



**Stanowisko nr 61/17/2008 z dnia 17 listopada 2008 r.
w sprawie finansowania zonisamidu (Zonegran®)
w leczeniu wspomagającym u dorosłych pacjentów
z padaczką lekooporną z napadami częściowymi
przechodzącymi lub nieprzechodzącymi
w napady uogólnione**

Rekomendacja

Rada Konsultacyjna¹ rekomenduje niefinansowanie zonisamidu (Zonegran®) w leczeniu padaczki lekoopornej w ramach wykazu leków refundowanych.

Uzasadnienie rekomendacji

Dostępne wyniki badań i przeglądów piśmiennictwa oraz opinie ekspertów wskazują, że zonisamid wykazuje efektywność kliniczną podobną do innych leków przeciwdrgawkowych stosowanych w skojarzonym leczeniu padaczki. Nie ma danych wskazujących na istnienie grupy pacjentów, u których stosowanie zonisamidu byłoby szczególnie skuteczne lub byłby on jedynym lekiem, który można zastosować. Cena leku jest wysoka i brak jest wiarygodnej analizy ekonomicznej. Wobec tego nie ma podstaw do finansowania zonisamidu ze środków publicznych.

Tryb przygotowania rekomendacji

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PL-460-7014-1/CK/08) z dnia 31.07.2008r., na podstawie wniosku o umieszczenie zonisamidu na liście w wykazach leków refundowanych złożonym w Ministerstwie Zdrowia.

Problem zdrowotny

Padaczka jest schorzeniem polegającym na występowaniu nawracających napadów, których przyczyną jest nadmierna nieprawidłowa aktywności neuronów mózgu. Napady mogą mieć charakter drgawek lub tylko sensoryczny, mogą łączyć się z utratą przytomności lub zaburzeniami świadomości. Warunkiem rozpoznania padaczki jest powtarzanie się napadów przynajmniej 2-3 razy w ciągu roku. Przyczyną choroby może być uszkodzenie mózgu spowodowane urazem lub procesem chorobowym. U części pacjentów przyczyna pozostaje nieznaną. Padaczka występuje u około 1% populacji. Ustalenie czy padaczka jest lekooporną jest trudne ze względu na częste wątpliwości co do rozpoznania oraz bardzo liczne i stale rozszerzające się możliwości leczenia farmakologicznego. Dlatego celowe jest leczenie pacjentów z niedostatecznie kontrolowanymi napadami w specjalistycznych ośrodkach, gdzie można sprawdzić czy pacjent stosuje się do leczenia

¹ Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych z późniejszymi zmianami.



i czy poszczególne leki są stosowane dostatecznie długo i w dostatecznej dawce. Jeżeli mimo to napady są nadal źle kontrolowane, należy rozważyć wskazania do innego leczenia (w tym i leczenia chirurgicznego).

Obecna standardowa terapia

Po ustaleniu rozpoznania padaczki i wykluczeniu przyczyny napadów wymagającej oddzielnego leczenia, leczenie farmakologiczne zwykle rozpoczyna się od monoterapii jednym z leków pierwszego rzutu. Rozpoczęte leczenie należy kontynuować przez przynajmniej 2 lata i jeżeli w tym czasie nie wystąpią napady można podjąć próbę odstawienia leków. Jeżeli typowa dawka leku nie daje pełnej kontroli napadów przede wszystkim można zwiększyć dawkę i kontrolować poziom leku w surowicy, zmienić lek na inny z grupy pierwszego rzutu lub rozpocząć terapię skojarzoną. Nie są dostępne standardy postępowania w padaczce lekoopornej i obowiązuje zasada indywidualnego podejścia do każdego pacjenta [1]. Dostępne obecnie leki umożliwiają pełną lub zadowalającą kontrolę napadów u 70-90% pacjentów, same leki pierwszego rzutu (zwykle przyjmuje się, że są to karbamazepina i kwas walproinowy) są skuteczne u 60-70%. Dla chorych z rozpoznaniem padaczki, którzy wymagają przewlekłego leczenia, leki przeciwdrgawkowe są dostępne bezpłatnie lub za opłatą ryczałtową w ramach wykazu leków stosowanych w chorobach przewlekłych.

Proponowana terapia

Zonisamid jest lekiem przeciwdrgawkowym wskazanym, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, w leczeniu wspomagającym u dorosłych pacjentów z napadami częściowymi przechodzącymi lub nieprzechodzącymi w napady uogólnione. Stosowany jest w postaci kapsułek w dawce 300-500 mg na dobę. Jak w większości leków przeciwdrgawkowych podawanie rozpoczyna się od małych dawek i zwiększa się je do osiągnięcia dawki docelowej [2]. Mechanizm działania nie jest wyjaśniony, przypuszczalnie lek działa na kanały jonowe i przerywa wyładowania neuronów. Wpływa również na hamowanie w układzie GABA-ergicznym. W większości zaleceń klinicznych jest wymieniany wśród kilku leków, które mogą być stosowane w przypadku niedostatecznej skuteczności leczenia pierwszego rzutu. Nie ma danych o istnieniu dającej się zidentyfikować podgrupy pacjentów, u których stosowanie tego leku byłoby szczególnie wskazane i skuteczne.

Skuteczność proponowanej terapii

Ocena efektywności klinicznej jest utrudniona z powodu braku bezpośrednich porównań zonisamidu z innymi lekami przeciwdrgawkowymi. W porównaniu do placebo lek jest skuteczny i istotnie zmniejsza częstość występowania napadów. Przy dziennej dawce do 500 mg iloraz szans uzyskania 50% redukcji częstości napadów wyniósł w zależności od analizy 2,44 [3]; 3,24 [4]. Porównania pośrednie sugerują podobną skuteczność do lamotryginy i innych leków stosowanych w przypadku braku skuteczności leków pierwszego rzutu.

Bezpieczeństwo terapii

Zonisamid powoduje niepożądane objawy u znacznej części leczonych. Wykazano, że bardzo często występują jądłowstręt, nadmierna senność, zawroty głowy, drażliwość, pobudzenie, stany splątania, depresja, ataksja, zaburzenia pamięci, podwójne widzenie. Często występuje nadwrażliwość, zaburzenia uwagi, zaburzenia mowy, ból brzucha, biegunka, nudności, wysypka, gorączka, zmniejszenie masy ciała. Stwierdzono niezbyt częste i rzadkie lub bardzo rzadkie występowanie bardzo licznych i zróżnicowanych objawów. Wydaje się, że występowanie niepożądanych objawów zależy od dawki leku i przy dawce 400 mg lub więcej na dobę występują one znacznie częściej. Lek jest potencjalnie teratogeny [4]. FDA ostrzega o zwiększonej częstości myśli samobójczych występującej przy stosowaniu wszystkich leków przeciwpadaczkowych.

Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika

Analiza kosztów i efektywności kosztowej jest utrudniona, ponieważ wnioskodawca nie dostarczył dokładnych danych i bezpośrednich porównań z innymi lekami stosowanymi w leczeniu padaczki lekoopornej oraz z powodu trudności w określeniu, jaki będzie udział Zonegranu® w rynku i jakie leki on zastąpi. Przy założeniu zastąpienia lamotryginy koszt terapii Zonegranem® byłby większy o ok. 5,5 mln zł, zaś koszt uzyskania QALY wyniósłby ok. 74 tys. zł [4].

Koszty leczenia padaczki i jej koszty społeczne są bardzo wysokie ze względu na dużą liczbę pacjentów, z których tylko kilkanaście procent może utrzymywać się samodzielnie. Ograniczenia analizy efektywności klinicznej, a także analizy kosztów i efektywności kosztowej uniemożliwiają oszacowanie wpływu refundacji Zonegranu® na budżet płatnika publicznego.

Dodatkowe uwagi Rady

Rada zwraca uwagę na brak przeglądu systematycznego dla wszystkich komparatorów spośród leków nowej generacji, brak analizy pośredniej, a także na wady analizy ekonomicznej, które uniemożliwiają ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego.

Piśmiennictwo:

1. Stanowisko prof. Huberta Kwiecińskiego - Konsultanta Krajowego w dziedzinie neurologii.
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zonegran®.
3. Chadwick DW, Marson AG. „Zonisamide add-on for drug resistant partial epilepsy (Review)”. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4. Art.No.:CD001416. DOI: 10.1002/14651858.CD001416.pub2.
4. Analizy wnioskodawcy.