



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 96/2013 z dnia 24 czerwca 2013 r.
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację
produktu leczniczego Ospolot (sultiamum) tabletki á 50 mg,
we wskazaniu: padaczka lekooporna pod postacią:
zespołu Kożewnikowa oraz zespołu Doose'a

Rada uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Ospolot (sutliamum) tabletki á 50 mg, we wskazaniu: padaczka lekooporna pod postacią:

- *zespołu Kożewnikowa,*
- *zespołu Doose'a.*

Uzasadnienie

Brak danych o skuteczności tego środka zgodnie z aktualnymi standardami. Wyrazem czego jest jego rejestracja w nielicznych krajach na świecie i brak danych o refundowaniu jego stosowania w porównywalnych z Polską krajach.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Ospolot (sultiamum) we wskazaniu padaczka lekooporna pod postacią: zespołu Kożewnikowa oraz zespołu Doose'a. Oceniany produkt leczniczy nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA).

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.) oraz art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.). Wykonano analizę skróconą, ograniczoną do oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa.

Problem zdrowotny

Padaczka jest przewlekłą chorobą ośrodkowego układu nerwowego cechującą się występowaniem nieprovokowanych napadów – stereotypowych epizodów o nagłym początku, w czasie których mogą występować zaburzenia świadomości, zachowania, emocji, czynności ruchowych, czuciowych lub wegetatywnych, dostrzegane przez chorego lub jego otoczenie. W krajach rozwiniętych roczną zapadalność szacuje się na 50-70/100 000. Częstość występowania w populacji wynosi ~1%.

Zespół Kożewnikowa, to medyczny eponim padaczki częściowej ciągłej (epilepsia partialis continua – EPC), opisaney po raz pierwszy przez rosyjskiego neurologa w 1894 r. Według klasyfikacji Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej padaczka częściowa ciągła zaliczana jest do ogniskowych stanów padaczkowych. Padaczka częściowa ciągła jest formą stanu padaczkowego polegającą na występowaniu nieprzerwanych napadów ruchowych obejmujących część lub cało połowę ciała. Napady typowe składają się z powtarzających się drgawek klonicznych i mioklonii, które mogą utrzymywać charakter ogniskowy lub miejscowy albo rozszerzać się z jednej grupy mięśniowej na drugą. Zakres objawów ruchowych może rozszerzać się i zmniejszać w niekończący się sposób. U dorosłych EPC występuje w różnych sytuacjach, np. w podostrych lub przewlekłych chorobach



zapalnych mózgu, w ostrych udarach mózgu, przerzutach nowotworowych, w encefalopatiach metabolicznych, szczególnie w hiperosmotycznej nieketonowej hiperglikemii.

Padaczka częściowa ciągła może występować prawie w każdym wieku, zwykle u dzieci między 2 a 10 rokiem życia bądź w okresie starczym. W jednej trzeciej przypadków EPC dotyczy populacji poniżej 16 roku życia. Etiologia często pozostaje nieznana. Uważa się, że obserwowane umiejscowione napady są wyrazem toczącego się lokalnego procesu chorobowego w obrębie określonych pól korowych i jąder podkorowych.

Zespół Doose'a (padaczka z napadami miokloniczno-astatycznymi, MAE) został po raz pierwszy opisany i zidentyfikowany pod koniec 1960 przez Hermana Doose jako objaw padaczki. Występuje we wczesnym dzieciństwie, często jako padaczka lekooporna. W 1989 r. ILAE zakwalifikowało zespół Doose do kategorii padaczek uogólnionych: kryptogennych (skrytopochodnych) lub objawowych wraz zespołami Westa, Lennox-Gastaut oraz padaczką z miokloniczną z napadami nieświadomości. W 2010 r. dokonano rekwalfikacji zespołu i pod nazwą „Padaczka z napadami miokloniczno-astatycznymi” włączono do grupy padaczek pojawiających się w wieku dziecięcym. Zespół Doose'a występuje stosunkowo często. Szacuje się, że ok. 1 na 10 000 dzieci cierpi na MAE, co stanowi około 1 do 2% padaczek diagnozowanych w wieku dziecięcym.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Ospolot (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdrgawkowe, inne, kod ATC: N 03 AX) zawiera substancję czynną sultiam, inhibitor dehydratazy węglanowej. Według ChPL wskazany jest do alternatywnego leczenia padaczki rolandycznej, po niepowodzeniu terapii innymi lekami przeciwpadaczkowymi. Sultiam nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej EMA.

Sultiam jest dostępny w następujących krajach: Argentyna (Teva-Tuteur), Austria (aop-Orphan-Pharmaceuticals AG), Australia (Phebra Pty Ltd), Czechy (Desitin Arzneimittel GmbH), Izrael (Megapharm Ltd.), Niemcy, Słowacja, Szwajcaria, Węgry (Desitin Arzneimittel GmbH).

Alternatywne technologie medyczne

Obecnie w Polsce finansowanych jest siedem substancji czynnych stosowanych we wskazaniu: padaczka oporna na leczenie: gabapentyna, lamotrygina, lewetiracetam, oksykabazepina, tiagabina, topiramát, wigabatryna.

Według opinii eksperckiej do leczenia zespołu Kożewnikowa w zależności od etiologii napadów padaczkowych (mogą to być powikłania procesów zapalnych mózgowia, immunologicznych, wrodzonych wad rozwojowych, powikłań naczyniowych lub obecności guza mózgu), wykorzystuje się zarówno konwencjonalne jak i nowe leki przeciwpadaczkowe, plazmaferezę, immunoglobuliny, steroidy oraz leczenie operacyjne. W zespole Doose'a – leczeniem z wyboru są preparaty kwasu walproinowego i leki stosowane w leczeniu napadów uogólnionych: lamotrygina, topiramát, etosuksymid.

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań RCT oraz innych dowodów naukowych wysokiej jakości odnoszących się do zastosowania sultiamu (STM) w populacji pacjentów chorych na padaczkę częściową ciągłą (zespół Kożewnikowa) oraz padaczkę z napadami miokloniczno-astatycznymi (zespół Doose'a). Odnaleziono zostały badania dotyczące skuteczności stosowania sultiamu w leczeniu padaczki ogniskowej z wyładowaniami iglic w okolicach centralno-skroniowych (tzw. padaczka rolandyczna) oraz padaczek ogniskowych u dzieci w przebiegu encefalopatii padaczkowych powikłanych ESES (elektrycznym stanem padaczkowym we śnie) (Borggraefe 2012, Rating 2008, Rating 2000, Bast 2003, Kramer 2002). Ze względu na trudności w jednoznacznej kwalifikacji wnioskowanych wskazań, ciągle trwające dyskusje na temat systematyzacji zaburzeń padaczkowych, zachodzenie na siebie zakresów definicji wskazań – w poniższym opracowaniu przywołano wyniki ważniejszych badań dotyczących leczenia padaczki częściowej i ogniskowej i/lub odpornej na leczenie (Świdarska 2011, Ben-Zeev 2004, Engler 2003, Koepf 2002, Chahem 2007, Okuni 2002, Gross-Selbeck 1995).

Świdarska 2011: Retrospektywne jednoramienne badanie, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania STM jako leczenia wspomagającego dzieci chorych na padaczkę lekooporną (20 pacjentów (10 kobiet, 10 mężczyzn, średnia wiek: 10,7, mediana czasu trwania leczenia sultiamem: 18 miesięcy), leczenie przynajmniej dwoma LPP okazało się nieskuteczne, u pacjenta obserwowano co najmniej jeden napad miesięcznie w okresie 12 miesięcy przed wprowadzeniem leku).

Wyniki: U 55% pacjentów odnotowano co najmniej 50% redukcję częstości napadów a u 2 napady nie pojawiły się do końca okresu obserwacji. Najlepszą odpowiedź na leczenie uzyskali pacjenci z napadami ogniskowymi. U 7 pacjentów odnotowano występowanie działań niepożądanych (w 2 przypadkach prowadzące do wycofania leku).

Ben-Zeev 2004: Wieloośrodkowe, jednoramienne badanie retrospektywne, którego celem była ocena skuteczności i tolerancji sultiamu w padaczce występującej w wieku dziecięcym. Do badania włączono 125 pacjentów, którzy przyjmowali sultiam w monoterapii (49 pacjentów) lub jako terapię dodaną (76 pacjentów) w latach 1989-1998 (wiek pacjentów: 3-18 lat). U 29 spośród 39 pacjentów z łagodną padaczką częściową z iglicami w okolicy centralnoskroniowej zanotowano ustąpienie napadów. Kontrolę napadów osiągnięto u 17 z 42 pacjentów z objawową, podatną na leczenie padaczką z napadami ogniskowymi oraz u wszystkich pacjentów (10 osób) z młodzieńczą padaczką miokloniczną. Pełna normalizacja EEG wystąpiła u 13 z 20 pacjentów z łagodną padaczką częściową. Działania niepożądane były minimalne i spowodowały przerwanie leczenia u siedmiu dzieci.

Chahem 2007 (abstrakt): Retrospektywne badanie oceniające skuteczność stosowania sultiamu (STM), tiagabiny (TGB) i felbamatu (FBM) w III-linii terapii padaczki odpornej na leczenie (ogniskowej i/lub z napadami wtórnie uogólnionymi).

Wyniki: 41 pacjentów (25 mężczyzn, 16 kobiet, średni wiek: 29 lat, średni czas trwania choroby: 25 lat) leczono FBM. U 9 pacjentów (21,9%) odnotowano ponad 50% redukcję częstości napadów padaczkowych (średnia dawka FBM: 3211 mg) i u 13 pacjentów (31,7%) raportowano występowanie objawów niepożądanych. U 53 pacjentów leczonych tiagabiną (13,2 %, 26 mężczyzn, 27 kobiet) częstość napadów padaczkowych uległa redukcji o ponad 50% (średnia dawka TGB: 32,9 mg), a u 28 chorych (52,8%) odnotowano skutki uboczne. 28 chorym (14 mężczyzn, 14 kobiet, średni wiek: 32,6 roku, średni czas trwania padaczki: 24,9 lat) podano STM. U 5 pacjentów (17,8%), odnotowano zmniejszenie częstości napadów padaczkowych o ponad 50% (średnia dawka STM: 275 mg) u 4 pacjentów (14,2%) odnotowano wystąpienie działań niepożądanych.

Engler 2003: Otwarte jednoramienne badanie, którego celem była ocena skuteczności sultiamu w grupie 25 dzieci z zarejestrowanymi ogniskowymi ostrymi falami w zapisie EEG (16 dzieci z diagnozowaną padaczką rolandyczną, 5 dzieci z atypowymi objawami padaczkowymi, 4 dzieci bez napadów, ale z występującymi zaburzeniami poznawczymi, prawdopodobnie związane ze zmianami w zapisie EEG). Pomiar EEG wykonywano w okresie czuwania i podczas snu, przed podaniem leku, w okresach od 3 - 6 miesięcy i od 6 do 12 miesięcy trwania terapii; obserwacje klinicznie prowadzone były w okresie od jednego do kilku lat. W 13/21 przypadkach odnotowano normalizację zapisu EEG w okresie badania od 3 do 6 miesięcy. Nie odnotowano przypadków pogorszenia wyników EEG, zwiększenia częstości napadów klinicznych oraz występowania zaburzeń poznawczych.

Koepf 2002: otwarte, prospektywne badanie jednoramienne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sultiamu w grupie 52 pacjentów z padaczką lekooporną (skrytopochodna lub objawowa z zlokalizowanymi napadami) i trudnościami w uczeniu się. STM podawany był jako terapia dodana do innych leków przeciwpadaczkowych w dawce 200-600 mg/dobę. 36 pacjentów ukończyło 14-tygodniowy okres badania. 22 pacjentów uzyskało ponad 50% redukcję częstości napadów (u 3 brak napadów). W tej grupie (36 pacjentów) odnotowano 36% ogólną redukcję częstości występowania napadów ($p < 0,001$), w tym istotną statystycznie redukcję złożonych napadów częściowych, napadów uogólnionych oraz redukcję ilości dni z występującymi napadami.

Działania niepożądane wystąpiły u 39 pacjentów. 15 pacjentów zostało wyłączone z badania (6 - brak odpowiedzi na leczenie, 3 - wzrost częstości napadów 3 - neutropenia, zatrzymanie moczu,

zabieg neurochirurgiczny). Hiperwentylacja była najczęściej notowanym działaniem niepożądanym (11 pacjentów).

Okuni 2002: Dokonano retrospektywnej oceny badanych pacjentów z padaczką miokloniczno-astatyczną (MAE, Zespół Doose'a) w celu określenia najbardziej skutecznego leczenia. Ocenie podlegały różne leki przeciwpadaczkowe (VPA, ESM, CZP, NTZ i ACTH), dieta ketogenna oraz inne zabiegi stosowane w leczeniu napadów miokloniczno-astatycznych (nie uwzględniono sultiamu).

Wyniki: Napady miokloniczno-astatyczne ustąpiły u 89% pacjentów (okresie 1 do 3 lat), natomiast uogólnione napady toniczno-kloniczne lub kloniczne wykazały tendencję do kontynuowania. Wśród zastosowanych terapii dieta ketogenna wykazała najwyższą skuteczność (poprawa wyników 58% pacjentów). Wśród leków przeciwpadaczkowych najsukuteczniejszym okazał etosuksymid (odpowieź na leczenie u 64% pacjentów), osiągając wyniki niemal porównywalny z ACTH.

Gross 1995: Retrospektywne, jednoramienne badanie oceniające skuteczność terapii sultiamem w populacji 60 pacjentów z padaczką rolandyczną oraz innymi atypowymi formami napadów padaczkowych. Oceny dokonano na podstawie pomiarów EEG. W przeciwieństwie do karbamazepiny, po zastosowaniu sultiamu, odnotowano znaczącą poprawę wyników EEG szczególnie wśród pacjentów z atypową łagodną padaczką dziecięcą, zespołem Landau-Kleffnera, z ogniskową padaczką z wyładowaniami iglic w okolicach centralno-skroniowych oraz ze stanami padaczkowymi podczas snu (ciągłe wyładowania iglica-fala podczas snu wolnofalowego). Według autorów badania sultiam (jeśli to konieczne z klonazepamem) powinien być lekiem z wyboru w leczeniu wszystkich łagodnych padaczek dziecięcych. Jeżeli leczenie STM jest nieskuteczne, powinna zostać rozważona terapia z zastosowaniem ACTH.

Bezpieczeństwo

Według informacji znajdujących się w udostępnionej przez podmiot odpowiedzialny charakterystyce produktu leczniczego Ospolot dotyczących jego profilu bezpieczeństwa oraz działań niepożądanych z uwzględnieniem częstości ich występowania:

U około 10% pacjentów mogą wystąpić dolegliwości żołądkowe; często występują zależne od dawki parestezje w kończynach i twarzy, a także przyspieszenie oddechu, hiperwentylacja, duszność, zawroty głowy, bóle głowy, dławica piersiowa, tachykardia, podwójne widzenie, czkawka, utrata masy ciała lub utrata apetytu; czasami: omamy, niepokój, objawy miasteniczne, apatia, ból stawów, napady typu grand mal.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie dotyczy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Aktualnie produkt leczniczy Ospolot nie jest zarejestrowany w Polsce i nie znajduje się na listach refundacyjnych. Dotychczas (dane dotyczą roku 2012 i 2013) w ramach importu docelowego Departament Polityki Lekowej i Farmacji Ministerstwa Zdrowia procedował w sprawie produktu leczniczego Ospolot w liczbie jak poniżej:

Wskazanie	Liczba zgód na refundację	Liczba zgód na sprowadzenie	Liczba opakowań	Łączna kwota wydanych zgód refundacyjnych
2012				
Zespół Doose'a	1	1	5 op. á 200 tabl.	1 863 (III kwartał 2012r. w PLN netto)
2013				
Zespół Kożewnikowa	2	3	3 op. á 200	957 (I kwartał 2013r. w PLN netto)

		tabl.	
--	--	-------	--

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W analizie uwzględniono 8 wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych z padaczką lekooporną (PTE 2011, ILAE 2013, ILAE 2006, NICE 2012, NICE 2004, NICE 2004, SIGN 2003, ANN/AES 2004). Żadne z przedstawionych wytycznych nie uwzględniają stosowania sultiamu we wnioskowanych wskazaniach. Wytyczne ILAE 2013, NICE 2012 wskazują na możliwość zastosowania sultiamu w leczeniu padaczki ogniskowej z wyładowaniami iglic okolicach centralnoskroniowych tzw. padaczki rolandycznej oraz padaczek ogniskowych u dzieci w przebiegu encefalopatii padaczkowych powikłanych ESES (elektrycznym stanem padaczkowym we śnie).

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania leku.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.



Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego nr AOTM-OT-431-8/2013, *Ospolot (sultiamum) tabletki á 50 mg, we wskazaniu: padaczka lekooporna pod postacią: zespołu Kożewnikowa, zespołu Doose'a*, czerwiec 2013.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.