



Minister Zdrowia

Warszawa, 18 października 2019

PLR.070.188.2019.KK

Pani
Elżbieta Witek
Marszałek Sejmu
Rzeczypospolitej Polskiej

Szanowna Pani Marszałek,

w odpowiedzi na interpelację Pani Jagny Marczułajtis-Walczak, Posłanki na Sejm Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 10 października 2019 r. (nr 33885), w sprawie leczenia padaczki u dzieci, uprzejmie informuję, co następuje.

Kwestie związane z refundacją leków reguluje ustawa z dnia 12 maja 2011 r. *o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz.U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), zwana dalej ustawą *o refundacji*. Zgodnie z zapisami ustawy o refundacji, objęcie refundacją produktu leczniczego następuje w drodze decyzji administracyjnej wydawanej przez Ministra Zdrowia w oparciu o wniosek przedłożony przez podmiot odpowiedzialny, tj. producenta leku, jego przedstawiciela lub importera. Jak wynika z powyższego Minister może wydać decyzję administracyjną dotyczącą objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny jedynie w stosunku do leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, dla których wpłynęły do niego wnioski (w zakresie wskazań rejestracyjnych leku) o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny.

W przypadku wpłynięcia takiego wniosku jest on procedowany zgodnie z zapisami ustawy o refundacji, co obejmuje dla leku zawierającego nową substancję czynną lub

nowe wskazanie do stosowania refundowanej aktualnie substancji czynnej, przygotowanie analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (dalej AOTMiT), stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji. Wydanie rekomendacji, stanowiącej efekt oceny skuteczności, bezpieczeństwa oraz efektywności kosztowej leku, przez Prezesa AOTMiT dla nowego produktu leczniczego lub wskazania, umożliwia przekazanie projektu do Komisji Ekonomicznej celem przeprowadzenia negocjacji warunków objęcia leku refundacją.

Po otrzymaniu wymaganych dokumentów z Agencji, zgodnie z art. 12. ustawy o refundacji, uwzględniając m.in. stanowisko Komisji Ekonomicznej i rekomendację Prezesa Agencji, minister właściwy do spraw zdrowia wydaje decyzję administracyjną (pozytywną bądź negatywną) w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu dla wnioskowanego produktu leczniczego.

Odzwierciedleniem wydanych przez Ministra Zdrowia pozytywnych decyzji o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny jest treść obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, aktualizowana co dwa miesiące.

Zgodnie z aktualnie obowiązującym obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2019 r.* w ogólnie pojętym wskazaniu epilepsja refundacją objętych jest 19 różnych substancji czynnych oraz ich połączenia.

Zakres wskazań refundacyjnych dla poszczególnych substancji czynnych został sformułowany w sposób następujący:

1. *Padaczka* - substancje czynne refundowane w ww. wskazaniu: *Phenobarbitalum, Ethosuximidum, Clonazepamum, Carbamazepinum, Oxcarbazepinum, Acidum valproicum, Natrii valproas, Magnesii valproas* (oraz ich połączenia), *Lamotriginum, Levetiracetamum, Diazepamum, Phenytoinum*,

2. *Padaczka oporna na leczenie*¹ - substancje czynne refundowane w ww. wskazaniu: *Oxcarbazepinum* (tylko lek Trileptal), *Vigabatrinum*, *Tiagabinum*, *Lamotriginum* (tylko lek Epitrigine i Lamotrix), *Topiramatum*, *Gabapentinum*, *Levetiracetamum* (tylko lek Keppra)
3. *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*² - substancja czynna refundowana w ww. wskazaniu: *Lacosamidum*
4. *Terapia wspomagająca (w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem) u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (zespół Dravet) z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem*- substancja czynna refundowana w ww. wskazaniu: *Stiripentolum*.
5. *Zespół Westa*- substancja czynna refundowana w ww. wskazaniu: *Vigabatrinum*.
6. *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*- substancja czynna refundowana w ww. wskazaniu: *Brivaracetamum*.

Jednocześnie refundacją objęte są, w zakresie wskazań pozarejestacyjnych, tj.:

1. <1>*Stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; napady padaczkowe w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu -profilaktyka; ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu - leczenie wspomagające; <2>neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL; ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL*- substancje czynne refundowane w ww. wskazaniu: *Carbamazepinum*
2. <1>*Stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające; <2>neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy*- substancje czynne refundowane w ww. wskazaniu: *Lamotriginum*

¹ Padaczka lekooporna jest rozpoznawana, gdy 2 kolejne próby interwencji lekowych w monoterapii lub terapii dodanej (dobrze tolerowanych, właściwie dobranych i odpowiednio użytych) nie doprowadzą do osiągnięcia utrwalonej i pełnej kontroli napadów. Zaproponowano 2 kryteria oceny dla minimalnego czasu remisji: czas 12 miesięcy lub 3-krotność odstępu międzynaapadowego w okresie sprzed rozpoczęcia leczenia (co odpowiada 95-proc. przedziałowi ufności). W konkretnym przypadku, stosując obydwa kryteria, wybiera się dłuższy okres (Diagnostyka i leczenie padaczki u osób dorosłych — rekomendacje Polskiego Towarzystwa Neurologicznego).

² Terapia dodana jest opcją terapeutyczną, w której do leków I rzutu dodaje się inny lek z I lub II i III rzutu.

3. *Terapia dodana u chorych poniżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej*- substancje czynne refundowane w ww. wskazaniu: *Lacosamidum*

4. *Złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt* - substancja czynna refundowana w ww. wskazaniu: *Stiripentolum*.

Należy też wskazać, że zgodnie z art. 25 ustawy o refundacji zakres wskazań refundacyjnych jest elementem, o który wnioskuje, a zatem wskazuje w treści wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny, podmiot odpowiedzialny dla danego leku, między innymi w oparciu o zakres wskazań rejestracyjnych zawartych w dokumencie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) (zakres zarejestrowanych wskazań). Jednocześnie zakres wskazań jest oceniany podczas prac analitycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz wydawania opinii i rekomendacji przez Radę Przejrzystości oraz Prezesa Agencji.

Zgodnie z powyżej przedstawionymi informacjami należy zauważyć, iż w terapii I rzutu refundacją objętych jest 10 (nie zaś 4 jak w treści interpelacji) różnych substancji czynnych. Spośród tych 10 substancji 6 zalecanych jest jako leki I rzutu u dorosłych zgodnie z dokumentem *Zalecenia Polskiego Towarzystwa Epileptologii dotyczące leczenia napadów padaczkowych u dorosłych. Aktualizacja. Joanna Jędrzejczak, Beata Majkowska-Zwolińska, Danuta Ryglewicz, Ewa Nagańska, Maria Mazurkiewicz-Beldzińska (Journal of Epileptology, 2019, 27, Suplement 1, str. 5–12).*

Wszystkie leki zalecane na początkowym etapie leczenia (leki I rzutu) za wyjątkiem *gabapentyny* są refundowane, niezależnie od wieku, we wskazaniu *padaczka*, a zatem mogą być już stosowane w terapii I rzutu. Zgodnie z przedmiotowym dokumentem substancja czynna *lacosamidum* zalecana jest aktualnie w II rzucie terapii dodanej, zaś w poprzedniej wersji zaleceń (obowiązującej w momencie podejmowania przez Ministra Zdrowia rozstrzygnięć odnośnie refundacji leku z *lacosamidem*) była zalecana dopiero w III rzucie. Zgodnie z powyższymi zaleceniami terapia farmakologiczna padaczki jest procesem wieloetapowym i długotrwałym, który jednocześnie nie zawsze kończy się zadawalającymi efektami. Pomimo znacznego postępu i dostępności nowych metod leczenia wciąż u 1/3 pacjentów nie udaje się osiągnąć remisji napadów³.

W odniesieniu do leków wskazanych jako terapia dodana (leki II i III rzutu) refundacją aktualnie objęte są:

³ Postępy w rozpoznawaniu i leczeniu padaczki w przeszłości oraz wyzwania współczesnej epileptologii. Monika Słowińska, Sergiusz Józwiak. *Neurologia Dziecięca*. Vol. 26/2017, nr 53.

- II rzut: *vigabatrinum*, *tiagabinum*, *topiramatum*, *gabapentinum* oraz pozostałe substancje refundowane we wskazaniu *padaczka*,
- III rzut: *lacosamidum*, *brivaracetamum* (zgodnie z najnowszymi zaleceniami) oraz pozostałe substancje refundowane we wskazaniu *padaczka*.

Tab. 1. Zalecenia wyboru leków przeciwpadaczkowych (LPP) w monoterapii i terapii dodanej zależnie od rodzaju napadów u dorosłych z padaczką

Typ napadu lub zespołu padaczkowego	Monoterapia/monoterapia alternatywna Leki I rzutu	Terapia dodana Leki II rzutu	Terapia dodana Leki III rzutu
Napady ogniskowe (Napady z ogniskowym początkiem)	CBZ, GBP, LEV, LTG, OXC, VPA	CBZ, GBP, LCM, LEV, LTG, PGB, OXC, TPM, VPA	BRI, ESL, PB, PHT, PER, RFN, TGB, VGB, ZNS
Pierwotnie uogólnione napady toniczno-kloniczne (Napady z uogólnionym początkiem ruchowe toniczno-kloniczne)	LEV, LTG, VPA **, do rozważenia: CBZ i OXC	CLB, LEV, LTG, TPM, VPA **, ZNS	
Napady miokloniczne (Napady z uogólnionym początkiem ruchowe miokloniczne) ***	VPA ** Do rozważenia: LEV, LTG	LEV, LTG, TPM, VPA	CLB, CLN, ZNS, piracetam (W zespole Dravet do rozważenia CBD i STR)
Napady atoniczne i/lub toniczne (Napady z uogólnionym początkiem ruchowe atoniczne i/lub toniczne) ***	VPA **	LTG Do rozważenia TPM	RFN (w zespole Lennox-Gastaut do rozważenia CBD)
Napady nieświadomości (Napady z uogólnionym początkiem bez manifestacji ruchowej) ***	ESM, VPA** Do rozważenia: LTG	ESM, LTG, TPM, VPA	CLB, CLN, LEV, ZNS

BRI – brywaracetam, **CBD** – kannabidiol, **CLB** – klobazam, **CLN** – klonazepam, **CBZ** – karbamazepina, **ESM** – etosuksymid, **ESL** – eslikarbazepina, **GBP** – gabapentyna, **LCM** – lakosamid, **LTG** – lamotrygina, **LEV** – lewetyracetam, **OXC** – okskarbazepina, **PB** – fenobarbital, **PER** – perampanel, **PGB** – pregabalina, **PHT** – fenytoina, **RFN** – rufinamid, **TGB** – tiagabina, **TPM** – topiramata, **STR** – stiripentol, **VGB** – wigabatryna, **VPA** – walproinian, **ZNS** – zonisamid

* Przeciwwskazane u kobiet w wieku rozrodczym.

** Nie należy stosować u, kobiet w wieku rozrodczym, chyba że inne leki są nieskuteczne lub nie są tolerowane.

*** Nie należy stosować CBZ, OXC, GBP, PHT, PGB, VGB, TGB.

Tab. 2. Porównanie rekomendacji w leczeniu padaczki i zespołów padaczkowych u dzieci⁴

⁴ Aktualne rekomendacje w leczeniu padaczki i zespołów padaczkowych u dzieci i młodzieży. Sergiusz Józwiak, Katarzyna Kotulska. Neurologia Dziecięca. Vol. 1 9 /20 1 0, n r 38.

Padaczka/ Zespół padaczkowy	NICE (2004)	AAN (2004)	ILAE (2006)	Opinia ekspertka USA (2005)	Opinia ekspertka Europa (2007)
Napady o częściowym początku	CBZ VPA LTG OXC TPM	OXC CBZ LTG	A: OXC B: - C: CBZ, PB, PHT, TPM, VPA	OXC CBZ	OXC CBZ
Dziecięca padaczka z napadami nieświadomości	VPA ESM LTG	VPA LTG	A: - B: - C: ESM, LTG, VPA	ESM	VPA LTG
Młodzieńcza padaczka miokloniczna	VPA LTG	VPA LTG	A: - B: - C: -	VPA LTG	VPA LTG
Zespół Lennox- Gastauta	LTG VPA TPM	-	Nie analizowano	VPA TPM LTG	VPA
Napady zgięciowe	VGB Kortykosteroidy	-	Nie analizowano	VGB ACTH	VGB ACTH
Padaczka rolandyczna	CBZ OXC LTG VPA	Brak	A: - B: - C: CBZ, VPA	OXC CBZ	VPA

OXC – okskarbazepina; CBZ – karbamazepina; PB – fenobarbital; PHT – fenytoina; TPM – topiramata; VPA – kwas walproinowy; ESM – etosuksymid; LTG – lamotrygina; VGB – wigabatryna

ILAE- Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa, NICE- Brytyjski Narodowy Instytut Doskonalenia Klinicznego, AAN- Amerykańska Akademia Neurologii

W aktualizacjach powyżej przedstawionych w tabeli (Tab. 2.) rekomendacji w zakresie dotyczącym farmakoterapii padaczki u dzieci z 2018 r., tj. *Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society* (Neurology, 2018;91:82-90) wskazano dodatkowo:

- Oporna na leczenie padaczka z napadami uogólnionymi u dorosłych i u dzieci:
Na podstawie dostępnych badań uznano, że lamotrygina w postaci o natychmiastowym oraz o spowolnionym uwalnianiu może zmniejszać częstość napadów uogólnionych u pacjentów dorosłych z oporną na leczenie padaczką (poziom zalecenia B). W przypadku młodzieńczej padaczki mioklonicznej lewetiracetam w dużych dawkach może prowadzić do redukcji częstości napadów (poziom zalecenia B).
- Zespół Lennox-Gastaut: Zweryfikowano skuteczność klobazamu i rufinamidu. Autorzy AAN zalecają uznanie rufinamidu, jako leku skutecznie redukującego

częstość napadów (poziom zalecenia A) oraz rozważanie włączenia do terapii klobazamu (poziom zalecenia B).

- Oporna na leczenie padaczka ogniskowa u dzieci (skuteczność poszczególnych leków jako terapii dodanej): Opublikowane w ostatnich latach dane kliniczne pozwalają na stwierdzenie, że lewetiracetam, zonisamid oraz okskarbazepina w terapii dodanej powinny redukować częstość napadów w przebiegu padaczki ogniskowej u dzieci (poziom zalecenia B).

Zgodnie ze wszystkimi zaleceniami terapię padaczki rozpoczyna się od monoterapii lekiem I rzutu, który jest zwykle stosowany w terapii jako pierwszy. Jeśli wybrany lek nie przynosi spodziewanego korzystnego skutku (brak skuteczności i/lub objawy niepożądane), można zastosować inny lek z tej kategorii (I rzutu), wówczas tę terapię określamy jako monoterapię alternatywną. Zależnie od sytuacji klinicznej dopuszcza się stosowanie kolejnych monoterapii alternatywnych lekami I rzutu lub zastosowanie terapii dodanej. Terapia dodana jest opcją terapeutyczną, w której do leków I rzutu dodaje się inny lek z I lub II i III rzutu. Lek III rzutu można zastosować, gdy dotychczasowa terapia dodana z zastosowaniem leków I i II rzutu jest nieskuteczna.

Odnosząc się do kwestii stosowania terapii kwasem walproinowym należy zauważyć, iż jego użycie w terapii migreny, choroby afektywnej dwubiegunowej w okresie ciąży jest niewskazane jak również zastosowanie w terapii padaczki u ciężarnej w przypadku możliwości zamiany na inną farmakoterapię. Dodatkowo leczenia walproinianami nie powinno stosować się u dziewczynek poniżej wieku dojrzewania oraz u dziewcząt i kobiet w wieku rozrodczym za wyjątkiem przypadków kiedy alternatywne metody leczenia nie są odpowiednie. Zgodnie z treścią ww. *Zaleceń* walproiniany są nadal lekami I rzutu we wszystkich typach padaczki z uwzględnieniem znanych i wskazanych powyżej przeciwwskazań. Jednocześnie należy zauważyć, iż każdorazowo przy wyborze leku dla konkretnego pacjenta lekarz powinien ocenić jego indywidualną sytuację, w tym wskazania i przeciwwskazania, do konkretnej terapii w świetle możliwych do osiągnięcia korzyści. Odnosząc się do kwestii refundacji leku Luminal (*Phenobarbitalum*) pragnę zauważyć, iż jest on wskazany w *Zaleceniach* jako lek III rzutu w przypadku napadów ogniskowych.

Odnosząc się do kwestii innych leków wymienionych w rekomendacjach dotyczących zarówno dzieci jak i dorosłych, informuję, iż do Ministra Zdrowia nie wpłynęły wnioski dotyczące objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny leków stosowanych w przedmiotowym wskazaniu, w tym leków Fycompa (*perampanelum*), Zebinix

(*eslicarbazepini acetat*), ZONEGRAN i odpowiedników (*zonisamidum*), Frisium (*clobazamum*), Inovelon (*rufinamidum*).

Jednocześnie podkreślenia wymaga fakt, iż od 1 września 2019 r. refundacją objęty został lek Briviact (*brivaracetamum*) w postaci tabletek (50 mg, 56 szt.) oraz roztwór do podawania doustnego. Lek objęty jest refundacją we wskazaniu:

— *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.*

Powyższy zakres wskazań refundacyjnych jest zgodny z wnioskiem jaki złożył do Ministra Zdrowia podmiot odpowiedzialny oraz wpisuje się w najnowsze wytyczne dotyczące terapii napadów ogniskowych. Lek Briviact jest wydawany uprawnionemu pacjentowi z odpłatnością ryczałtową, a zapłata uprawnionego pacjenta za obie postacie leku Briviact wynosi 3,20 zł.

Uprzejmie informuję, iż zgodnie z ustawą o refundacji wszelkie zmiany w zakresie wskazań leków refundowanych (w tym poszerzenia ich zakresu wskazań) mogą zostać dokonane jedynie w przypadku wpłynięcia do Ministra Zdrowia wniosków w przedmiotowym zakresie, tj. wniosków o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny w odmiennym niż aktualnie zakresie wskazań.

Jednocześnie pragnę zauważyć, iż Minister Zdrowia wydawał lub wydaje nadal indywidualne decyzje o objęciu refundacją w oparciu o art. 39 ustawy o *refundacji* dla terapii niezarejestrowanych na terytorium RP i sprowadzanych w ramach procedury importu docelowego, zgodnie z art. 4 ustawy *Prawo farmaceutyczne* (Dz. U. 2019 r. poz. 499, z późn. zm.), w przypadku uzyskania pozytywnej opinii Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Indywidualne zgody wydawane są między innymi dla następujących leków, substancji czynnych oraz środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

1. Carb Zero, KetoCal, Keyo – środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowane w ramach diety ketogennej;
2. leki zawierające w składzie chinidynę;
3. Inovelon (*rufinamide*);
4. Kannabinoidy – zgody na refundację wydawane są niektórym pacjentom w ramach kontynuacji leczenia. Z uwagi na negatywną rekomendację Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zgody na refundację nie otrzymują pacjenci uprzednio nieleczeni;
7. Ospolot (*sultiam*);

8. Petnidan Saft, Petnidin, Zarontin w postaci syropu zawierającego ethosuximidum;
9. Synacthen (tetracosactidum);
10. Zonegran (zonisamidum)– zgody w ramach kontynuacji terapii; w przypadku pacjentów nieprzyjmujących uprzednio ww. leku, nie są wydawane zgody na indywidualną refundację z uwagi na zapisy art. 39 ust. 3d ustawy o refundacji.

Z poważaniem
z upoważnienia Ministra Zdrowia
Maciej Miłkowski
Podsekretarz Stanu

/dokument podpisany elektronicznie/