia	100%	Refundacja apteczna i szpitalna, na receptę od pediatry lub neurologa dziecięcego.	Nie zawarto
Francja	100%	Refundacja apteczna i szpitalna, na receptę od pediatry lub neurologa dziecięcego.	Nie zawarto
Grecja	0%	Nie jest refundowany	Nie zawarto
Hiszpania	100%*	Refundacja apteczna i szpitalna, na receptę od pediatry lub neurologa dziecięcego*	Nie zawarto*
	0%#	Sprzedaż leku nie jest prowadzona#	Nie zawarto#
Holandia	100%	Refundacja apteczna i szpitalna, na receptę od pediatry lub neurologa dziecięcego.	Nie zawarto
Irlandia	0%	Nie jest refundowany	Nie zawarto
Islandia	0%	Nie jest refundowany	Nie zawarto
Liechtenstein	0%	Nie jest refundowany	Nie zawarto
Litwa	0%	Nie jest refundowany	Nie zawarto
Luksemburg	0%	Nie jest refundowany	Nie zawarto
Łotwa	0%	Nie jest refundowany	Nie zawarto
Malta	0%	Nie jest refundowany	Nie zawarto
Niemcy	100%	Refundacja apteczna i szpitalna, na receptę od pediatry lub neurologa dziecięcego.	Nie zawarto
Norwegia	100%	Refundacja apteczna i szpitalna, na receptę od pediatry lub neurologa dziecięcego.	Nie zawarto
Portugalia	0%	Nie jest refundowany	Nie zawarto
Rumunia	100%*	Refundacja apteczna i szpitalna, na receptę od pediatry lub neurologa dziecięcego*	Nie zawarto*
	0%#	Sprzedaż leku nie jest prowadzona#	Nie zawarto#
Słowacja	100%*	Refundacja apteczna i szpitalna, na receptę od pediatry lub neurologa dziecięcego, dla ograniczonej liczby pacjentów (kwalifikacja do leczenia dokonywana przez komisję w szpitalu)*	Nie zawarto*
	0%#	Sprzedaż leku nie jest prowadzona# \$	Nie zawarto#
Słowenia	0%	Nie jest refundowany	Nie zawarto

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Szwajcaria	0%	Nie jest refundowany	Nie zawarto
Szwecja	100%	Refundacja apteczna i szpitalna, na receptę od pediatry lub neurologa dziecięcego.	Nie zawarto
Węgry	0%	Nie jest refundowany (sprawa w toku)	Nie zawarto
Wielka Brytania	0%	Nie jest refundowany	Nie zawarto
Włochy	0%	Nie jest refundowany	Nie zawarto

*dot. prezentacji Diacomit, 250 mg kaps. 60 szt. i Diacomit, 250 mg proszek 60 szt.

dot. prezentacji Diacomit, 500 mg kaps. 60 szt. i Diacomit, 500 mg proszek 60 szt.

\$dla prezentacji Diacomit, 500 mg proszek 60 szt. wnioskodawca zadeklarował, że „sprzedaż leku nie jest prowadzona (kwalifikacja do leczenia dokonywana przez komisję w szpitalu)”, przy czym nie wyjaśnił, co to znaczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Diacomit jest finansowany w 12 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), przy czym nie we wszystkich krajach finansowane są wszystkie prezentacje. W 3 krajach Diacomit refundowany jest wyłącznie w dawce 250 mg (Rumunia, Słowacja, Hiszpania) natomiast w przypadku dawki 500 mg sprzedaż leku nie jest prowadzona w tych krajach. Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100% jedynie w przypadku Czech poziom ten wynosi 95%.

W większości krajów Diacomit jest finansowany w ramach refundacji aptecznej i szpitalnej, na receptę od pediatry lub neurologa dziecięcego. Dodatkowo w 2 krajach (Belgia i Słowacja) kwalifikacja do leczenia dokonywana jest przez komisję w szpitalu. W żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 45. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
	<p>„Skuteczność styrypentolu (Diacomit) w leczeniu ciężkiej mioklonicznej padaczki niemowląt tzn. zespołu Dravet (ZD), która została udowodniona w wielu publikacjach tj. randomizowanych badaniach klinicznych, otwartych próbach obserwacyjnych, ocenach praktyków i opiniach opiekunów.</p> <p>Bezpieczeństwo stosowania styrypentolu (Diacomit) w różnych grupach wiekowych zarówno u dorosłych jak i u dzieci jest dobrze udokumentowane.</p> <p>Skuteczność innych leków przeciwpadaczkowych w tłumieniu napadów padaczkowych w zespole Dravet jest niezadowalająca.”</p>	<p>„Nie ma takich argumentów.”</p>	<p>„Z uwagi na coraz lepszą znajomość objawów klinicznych i przebiegu [zespołu Dravet] oraz możliwości przeprowadzenia diagnostyki genetycznej [zespołu Dravet] w Polsce liczba rozpoznań tego zespołu może zwiększać się. [Zespół Dravet] zaliczany jest do grupy tzw. encefalopatii padaczkowych i ma lekooporny charakter. Skuteczność innych leków przeciwpadaczkowych nie jest zadowalająca, więc użycie styrypentolu w tłumieniu napadów padaczkowych u chorych z rozpoznaniem [zespołem Dravet] jest konieczne i powinno być wprowadzone jak najszybciej.”</p>

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Nie występowało w prośbę o przekazanie opinii.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 31.05.2016 r. znak PLR.4600.414.(21).2016/MKR, PLR.4600.414.(22).2016/MKR, PLR.4600.414.(23).2016/MKR i PLR.4600.414.(24).2016/MKR (data wpływu do AOTMiT: 01.06.2016 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Diacomit (styrypentol), kapsułki, 60 sztuk po 250 mg i 500 mg oraz proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 60 saszetek po 250 mg i 500, 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.

Problem zdrowotny

Zgodnie z klasyfikacją *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. Zespół Dravet występuje rzadko 1:20 000 - 1:40 000 żywych urodzeń. Wysoka śmiertelność (16-20% pacjentów umiera przed 20 rokiem życia) jest związana z występowaniem i powikłaniami stanu padaczkowego, wypadkami oraz niespodziewanym zgonem w padaczkę

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory dla wnioskowanej technologii medycznej w analizach wnioskodawcy przyjęto terapie placebo+walproinian+klobazam, topiramatu+walproinian+klobazam oraz lewetyracetam+walproinian+klobazam. Zgodnie z Obwieszczeniami MZ ws. wykazu leków refundowanych z 23.12.2015 r. i z 29.06.2016 r., zgodnie z wytycznymi klinicznymi, zgodnie z przekazaną opinią ekspercką oraz z uzasadnieniem wnioskodawcy dla wyboru lewetyracetamu, wydaje się, iż wybór walproinianu+klobazamu+placebo oraz walproinianu+klobazamu+topiramatu/lewetyracetamu jako potencjalnych komparatorów jest słuszny, gdyż są to substancje zalecane w wytycznych klinicznych i (prócz klobazamu) refundowane ze środków publicznych.

Skuteczność kliniczna

W analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono wyniki dotyczące bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa styrypentolu podawanego z walproinianem i klobazamem w porównaniu z placebo podawanym z walproinianem i klobazamem na podstawie RCT STICLO oraz wyniki badań jednoramiennych nieeksperymentalnych odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa styrypentolu, topiramatu i lewetyracetamu podawanych z walproinianem i klobazamem oraz diety ketogennej. Ze względu na fakt, iż badania dotyczące topiramatu, lewetyracetamu i diety ketogennej nie umożliwiały dokonania porównania skuteczności/bezpieczeństwa pomiędzy tymi interwencjami a styrypentolem, w ramach AWA odstąpiono od ich przedstawiania.

W ramach analizy skuteczności, w RCT STICLO, wykazano, że terapia styrypentolem z walproinianem i klobazamem wykazuje istotną statystycznie przewagę nad terapią placebo z walproinianem i klobazamem w pierwszorzędownym punkcie końcowym, jakim było uzyskanie odpowiedzi na leczenie (definiowanej jako uzyskanie przynajmniej 50% zmniejszenia częstości napadów padaczkowych klonicznych lub toniczno-klonicznych w drugim miesiącu badania w stosunku do wartości wyjściowej). Przeprowadzona metaanaliza RCT STICLO Francja i Włochy wykazała, iż pacjenci stosujący terapię styrypentolem z walproinianem i klobazamem mają istotnie statystycznie ponad 10-krotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie niż pacjenci leczeni placebo, walproinianem i klobazamem oraz istotnie statystycznie o 63% większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie niż pacjenci leczeni placebo, walproinianem i klobazamem.

Zgodnie z wynikami RCT STICLO styrypentol podawany z klobazamem i walproinianem w leczeniu ciężkiej mioklonicznej padaczki niemowląt odpornej na leczenie klobazamem i walproinianem w porównaniu z terapią placebo, walproinianem i klobazamem m.in. istotnie statystycznie zmniejsza liczbę napadów w zakresie >50% do <100% wartości wyjściowej oraz częstość napadów padaczkowych, istotnie statystycznie zwiększa odsetek chorych wolnych od napadów padaczki oraz nieistotnie statystycznie zmniejsza liczbę napadów padaczkowych po 2 mies. terapii.

W otwartej fazie badania STICLO Francja (długość mediany okresu obserwacji 25 miesięcy) 21/37 osób (56,8%) odpowiedziało na leczenie. Spośród nich 8/21 (38,1%) było wolnych od napadów padaczki, a 5/21 (23,8%) 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 tylko drgawki gorączkowe.

Odpowiedź na leczenie styrypentolem z walproinianem i klobazamem oceniano również w badaniach jednoramiennych nieeksperymentalnych: *STP-1*, *Kouga 2015*, *Inoue 2009* oraz *Thanh 2002*. W badaniu *STP-1* odsetek odpowiedzi na leczenie zdefiniowano jako zmniejszenie o $\geq 50\%$ częstości napadów klonicznych lub kloniczno-tonicznych w ostatnich 4 tyg. fazy ustalonego dawkowania, w porównaniu do częstości napadów w 4-tyg. okresie wstępnym. W próbie *Kouga 2015* nie definiowano odpowiedzi jednakże przedstawiono odsetek chorych, którzy osiągnęli $> 50\%$ zmniejszenie częstości napadów, natomiast w badaniu *Inoue 2009* odsetek chorych, którzy osiągnęli $\geq 50\%$ zmniejszenie częstości napadów klonicznych i toniczno-klonicznych w fazie wczesnej i późnej badania w stosunku do fazy wstępnej. We wszystkich przedstawionych badaniach zaobserwowano zmniejszenie liczby napadów. Odpowiednio dla badania *STP-1* (populacja ogólna) zmniejszenie liczby napadów wystąpiło u 66,7% osób, w badaniu *Kouga 2015* u 54,0% osób, w badaniu *Inoue 2009* (faza wczesna) u 75,0% osób, zaś w badaniu *Thanh 2002* – u 21,7% osób. W badaniach jednoramiennych nieeksperymentalnych zaobserwowano dodatkowo m.in. zmniejszenie częstości napadów padaczkowych i zmniejszenie czasu trwania napadów padaczki.

Analiza bezpieczeństwa

W ramach analizy bezpieczeństwa wykazano w RCT STICLO, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem była istotnie statystycznie wyższa podczas terapii styrypentolem, walproinianem i klobazamem niż w grupie placebo, walproinianu i klobazamu. Spośród zdarzeń niepożądanych występujących istotnie statystycznie częściej w grupie styrypentolu odnotowano: senność, utratę apetytu oraz utratę masy ciała.

W fazie otwartej RCT STICLO Francja około 75% dobrze tolerowało leczenie. Trzech (8,1%) pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych. U 4 pacjentów (10,8%) lek został wycofany z powodu braku odpowiedzi na leczenie. Dwie osoby (5,4%) zmarły.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa na podstawie jednoramiennych badań bez randomizacji potwierdziła wyniki analizy bezpieczeństwa z badań RCT.

Działania niepożądane występujące bardzo często wg *ChPL Diacomit* ($\geq 1/10$) to jadłowstręt, utrata łaknienia, zmniejszenie masy ciała (szczególnie w przypadku leczenia skojarzonego z walproinianem sodu), senność, ataksja, hipotonia, dystonia.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Według wnioskodawcy celem analizy ekonomicznej jest „ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych styrypentolu (produkt leczniczy Diacomit), stosowanego, w skojarzeniu z walproinianem i klobazamem, w leczeniu chorych na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (zespół Dravet).”

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności dla porównania terapii styrypentol+walproinian+klobazam z terapią walproinian+klobazam, topiramet+walproinian+klobazam oraz lewetyracetam+walproinian+klobazam.

Ze względu na zachodzenie okoliczności o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji, tj. brak badań RCT porównujących schemat STP+VPA+CLB z TPM+VPA+CLB i LEV+VPA+CLB wnioskodawca przedstawił też stosowane oszacowania wartości progowych cen o których mowa w § 5 ust. 6 pkt 3 rozporządzenia ws. wymagań minimalnych i w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji

Analizy wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie VPA+CLB+STP jest droższe i skuteczniejsze w porównaniu ze wszystkimi rozpatrywanymi komparatorami, tj. VPA+CLB, VPA+CLB+TPM, VPA+CLB+LEV.

Wartość współczynnika ICUR znajduje się w zakresie od 111 do 143 tys. zł za QALY, w zależności od przyjętego komparatora, niezależnie od przyjętej perspektywy. Jedynie dla porównania z terapią VPA+CLB terapia STP+VAL+CLB znajduje się poniżej progu efektywności kosztowej (125 955 zł/QALY). Dla porównania z pozostałymi komparatorami tj. LEV+VPA+CLB i TPM+VPA+CLB terapia STP+VPA+CLB jest nieefektywna kosztowo.

Przy wartościach ICUR obliczonych w analizie podstawowej oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowych cen zbytu netto leku, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy refundacyjnej, wynoszą z perspektywy NFZ od 578,05 zł do 743,96 zł dla opakowań po 250 mg i od 1 156,10 zł do 1 487,92 zł dla opakowań po 500 mg. Te same wartości cen z perspektywy wspólnej wynoszą odpowiednio od 576,66 zł do 741,92 zł i od 1 153,22 zł do 1 483,82 zł.

Ceny zbytu netto oszacowane przez wnioskodawcę na podstawie § 5 ust. 6 pkt 3 rozporządzenia ws. wymagań minimalnych, wynoszą z perspektywy NFZ od 32,97 zł do 34,68 zł dla opakowań po 250 mg i od 65,94 zł do 69,36 zł dla opakowań po 500 mg. Te same ceny z perspektywy wspólnej wynoszą odpowiednio od 41,69 zł do 43,56 zł i od 83,38 zł do 87,12 zł.

Z kolei zgodnie z zapisami 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. Te same ceny z perspektywy wspólnej wynoszą odpowiednio 14,64 zł i 29,28 zł.

Przy interpretacji wyników dla porównania terapii STP+VPA+CLB z terapią TPM+VPA+CLB i LEV+VPA+CLB należy mieć na uwadze ograniczenie możliwości wnioskowania, które wynika z ograniczeń analizy klinicznej. Dla TPM+VPA+CLB i LEV+VPA+CLB nie przeprowadzono analizy porównawczej (porównania bezpośredniego lub pośredniego), ze względu na fakt, iż były to badania jednoramienne (nieporównawcze), stosowano w nich różne leki, a populacja w poszczególnych badaniach była heterogenna (obejmowała m.in. osoby z innymi jednostkami chorobowymi, a nie tylko z zespołem Dravet).

Przy interpretacji wyników dla porównania terapii STP+VPA+CLB z terapią VPA+CLB należy mieć na uwadze, że jedyne dostępne badanie RCT - STICLO, porównujące STP+VPA+CLB z VPA+CLB obejmowało niewielką liczbę pacjentów, zaś faza z podwójnym zaślepieniem umożliwiającą porównanie obu interwencji trwała tylko 2 mies.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Według wnioskodawcy celem analizy jest „prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Diacomit (styrypentol, STP) stosowanego, w skojarzeniu z walproinianem (VPA) i klobazamem (CLB), w leczeniu chorych na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (SMEI, zespół Dravet).”

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej w 3-5 letnim horyzoncie czasowym (lata 2016-2019).

W ramach scenariusza istniejącego założono, że produkt Diacomit jest sprowadzany do Polski z zagranicy w ramach importu docelowego. Z kolei w ramach scenariusza nowego założono refundację leku Diacomit w rozpatrywanym wskazaniu w ramach sprzedaży aptecznej przy poziomie odpłatności ryczałt w ramach nowej grupy limitowej od lipca 2016 r.

Liczebność populacji chorych w scenariuszu podstawowym z zespołem Dravet po uprzednim niepowodzeniu terapii VPA+CLB wnioskodawca oszacował w oparciu o dane dostarczone przez MZ oraz o wyniki badania ankietowego. Według tych oszacowań w przypadku objęcia leku refundacją leczonych będzie [redacted] w kolejnych latach analizy.

Oszacowania wnioskodawcy w wariantcie podstawowym wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Diacomit we wnioskowanym wskazaniu, roczne wydatki NFZ wzrosną rocznie o ok. 0,68 mln zł w 2016 roku, ok. 1,16 mln zł w 2017 roku, ok. 1,16 mln zł w 2018 roku oraz ok. 1,15 mln zł w 2019 roku. W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej, wydatki płatnika publicznego i pacjentów (łącznie), wzrosną o ok. 0,68 mln zł w 2016 roku, ok. 1,15 mln zł w 2017 roku, ok. 1,15 mln zł w 2018 roku oraz o ok. 1,15 mln zł w 2019 roku.

Ograniczeniami AWB są liczne oszacowania na podstawie danych uzyskanych od ekspertów klinicznych. Wnioskodawca nie przekazał w załączeniu kwestionariuszy ankiet eksperckich, w związku z czym analitycy nie mieli możliwości zweryfikowania poprawności ekstrahowanych danych i prezentowanych przez wnioskodawcę w AWB odpowiedzi ekspertów.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne, z czego 1 była pozytywna, 1 pozytywna warunkowa (odpowiednio *Haute Autorite de Sante* z 2007 r. i 2014 r. oraz *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* z 2014 r.), a 2 negatywne (*Scottish Medicines Consortium* z 2008 r., *All Wales Medicines Strategy Group* z 2008 r.). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na skuteczność wnioskowanego leku w zmniejszeniu częstości napadów u pacjentów z zespołem Dravet oraz na brak innych skutecznych opcji terapeutycznych. W pozostałych rekomendacjach powodem negatywnych opinii było niespełnienie przez podmiot odpowiedzialny dla leku Diacomit wymogów formalnych i nieprzedstawienie wystarczających dowodów ekonomicznych.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Biocodex 2012	Biocodex. Diacomit product monograph. Date of preparation: 19 December 2012.
Brigo 2015	Brigo F, Storti M. Antiepileptic drugs for the treatment of severe myoclonic epilepsy in infancy. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2013; 11:CD010483
CADTH 2015	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Common Drug Review. Clinical Review Report: Stiripentol (Diacomit) (capsule and powder for suspension, 250 mg and 500 mg).
Chhun 2011	Chhun S, Troude P, Villeneuve N, et al. A prospective open-labeled trial with levetiracetam in pediatric epilepsy syndromes: Continuous spikes and waves during sleep is definitely a target. <i>Seizure</i> . 2011;20(4):320-325.
Chiron 2000 (STICLO Francja)	Chiron C, Marchand MC, Tran A, et al. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: A randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. <i>Lancet</i> 2000; 356(9242):1638-1642.
Coppola 2002	Coppola G, Capovilla G, Montagnini A, et al. Topiramate as add-on drug in severe myoclonic epilepsy in infancy: An Italian multicenter open trial. <i>Epilepsy Res</i> 2002;49(1):45-48.
Dressler 2015	Dressler A, Trimmel-Schwahofer P, Reithofer E, et al. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet in Dravet syndrome - comparison with various standard antiepileptic drug regimen. <i>Epilepsy Res</i> 2015; 109(1):81-89.
Grosso 2005	Grosso S, Franzoni E, Iannetti P, et al. Efficacy and safety of topiramate in refractory epilepsy of childhood: long-term follow-up study. <i>J Child Neurol</i> 2005; 20(11):893-897.
Grosso 2005a	Grosso S, Galimberti D, Farnetani MA, et al. Efficacy and safety of topiramate in infants according to epilepsy syndromes. <i>Seizure</i> 2005; 14(3):183-189.
Guerrini 2002 (STICLO Włochy)	Guerrini R, Tonnelier S, d' Athis P, et al. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI): a placebo-controlled Italian trial. <i>Epilepsia</i> . 2002;43(Suppl 8):155.
Inoue 2009	Inoue Y, Ohtsuka Y, Oguni H, et al. Stiripentol open study in Japanese patients with Dravet syndrome. <i>Epilepsia</i> 2009; 50(11):2362-2368.
Inoue 2014 (STP-1)	Inoue Y, Ohtsuka Y, Ikeda H, et al. Effectiveness of add-on stiripentol to clobazam and valproate in Japanese patients with Dravet syndrome: Additional supportive evidence. <i>Epilepsy Res</i> 2014; 108(4):725-731.
Inoue 2015 (STP-1)	Inoue Y, Ohtsuka Y, Ikeda H, et al. Long-term safety and efficacy of stiripentol for the treatment of Dravet syndrome: A multi-center, open-label study in Japan. <i>Epilepsy Res</i> 2015; 113:90-97.
Kassai 2008	Kassai B, Chiron C, Augier S, et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy: A systematic review and a meta-analysis of individual patient data. <i>Epilepsia</i> 2008; 49(2):343-348
Kouga 2015	Kouga T, Shimbo H, Iai M, et al. Effect of CYP2C19 polymorphisms on stiripentol administration in Japanese cases of Dravet syndrome. <i>Brain Dev</i> 2015; 37(2):243-249.
Kroll-Seger 2006	Kroll-Seger J, Portilla P, Dulac O, et al. Topiramate in the treatment of highly refractory patients with dravet syndrome. <i>Neuropediatrics</i> 2006; 37(6):325-329.
Labate 2006	Labate A, Colosimo E, Gambardella A. et al. Levetiracetam in patients with generalised epilepsy and myoclonic seizures: an open label study. <i>Seizure</i> 2006; 15(3):214-218.
Nieto-Barrera 2000	Nieto-Barrera M, Candau R, Nieto-Jimenez M, et al. Topiramate in the treatment of severe myoclonic epilepsy in infancy. <i>Seizure</i> 2000; 9(8):590-594.
Plosker 2012	Plosker GL. Stiripentol : in severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet syndrome). <i>CNS Drugs</i> 2012; 26(11):993-1001
Striano 2007	Striano P, Coppola A, Pezzella M, et al. An open-label trial of levetiracetam in severe myoclonic epilepsy of infancy. <i>Neurology</i> 2007; 69(3):250-254.
Thanh 2002	Nguyen Thanh T, Chiron C, Dellatolas G, et al. Long term efficacy and tolerance of stiripentol in severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet's syndrome). <i>Arch Pediatr</i> 2002; 9(11):1120-1127.
Wirrell 2013	Wirrell EC, Laux L, Franz DN, et al. Stiripentol in Dravet syndrome: results of a retrospective U.S. study. <i>Epilepsia</i> 2013;
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AWMSG 2008	All Wales Medicines Strategy Group. Final Appraisal Report: Stiripentol (Diacomit) for use in conjunction with clobazam and valproate in patients with severe myoclonic epilepsy in infancy Biocodex Advice No: 1608 – October 2008
CADTH 2014	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Common Drug Review. Clinical Review Report: Stiripentol (Diacomit – Biocodex SA). Notice of Final Recommendation — October 16, 2014
FCB 2011	French Community of Belgium. Foulon M, Aeby A, Buzatu M et al. Epileptic syndromes: differential treatment in infants, children, and adolescents. <i>Acta Neurol Belg</i> . 2011;111(3):175-82
HAS 2007	Haute Autorite de Sainte. Transparency Committee Opinion 6 June 2007
HAS 2014	Haute Autorité de Sainte. Commission De La Transparence Avis 11 juin 2014
IAP 2009	Expert Committee on Pediatric Epilepsy, Indian Academy of Pediatrics. Collaborators: Ra-jyadhyaksha S, Kalra V, Potharaju NR, et al. Guidelines for diagnosis and management of childhood epilepsy. <i>Indian Pediatr</i> . 2009; 46(8):681-698.
ILAE 2015	Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. <i>Epilepsia</i> . 2015; 56(8): 1185-1197.(10.06.2016)

NICE 2015	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE clinical guideline 137. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Issued: January 2012 last modified: January 2015 (10.06.2016)
PTND 2013	Steinborn B. Standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w schorzeniach układu nerwowego u dzieci i młodzieży. BiFolium, 2013
SMC 2008	Scottish Medicines Consortium. Stiripentol, 250mg hard capsules and 250mg powder for oral suspension in sachet and 500mg hard capsules and 500mg powder for oral suspension in sachet (Diacomit) No. (524/08). 05 December 2008.
Pozostałe publikacje	
Aras 2015	Aras LM, Isla J, Mingorance-Le Meur A. The European patient with Dravet syndrome: results from a parent-reported survey on antiepileptic drug use in the European population with Dravet syndrome. <i>Epilepsy Behav.</i> 2015; 44:104-109.
ChPL Depakine Chrono	Charakterystyka produktu leczniczego Depakine Chrono (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: brak daty)
ChPL Diacomit	Charakterystyka Produktu Leczniczego Diacomit. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_All_Authorised_presentations/human/000664/WC500036520.pdf (data dostępu: 20.06.2016 r.)
ChPL Encorton	Charakterystyka produktu leczniczego Encorton (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: brak daty)
ChPL Frisium	Charakterystyka produktu leczniczego Frisium (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: brak daty)
ChPL Lamilept	Charakterystyka produktu leczniczego Lamilept 100 mg (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: 18.04.2012)
ChPL Luminalum UNIA	Charakterystyka produktu leczniczego Luminalum UNIA 100 mg (data sprawdzenia pod względem merytorycznym tekstu charakterystyki produktu leczniczego: 10.09.2014)
ChPL Phenytoinum WZF	Charakterystyka produktu leczniczego Phenytoinum WZF (data sprawdzenia pod względem merytorycznym tekstu charakterystyki produktu leczniczego: 06.07.2012)
ChPL Tegretol CR	Charakterystyka produktu leczniczego Tegretol CR (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: brak daty)
ChPL Topiramát Bluefish	Charakterystyka produktu leczniczego Topiramát Bluefish (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: 21.06.2012)
Dravet 2011	Dravet C. The core Dravet syndrome phenotype. <i>Epilepsia</i> 2011; 52(2): 3-9.
EPAR Diacomit	European Public Assessment Report Diacomit. Summary for the public. First published: 07.01.2009, last update: 06/08/2014
Genton 2011	Genton P., Velizarova R., Dravet Ch. Dravet syndrome: The long-term outcome. <i>Epilepsia</i> , 52 (Suppl. 2):44-49, 2011.
Halczuk 2013	Halczuk I., komentarz do artykułu "Nagły niespodziewany zgon w padaczcze: mechanizmy, częstość występowania oraz zapobieganie". <i>Neurologia Praktyczna</i> 2013; 1(70): 33-36.
Lachaine 2014	Lachaine J, Lambert-Obry V. Cost effectiveness of stiripentol in the treatment of severe myoclonic epilepsy in infancy in Canada; <i>Value in Health</i> 17(2014); A1-A295.
Obwieszczenie MZ 23.12.2015	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2015.86)
Obwieszczenie MZ 29.06.2016	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r.poz.68)
PeriPharm 2013	Lachaine J, Lambert-Obry V. Economic Evaluation of Diacomit in the treatment of severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI, Dravet syndrome) in Canada. 4 października 2013 r.
Rowland 2005	Rowland P., Kwieciński H., Kamińska A.M., <i>Neurologia Merritta</i> . Tom 3 rozdz. 118-171
Szczudlik 2011	Szczudlik A., Jędrzejczak J., Mazurkiewicz-Beldzińska M. Padaczka. Genetyczne uwarunkowania padaczki. Tom 1. Rozdz. 6 str. 35. Wydawnictwo medyczne Termedia.
Trinka 2015	Trinka E., Cock H., Hesdorffer D. et al. A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. <i>Epilepsia</i> , 56(10):1515-1523, 2015.
Verdian 2008	Verdian L, Yi Y, Oyee J, et al. Eliciting preferences for health states associated with lennox-gastaut syndrome; <i>American Epilepsy Society</i> ; Abst. 1.352, 2008
Vocelka 2013	Vocelka M. Farmakoeconomicke modely. Metodika farmakoeconomickech analiz v praxi: jaky bude mit dopad nova metodika SUKLu?; Seminar iHETA; 10.06.2013
Strony internetowe	
http://www.dravet.pl/index.php/zespol-dravet/ (data dostępu: 15.06.2016 r.)	
http://www.ice-epilepsy.org/ice-informational-brochure.html (data dostępu: 14.06.2016 r.)	
https://www.csioz.gov.pl/fileadmin/user_upload/Wytyczne/statystyka/icd10tomi_56a8f5a554a18.pdf (dostęp: 19.07.2016 r.)	

14. Załączniki

- Załącznik 1. [REDAKTOWANE] Diacomit (styrypentol) w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w leczeniu ciężkiej mioklonicznej padaczki niemowląt (zespół Dravet), Analiza problemu decyzyjnego, wersja 1.0, Kraków 2016;
- Załącznik 2. [REDAKTOWANE] Diacomit (styrypentol) w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w leczeniu ciężkiej mioklonicznej padaczki niemowląt (zespół Dravet), Analiza kliniczna, wersja 1.0, Kraków 2016;
- Załącznik 3. [REDAKTOWANE] Diacomit (styrypentol) w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w leczeniu ciężkiej mioklonicznej padaczki niemowląt (zespół Dravet), Analiza ekonomiczna, wersja 1.0, Kraków 2016;
- Załącznik 4. [REDAKTOWANE] Diacomit (styrypentol) w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w leczeniu ciężkiej mioklonicznej padaczki niemowląt (zespół Dravet), Analiza wpływu na budżet, wersja 1.0, Kraków 2016;
- Załącznik 5. [REDAKTOWANE]
Odniesienie do uwag Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, dotyczących analiz HTA dla produktu leczniczego Diacomit.
- Załącznik 6. Wyciąg z Obwieszczenia MZ z 29.12.2016 r. ws. leków refundowanych.