

Rekomendacja nr 21/2021

z dnia 22 lutego 2021 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację leczniczych
zawierających substancję czynną ethosuximidum:
Petnidan Saft (ethosuximidum), syrop, à 50 mg/ml;
Petinimid (ethosuximidum), syrop, à 50 mg/ml;
Zarontin (ethosuximidum), syrop, à 50 mg/ml;
we wskazaniu: padaczka lekooporna
(w tym padaczka z napadami nieświadomości)**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną ethosuximidum:

- Petnidan Saft (ethosuximidum), syrop, à 50 mg/ml;
- Petinimid (ethosuximidum), syrop, à 50 mg/ml;
- Zarontin (ethosuximidum), syrop, à 50 mg/ml;

we wskazaniu padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne, opinie ekspertów oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynną ethosuximidum: Petnidan Saft (ethosuximidum), syrop, à 50 mg/ml; Petinimid (ethosuximidum), syrop, à 50 mg/ml; Zarontin (ethosuximidum), syrop, à 50 mg/ml; we wskazaniu padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości), w trybie określonym w art. 39 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357, z późn. zm.). Jednocześnie należy podkreślić, że w tożsamym przypadku została wydana pozytywna opinia na finansowanie ww. technologii lekowej.

Odnalezione wytyczne kliniczne Sekcji Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego oraz NICE 2012 (aktualizacja 2020) wskazują, że etosuksymid powinien być stosowany u chorych z padaczką z napadami nieświadomości w pierwszej linii leczenia. Jest to jedyny rodzaj napadów, które należy leczyć przy jego zastosowaniu.

W badaniu randomizowanym Sato 1982 zaobserwowano różnice na korzyść etosuksymidu (ESM) w porównaniu z kwasem walproinowym (VPA). Odnotowano zmniejszenie częstości napadów po terapii etosuksymidem o co najmniej 80% w grupie pacjentów, którzy

nie reagowali na dostępne leczenie napadów nieświadomości. Ponadto spośród pacjentów lekoopornych, u 9 osób odnotowano brak występowania napadów po 6 tygodniach leczenia etosuksymidem. Jednakże po sześciu tygodniach leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w tym zakresie dla porównania VPA vs ESM. Działania niepożądane związane z zastosowaniem VPA lub ESM były zazwyczaj łagodne i reagowały na zmniejszenie dawki leku.

Wnioski płynące z przeglądu systematycznego Brigo 2017 wskazują, że etosuksymid stanowi optymalną monoterapię początkową dla dzieci i młodzieży z napadami nieświadomości.

Zgodnie z opinią eksperta, etosuksymid jest podstawowym lekiem stosowanym w leczeniu napadów nieświadomości. Zwrócono również uwagę, iż obecnie u najmłodszych pacjentów brak jest możliwości stosowania etosuksymidu ze względu na postać preparatu (tabletki/kapsułki), których podanie jest utrudnione w tej grupie wiekowej. Nie jest także możliwe podanie dawek, których wielkość określa się na podstawie masy ciała pacjenta, ze względu na brak możliwości podzielenia tabletki na odpowiednie porcje. Należy wspomnieć, iż lek Petinimid 250 mg (Ethosuximidum), kapsułki, znajduje się na wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Szybkie wdrożenie właściwego leczenia pozwala na zmniejszenie ryzyka wystąpienia zaburzeń funkcji intelektualnych, objawów neurotoksycznych, zaburzeń emocjonalnych a także uszkodzeń ciała, które mogą powstać w wyniku napadu padaczkowego.

Biorąc pod uwagę powyższe, istotność stanu klinicznego oraz możliwość zaspokojenia potrzeb pacjentów, refundowanie wnioskowanej technologii uznaje się za zasadne.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktów leczniczych zawierających substancję czynną etosuksymid:

- Petnidan Saft (ethosuximidum), syrop, á 50 mg/ml,
- Petinimid (ethosuximidum), syrop, á 50 mg/ml,
- Zarontin (ethosuximidum), syrop, á 50 mg/ml,

we wskazaniu padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości), na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357, z późn. zm.).

Zlecenie dotyczy populacji pediatrycznej.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Padaczka (ICD-10: G40) jest przewlekłą chorobą ośrodkowego układu nerwowego. Charakteryzuje się występowaniem nieprovokowanych napadów, w czasie których mogą występować zaburzenia świadomości, zachowania, emocji, czynności ruchowych, czuciowych lub wegetatywnych, dostrzegalne przez chorego lub jego otoczenie. Padaczka lekooporna jest rozpoznawana, gdy dwie, kolejne próby interwencji lekowych w monoterapii lub terapii dodanej nie doprowadzą do osiągnięcia utrwalonej i pełnej kontroli napadów.

Napady pierwotnie uogólnione powodują od razu utratę przytomności. U tego samego chorego mogą występować różne typy napadów uogólnionych. Do napadów uogólnionych zalicza się napady nieświadomości, napady miokloniczne, napady kloniczne, napady toniczne, napady toniczno-kloniczne oraz napady atoniczne astatyczne.

Napady nieświadomości (z fr. *petit mal*) cechują się nagłą, krótkotrwałą utratą świadomości bez utraty postawy, trwającą kilka sekund, z szybkim powrotem świadomości.

W krajach rozwiniętych roczną zapadalność szacuje się na poziomie 50-70 osób na 100 tys., a wskaźnik rozpowszechnienia wynosi ok. 1%. W Polsce padaczka dotyczy 260-400 tys. osób, w tym lekooporność występuje u ok. 120-130 tys. chorych.

Leczenie padaczki rozpoczyna się od leków I wyboru, tj. kwasu walproinowego lub karbamazepiny. Lekami II wyboru w leczeniu padaczek dziecięcych są lamotrygina, wigabatryna, okskarbazepina, topiramata oraz gabapentyna. W sytuacjach, w których terapia nadal nie prowadzi do pełnej kontroli napadów lub występują objawy nietolerancji, należy podjąć próbę dalszej modyfikacji leczenia, stosując leki klasyczne, takie jak: fenobarbital czy fenytoina, ale również rozważając leki nowszej generacji – wigabatrynę, tiagabinę, oraz leki najnowsze, a więc pregabalinę, zonisamid, octan eslikarbazepiny, retigabinę czy lakozamid. Istnieją też inne metody leczenia takie jak podawanie hormonu adrenokortykotropowego i kortykosteroidów, stosowanie diety ketogennej, stymulacja nerwu błędnego, a w ostateczności leczenie chirurgiczne.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia obecnie finansowanym ze środków publicznych preparatem zawierającym etosuksymid jest lek Petinimid w kapsułkach. Jest to więc inna postać leku niż wnioskowane preparaty (syrop).

Opierając się na definicji padaczki lekoopornej wg International League Against Epilepsy (ILAE), można uznać, że u pacjentów lekoopornych stosuje się politerapię, terapię dodaną lub leki III rzutu wymieniane w odnalezionych rekomendacjach.

Odnalezione wytyczne kliniczne Polskiego Towarzystwa Neurologicznego jako technologie alternatywne stosowane w leczeniu padaczki z napadami nieświadomości wymieniają: klonazepam, który jest obecnie refundowany oraz klobazam, który nie jest obecnie objęty refundacją.

Biorąc pod uwagę powyższe jako technologię alternatywną dla wnioskowanej przyjęto stosowanie klonazepamu i klobazamu..

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkty lecznicze Petnidan Saft, Petinimid oraz Zarontin jako substancję czynną zawierają etosuksymid, który ma hamujące działanie na neurony wzgórzowe i przypuszczalnie pobudzające obwody wzgórzowo-korowe. Etosuksymid hamuje powstawanie napadów nieświadomości, jednak nie wpływa na inne rodzaje napadów, dlatego może być konieczne zastosowanie innych leków, jeśli występują również np. napady toniczno-kloniczne.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkty lecznicze są stosowane w poniższych wskazaniach:

- Petnidan Saft
 - Dziecięca padaczka z utratą świadomości (pyknolepsja) a także złożone i nietypowe napady nieświadomości.
 - Napady nieświadomości miokloniczno-astatyczne i młodzieńcza padaczka miokloniczna (Impulsiv-petit-mal), w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji wcześniejszego leczenia.
- Zarontin
 - Kontrola padaczki z napadami nieświadomości
- Petinimid
 - Pierwotnie uogólniona padaczka z typowymi i nietypowymi napadami nieświadomości.

Wnioskowane wskazanie, tj. padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości), zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych ocenianych leków.

Leki Petnidan Saft, Petinimid oraz Zarontin, syrop á 50 mg/ml, nie są dopuszczone do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań opublikowanych po 2017 r.

W związku z tym przedstawiono 3 publikacje zamieszczone w analizie Agencji z 2017 r.:

- Brigo 2017 – przegląd systematyczny Cochrane. Celem przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa trzech leków przeciwpadaczkowych: etosuksymidu, walproinianu i lamotryginy, porównująca leki pomiędzy sobą oraz z placebo w leczeniu napadów nieświadomości (ang. absence seizures AS) u dzieci i młodzieży. Uwzględniono 8 badań, przy czym 4 dotyczyły leczenia etosuksymidem (Callaghan 1982, Sato 1982, Martinovic 1983, Glauser 2013). Większość badań obejmowała pacjentów nowozdiagnozowanych i wcześniej nieleczonych, tylko w badaniu Sato 1982, oceniającym skuteczność etosuksymidu i walproinianu, część z włączonych pacjentów była uprzednio nieskutecznie leczona (pacjenci lekooporni). 6 badań oceniono jako badania o niskiej jakości. Liczba pacjentów wynosiła 691 osób (w tym 546 leczonych etosuksymidem) w wieku ≤ 16 lat, przy czym w 7 badaniach brało udział mniej niż 50 osób (tylko w badaniu Glauser 2013 uczestniczyło 453 pacjentów). Ze względu na heterogeniczność badań nie przeprowadzono metaanalizy. Okres obserwacji był zróżnicowany w poszczególnych badaniach, najczęściej wynosił 12 miesięcy;
- Sato 1982 – badanie randomizowane. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa kwasu walproinowego w porównaniu z etosuksymidem w leczeniu napadów nieświadomości. Badanie to podwójnie ślepa próba typu cross-over, do której włączono 45 pacjentów cierpiących na napady nieświadomości (18 chłopców i 27 dziewcząt w wieku od 4 do 18 lat). Pacjentów podzielono na dwie grupy: I grupę

liczącą 23 pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni lekami na napady nieświadomości (ang. antiabsence drugs) oraz II grupę liczącą 22 pacjentów, którzy nie reagowali na dostępne leczenie napadów nieświadomości (pacjenci lekooporni). Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej etosuksymid (ESM) lub grupy otrzymującej kwas walproinowy (VPA). Ocenę leczenia przeprowadzono po dwóch sześciotygodniowych okresach, przy czym po 6 tygodniach zastosowano zmianę rodzaju terapii (cross-over). Spośród pacjentów lekoopornych, ESM w dawkach od 250 do 1500 mg, w pierwszym okresie leczenia, otrzymywało 14 pacjentów. Jakość badania wyznaczono na podstawie oceny ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration i odnotowano: ryzyko niejasne w przypadku: losowego przydziału do grup, ukrycia kodu randomizacji, zaślepienia uczestników badania oraz badaczy, zaślepienia oceny wyników oraz ryzyko niskie w przypadku: wybiórczego raportowania i kompletności danych.

- Rowan 1983 – opis pięciu przypadków pacjentów z napadami nieświadomości, u których oceniano efekty terapii złożonej etosuksymidem i walproinianem. Spośród pięciu opisów, trzy dotyczyły pacjentów pediatrycznych, z czego u dwóch pacjentów występowała padaczka lekooporna zgodnie z definicją ILAE. Stan pacjentów monitorowano za pomocą badania EEG.

Skuteczność

Brigo 2017

Zgodnie z wnioskami płynącymi z przeglądu Cochrane dotyczącymi skuteczności leczenia, etosuksymid stanowi optymalną monoterapię początkową dla dzieci i młodzieży z napadami nieświadomości. Jednakże, jeśli napady nieświadomości współwystępują z ogólnymi napadami toniczno-klonicznymi, zalecane jest stosowanie walproinianu (etosuksymid jest prawdopodobnie nieskuteczny w przypadku napadów toniczno-klonicznych).

Sato 1982

Zmniejszenie częstości napadów o co najmniej 80% po pierwszym 6. tygodniowym okresie leczenia zaraportowano u 4 z 14 pacjentów (28,6%). Dla porównania w grupie VPA taką odpowiedź uzyskało 3 z 15 pacjentów (20%). Jednak odnotowane różnice w zakresie porównania VPA i ESM nie osiągnęły istotności statystycznej. Ponadto spośród pacjentów lekoopornych, u 9 odnotowano brak występowania napadów (ang. completely seizure-free) po 6 tygodniach leczenia ESM w średniej dziennej dawce na poziomie 35,69 mg/kg mc.

Rowan 1983

Opis 1. – 14-letnia dziewczynka z napadami nieświadomości i nieczęstymi drgawkami toniczno-klonicznymi, nieleczona wcześniej etosuksymidem.

Pacjentka była leczona nieskutecznie (również po zwiększeniu dawek) walproinianem, fenytoiną i karbamazepiną - zaobserwowano co najmniej 18 ataków utraty świadomości. Dodanie do dotychczasowego leczenia etosuksymidu w dawce 1500 mg/dzień pozwoliło uniknąć występowania napadów u pacjentki w okresie dłuższym niż dwa lata.

Opis 2. – 12-letnia dziewczynka z historią choroby obejmującą napady częściowe złożone doświadczyła stanu padaczkowego napadów nieświadomości po wystąpieniu drgawek toniczno-klonicznych; nieleczona wcześniej etosuksymidem.

Po leczeniu karbamazepiną obserwowano częste napady nieświadomości. Dodanie do schematu terapeutycznego walproinianu sodu w dawce 900 mg/dzień również nie wykazywało poprawy klinicznej. Z kolei podwojenie dawki walproinianu spowodowało poprawę tj. spadek częstości napadów o 50%, a dodanie etosuksymidu w dawce 750 mg/dzień pozwoliło całkowicie uniknąć występowania napadów.

Autorzy publikacji konkludują, że terapię skojarzoną tj. etosuksymid i walproinian należy rozważyć u pacjentów, u których napady padaczkowe nie odpowiadają na standardowe środki terapeutyczne.

Bezpieczeństwo

Brigo 2017

W zakresie oceny bezpieczeństwa i zdarzeń niepożądanych odnotowano, że leczenie etosuksymidem wiązało się głównie z występowaniem nudności, wymiotów oraz zmian behawioralnych/psychiatrycznych.

Autorzy przeglądu konkludują, że pod względem bezpieczeństwa leczenia, etosuksymid stanowi optymalną monoterapię początkową dla dzieci i młodzieży z napadami nieświadomości.

Sato 1982

Działania niepożądane (ang. adverse effects AE) związane z zastosowaniem VPA lub ESM były zazwyczaj łagodne i reagowały na zmniejszenie dawki leku. W badaniu nie nastąpiła utrata żadnego pacjenta z powodu występowania AE.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Na podstawie ChPL Petinimid (Ethosuximidum), 250 mg, kapsułki większość działań niepożądanych związanych ze stosowaniem etosuksymidu w kapsułkach skategoryzowano jako działania występujące z nieznaną częstością, tj. eozynofilia, leukopenia, trombocytopenia, pancytopenia, agranulocytoza i niedokrwistość aplastyczna z lub bez zahamowania czynności szpiku; reakcje alergiczne, pokrzywka i inne reakcje skórne, włączając świąd, wysypkę rumieniową, zespół Stevensa-Johnsona i liszaj rumieniowaty; zmniejszenie apetytu, zmniejszenie masy ciała; rozdrażnienie, pobudzenie, stany lękowe lub niepokój, agresja, zaburzenia koncentracji, objawy neurosensoryczne, jak senność, ból głowy, zawroty głowy, nadaktywność, euforia, poirytowanie, zaburzenia chodzenia (ataksja), zmęczenie, zaburzenia snu; objawy podobne do choroby Parkinsona i światłowstręt; krótkowzroczność; zaburzenia żołądkowo-jelitowe, jak niestrawność, nudności, wymioty, czkawka, skurcze, ból brzucha i nadbrzusza, biegunka, obrzęk języka i podniebienia; zmiana aktywności enzymów wątrobowych, ostra porfiria; odbarwienie skóry, twardzina i nadmierne owłosienie; zmiany czynności nerek; krwawienie z pochwy; albuminuria, wzrost stężenia AspAT i urobilinogenu.

Natomiast do niezbyt często (tj. $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) występujących działań niepożądanych należą objawy neurosensoryczne, jak senność, ból głowy, zawroty głowy, nadaktywność, euforia, poirytowanie, zaburzenia chodzenia (ataksja), zmęczenie, zaburzenia snu.

Na stronie EMA odnaleziono dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego. W dokumencie zgłoszono występowanie ciężkich reakcji skórnych podczas leczenia etosuksymidem, w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i reakcję polekową z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS). SJS i DRESS mogą być śmiertelne. Prawdopodobnie pacjenci są najbardziej narażeni na te reakcje we wczesnym okresie leczenia,

a początek reakcji w większości przypadków występuje w ciągu pierwszego miesiąca leczenia. Leczenie etosuksymidem należy przerwać w przypadku wystąpienia pierwszych objawów i symptomów ciężkich reakcji skórnych, takich jak wysypka skórna, zmiany błony śluzowej lub inne objawy nadwrażliwości. Ponadto, w przypadku wystąpienia któregokolwiek z objawów: czerwone plamy na tułowie, plamy przypominające tarcze lub okrągłe, często z centralnymi pęcherzami, złuszczeniem się skóry, owrzodzeniami jamy ustnej, gardła, nosa, genitaliów i oczu, wysypki skórne poprzedzone gorączką i objawami grypopodobnymi (zespół Stevensa-Johnsona), rozległa wysypka, wysoka temperatura ciała i powiększone węzły chłonne (reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS) należy przerwać stosowanie etosuksymidu i natychmiast zgłosić się do lekarza .

Ograniczenia analizy

Do najważniejszych ograniczeń wpływających na wiarygodność wnioskowania należą następujące kwestie:

- Mała liczba badań odnoszących się zarówno do skuteczności jak i bezpieczeństwa stosowania etosuksymidu w leczeniu padaczki lekoopornej.
- Badania włączone do analizy były badaniami z różnych poziomów klasyfikacji doniesień naukowych według wytycznych AOTMiT z 2016 r.
- W odnalezionym przeglądzie systematycznym Cochrane – Brigo 2017, z włączonych czterech badań dotyczących etosuksymidu większość obejmowała pacjentów nowo zdiagnozowanych i wcześniej nieleczonych.
- W badaniu Sato 1982 porównującym skuteczność etosuksymidu i walproinianu (stosowanych w monoterapii), część z włączonych pacjentów stanowili pacjenci uprzednio nieskutecznie leczeni, określani w publikacji jako pacjenci lekooporni. Jednak w badaniu nie przedstawiono informacji o rodzaju i liczbie wcześniejszych terapii, co wpływa na wnioskowanie.
- Odnalezione dane kliniczne pochodzą z lat 1982 i 1983, co może wiązać się z różnicami w dostępnych wówczas opcjach terapeutycznych czy zalecanych schematach leczenia względem stanu obecnego, a także innym sposobem definiowania padaczki lekoopornej. Obowiązująca obecnie definicja pochodzi z wytycznych ILAE 2010, w publikacjach Sato 1982 oraz Rowan 1983 nie przedstawiono precyzyjnych informacji na temat definiowania lekooporności, co może mieć znaczenie dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii u pacjentów wcześniej leczonych.
- Brak jest długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii.

Ocena konkurencyjności cenowej

W ramach oceny konkurencyjności cenowej przedstawiono koszty wnioskowanych produktów sprowadzanych w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu.

Z danych przekazanych przez MZ wynika, że w 2019 r. dla 37 pacjentów zrefundowano łącznie 487 opakowań leków zawierających etosuksymid w dawce 50 mg/ml w postaci syropu 250 ml (produkty lecznicze Petnidan Saft i Petinimid).

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez MZ koszt opakowania wynosi:

- Petnidan Saft - 133,58 zł netto

- Petinimid - 140,65 zł netto
- Zarontin - 219,48 zł brutto

Łączna kwota refundacji w 2019 r. wyniosła 66 559,37 zł. Została ona oszacowana przy uwzględnieniu cen sprzedaży netto, zawierających marżę hurtową. Tym samym wydatki poniesione przez płatnika były prawdopodobnie wyższe niż przedstawione w otrzymanych danych, ze względu na brak uwzględnienia marż detalicznych.

Z informacji przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia wynika, że we wskazaniu padaczka lekooporna w ramach importu docelowego sprowadzano: Apydan (tabletki á 600 mg), Arginine Veyron (syrop), Bedica (susz roślinny), Bedrocan (susz roślinny), Bedrolite (susz roślinny), Betaquik płyn) i Buccolam (roztwór do wstrzykiwania w jamie ustnej).

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

Zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia w 2019 r. liczba pacjentów leczonych lekiem Petnidan Saft wynosiła 25, lekiem Petinimid wynosiła 12, a w przypadku leku Zarontin nie było dotychczas leczonych pacjentów.

Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji leków Petnidan Saft, Petinimid i Zarontin (etosuksymid) roczne koszty finansowania leczenia 37 pacjentów wyniosą co najmniej 66 559 zł.

Ze względu na brak możliwości uwzględnienia w oszacowaniach ceny detalicznej, prognozowane wydatki płatnika prawdopodobnie będą wyższe.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez eksperta liczba chorych w Polsce wynosi ok. 100 000 osób a prawdopodobny odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją to 70%. Zgodnie z oszacowaniami eksperta populacja docelowa wynosiłaby 70 000 osób (nie określono czy jest to populacja ogólna czy pediatryczna), co skutkowałoby łączną kwotą zgód na refundację o wartości 177 219 000 zł w scenariuszu maksymalnym (leczenie wszystkich pacjentów najdroższym lekiem tj. Petinimidem).

Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla leków Petnidan Saft, Petinimid, Zarontin w postaci syropu.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Uwzględniono 3 wytyczne kliniczne odnoszące się do ocenianego wskazania:

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN) 2020
- The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2012 – aktualizacja 2020
- American Academy of Neurology and American Epilepsy Society (AAN i AES) 2018

Zgodnie z definicją padaczki lekoopornej ILAE można uznać, że politerapia, terapia dodana lub leki III rzutu wymieniane w odnalezionych rekomendacjach stosuje się u pacjentów lekoopornych. Rekomendacje Sekcji Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (PTN 2020) nie odnoszą się do stosowania etosuksymidu w leczeniu padaczki lekoopornej. Etosuksymid jest wymieniany tylko w I linii leczenia chorych z napadami nieświadomości.

Podobny schemat I linii leczenia chorych z padaczką z napadami nieświadomości opisano w wytycznych NICE 2012 (aktualizacja 2020). Natomiast wśród terapii dodanych w leczeniu napadów nieświadomości wymieniono politerapie składające się z dwóch z trzech następujących leków: etosuksymid, walproinian lub lamotrygina. Jeśli wdrożona politerapia okaże się nieskuteczna wymieniono monoterapię klonazepamem, klobazamem, lewetiracetamem, topiramatem lub zonisamidem.

Rekomendacje amerykańskie (AAN i AES 2018) nie odnoszą się do stosowania etosuksymidu w leczeniu padaczki.

Większość odnalezionych rekomendacji wskazuje, że etosuksymid powinien być stosowany głównie w pierwszej linii leczenia oraz w terapii dodanej w leczeniu napadów nieświadomości i jest to jedyny rodzaj napadów, które należy leczyć przy jego zastosowaniu.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 11.01.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.3591.2020.KW) odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie wydawania zgody na refundację produktów leczniczych Petnidan Saft (ethosuximidum), syrop, á 50 mg/ml, Petinimid (ethosuximidum), syrop, á 50 mg/ml, Zarontin (ethosuximidum), syrop, á 50 mg/ml, we wskazaniu: padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości), na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357, z późn. zm.), na podstawie Stanowiska Rady Przejrzystości nr 21/2021 z dnia 15 lutego 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leków Petnidan Saft (ethosuximidum), Petinimid (ethosuximidum), Zarontin (ethosuximidum) we wskazaniu: padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości) oraz raportu nr OT.4211.3.2021 „Petnidan Saft (ethosuximidum), syrop, á 50 mg/ml, Petinimid (ethosuximidum), syrop, á 50 mg/ml, Zarontin (ethosuximidum), syrop, á 50 mg/ml, we wskazaniu: padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości)”, data ukończenia: 11.02.2021 r.