



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 31/2024 z dnia 15 kwietnia 2024 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację Petinimid,
Petnidan Saft we wskazaniach: padaczka lekooporna (w tym
padaczka z napadami nieświadomości), zespół ciągłych wyładowań
we śnie wolnofalowym

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leków:

- *Petinimid, Ethosuximidum, syrop 50 mg/ml,*
- *Petnidan Saft, Ethosuximidum, syrop 50 mg/ml,*

we wskazaniach: padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości), zespół ciągłych wyładowań we śnie wolnofalowym.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Produkty lecznicze Petinimid i Petnidan Saft w postaci syropu nie są dopuszczone do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, natomiast są dopuszczone do obrotu na terytorium Niemiec. Zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia mają zostać sprowadzone z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2022 r. poz. 2301, z późn. zm.). Wskazanie padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości) mieści się w zakresie wskazań zarejestrowanych, natomiast wskazanie zespół ciągłych wyładowań we śnie wolnofalowym jest wskazaniem pozarejestrowanym.

Rada uznała, że obecne opracowanie AOTMiT stanowi aneks do opracowań nr OT.4311.15.2017 oraz OT.4211.3.2021 w zakresie wskazania padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości), poszerzony o dane dotyczące wskazania zespół ciągłych wyładowań we śnie wolnofalowym. Na podstawie ww. opracowań wydano już pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 164/2017 z dnia 18 grudnia 2017 roku oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 91/2017 z dnia 19 grudnia 2017 r. (nr w BIP 195/2017), a także pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 21/2021 z dnia 15 lutego 2021 r. oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 21/2021 z dnia 22 lutego 2021 r. (nr w BIP 3/2021), w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację

w ramach importu docelowego produktów leczniczych: 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 przypadku wskazania padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości) niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie: istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej; istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Zwrócono się także z prośbą o przekazanie opinii w powyższej sprawie do ekspertów klinicznych, ale do dnia zakończenia prac nad uchwałą - nie otrzymano żadnego stanowiska eksperckiego.

Dowody naukowe

Zgodnie z definicją padaczki lekoopornej zaproponowaną przez Międzynarodową Ligę Przeciwpadaczkową (ILAE, ang. International League Against Epilepsy), której definicję rekomenduje Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN) jest to „nieskuteczność w uzyskaniu trwałej remisji napadów dwóch adekwatnych, tolerowanych oraz odpowiednio wybranych i zastosowanych metod farmakologicznego leczenia padaczki (w postaci monoterapii lub leczenia połączonego)”. Padaczkę lekooporną rozpoznaje się, gdy dwie kolejne próby interwencji lekowych w monoterapii lub terapii dodanej z zastosowaniem leków dobrze tolerowanych, właściwie dobranych i odpowiednio użytych, nie doprowadzą do osiągnięcia utrwalonej i pełnej kontroli napadów. Brak pozytywnego efektu terapii dwoma lekami o różnych mechanizmach działania jest podstawą do włączenia leku z grupy terapii uzupełniającej, przeważnie w politerapii.

W odniesieniu do poprzednich raportów Agencji OT.4311.15.2017 oraz OT.4211.3.2021 w przeglądzie rekomendacji klinicznych włączono wytyczne opublikowane w latach 2021-2024. Odnaleziono pięć dokumentów: polskie wytyczne PTN 2022, brytyjskie NICE 2022, szkockie SIGN 2021, francuskie PNDS 2021 oraz kanadyjskie Ontario 2023.

Według Rekomendacji Sekcji Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego z uwzględnieniem charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) oraz systemu refundacji leków w Polsce w przypadku padaczki z napadami nieświadomości terapię podstawową (monoterapia lub terapia dodana) stanowią: etosuksymid, lamotrygina, lewetyracetam, topiramant, walproinian. Wybór leku zależy od doświadczenia lekarza oraz indywidualnego profilu pacjenta. Terapia uzupełniająca: klobazam, klonazepam. W przypadku dziecięcej i młodzieńczej

padaczki z napadami nieświadomości - etosuksymid jest lekiem pierwszego wyboru.

Etosuksymid jest zalecany w leczeniu napadów nieświadomości (w tym dziecięcej i młodzieńczej padaczki z napadami nieświadomości) oraz w leczeniu zespołu ciągłych wyładowań we śnie wolnofalowym przez wszystkie odnalezione wytyczne odnoszące się do tych wskazań.

W ramach zaktualizowanego przeglądu stwierdzono, że w wypadku wskazania - padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości) aktualizacja dowodów naukowych nie zmienia wniosków przedstawionych w poprzednich raportach Agencji OT.4211.3.2021 i OT.4311.15.2017. W aktualizacjach przeglądu systematycznego Cochrane Brigo 2017, tj. publikacjach Brigo 2019 jak i Brigo 2021, autorzy wskazali, że nie odnaleziono żadnych nowych dowodów naukowych, wobec czego wnioski pozostają takie same jak w przeglądzie z 2017 roku. Pod względem skuteczności i bezpieczeństwa, etosuksymid stanowi optymalną początkową monoterapię u dzieci i młodzieży w leczeniu napadów nieświadomości.

Aktualne pozostają ograniczenia analizy klinicznej wskazane w raportach OT.4211.3.2021 i OT.4311.15.2017, w tym ograniczone dowody naukowe dotyczące stosowania etosuksymidu w leczeniu padaczki lekoopornej. W przeglądzie systematycznym Brigo 2017, z włączonych czterech badań dotyczących stosowania etosuksymidu w padaczce z napadami nieświadomości, większość obejmowała pacjentów nowozdiagnozowanych i wcześniej nieleczonych.

W przypadku wskazania zespół ciągłych wyładowań we śnie wolnofalowym, odnalezione dowody naukowe, tj. przegląd systematyczny CReER 2021 i badanie retrospektywne Shibata 2024 wydają się potwierdzać, że zastosowanie etosuksymidu w monoterapii lub skojarzeniu może być skuteczne u znacznej części tych pacjentów i przynieść poprawę po pogorszeniu stanu pacjenta na skutek wcześniejszego zastosowania innych leków. Należy jednak zwrócić uwagę na niską jakość dowodów naukowych włączonych do przeglądu CReER 2021, w tym na brak badań z grupą kontrolną.

Problem ekonomiczny

Rada Przejrzystości na podstawie pisma z Ministerstwa Zdrowia znak PLD.45340.19.2024.2.KB z dnia 04.03.2024 r. otrzymała dane dotyczące importu docelowego oraz liczby wydanych zgód na refundację leków zawierających etosuksymid: Petnidan Saft oraz Petinimid we wskazaniu padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości).

Z otrzymanych danych zaczerpnięto, że w 2023 r. w ww. wskazaniach w ramach importu docelowego wydano 38 zgód na refundację produktu leczniczego

Petinimid (syrop 50 mg/ml, op. 250 ml) dla 28 pacjentów na łączną liczbę 436 opakowań oraz 114 zgód na refundację produktu leczniczego Petnidan Saft (syrop 50 mg/ml, op. 250 ml) dla 71 pacjentów na łączną liczbę 1062 opakowań (w piśmie MZ nie podano informacji o kwocie, na jaką wydano zgody na refundację).

Wg danych udostępnionych przez MZ cena produktu leczniczego Petinimid, Ethosuximidum, syrop 50 mg/ml wynosi 78,32 PLN za 1 butelkę 250 ml, zaś produktu leczniczego Petnidan Saft, Ethosuximidum, syrop 50 mg/ml - 155,93 PLN za 1 butelkę 250 ml.

Z perspektywy płatnika publicznego koszt jednego opakowania leku Petinimid (syrop 50 mg/ml, op. 250 ml) wynosi ok. 87,45 PLN, natomiast leku Petnidan Saft (syrop 50 mg/ml, op. 250 ml) 169,03 PLN.

Rada Przejrzystości działając na podstawie raportu AOTMiT, w którym przeprowadzono uproszczoną analizę wpływu na budżet przyjęła pozytywną decyzję refundacyjną dla leków Petnidan Saft i Petinimid we wskazaniach: padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości), zespół ciągłych wyładowań we śnie wolnofalowym. Do określenia populacji docelowej skorzystano z danych przekazanych przez MZ dotyczących liczby wydanych zgód na refundację leków zawierających etosuksymid w ramach procedury importu docelowego: (Petnidan Saft oraz Petinimid) we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, padaczka z napadami nieświadomości. Wg tych danych w 2023 roku produkt leczniczy Petinimid (syrop 50 mg/ml, op. 250 ml) sfinansowano dla 28 pacjentów, natomiast produkt Petnidan Saft (syrop 50 mg/ml, op. 250 ml) dla 71 pacjentów.

W przypadku wskazania zespół ciągłych wyładowań we śnie wolnofalowym, oszacowanie populacji nie było możliwe ze względu na brak danych. Według informacji zawartych w piśmie znak PLD.45340.19.2024.4.KB „dotychczas został złożony 1 wniosek o wydanie zgody na refundację produktu leczniczego Petinimid w ramach importu docelowego we wskazaniu zespół ciągłych wyładowań we śnie wolnofalowym”. Biorąc pod uwagę, że wskazanie to należy do chorób rzadkich, wdaje się, że wnioski o sprowadzenie etosuksymidu w postaci syropu w ramach importu docelowego będą dotyczyć pojedynczych pacjentów.

Rada Przejrzystości działając na podstawie raportu AOTMiT, przyjęła oszacowania populacji poprzez sumę liczby pacjentów, dla których w 2023 r. sfinansowano leki we wskazaniu padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości) z liczbą pacjentów ubiegających się o refundację we wskazaniu zespół ciągłych wyładowań we śnie wolnofalowym (aktualnie 1 pacjent). Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet wskazują, iż pozytywna decyzja o refundacji w ramach importu docelowego leków Petnidan Saft oraz Petinimid w postaci syropu i przyjęciu założenia, że populacja docelowa dla wskazania padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami

nieświadomości) będzie analogiczna do 2023 roku, roczne koszty finansowania leczenia w tym wskazaniu wyniosą łącznie 99 pacjentów, co stanowi koszt ok. 217,6 tys. zł przy założeniu uśrednionego dawkowania wynikającego z danych przekazanych przez MZ oraz ok. 419 tys. zł przy założeniu dawkowania wg ChPL. Roczny koszty finansowania leczenia etosuksymidem w postaci syropu we wskazaniu zespół ciągłych wyładowań we śnie wolnofalowym 1 pacjenta wyniosą ok. 2,5 tys. zł w przypadku produktu leczniczego Petinimid, natomiast ok. 4,9 tys. zł w przypadku produktu leczniczego Petnidan Saft (aktualnie złożony wniosek dotyczy produktu Petinimid).

Główne argumenty decyzji

- W przypadku wskazania padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości) aktualizacja dowodów naukowych nie zmienia wniosków przedstawionych w poprzednich raportach Agencji OT.4211.3.2021 i OT.4311.15.2017. W aktualizacjach przeglądu systematycznego Cochrane Brigo 2017, tj. publikacjach Brigo 2019 jak i Brigo 2021, autorzy wskazali, że nie odnaleziono żadnych nowych dowodów naukowych, wobec czego wnioski pozostają takie same jak w przeglądzie z 2017 roku. Pod względem skuteczności i bezpieczeństwa, etosuksymid stanowi optymalną początkową monoterapię u dzieci i młodzieży w leczeniu napadów nieświadomości.
- Aktualne pozostają ograniczenia analizy klinicznej wskazane w raportach OT.4211.3.2021 i OT.4311.15.2017, w tym ograniczone dowody naukowe dotyczące stosowania etosuksymidu w leczeniu padaczki lekoopornej. W przeglądzie systematycznym Brigo 2017, z włączonych czterech badań dotyczących stosowania etosuksymidu w padaczce z napadami nieświadomości, większość obejmowała pacjentów nowo zdiagnozowanych i wcześniej nieleczonych.
- W przypadku wskazania zespół ciągłych wyładowań we śnie wolnofalowym, odnalezione dowody naukowe, tj. przegląd systematyczny CReER 2021 i badanie retrospektywne Shibata 2024 wydają się potwierdzać, że zastosowanie etosuksymidu w monoterapii lub skojarzeniu może być skuteczne u znacznej części tych pacjentów i przynieść poprawę po pogorszeniu stanu pacjenta na skutek wcześniejszego zastosowania innych leków. Należy jednak zwrócić uwagę na niską jakość dowodów naukowych włączonych do przeglądu CReER 2021, w tym na brak badań z grupą kontrolną.

- *Z uwagi na nieliczną populację pacjentów obciążenie dla płatnika publicznego nie będzie znaczące.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.4211.5.2024; „Petinimid (etosuksymid), syrop 50 mg/ml, Petnidan Saft (etosuksymid), syrop 50 mg/ml we wskazaniach: padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości), zespół ciągłych wyładowań we śnie wolnofalowym” data ukończenia 12 kwietnia 2024 r. stanowiącego aneks do opracowań nr: OT.4211.3.2021, OT.4311.15.2017.