



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

**Fintepla (fenfluramina)  
we wskazaniu:  
leczenie napadów padaczkowych związanych z  
zespołem Dravet jako dodatek do leczenia z innymi  
lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku  
od 2 lat**

**Opracowanie analityczne**

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności  
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022

Nr: 9/2022  
Data ukończenia: 10.02.2022

---

## Spis treści

1.	KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE.....	5
1.1.	Przedmiot analizy .....	5
1.2.	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	5
1.3.	Ocena populacji docelowej.....	6
1.4.	Ocena jakości dowodów naukowych .....	6
1.5.	Ocena siły interwencji.....	7
1.6.	Ocena ekonomiczna.....	8
1.7.	Ocena niepewności wnioskowania .....	8
2.	PRZEDMIOT ANALIZY .....	8
2.1.	Informacje podstawowe.....	8
2.2.	Szczegółowe warunki stosowania .....	9
2.2.1.	Przeciwwskazania .....	9
	1. Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną poniżej: ..	9
2.2.2.	Diagnostyka.....	10
3.	OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ .....	10
3.1.	Zdefiniowanie stanu klinicznego .....	11
3.1.1.	Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY).....	11
3.1.2.	Problem zdrowotny - Informacje ogólne .....	13
3.1.3.	Kryteria populacji docelowej .....	14
3.2.	Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	16
3.3.	Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT .....	19
3.4.	Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce .....	21
3.4.1.	Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .....	21
3.4.2.	Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.....	21
3.5.	Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej .....	22
3.6.	Horizon scanning.....	23
4.	WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ .....	23
4.1.	Szacowanie wielkości populacji .....	23
4.1.1.	Opis metodyki.....	23
4.1.2.	Wyniki oszacowań .....	23
4.2.	Podsumowanie szacowania populacji.....	23
5.	JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH .....	24
5.1.	Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	24
5.2.	Opis badań .....	25

---

5.3	Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii.....	31
5.4	Ocena jakości badań.....	32
5.4.1.	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE .....	32
5.4.2.	Opis komparatora .....	32
5.4.3.	<i>Opis punktów końcowych</i> .....	32
5.4.4.	<i>Ocena innych elementów jakości badania</i> .....	32
5.4.5.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania .....	33
5.4.6.	<i>Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania</i> .....	33
5.4.7.	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE .....	34
5.4.8.	Opis komparatora .....	34
5.4.9.	<i>Opis punktów końcowych</i> .....	34
5.4.10.	<i>Ocena innych elementów jakości badania</i> .....	34
5.4.11.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania .....	34
5.4.12.	<i>Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania</i> .....	34
5.4.13.	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE .....	35
5.4.14.	Opis komparatora .....	35
5.4.15.	<i>Opis punktów końcowych</i> .....	35
5.4.16.	<i>Ocena innych elementów jakości badania</i> .....	35
5.4.17.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania .....	35
5.4.18.	<i>Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania</i> .....	35
5.4.19.	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE .....	36
5.4.20.	Opis komparatora .....	36
5.4.21.	<i>Opis punktów końcowych</i> .....	36
5.4.22.	<i>Ocena innych elementów jakości badania</i> .....	36
5.4.23.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania .....	36
5.4.24.	<i>Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania</i> .....	37
5.4.25.	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE .....	37
5.4.26.	Opis komparatora .....	37
5.4.27.	<i>Opis punktów końcowych</i> .....	37
5.4.28.	<i>Ocena innych elementów jakości badania</i> .....	37
5.4.29.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania .....	37
5.4.30.	<i>Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania</i> .....	37
6	OCENA SIŁY INTERWENCJI.....	39
6.1	Ocena skuteczności klinicznej .....	39
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania .....	48
6.3	Podsumowanie siły interwencji .....	51

---

7	OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI.....	54
7.1.	Założenia i dane wejściowe do modelu.....	54
7.1.1.	Założenia.....	54
7.2.	Oszacowanie kosztów terapii.....	55
7.2.1.	Założenia.....	55
7.2.2.	Wyniki.....	55
7.2.3.	Podsumowanie.....	58
7.4.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	58
7.5.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	59
7.6.	Podsumowanie oceny ekonomicznej.....	60
8.	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA.....	61
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego.....	61
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich ( <i>transferability</i> ).....	61
8.3.	Niepewność dodatkowych danych.....	61
8.4.	Niepewność założeń modelu ekonomicznego.....	61
8.5.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego.....	61
8.6.	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	62
9.	PIŚMIENNICTWO.....	62
10.	ZAŁĄCZNIKI.....	64
11.1	Załącznik nr 1.....	64
11.2	Załącznik nr 2.....	66
11.3	Załącznik nr 3.....	66

---

# 1. KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

## 1.1. Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Fintepla, zawierający fenfluraminę (w postaci fenfluraminy chlorowodoru), wskazany jest w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet jako dodatek do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat. Zespół Dravet (inaczej SMEI – ang. *severe myoclonic epilepsy of infancy, Dravet's syndrome*) to ciężka miokloniczna padaczka ujawniająca się już u niemowląt. Produkt leczniczy Fintepla został zakwalifikowany do grupy ATC: N03AX26. Zalicza się do grupy leków sierocych (EU/3/13/1219, z dnia 18.12.2013). Dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej otrzymał 18.12.2020 r.

### Dawkowanie i schemat leczenia

Dawkowanie zależy od masy ciała i przyjmowanych innych leków:

Pacjenci, którzy nie przyjmują styrypentolu:

- Dawka początkowa: 0,1 mg/kg mc. 2 × na dobę.
- Po upływie 7 dni można zwiększyć do 0,2 mg/kg mc. 2 × na dobę.
- Po upływie kolejnych 7 dni można zwiększyć maks. do 0,35 mg/kg mc. 2 × na dobę. Maks. 13 mg 2 × dobę.

Pacjenci, którzy przyjmują styrypentol:

- Dawka początkowa: 0,1 mg/kg mc. 2 × na dobę.
- Po upływie 7 dni można zwiększyć do 0,2 mg/kg mc. 2 × na dobę. Maks. 8,6 mg 2 × na dobę.

Badanie wymagane przed kwalifikacją do leczenia produktem Fintepla obejmuje badanie echokardiograficzne. Kontrolne badania echokardiograficzne należy wykonywać co 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata, a następnie co rok.

## 1.2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

### Problem zdrowotny

Zespół Dravet to ciężka padaczka miokloniczna niemowląt. Charakteryzuje się różnymi napadami (gorączkowymi i bezgorączkowymi, uogólnionymi i jednostronnymi, klonicznymi lub toniczno-klonicznymi), które występują w pierwszym roku życia. Początek występuje zwykle między 4 a 8 miesiącem życia i często jest wywołany przez gorączkę. Oprócz napadów drgawkowych w wieku od 1 do 4 lat pojawiają się inne rodzaje napadów, w tym napady miokloniczne, napady ogniskowe i napady nieświadomości. Napady padaczkowe występują częściej wśród chorych młodszych. Urazy czy wypadki w czasie napadów drgawkowych są jedną z głównych przyczyn zgonów wśród dzieci z zespołem Dravet. U chorych występują deficyty poznawcze oraz zaburzenia rozwojowe o różnym nasileniu. Opóźnienie rozwojowe staje się widoczne od 2 roku życia, objawy neurologiczne pojawiają się jednocześnie wraz z upośledzeniem rozwoju, jednak nie u wszystkich chorych, a ich przebieg jest zróżnicowany. U osób dorosłych zmniejsza się częstość napadów padaczkowych. Głównymi przyczynami zgonu są powikłania stanu padaczkowego i nagły, niespodziewany zgon w padaczce (SUDEP).

Według danych uzyskanych z raportu EPAR, chorobowość wynosi ok. 3/100000, a zapadalność w przybliżeniu 1/20000 urodzeń. Łączna liczba pacjentów, którzy mogliby być leczeni produktem Fintepla w Polsce wynosi 1145 osób.

### Ocena obciążenia stanem klinicznym

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku dla kategorii GBD: Padaczka idiopatyczna G40-G41.9, Z82.0, wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. *Disability Adjusted Life-Years*), współczynnik na 100 tys.:

- 
- Ogółem: 188,9;
  - Kobiety: 138,3;
  - Mężczyźni: 242,7;

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. Years of Life Lost, YLL), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: 71,5;
  - Kobiety: 31,0;
  - Mężczyźni: 114,5;

Powyższe dane obarczone są niepewnością ze względu na szeroki zakres jednostek chorobowych uwzględnionych przez powyższą kategorię GBD, tym samym prezentowane parametry nie są oszacowane wyłącznie dla ocenianego wskazania i odnoszą się do ogółu populacji (dzieci i dorosłych).

### **Opcje terapeutyczne**

Zgodnie z wytycznymi jako leczenie pierwszego rzutu najczęściej stosuje się walproinian sodu lub kwas walproinowy (HAS 2021, NICE 2021, NACP 2017, ILAE 2015 „prawdopodobnie skuteczny” bez przypisania linii). Leczeniem drugiego rzutu jest styrypentol (HAS 2021, NICE 2021, NACP 2017, ILAE 2015 określony jako „skuteczny”), klobazam (HAS 2021, NICE 2021, NACP 2017 jako leczenie pierwszej linii), topiramát (HAS 2021, NICE 2021 jako leczenie pierwszego rzutu u dziewcząt i kobiet w wieku rozrodczym, można także rozważyć u mężczyzn, NACP 2017, ILAE 2015 „prawdopodobnie skuteczny” bez przypisania linii), także jako leczenie skojarzone. Pozostałymi lekami wymienionymi jako leczenie w dalszej linii lub bez przypisania są etosuksymid (HAS 2021, NACP 2017), zonisamid.

Zgodnie z EPAR, w przedmiotowym wskazaniu, farmakologicznymi opcjami terapeutycznymi są: styrypentol (Diacomit) w skojarzeniu z walproinianem sodu lub klobazamem oraz kanabidiol (Epidyolex) w skojarzeniu z klobazamem. Według informacji zawartych w EPAR istnieje potrzeba poszukiwania nowych terapii o innym sposobie działania w celu uzyskania wystarczającej kontroli napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r. obecnie w Polsce w ramach refundacji aptecznej refundowany jest styrypentol. Spośród innych leków zarejestrowanych w leczeniu padaczki (ogólnie), finansowane ze środków publicznych w Polsce są: kwas walproinowy, topiramát, lewetiracetam, etosuksymid. Klobazam oraz kanabidiol nie są refundowane.

### **Wcześniejsze oceny w Agencji**

Produkt leczniczy Fintepla oraz substancja czynna fenfluramina nie były dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

## **1.3. Ocena populacji docelowej**

Zgodnie z danymi uzyskanymi z raportu EPAR chorobowość wynosi ok. 3/100000, a zapadalność w przybliżeniu 1/20000 urodzeń. Wielkość populacji docelowej została obliczona w następujący sposób: liczebność Polski wg danych GUS w 2021 r. (38 151 000) pomnożona przez chorobowość wg EPAR. Łączna liczba pacjentów, którzy mogliby być leczeni produktem Fintepla w Polsce wynosi 1145 osób. Oszacowania można traktować jako górną granicę oszacowania populacji docelowej, ponieważ w obliczeniach przyjęto założenie, że wszyscy pacjenci będą przyjmować produkt Fintepla. Należy jednak zaznaczyć, że w warunkach rzeczywistej praktyki zapewne tylko część pacjentów będzie go stosować.

## **1.4 Ocena jakości dowodów naukowych**

Zidentyfikowano 2 badania rejestracyjne dla produktu leczniczego Fintepla w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet jako dodatek do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi:

- 
- Lagae 2019 - wieloośrodkowe, randomizowane (1:1:1), podwójnie zaślepienie badanie kliniczne kontrolowane placebo, z grupami równoległymi.
  - Nabbout 2020 - wieloośrodkowe, randomizowane (1:1), podwójnie zaślepienie badanie kliniczne kontrolowane placebo, z grupami równoległymi.

W badaniu Lagae 2019 skuteczność leczenia oceniano na podstawie następujących punktów końcowych: zmniejszenie średniej miesięcznej częstości napadów padaczkowych (NP), odsetek z  $\geq 50\%$  zmniejszeniem miesięcznej częstości NP, najdłuższy okres bez napadów równoległych.

W badaniu Nabbout 2020 skuteczność leczenia oceniano na podstawie następujących punktów końcowych: zmniejszenie średniej miesięcznej częstości NP, odsetek z  $\geq 50\%$  zmniejszeniem miesięcznej częstości NP, najdłuższy okres bez napadów, odsetek z klinicznie istotną poprawą (skala CGI-I) w ocenie badacza.

Do ograniczeń badań rejestracyjnych należą przede wszystkim:

- ograniczony schemat przeprowadzenia badania: interwencja + standardowa terapia vs placebo + standardowa terapia, brak porównania interwencja vs komparator,
- krótki okres obserwacji (Lagae 2019: 14 tyg., Nabbout 2020: 15 tyg.),
- brak możliwości oceny odległych efektów leczenia oraz bezpieczeństwa stosowania,
- niewielkie grupy badane (Lagae 2019: 39-40 osób w grupie, Nabbout 2020: 43-44 osób w grupie),
- liczba napadów padaczkowych na początku badania była różna w grupie interwencyjnej i w grupie placebo,
- w obu badaniach (Lagae 2019; Nabbout 2020) część pacjentów przyjmowała wiele leków jednocześnie, dlatego istniała możliwość interakcji lek-lek i brak jest aktualnie badań oceniających wpływ tego na skuteczność czy bezpieczeństwo terapii.

## 1.5 Ocena siły interwencji

### Efektywność kliniczna

Dwa randomizowane, podwójnie zaślepienie badania kliniczne kontrolowane placebo wykazały klinicznie istotne obniżenie częstości napadów padaczkowych ( $>50\%$  redukcji częstości napadów) osiągalne u większości pacjentów z zespołem Dravet. Efektywność działania leku obserwowano również w dłuższym okresie, w badaniach otwartych prowadzonych po zakończeniu badań randomizowanych. Pomimo zmniejszenia częstości napadów padaczkowych i poprawy stanu klinicznego pacjenta w ocenie badacza nie jest jasne, jak stosowanie fenfluraminy przekłada się na ogólną jakość życia.

### Bezpieczeństwo

Opierając się na dostępnych danych stosowanie produktu Fintepla posiada akceptowalny profil bezpieczeństwa. W badaniach nie stwierdzono występowania zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (ang. *adverse events of special interest*, AESI) takich jak wystąpienie choroby zastawkowej serca czy nadciśnienie płucne. Nie można jednak wykluczyć pojawienia się takich działań ubocznych przy długim okresie leczenia oraz występowania niebezpiecznych interakcji z innymi lekami. Fenfluramina już w latach siedemdziesiątych dwudziestego wieku używana była w wysokich dawkach 60-120 mg/dzień jako lek wspomagający leczenie otyłości. Pod dwudziestu latami stosowania została wycofana z powodu pojawiania się doniesień, że takie jej stosowanie jest związane z pojawianiem się choroby zastawkowej serca. W badaniu otwartym skupiającym się na analizie tego typu efektów w przypadku leczenia fenfluraminą zespołu Dravet nie stwierdzono wystąpienia nadciśnienia płucnego (PAH, ang. *pulmonary artery hypertension*) lub choroby zastawkowej serca (VHD, ang. *valvular heart disease*) u pacjentów. Autorzy badań postulują, że brak wystąpienia wymienionych efektów ubocznych wynika z innej populacji pacjentów leczonych w przedmiotowym wskazaniu oraz stosowania mniejszych dawek, niż to miało miejsce przed wycofaniem fenfluraminy jako leku podawanego w celu obniżenia apetytu.



## 1.6 Ocena ekonomiczna

W związku ze zidentyfikowanymi danymi w badaniach rejestracyjnych, które nie dotyczyły wyleczenia pacjenta, czasu do progresji ani czasu przeżycia całkowitego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Odnalezione dowody naukowe nie wykazały istotnie statycznych różnic dotyczących skuteczności leku Diacomit (styrypentol) i Fintepla. Podjęto próbę przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów ocenianej technologii poprzez analizę pośrednią z innym lekiem - Diacomit (styrypentol). Analiza polegała na prostym zestawieniu (tj. bez dostosowania) rocznych kosztów terapii.

Koszt rocznej terapii dla jednego pacjenta z perspektywy wspólnej (płatnik + pacjent) wyniósł:

- Diacomit [redacted]
- Fintepla (pacjent przyjmujący równocześnie styrypentol) [redacted]
- Fintepla (pacjent nie przyjmujący równocześnie styrypentolu) [redacted]

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 ocenę HTA z analizą ekonomiczną (NICE 2021) dla ocenianego leku. Dane dotyczące całkowitych oraz inkrementalnych kosztów interwencji (fenfluramina) oraz komparatora (kanabidiol z klobazamem), LYG, QALY nie zostały udostępnione (zostały zaczerpnięte). Oszacowana w analizie podstawowej wartość ICER (31 773 GBP/QALY) przekroczyła przyjęty próg opłacalności, który wynosił 30 000 GBP/QALY.

W wyniku wyszukiwania dotyczącego rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 1 rekomendację pozytywną (G-BA, Niemcy) oraz 1 rekomendację pozytywną warunkową (HAS, Francja).

## 1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Ograniczeniem badań jest krótki czas obserwacji, brak możliwości oceny odległych efektów leczenia (w perspektywie kilku lat), niewielkie grupy pacjentów biorących udział w badaniach randomizowanych, a dodatkowo występują różnice w charakterystyce grup interwencji/placebo (różne liczby napadów, różnice w stosowanych dotychczas terapiach).

## 2. PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. *European Public Assessment Report*, EPAR).

### 2.1. Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego.

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie</b>	Fintepla, roztwór doustny, przejrzysta, bezbarwna, nieznacznie lepka ciecz o pH wynoszącym 5. Dostępne są opakowania leku o wie kości: 60 ml, 120 ml, 250 ml, 360 ml. 1 ml produktu leczniczego zawiera 2,2 mg fenfluraminy (w postaci fenfluraminy chlorowodoru).
<b>Substancja czynna</b>	Fenfluramina (fenfluraminy chlorowodorek)
<b>Oceniane wskazanie</b>	Produkt Fintepla jest wskazany w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet jako dodatek do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat. Zespół Dravet (inaczej SMEI – ang. <i>severe myoclonic epilepsy of infancy, Dravet's syndrome</i> ) to ciężka miokloniczna padaczka ujawniająca się już u niemowląt, G40.4
<b>Kryteria diagnostyczne</b>	Zespół Dravet jest trudny do rozpoznania. Nie ma charakterystycznego dla zespołu Dravet wzorca wyników EEG, który pozwalałby rozróżnić je od innych typów padaczek. Przydatne w postawieniu diagnozy są badania genetyczne, gdyż u dzieci z zespołem Dravet w 85% przypadków wykrywa się mutacje w kodującym kanale sodowy genie <i>SCN1A</i> .



<b>Pozostałe zarejestrowane wskazania</b>	brak
<b>Dawkowanie</b>	<p><u>Pacjenci, którzy nie przyjmują styrypentolu</u></p> <p>Dawka początkowa - 0,1 mg/kg mc. 2 × na dobę. Po upływie 7 dni można zwiększyć do 0,2 mg/kg mc. 2 × na dobę. Po upływie kolejnych 7 dni można zwiększyć maks. do 0,35 mg/kg mc. 2 × na dobę. Maks. 13 mg 2 × dobę.</p> <p><u>Pacjenci, którzy przyjmują styrypentol</u></p> <p>Dawka początkowa - 0,1 mg/kg mc. 2 × na dobę. Po upływie 7 dni można zwiększyć do 0,2 mg/kg mc. 2 × na dobę. Maks. 8,6 mg 2 × na dobę.</p>
<b>Droga podania</b>	doustnie
<b>Mechanizm działania</b>	Fenfluramina jest lekiem powodującym uwolnienie serotoniny, w wyniku czego pobudza wiele podtypów receptora 5-HT poprzez uwalnianie serotoniny. Fenfluramina może zmniejszać napady padaczkowe, działając jako agonista określonych receptorów serotoninowych w mózgu, w tym receptorów 5-HT1D, 5-HT2A i 5-HT2C, a także oddziałując na receptor sigma-1. Dokładny mechanizm działania fenfluraminy w przypadku zespołu Dravet jest nieznan.
<b>Grupa ATC</b>	N03AX26
<b>Status leku sierocego</b>	Tak, EU/3/13/1219, 18.12.2013
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	<p>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports</i>, PSURs)</p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu</p> <p>Badanie rejestrowe dotyczące bezpieczeństwa długoterminowego stosowania produktu Fintepla Podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić obserwacyjne badanie rejestrowe w celu przedstawienia danych o bezpieczeństwie długoterminowego stosowania fenfluraminy w rutynowej praktyce, skupiające się szczególnie na scharakteryzowaniu i ilościowym określeniu istotnego, potencjalnego ryzyka choroby zastawkowej serca i tętniczego nadciśnienia płucnego (cel główny) oraz zahamowaniu wzrostu (cel drugorzędowy). Ponadto dane dotyczące częstości przeprowadzania kontrolnych badań echokardiograficznych pomogą ocenić skuteczność działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka. - Końcowy raport z badania: październik 2031 r.</p>
<b>Data dopuszczenia do obrotu</b>	2020-12-18
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Zogenix ROI Limited Trinity House Charleston Road Ranelagh Dublin 6 D06 C8X4, Irlandia

Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego, ChPL, European Public Assessment Report, EPAR

## 2.2 Szczegółowe warunki stosowania

### 2.2.1. Przeciwwskazania

1. Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną poniżej:

- Sól sodowa parahydroksybenzoesu etylu (E 215)
- Sól sodowa parahydroksybenzoesu metylu (E 219)
- Sukraloza (E 955)
- Hydroksyetyloceluloza (E 1525)
- Monosodu fosforan (E 339)
- Disodu fosforan (E 339)
- Aromat wiśniowy w proszku:
- Guma arabska (E 414)
- Glukoza (z kukurydzy)
- Etylu benzoesan

- 
- Naturalne preparaty aromatyzujące
  - Naturalne substancje aromatyzujące
  - Substancje aromatyzujące
  - Maltodekstryna (z kukurydzy)
  - Siarki dwutlenek (E 220)
  - Potasu cytrynian (E 332)
  - Kwas cytrynowy jednowodny (E 330)
  - Woda do wstrzykiwań

2. Choroba zastawki aortalnej lub mitralnej serca

3. Tętnicze nadciśnienie płucne

Lek należy stosować w ciągu 14 dni od podania inhibitorów monoaminoooksydazy ze względu na zwiększone ryzyko zespołu serotoninowego.

### 2.2.2. Diagnostyka

#### Diagnostyka przy kwalifikacji

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać u pacjentów badanie echokardiograficzne w celu oceny stanu wyjściowego i wykluczenia choroby zastawkowej serca lub nadciśnienia płucnego.

#### Monitorowanie

Ze względu na zgłoszone przypadki choroby zastawkowej serca, która mogła być spowodowana przez fenfluraminę stosowaną w większych dawkach w leczeniu otyłości u osób dorosłych, należy wykonywać badania kontrolne serca z wykorzystaniem echokardiografii. W kontrolowanych badaniach klinicznych fenfluraminy w leczeniu zespołu Dravet nie obserwowano przypadków choroby zastawkowej serca.

Kontrolne badania echokardiograficzne należy wykonywać co 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata, a następnie co rok. W przypadku stwierdzenia patologicznych zmian zastawki należy rozważyć wcześniejsze wykonanie badania kontrolnego, aby sprawdzić, czy nieprawidłowości się utrzymują. Jeśli w badaniu echokardiograficznym zostaną stwierdzone zmiany patologiczne, zaleca się ocenę stosunku korzyści do ryzyka w przypadku dalszego leczenia fenfluraminą we współpracy z lekarzem przepisującym, opiekunem i kardiologiem. Jeśli w badaniu echokardiograficznym pojawiają się przesłanki wskazujące na tętnicze nadciśnienie płucne, należy możliwie jak najszybciej — w okresie do 3 miesięcy — powtórzyć badanie, aby potwierdzić wyniki. Jeśli potwierdzono wynik badania echokardiograficznego sugerujący zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia tętniczego nadciśnienia płucnego, definiowane jako „prawdopodobieństwo pośrednie” w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Towarzystwa Oddechowego (ERS) z 2015 r., należy ocenić we współpracy z lekarzem przepisującym, opiekunem i kardiologiem stosunek korzyści do ryzyka w przypadku dalszego leczenia produktem Fintepla. Jeśli potwierdzony wynik badania echokardiograficznego sugeruje wysokie prawdopodobieństwo wystąpienia tętniczego nadciśnienia płucnego, zgodnie z wytycznymi ESC i ERS z 2015 r., zaleca się przerwanie leczenia fenfluraminą.

## 3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

---

## 3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

### 3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

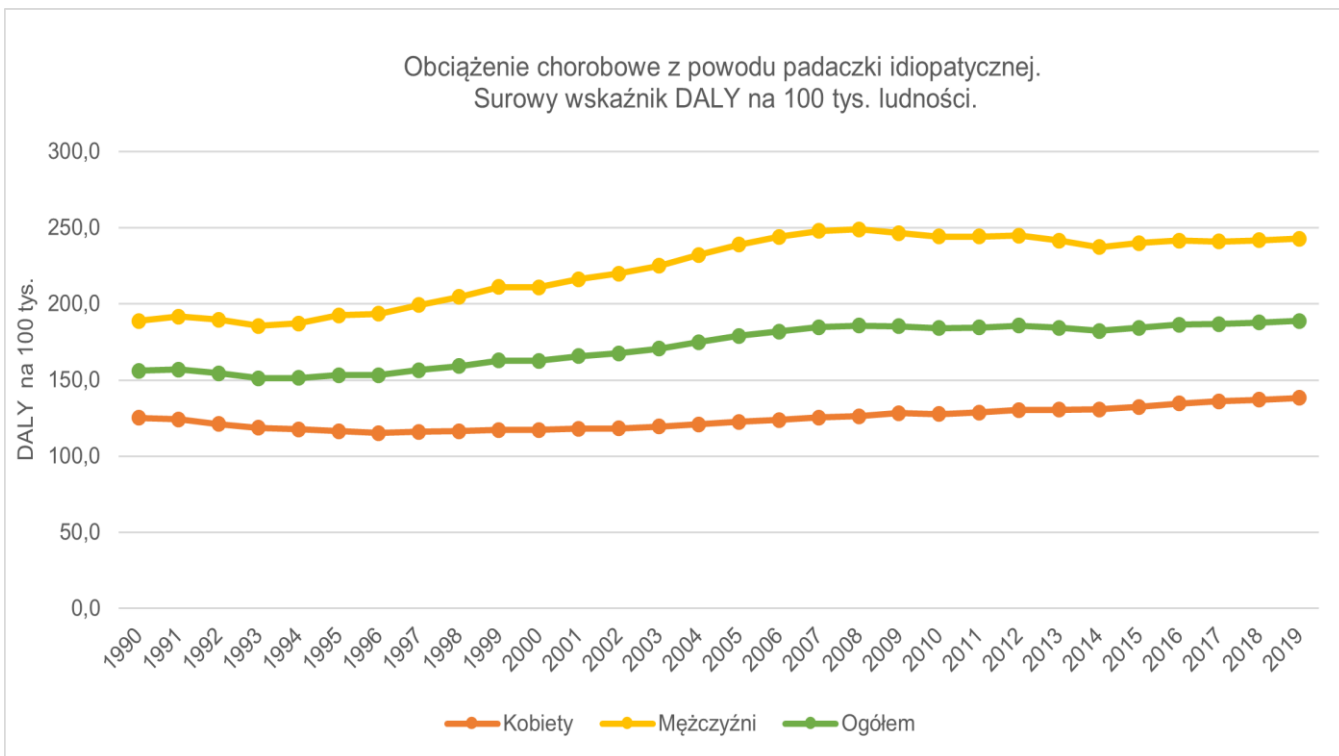
Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy Fintepla stosowany we wskazaniu Produkt Fintepla jest wskazany w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet jako dodatek do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat. Zespół Dravet (inaczej SMEI – ang. *severe myoclonic epilepsy of infancy, Dravet's syndrome*) to ciężka miokloniczna padaczka ujawniająca się już u niemowląt, które klasyfikowane jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii: Padaczka idiopatyczna G40-G41.9, Z82.0. W Polsce w 2019 roku współczynnik zapadalności z powodu rozpoznania „padaczka idiopatyczna G40-G41.9, Z82.0” wyniósł 39/100 tys., zaś współczynnik chorobowości wyniósł 474,5/100 tys.

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

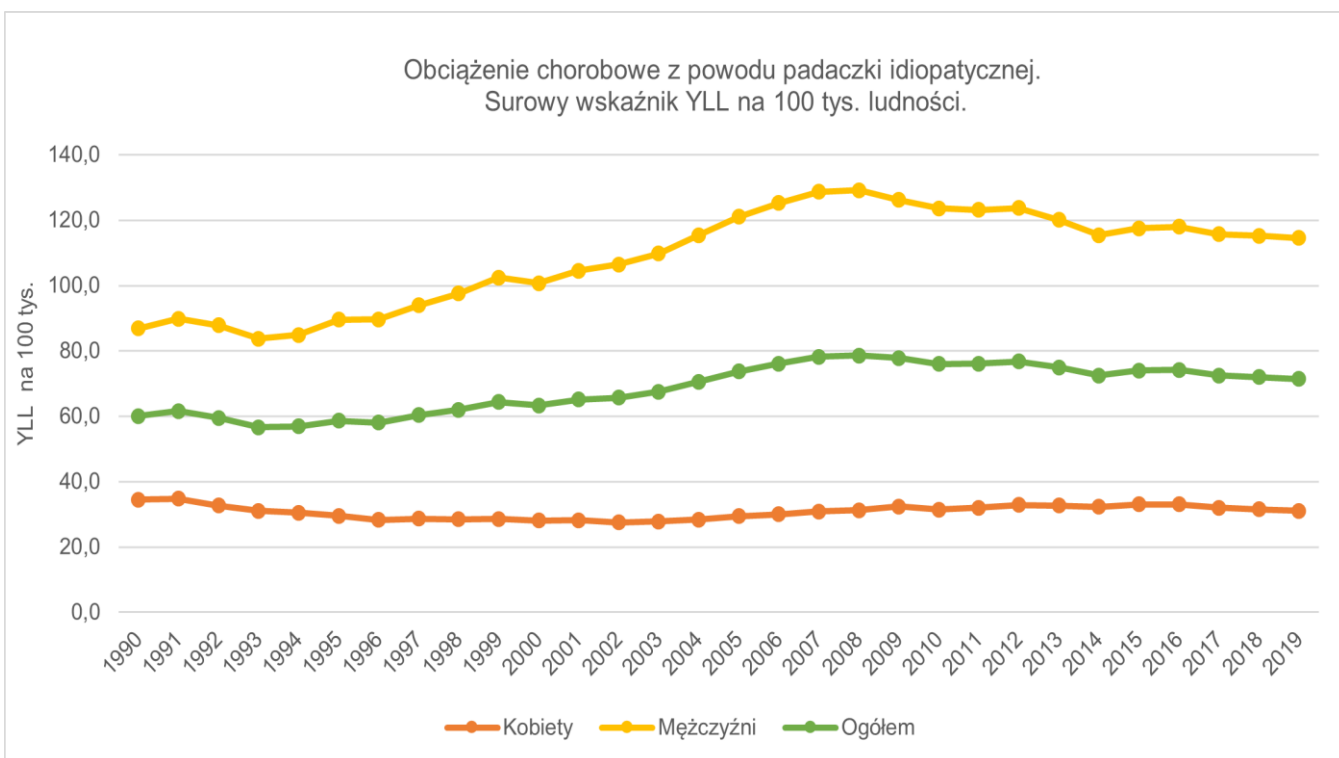
- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. *Disability Adjusted Life-Years*), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: 188,9, (132,5 - 263,4)
  - Kobiety: 138,3, (85,9 - 205,3)
  - Mężczyźni: 242,7, (176,1 - 326,4)

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. *Years of Life Lost, YLL*), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: 71,5, (59,1 - 86,0)
  - Kobiety: 31,0, (22,8 - 39,9)
  - Mężczyźni: 114,5, (91,3 - 144,0)



Rysunek 1. Analiza trendu wskaźnika DALY w latach 1990-2019.



Rysunek 2. Analiza trendu wskaźnika YLL w latach 1990-2019.

Tabela 2. Wagi niesprawności.

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Padaczka idiopatyczna	Padaczka, drgawki $\geq$ 1-11 epizodów w roku	Pacjent ma nagłe napady dwa do pięciu razy w roku połączone z gwałtownymi skurczami mięśni, sztywnością, utratą przytomności oraz oddaje moc i stolec.	0.263 (0.173-0.367)
	Padaczka, drgawki $\geq$ raz w miesiącu	Pacjent ma napad gwałtownych skurczów mięśni ze sztywnością, utratą przytomności i oddaje moc i stolec; napady występują jeden raz w miesiącu lub częściej; pomiędzy napadami Pacjent ma zaniki pamięci i trudności z koncentracją.	0.552 (0.375-0.71)

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>

Tabela 3. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z Padaczka idiopatyczna G40-G41.9, Z82.0

	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	6151,3	21312,2	27463,5
DALY	27422,8	45170,0	72592,9

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>

### 3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne

ICD-10: G40.4

#### G40.4 Inne postacie uogólnionej padaczki i zespołów padaczkowych

Zespół Dravet to ciężka padaczka miokloniczna niemowląt (SMEI – ang. *severe myoclonic epilepsy of infancy*). Charakteryzuje się różnymi napadami (gorączkowymi i bezgorączkowymi, uogólnionymi i jednostronnymi, klonicznymi lub toniczo-klonicznymi), które występują w pierwszym roku życia. Początek występuje zwykle między 4 a 8 miesiącem życia i często jest wywołany przez gorączkę. Oprócz napadów drgawkowych w wieku od 1 do 4 lat pojawiają się inne rodzaje napadów, w tym napady miokloniczne, napady ogniskowe i napady nieświadomości.

Stan padaczkowy (SE) może wystąpić w początkowej fazie choroby lub w późniejszym przebiegu klinicznym. W późnym dzieciństwie profil napadów często się stabilizuje. Znaczące opóźnienie rozwoju staje się widoczne od drugiego roku i powszechnie towarzyszą mu zaburzenia neuropsychologiczne, takie jak zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi.

Niepełnosprawność intelektualna dotyka prawie wszystkich pacjentów i w 50% przypadków ma postać ciężką. Osoby dorosłe są często niesamodzielne. Śmierć w okresie dzieciństwa jest częsta (może być spowodowana stanem padaczkowym, utonięciem, wypadkiem).

---

### 3.1.3. Kryteria populacji docelowej

Zgodnie z Charakterystyką Produktu leczniczego, produkt Fintepla jest wskazany w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet jako dodatek do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat. Kontrolne badania echokardiograficzne należy wykonywać co 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata, a następnie co rok.

Przeciwwskazaniami są: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 2.2.1., choroba zastawki aortalnej lub mitralnej serca, tętnicze nadciśnienie płucne. Lek powinien być stosowany w ciągu 14 dni od podania inhibitorów monoaminooksydazy ze względu na zwiększone ryzyko zespołu serotoninowego.

Populacja rzeczywista badania rejestracyjnego obejmowała pacjentów spełniających dodatkowe ściśle określone kryteria kwalifikacji dotyczące m.in. początku napadów padaczkowych oraz ich rodzajów, wyników badań genetycznych oraz rezonansu magnetycznego mózgu.

W populacji w badaniu rejestracyjnym populacja była ograniczona do osób w wieku 2-18, a w CHPL nie ma określonej górnej granicy wieku.

#### **Lagae 2019**

##### Kryteria włączenia

Osoby w wieku od 2 do 18 lat;

- Rozpoznanie kliniczne zespołu Dravet, w którym napady drgawkowe nie są w pełni kontrolowane przez obecne leki przeciwpadaczkowe;

- Spełnienie wszystkich 5 następujących kryteriów:

a) Początek napadów padaczkowych w pierwszym roku życia u zdrowego niemowlęcia,

b) W wywiadzie napady padaczkowe, które były uogólnione toniczno-kloniczne albo jednostronne kloniczne lub obustronne kloniczne, i były długotrwałe,

c) Normalny przebieg początkowego rozwoju,

d) W wywiadzie prawidłowy wynik rezonansu magnetycznego mózgu (MRI) bez wad korowych mózgu,

e) Brak alternatywnej diagnozy.

- Spełnienie przynajmniej jednego z 3 następujących kryteriów:

a) Pojawienie się innego typu napadu, w tym napadu mioklonicznego, uogólnionego toniczno-klonicznego, tonicznego, atonicznego, napadu nieświadomości i/lub ogniskowego, który rozwinął się po pierwszym typie napadu,

b) Drgawki wywołane długotrwałym narażeniem na wysokie temperatury i/lub drgawki związane z gorączką spowodowaną chorobą lub szczepieniem, gorącymi kąpielami, wysokim poziomem aktywności, i nagłą zmianą temperatury, i/lub drgawki spowodowane przez silne światło naturalne i/lub fluorescencyjne, a także pewne wzorce wizualne,

c) Wyniki testów genetycznych zgodne z rozpoznaniem zespołu Dravet.

- Wystąpienie  $\geq 4$  napadów drgawkowych (toniczne, toniczno-atoniczne, toniczno-kloniczne lub kloniczne) podczas 4 tygodni w ciągu ostatnich 12 tygodni przed badaniem przesiewowym; Wszystkie leki lub interwencje stosowane w leczeniu padaczki (w tym dieta ketogeniczna i stymulator/stymulacja nerwu błędnego) były stabilne przez co najmniej 4 tygodnie przed badaniem przesiewowym i oczekiwano, że pozostaną stabilne przez cały czas trwania badania.

#### **Nabbout 2020**

##### Kryteria włączenia

- Osoby w wieku od 2 do 18 lat,

---

- Rozpoznanie kliniczne zespołu Dravet, w którym napady drgawkowe nie są w pełni kontrolowane przez obecne leki przeciwpadaczkowe,

- Spełnienie wszystkich 5 następujących kryteriów:

a) Początek napadów padaczkowych w pierwszym roku życia u zdrowego niemowlęcia,

b) W wywiadzie napady padaczkowe, które były uogólnione toniczno-kloniczne albo jednostronne kloniczne lub obustronne kloniczne, i były długotrwałe,

c) Normalny przebieg początkowego rozwoju,

d) W wywiadzie prawidłowy wynik rezonansu magnetycznego mózgu (MRI) bez wad korowych mózgu,

e) Brak alternatywnej diagnozy.

- Spełnienie przynajmniej jednego z 3 następujących kryteriów:

a) Pojawienie się innego typu napadu, w tym napadu mioklonicznego, uogólnionego toniczno-klonicznego, tonicznego, atonicznego, napadu nieświadomości i/lub ogniskowego, który rozwinął się po pierwszym typie napadu,

b) Drgawki wywołane długotrwałym narażeniem na wysokie temperatury i/lub drgawki związane z gorączką spowodowaną chorobą lub szczepieniem, gorącymi kąpielami, wysokim poziomem aktywności, i nagłą zmianą temperatury, i/lub drgawki spowodowane przez silne światło naturalne i/lub fluorescencyjne, a także pewne wzorce wizualne,

c) Wyniki testów genetycznych zgodne z rozpoznaniem zespołu Dravet;- Otrzymywanie terapeutycznie odpowiedniej i stabilnej dawki styrypentolu, klobazamu i/lub kwasu walproinowego przez co najmniej 4 tygodnie przed badaniem przesiewowym i oczekiwano, że dawki leków pozostaną stabilne przez całe badanie.



## 3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano strony polskich oraz zagranicznych i międzynarodowych towarzystw naukowych, organizacji i instytucji oraz internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM w celu odnalezienia aktualnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia zespołu Dravet, m.in.:

- <https://www.nice.org.uk/>
- <https://www.pedneur.com/>
- <https://www.has-sante.fr/>

Wyszukiwania nie ograniczono do daty opublikowania wytycznych. Zastosowane w wyszukiwaniu słowa kluczowe obejmowały: *Dravet syndrome*, *fenfluramine*.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 2022-01-05. Odnaleziono 5 dokumentów wytycznych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Aktualne wytyczne praktyki klinicznej.

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p><b>The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2021</b></p> <p><b>Wielka Brytania</b></p> <p><a href="https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/resources/epilepsies-diagnosis-and-management-pdf-35109515407813">https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/resources/epilepsies-diagnosis-and-management-pdf-35109515407813</a></p>	<p><u>Leczenie pierwszego rzutu</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• należy rozważyć stosowanie topiramatu dla kobiet i dziewcząt w wieku rozrodczym (w tym młodych dziewcząt, które prawdopodobnie będą wymagały leczenia w wieku rozrodczym).</li><li>• należy rozważyć stosowanie walproinianu sodu lub topiramatu w przypadku chłopców, mężczyzn i kobiet, którzy nie są w wieku rozrodczym.</li><li>• nie należy oferować walproinianu sodu jako leczenia pierwszego rzutu kobietom i dziewczętom w wieku rozrodczym (w tym młode dziewczęta, które mogą potrzebować leczenia w wieku rozrodczym), chyba że inne opcje są nieskuteczne lub nietolerowane, a stosowana jest ochrona przed zajściem w ciążę. [2021]</li></ul> <p><u>Leczenie wspomagające u dzieci, młodych ludzi oraz dorosłych</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• należy skonsultować się ze specjalistą III stopnia w zakresie leczenia padaczki (ang. tertiary epilepsy specialist), czy leczenie pierwszego rzutu u dzieci, młodzieży i dorosłych z zespołem Dravet jest nieskuteczne lub nietolerowane, i należy rozważyć leczenie wspomagające klobazamem lub styrypentolem.</li><li>• nie należy stosować: karbamazepiny, gabapentyny, lamotryginy, okskarbazepiny, fenytoiny, pregabaliny, tiagabiny lub wigabatryny [2012]</li></ul> <p><u>Uwagi:</u></p> <p>Nie wskazano siły powyższych rekomendacji ani jakości dowodów.</p>

<p>Haute Autorité de santé (HAS), 2021</p> <p>Francja</p> <p><a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/pnds_syndrome_charg_e-texte-septembre_2021-10-20_15-07-9_116.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/pnds_syndrome_charg_e-texte-septembre_2021-10-20_15-07-9_116.pdf</a></p>	<p><u>Leczenie należy rozpocząć w przypadku, gdy pojawi się podejrzenie zespołu Dravet, tzn:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• po pierwszym przedłużającym się napadzie, napadzie gorączkowym lub nie gorączkowym podczas choroby, występującym przed ukończeniem 6 miesiąca życia;</li> <li>• lub w przypadku nawrotu napadów z cechami zespołu Dravet, rozpoczynających się przed ukończeniem 15 miesiąca życia</li> <li>• jeśli dziecko ma potwierdzoną diagnozę, niezależnie od wieku</li> </ul> <p><u>Leczenie pierwszego rzutu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• walproinian sodu, w odpowiedniej dawce,</li> <li>• należy prowadzić ścisłą obserwację, w tym konsultacje najpóźniej w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia w celu oceny częstości napadów, tolerancji leczenia, oceny wykonalności i skuteczności protokołu postępowania w nagłych wypadkach oraz pogłębienia wiedzy rodziców na temat postępowania w przypadku wystąpienia napadów.</li> </ul> <p><u>Druuga linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dostosowana jest do profilu rozwojowego dziecka, częstości napadów i różnych typów napadów,</li> <li>• konieczne jest łączenie leków przeciwpadaczkowych,</li> <li>• walproinian sodu może być łączony albo z klobazamem, a bo ze styrypentolem, albo bez styrypentolu, a bo z topiramatem,</li> <li>• często konieczna jest terapia skojarzona,</li> <li>• należy dostosować dawkowanie leków przeciwpadaczkowych wraz z wprowadzeniem styrypentolu ze względu na interakcje między lekami,</li> <li>• w zależności od różnych typów napadów można zaproponować kombinację innych leków przeciwpadaczkowych, takich jak etosuksymid w przypadku częstych napadów nieświadomości, inne benzodiazepiny w przypadku mioklonii lub zonisamid w przypadku napadów uogólnionych,</li> <li>• w Japonii i Niemczech w serii badań retrospektywnych donoszono o pewnej skuteczności lewiteracetamu u dzieci, a także bromku, skutecznego w uogólnionych napadach toniczno-klonicznych,</li> <li>• niektóre leki przeciwpadaczkowe są przeciwwskazane, przynajmniej w dzieciństwie; są to blokery kanałów sodowych (fenytoina, lamotrygina, karbamazepina), które pogłębiają deficyt funkcjonalny w związku z mutacją i wyolbrzymiają jej szkodliwy wpływ poprzez zwiększenie częstości napadów i negatywny wpływ na wyniki poznawcze,</li> <li>• kannabidiol (Epidyolex) wykazał skuteczność w napadach drgawkowych i w chwili pisania (luty 2021) dokumentu, w ATU (fr. Médicament en Autorisation Temporaire d'Utilisation, produkt leczniczy objęty tymczasowym zezwoleniem na stosowanie) we Francji oczekuje na wprowadzenie do obrotu, może być oferowany jako trzecia linia,</li> <li>• tolerancja jest na ogół dobra, ale może być konieczne dostosowanie stosowanych leków skojarzonych, w szczególności dawek walproinianu sodu i klobazamu, w celu ograniczenia ogólnych działań niepożądanych (senność, astenia).</li> <li>• testy czynności wątroby należy regularnie monitorować, a leczenie hepatotoksyczne należy dostosować w przypadku znacznego zwiększenia aktywności aminotransferaz,</li> <li>• <b>fenfluramina (Fintepla)</b> jest obiecującą cząsteczką w leczeniu zespołu Dravet, która ma znaczący wpływ na napady u znacznej liczby pacjentów; fenfluraminę można zaproponować na wczesnym etapie ze ścisłym monitorowaniem kardiologicznym przed wprowadzeniem cząsteczki i w trakcie obserwacji z częstością raz na 6 miesięcy w celu monitorowania funkcji zastawek serca.</li> </ul> <p><u>Uwagi:</u></p> <p>Nie wskazano siły powyższych rekomendacji ani jakości dowodów.</p>
<p>The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019</p> <p>Wielka Brytania</p>	<p><b>Odnalezione wytyczne opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku</b></p> <p>Kannabidiol z klobazamem jest zalecany jako opcja leczenia napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet u osób w wieku 2 lat i starszych, ty ko jeśli: częstotliwość napadów drgawkowych jest kontrolowana co 6 miesięcy, a leczenie kannabidiolem zostaje przerwane, jeśli częstotliwość napadów nie spadła o co najmniej 30% w porównaniu z 6 miesiącami przed rozpoczęciem leczenia.</p> <p><u>Uwagi:</u></p> <p>Nie wskazano siły powyższych rekomendacji ani jakości dowodów.</p>

<p><a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta614/resources/cannabidiol-with-clobazam-for-treating-seizures-associated-with-dravet-syndrome-pdf-82608956790469">https://www.nice.org.uk/guidance/ta614/resources/cannabidiol-with-clobazam-for-treating-seizures-associated-with-dravet-syndrome-pdf-82608956790469</a></p>	
<p><b>North American Consensus Panel (NACP), 2017</b></p> <p><b>USA</b></p> <p><a href="https://www.pedneur.com/article/S0887-8994(16)31037-2/fulltext">https://www.pedneur.com/article/S0887-8994(16)31037-2/fulltext</a></p>	<p><b>Odnalezione wytyczne opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku</b></p> <p><u>Profilaktyczne leki przeciwpadaczkowe - leczenie pierwszej linii:</u></p> <p>1. Klobazam i kwas walproinowy są optymalnymi lekami pierwszego rzutu w zespole Dravet. Leczenie należy rozpocząć od jednego z tych leków, a drugi dodać, jeśli kontrola pozostaje suboptymalna (silna rekomendacja).</p> <p><u>Druga linia leczenia:</u></p> <p>1. Stiripentol i topiramata są optymalnymi lekami drugiego rzutu. Jeden z nich należy zastosować, jeśli kontrola napadów pozostaje słaba po zastosowaniu obu terapii pierwszego rzutu (silna rekomendacja).</p> <p>2. Stiripentol należy stosować w skojarzeniu z walproinianem i klobazamem i nie ma dowodów na poparcie jego stosowania w monoterapii (silna rekomendacja).</p> <p><u>Inne opcje w kolejnych liniach:</u></p> <p>1. U pacjentów z suboptymalną odpowiedzią na pierwszą i drugą linię leczenia: klonazepam, lewetyracetam i zonisamid są umiarkowanie skuteczne (silna rekomendacja).</p> <p>2. Etosuksymid (w przypadku nietypowych nieobecności) i fenobarbital mogą być skuteczne (umiarkowana siłą rekomendacji).</p> <p>3. Brak konsensusu co do skuteczności rufinamidu, acetazolamidu lub bromków (konsensus).</p> <p>Postępowanie w stanie padaczkowym – pierwsza linia</p> <p>1. Dożylna benzodiazepiny powinny być lekiem pierwszego rzutu, gdy pacjent zgłasza się do szpitala z trwającym napadem i drugą dawkę benzodiazepiny należy podać w przypadku utrzymującego się napadu padaczkowego; szczególnie jeśli pacjent nie otrzymał domowej dawki leku ratunkowego (silna rekomendacja).</p> <p><u>Zalecane terapie, jeśli drgawki utrzymują się po dożylnym podaniu benzodiazepiny:</u></p> <p>1. Podanie kwasu walproinowego (silna rekomendacja). Stosowanie terapii alternatywnych -Medyczna marihuana jest umiarkowanie skuteczna w zespole Dravet (silna rekomendacja). Nie ma konsensusu co do konkretnego zalecanego rodzaju medycznej marihuany.</p> <p><u>Uwagi:</u></p> <p>Nie wskazano siły powyższych rekomendacji ani jakości dowodów.</p>
<p><b>International League Against Epilepsy (ILAE), 2015</b></p> <p><b>zasięg międzynarodowy</b></p> <p><a href="https://www.ilae.org/files/ilaeguideline/Summary-of-recommendations-for-infantile-seizures---Wilmshurst-et-al-2015-Epilepsia.pdf">https://www.ilae.org/files/ilaeguideline/Summary-of-recommendations-for-infantile-seizures---Wilmshurst-et-al-2015-Epilepsia.pdf</a></p>	<p><b>Odnalezione wytyczne opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku</b></p> <p>Zespół Dravet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Styrypentol (w połączeniu z walproinianem sodu i klobazamem) – skuteczny [dowód: silny, rekomendacja A]</li> <li>• Topiramata – prawdopodobnie skuteczny [dowód: słaby, rekomendacja C]</li> <li>• Zonisamid – prawdopodobnie skuteczny [dowód: słaby, rekomendacja: C]</li> <li>• Walproinian sodu – prawdopodobnie skuteczny [dowód: słaby, rekomendacja: C]</li> <li>• Bromki – prawdopodobnie skuteczne [dowód: słaby, rekomendacja: C]</li> <li>• Dieta ketogeniczna – prawdopodobnie skuteczna [dowód: słaby, rekomendacja: C]</li> <li>• Lamotrygina – zaostrzenie [dowód: silny, rekomendacja: A]</li> <li>• Karbamazepina – zaostrzenie [dowód: silny, rekomendacja: A]</li> <li>• Fenytoina – zaostrzenie [dowód: silny, rekomendacja: A]</li> </ul> <p>Poziom rekomendacji:</p> <p>A – Uznany za skuteczny, nieskuteczny lub szkodliwy lub jako przydatny / przewidywalny lub nieprzydatny / przewidywany; B – Prawdopodobnie skuteczny, nieskuteczny lub szkodliwy, lub jako przydatny / przewidywany lub nieprzydatny / przewidywany; C – Prawdopodobnie skuteczny, nieskuteczny lub szkodliwy lub jako przydatny / przewidywalny lub nieprzydatny / przewidywany; U – dowody nieodpowiednie lub sprzeczne; leczenie, test lub predyktor niesprawdzony</p>

---

## Podsumowanie

Odnaleziono 5 wytycznych odnoszących się do leczenia zespołu Dravet.

Jako leczenie pierwszego rzutu najczęściej stosuje się walproinian sodu lub kwas walproinowy (HAS 2021, NICE 2021, NACP 2017, ILAE 2015 "prawdopodobnie skuteczny" bez przypisania linii). Leczeniem drugiego rzutu jest styrypentol (HAS 2021, NICE 2021, NACP 2017, ILAE 2015 określony jako "skuteczny"), klobazam (HAS 2021, NICE 2021, NACP 2017 jako leczenie pierwszej linii), topiramát (HAS 2021, NICE 2021 jako leczenie pierwszego rzutu u dziewcząt i kobiet w wieku rozrodczym, można także rozważyć u mężczyzn, NACP 2017, ILAE 2015 "prawdopodobnie skuteczny" bez przypisania linii), także jako leczenie skojarzone. Pozostałymi lekami wymienionymi jako leczenie w dalszej linii lub bez przypisania są etosuksymid (HAS 2021, NACP 2017), zonisamid (HAS 2021, NACP 2017, ILAE 2015), fenobarbital (NACP 2017), lewetyracetam (HAS 2021, NACP 2017), klonazepam (NACP 2017), bromki (HAS 2021, ILAE 2015), dieta ketogeniczna (ILAE 2015). Lekami wykazującymi skuteczność w leczeniu zespołu Dravet są także kannabidiol/medyczna marihuana (HAS 2021, NICE 2019, NACP 2017) oraz fenfluramina (HAS 2021).

### 3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Nie odnaleziono wcześniejszych ocen AOTMiT w zakresie stosowania leku Fintepla w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet.

Odnaleziono następujące wcześniejsze oceny AOTMiT w zakresie stosowania innych leków w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet:

- 088/2013, link: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2013/zlc-088-2013/088-2013-zlc>

Synacthen Depot (Tetracosactidum), ampułki a 1 mg/ml we wskazaniu Padaczka lekooporna pod postacią: Zespołu Westa, **Zespołu Dravet**, Zespołu Lennox-Gastauta, Padaczka o nieustalonej etiologii - napady o morfologii napadów tonicznych występujące gromadnie z nabytymi zaburzeniami mowy o spektrum zespołu Landau-Kleffnera;

Rada uważa za **zasadne** wydawanie zgody na refundację;

Prezes Agencji **rekomenduje** wydawanie zgód na refundację.

- 141/2016, link: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4642-141-2016-zlc>

Diacomit, styrypentol, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg, 60 sasz., EAN: 5909990017331 we wskazaniu: w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w terapii wspomagającej u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (severe myoclonic epilepsy of infancy [SMEI], **Zespół Dravet**) w uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem

Rada Przejrzystości uznaje za **zasadne** objęcie refundacją;

Prezes Agencji **rekomenduje** objęcie refundacją.

- 142/2016, link: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4644-142-2016-zlc>

Diacomit, styrypentol, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 250 mg, 60 sasz., EAN: 5909990017294 we wskazaniu: w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w terapii wspomagającej u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (severe myoclonic epilepsy of infancy [SMEI], **Zespół Dravet**) w uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem

Rada Przejrzystości uznaje za **zasadne** objęcie refundacją;

Prezes Agencji **rekomenduje** objęcie refundacją.

- 143/2016, link: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4646-143-2016-zlc>

Diacomit, styrypentol, kaps. twarde, 250 mg, 60 kaps., EAN: 5909990017232 we wskazaniu: w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w terapii wspomagającej u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną

---

padaczkę niemowląt (ang. *severe myoclonic epilepsy of infancy [SMEI]*, Zespół Dravet) w uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem

Rada Przejrzystości uznaje za **zasadne** objęcie refundacją;

Prezes Agencji **rekomenduje** objęcie refundacją.

- 144/2016, link: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4648-144-2016-zlc>

Diacomit, styrypentol, kaps. twarde, 500 mg, 60 kaps., EAN: 5909990017263 we wskazaniu: w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w terapii wspomagającej u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (*severe myoclonic epilepsy of infancy [SMEI]*, Zespół Dravet) w uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem

Prezes Agencji **rekomenduje** objęcie refundacją.

- 124/2019, link: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6110-124-2019-zlc>

Bedrolite, cannabis flos bedrolite, susz, CBD 9% + THC < 1%, opakowanie à 5 g, we wskazaniu: padaczka lekooporna w przebiegu **zespołu Dravet** po nieskuteczności lub przeciwwskazaniach do stosowania: walproinianów, stiripentolu, klobazamu, diety ketogenicznej

Rada Przejrzystości uważa za **zasadne** wydawanie zgód na refundację;

Prezes Agencji **nie rekomenduje** wydawania zgód na refundację.

- 234/2020, link: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7009-234-2020-zlc>

Przygotowanie opinii przez Radę Przejrzystości w sprawie substancji czynnej brivaracetamum; wskazanie: terapia dodana po co najmniej trzech nieudanych próbach leczenia u dzieci i młodzieży poniżej 16. roku życia z encefalopatiami padaczkowymi pod postacią zespołu Lennox-Gastauta, **Zespołu Dravet**, zespołu Westa i innych rzadkich genetycznie uwarunkowanych encefalopatii padaczkowych

Rada Przejrzystości uznaje za **zasadne** objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną brivaracetamum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. terapia dodana po co najmniej trzech nieudanych próbach leczenia u dzieci i młodzieży poniżej 16. roku życia z encefalopatiami padaczkowymi pod postacią zespołu Lennox-Gastauta, Zespołu Dravet, zespołu Westa i innych rzadkich genetycznie uwarunkowanych encefalopatii padaczkowych, pod warunkiem obniżenia ceny i ograniczenia populacji do dzieci powyżej 4 roku życia.

- link: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/wykaz-tlk>

Na podstawie art. 40a ust. 8 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523) oraz art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 7 października 2020 r. o Funduszu Medycznym (Dz.U. z 2020 r., poz. 1875) oraz w oparciu o ustawę z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 1285, z późn. zm.) opracowano i opublikowano wykaz technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej, w którym zostały także określone dane gromadzone w rejestrze medycznym, w tym między innymi wskaźniki oceny efektywności terapii, oczekiwane korzyści zdrowotne, populacja docelowa oraz szczegółowe warunki stosowania technologii lekowych umieszczonych w wykazie. W niniejszym wykazie znalazł się lek Epidyolex (kannabidiol) we wskazaniu: napady padaczkowe związane z zespołem Dravet u osób w wieku 2 lat lub starszych w skojarzeniu z klobazamem. W ocenie Rady, za **technologie lekowe o wysokiej wartości klinicznej** uznaje się m.in.: kanabidiol w: napadach padaczkowych zw. z zespołem Dravet, napadach padaczkowych zw. z zespołem Lennox-Gastaut.

---

### 3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

#### 3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR u pacjentów z zespołem Dravet zaleca się stosowanie: styrypentolu (Diacomit) w skojarzeniu z walproinianem sodu lub klobazamem, kanabidiolu (Epidyolex) w skojarzeniu z klobazamem. W II linii rzutu lub jako inne opcje terapeutyczne stosuje się: styrypentol, topiramát, dietę ketogeniczną, lewetyracetam, bromki, stymulację nerwu błędnego.
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych HAS 2021, Francja, druga linia leczenia: walproinian sodu w połączeniu albo z klobazamem, albo ze styrypentolem, albo bez styrypentolu, albo z topiramatem. W zależności od różnych typów napadów można zaproponować kombinację innych leków przeciwpadaczkowych, takich jak etosuksymid w przypadku częstych napadów nieświadomości, inne benzodiazepiny w przypadku mioklonii lub zonisamid w przypadku napadów uogólnionych. NICE 2021: Gdy leczenie pierwszego rzutu u dzieci, młodzieży i dorosłych z zespołem Dravet jest nieskuteczne lub nietolerowane należy rozważyć leczenie wspomagające klobazamem lub styrypentolem. NICE 2019: kannabidiol z klobazamem jest zalecany jako alternatywna opcja leczenia napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet. NACP 2017: klobazam i kwas walproinowy są optymalnymi lekami pierwszego rzutu. Styrypentol i topiramát są optymalnymi lekami drugiego rzutu.
- wg badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego Dostępne w literaturze metaanalizy wyników badań zestawiają fenfluraminę ze styrypentolem i kannabidiolem (Devi 2021).

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r. w ocenianym wskazaniu refundowane są następujące substancje czynne:

Według Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r. obecnie w Polsce w ramach refundacji aptecznej refundowane są:

- **Styrypentol** - terapia wspomagająca (w skojarzeniu z klobazamem lub walproinianem) w zespole Dravet
- **Topiramát** w padaczce odpornej na leczenie
- **Lewetiracetam** w leczeniu padaczek i padaczek opornych na leczenie

#### 3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Na podstawie analizy wytycznych, EPAR oraz badań, można wywnioskować, iż komparatorami dla produktu leczniczego we wskazaniu Zespół Dravet są styrypentol oraz kannabidiol. W Polsce styrypentol w zespole Dravet z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem refundowany jest w ramach refundacji aptecznej jako terapia wspomagająca.



---

## 3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

### Problem zdrowotny

Zespół Dravet to ciężka padaczka miokloniczna niemowląt. Charakteryzuje się różnymi napadami (gorączkowymi i bezgorączkowymi, uogólnionymi i jednostronnymi, klonicznymi lub toniczno-klonicznymi), które występują w pierwszym roku życia. Początek występuje zwykle między 4 a 8 miesiącem życia i często jest wywołany przez gorączkę. Oprócz napadów drgawkowych w wieku od 1 do 4 lat pojawiają się inne rodzaje napadów, w tym napady miokloniczne, napady ogniskowe i napady nieświadomości. Napady padaczkowe występują częściej wśród chorych młodszych. Urazy czy wypadki w czasie napadów drgawkowych są jedną z głównych przyczyn zgonów wśród dzieci z zespołem Dravet. U chorych występują deficyty poznawcze oraz zaburzenia rozwojowe o różnym nasileniu. Opóźnienie rozwojowe staje się widoczne od 2. roku życia, Objawy neurologiczne pojawiają się jednocześnie wraz z upośledzeniem rozwoju, jednak nie u wszystkich chorych, a ich przebieg jest zróżnicowany. U osób dorosłych zmniejsza się częstość napadów padaczkowych. Głównymi przyczynami zgonu są powikłania stanu padaczkowego i nagły, niespodziewany zgon w padaczce (SUDEP).

Według danych uzyskanych z raportu EPAR, chorobowość wynosi ok. 3/100000, a zapadalność w przybliżeniu 1/20000 urodzeń. Łączna liczba pacjentów, którzy mogliby być leczeni produktem Fintepla w Polsce wynosi 1145 osób.

### Ocena obciążenia stanem klinicznym

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku dla kategorii GBD: Padaczka idiopatyczna G40-G41.9, Z82.0, wynosiło:

1. Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. *Disability Adjusted Life-Years*), współczynnik na 100 tys.:

- Ogółem: 188,9;
- Kobiety: 138,3;
- Mężczyźni: 242,7;

W tym:

2. Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. *Years of Life Lost*, YLL), współczynnik na 100 tys.:

- Ogółem: 71,5;
- Kobiety: 31,0;
- Mężczyźni: 114,5;

Jednakże powyższe dane obarczone są niepewnością ze względu na szeroki zakres jednostek chorobowych uwzględnionych przez powyższą kategorię GBD, tym samym prezentowane parametry nie są oszacowane wyłącznie dla ocenianego wskazania, i odnoszą się do ogółu populacji (dzieci i dorosłych).

### Opcje terapeutyczne

Zgodnie z wytycznymi jako leczenie pierwszego rzutu najczęściej stosuje się walproinian sodu lub kwas walproinowy (HAS 2021, NICE 2021, NACP 2017, ILAE 2015 „prawdopodobnie skuteczny” bez przypisania linii). Leczeniem drugiego rzutu jest styrypentol (HAS 2021, NICE 2021, NACP 2017, ILAE 2015 określony jako „skuteczny”), klobazam (HAS 2021, NICE 2021, NACP 2017 jako leczenie pierwszej linii), topiramate (HAS 2021, NICE 2021 jako leczenie pierwszego rzutu u dziewcząt i kobiet w wieku rozrodczym, można także rozważyć u mężczyzn, NACP 2017, ILAE 2015 "prawdopodobnie skuteczny" bez przypisania linii), także jako leczenie skojarzone. Pozostałymi lekami wymienionymi jako leczenie w dalszej linii lub bez przypisania są etosuksymid (HAS 2021, NACP 2017), zonisamid.

Zgodnie z EPAR, w przedmiotowym wskazaniu, farmakologicznymi opcjami terapeutycznymi są: styrypentol (Diacomit) w skojarzeniu z walproinianem sodu lub klobazamem oraz kanabidiolu (Epidyolex) w skojarzeniu z klobazamem. Według informacji zawartych w EPAR istnieje potrzeba poszukiwania nowych terapii o innym



sposobie działania w celu uzyskania wystarczającej kontroli napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r. obecnie w Polsce w ramach refundacji aptecznej refundowany jest: styrypentol. Spośród innych leków zarejestrowanych w leczeniu padaczki (ogólnie), finansowane ze środków publicznych w Polsce są: kwas walproinowy, topiramát, lewetiracetam, etosuksymid. Klobazam oraz kanabidiol nie są refundowane.

### Wcześniejsze oceny w Agencji

Produkt leczniczy Fintepla oraz substancja czynna fenfluramina nie były dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

## 3.6 Horizon scanning

Wyszukiwanie w bazie Biomedtracker przeprowadzono w dniu 04.02.2022. Wyszukiwanie przeprowadzono we wskazaniu zespół Dravet. Spośród wyników wyszukiwania wybrano leki, które znajdują się w trzeciej fazie badań klinicznych. Odnaleziono dwa leki, szczegółowe dane przedstawiono poniżej:

Nazwa leku	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Obszar terapeutyczny	Mechanizm działania	Faza badania	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)
Belviq	Lorcaserin	Eisai Co., Ltd.	Zespół Dravet	Receptor 5-HT <sub>2C</sub>	III	46%
Soticlestat	Soticlestat	Takeda Pharmaceutical Co. Ltd. (TAK)	Zespół Dravet	Cytochrom P450	III	50%

## 4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

### 4.1 Szacowanie wielkości populacji

#### 4.1.1. Opis metodyki

Zgodnie z EPAR chorobowość wynosi ok. 3/100 000, a zapadalność w przybliżeniu 1:20 000 urodzeń.

Wielkość populacji docelowej została obliczona w następujący sposób: liczebność Polski wg danych GUS w 2021 r. (38 151 000) pomnożona przez chorobowość wg EPAR.

Nowe przypadki rocznie zostały obliczone w następujący sposób: urodzenia żywe w Polsce wg danych GUS w 2021 roku (373 880) pomnożone przez zapadalność wg EPAR.

#### 4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 19

Liczba osób leczonych rocznie: Brak danych

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku: 1145

### 4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Zgodnie z danymi uzyskanymi z raportu EPAR, chorobowość wynosi ok. 3/100000, a zapadalność w przybliżeniu 1/20000 urodzeń. Łączna liczba pacjentów, którzy mogliby być leczeni produktem Fintepla w Polsce wynosi 1145 osób. W obliczeniach przyjęto założenie, że wszyscy pacjenci będą stosować produkt Fintepla. Należy jednak zaznaczyć, że w rzeczywistości tylko część pacjentów będzie go stosować, ponieważ w Polsce jest już dostępny inny lek w tym samym wskazaniu, który jest refundowany. Ww. oszacowania można traktować jako górną granicę oszacowania populacji docelowej.

## 5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

### 5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących Fenfluraminy (fenfluraminy chlorowoderek) we wskazaniu: leczenie napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet jako dodatek do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat. Przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 05.01.2022 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku Strategii wyszukiwania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 5. Kryteria włączenia publikacji do analizy.

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Produkt Fintepla jest wskazany w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet jako dodatek do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat. Zespół Dravet (inaczej SMEI – ang. severe myoclonic epilepsy of infancy, Dravet's syndrome) to ciężka miokloniczna padaczka ujawniająca się już u niemowląt.	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	Fenfluramina (fenfluraminy chlorowoderek)	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności	opracowania wtórne bez danych pierwotnych
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub in vitro

## 5.2. Opis badań

Do przeglądu systematycznego włączono 5 badań pierwotnych, w tym 2 badania randomizowane i 3 badania otwarte, jednoramienne. Charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego.**

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p><b>Lagae 2019</b></p> <p>Typ: Wieloośrodkowe, randomizowane (1:1:1), podwójnie zaślepienie badanie kliniczne kontrolowane placebo, z grupami równoległymi</p> <p>Akronim:</p> <p>Lagae, Lieven, et al. "Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial." <i>The Lancet</i> 394.10216 (2019): 2243-2254</p> <p>Źródło finansowania:</p> <p>Sponsor: Zogenix, Inc.</p>	<p>liczba ośrodków: wieloośrodkowe, ośrodki zlokalizowane w 9 krajach</p> <p>liczba ramion: 3</p> <p>randomizacja: tak</p> <p>zaślepienie: tak</p> <p>okres obserwacji: - faza początkowa (przed randomizacją) - 6 tyg.</p> <p>- faza ustalania dawki (T) - 2 tyg.</p> <p>- faza podtrzymująca (M) - 12 tyg.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Osoby w wieku od 2 do 18 lat;</li> <li>- Rozpoznanie kliniczne zespołu Dravet, w którym napady drgawkowe nie są w pełni kontrolowane przez obecne leki przeciwpadaczkowe;</li> <li>- Spełnienie wszystkich 5 następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Początek napadów padaczkowych w pierwszym roku życia u zdrowego niemowlęcia,</li> <li>b) W wywiadzie napady padaczkowe, które były uogólnione toniczno-kloniczne albo jednostronne kloniczne lub obustronne kloniczne, i były długotrwałe.</li> <li>c) Normalny przebieg początkowego rozwoju,</li> <li>d) W wywiadzie prawidłowy wynik rezonansu magnetycznego mózgu (MRI) bez wad korowych mózgu,</li> <li>e) Brak alternatywnej diagnozy;</li> </ul> </li> <li>- Spełnienie przynajmniej jednego z 3 następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Pojawienie się innego typu napadu, w tym napadu mioklonicznego, uogólnionego toniczno-klonicznego, tonicznego, atonicznego, napadu nieświadomości i/lub ogniskowego, który rozwinął się po pierwszym typie napadu,</li> <li>b) Drgawki wywołane długotrwałym narażeniem na wysokie temperatury i/lub drgawki związane z gorączką spowodowaną chorobą lub szczepieniem, gorącymi kąpielami, wysokim poziomem aktywności, i nagłą zmianą temperatury, i/lub drgawki spowodowane przez silne światło naturalne i/lub fluorescencyjne, a także pewne wzorce wizualne;</li> </ul> </li> </ul>	<p>Interwencja:</p> <p>Fenfluramine hydrochloride doustnie, dwa razy dziennie</p> <p>Interwencja, ramię I (N=39): Fenfluramina - 0,2 mg/kg/dzień (roztwór doustny, stosowanie dwa razy dziennie (BID) w równo podzielonych dawkach z jedzeniem, maksymalna dawka 30 mg/dzień)</p> <p>Interwencja, ramię II (N=40): Fenfluramina - 0,8 mg/kg/dzień (roztwór doustny, stosowanie dwa razy dziennie (BID) w równo podzielonych dawkach z jedzeniem, maksymalna dawka 30 mg/dzień)</p> <p>Komparator (N=40): Placebo (stosowanie dwa razy dziennie (BID)), w postaci nierozróżnialnej z lekiem</p>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zmniejszenie średniej miesięcznej (28 dni) częstości napadów padaczkowych, skorygowanej względem wartości początkowych</li> </ul> <p>Pozostałe (wybrane):</p> <p>Główne drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli <math>\geq 50\%</math> zmniejszenie częstości napadów drgawkowych w stosunku do wartości początkowej</li> <li>- Najdłuższy okres bez napadów</li> <li>- Pacjenci z klinicznie istotną poprawą w ocenie badacza</li> <li>- Przyrost jakości życia wg skali QoL in Children Epilepsy</li> </ul>

		<p>c) Wyniki testów genetycznych zgodne z rozpoznaniem zespołu Dravet;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wystąpienie <math>\geq 4</math> napadów drgawkowych (toniczne, toniczno-atoniczne, toniczno-kloniczne lub kloniczne) podczas 4 tygodni w ciągu ostatnich 12 tygodni przed badaniem przesiewowym;</li> <li>- Wszystkie leki lub interwencje stosowane w leczeniu padaczki (w tym dieta ketogeniczna i stymulator/stymulacja nerwu błędnego) były stabilne przez co najmniej 4 tygodnie przed badaniem przesiewowym i oczekiwano, że pozostaną stabilne przez cały czas trwania badania.</li> </ul> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tętnicze nadciśnienie płucne,</li> <li>- Aktualnie lub w przeszłości choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa, taka jak choroba zastawka serca, zawał mięśnia sercowego lub udar,</li> <li>- Jaskra obecnie lub w przeszłości,</li> <li>- Umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby,</li> <li>- Otrzymywanie jednocześnie terapii: środkami anorektycznymi; inhibitorami monoaminooksydazy; lekami działającymi poprzez serotoninę, w tym inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny; atomoksetyną lub innymi działającymi ośrodkowo agonistami noradrenergicznymi, lub cyproheptadyną,</li> <li>- Stosowanie obecnie lub w ciągu 21 dni przed badaniem przesiewowym styrypentolu,</li> <li>- Stosowanie obecnie karbamazepiny, okskarbazepiny, esl karbazepiny, fenobarbitalu lub fenytoiny lub stosowanie którekolwiek z powyższych leków w ciągu ostatnich 30 dni,</li> <li>- Dodatni wynik testu na tetrahydrokannabinol (THC) lub kannabidiol (CBD) podczas wizyty przesiewowej.</li> </ul> <p>Liczba pacjentów ogółem: 119 w grupie interwencji: ramię I: n=39</p>		
--	--	--	--	--

		ramię II: n=40 w grupie komparatora: placebo: n=40		
<p><b>Nabbout 2020</b></p> <p>Typ: Wieloośrodkowe, randomizowane (1:1), podwójnie zaślepienie badanie kliniczne kontrolowane placebo, z grupami równoległymi</p> <p>Akronim: Nabbout, Rima, et al. "Fenfluramine for treatment-resistant seizures in patients with Dravet syndrome receiving stiripentol-inclusive regimens: a randomized clinical trial." <i>JAMA neurology</i> 77.3 (2020): 300-308. 2020</p> <p>Źródło finansowania: Sponsor: Zogenix, Inc.</p>	<p>liczba ośrodków: Wieloośrodkowe, ośrodki w 7 krajach</p> <p>liczba ramion: 2</p> <p>randomizacja: tak</p> <p>zaślepienie: tak</p> <p>Okres obserwacji: - faza początkowa (przed randomizacją) - 6 tyg. - faza ustalania dawki (T) - 3 tyg. - faza podtrzymująca(M) - 12 tyg.</p> <p>inne informacje: wszyscy pacjenci włączeni do tego badania byli leczeni styrypentolem. Badanie ma na celu wykazać, że fenfluramina pozwala uzyskać kontrolę napadów padaczkowych, gdy nie udało się tego uzyskać stosując styrypentol.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Osoby w wieku od 2 do 18 lat;</li> <li>- Rozpoznanie kliniczne zespołu Dravet, w którym napady drgawkowe nie są w pełni kontrolowane przez obecne leki przeciwpadaczkowe;</li> <li>- Spełnienie wszystkich 5 następujących kryteriów:</li> </ul> <p>a) Początek napadów padaczkowych w pierwszym roku życia u zdrowego niemowlęcia,</p> <p>b) W wywiadzie napady padaczkowe, które były uogólnione toniczno-kloniczne albo jednostronne kloniczne lub obustronne kloniczne, i były długotrwałe.</p> <p>c) Normalny przebieg początkowego rozwoju,</p> <p>d) W wywiadzie prawidłowy wynik rezonansu magnetycznego mózgu (MRI) bez wad korowych mózgu,</p> <p>e) Brak alternatywnej diagnozy;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Spełnienie przynajmniej jednego z 3 następujących kryteriów:</li> </ul> <p>a) Pojawienie się innego typu napadu, w tym napadu mioklonicznego, uogólnionego toniczno-klonicznego, tonicznego, atonicznego, napadu nieświadomości i/lub ogniskowego, który rozwinął się po pierwszym typie napadu,</p> <p>b) Drgawki wywołane długotrwałym narażeniem na wysokie temperatury i/lub drgawki związane z gorączką spowodowaną chorobą lub szczepieniem, gorącymi kąpielami, wysokim poziomem aktywności, i nagłą zmianą temperatury, i/lub drgawki spowodowane przez silne światło naturalne i/lub fluorescencyjne, a także pewne wzorce wizualne;</p> <p>c) Wyniki testów genetycznych zgodne z rozpoznaniem zespołu Dravet;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Otrzymywanie terapeutycznie odpowiedniej i stabilnej dawki styrypentolu, klobazamu i/lub kwasu walproinowego przez co</li> </ul>	<p>Interwencja: Fenfluramina</p> <p>Interwencja: Fenfluramina - 0,4 mg/kg/dobę (stosowanie dwa razy dziennie (BID) w równo podzielonych dawkach, maksymalna dawka 20 mg/dobę)</p> <p>Komparator: Placebo (stosowanie dwa razy dziennie (BID))</p>	<p>Pierwszorzędowy: Zmniejszenie średniej miesięcznej (28 dni) częstości napadów padaczkowych, skorygowanej względem wartości początkowych (analiza okresu T+M)</p> <p>Pozostałe (wybrane): Główne drugorzędowe: - Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli <math>\geq 50\%</math> zmniejszenie częstości napadów drgawkowych w stosunku do wartości początkowej - Najdłuższy okres bez napadów - Pacjenci z klinicznie istotną poprawą w ocenie badacza</p>

		<p>najmniej 4 tygodnie przed badaniem przesiewowym i oczekiwano, że dawki leków pozostaną stabilne przez całe badanie.</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <p>Główne kryteria wyłączenia (z clinicaltrials):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tętnicze nadciśnienie płucne,</li> <li>- Aktualnie lub w przeszłości choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa, taka jak choroba zastawek serca, zawał mięśnia sercowego lub udar,</li> <li>- Obecnie lub w ciągu poprzedniego roku stwierdzony jadłowstręt psychiczny, bulimia lub depresja, które wymagały leczenia medycznego lub psychologicznego przez okres dłuższy niż 1 miesiąc,</li> <li>- Jaskra obecnie lub w przeszłości,</li> <li>- Otrzymywanie jednocześnie terapii: środkami anorektycznymi działającymi ośrodkowo; inhibitorami monoaminooksydazy; lekami działającymi poprzez serotoninę, w tym inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny; tryptanami, atomoksetyną lub innymi działającymi ośrodkowo agonistami noradrenergicznymi, cyproheptadyną i/lub inhibitorami/substratami CYP 2D6/3A4/2B6.</li> <li>- Stosowanie obecnie karbamazepiny, okskarbazepiny, esl karbazepiny, fenobarbitalu lub fenytoiny lub stosowanie którekolwiek z powyższych leków w ciągu ostatnich 30 dni,</li> <li>- Dodatni wynik testu na tetrahydrokannabinol (THC) lub kannabidiol (CBD) podczas wizyty przesiewowej.</li> </ul> <p>Liczba pacjentów ogółem: 87 w grupie interwencji: 43 w grupie komparatora: 44</p>		
<p><b>Bishop 2021</b></p> <p>Typ: Open-Label Extension Trial</p> <p>Akronim:</p> <p>Bishop, Kim I., et al. "Improved everyday executive functioning following profound</p>	<p>liczba ośrodków: Wieloośrodkowe</p> <p>liczba ramion: 1</p> <p>randomizacja: nie</p> <p>zaślepienie: nie</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mężczyzna lub kobieta nie w ciąży i nie podczas laktacji, wiek 2-18 lat (wiek w momencie włączenia do wcześniejszego badania RCT)</li> <li>- Uczestnik wcześniejszego badania RCT</li> </ul>	<p>Interwencja:</p> <p>fenfluramina, roztwór doustny</p> <p>fenfluramina 0,2 mg/kg/dzień z możliwością zwiększania dawki do</p>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- procentowa redukcja liczby miesięcznych napadów padaczkowych w zestawieniu z wartością bazową</li> </ul> <p>Pozostałe (wybrane):</p>

<p>reduction in seizure frequency with fenfluramine: Analysis from a phase 3 long-term extension study in children/young adults with Dravet syndrome." <i>Epilepsy &amp; Behavior</i> 121 (2021): 108024. 2021</p> <p>Źródło finansowania: Sponsor: Zogenix</p>	<p>okres obserwacji: 1 rok</p> <p>inne informacje: Badanie prowadzone po zakończeniu właściwego RCT na tej samej grupie pacjentów nadal korzystających z leku</p>	<p>- Dokumentacja medyczna potwierdza występowania Zespołu Dravet bez pełnej kontroli napadów padaczkowych</p> <p>- Rodzice lub opiekunowie wyrażają wolę do prowadzenia dzienniczka pacjenta</p> <p>-Pacjent, rodzice/opiekunowie stosowali się do zaleceń w trakcie badania RCT</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Obecna lub przeszła historia schorzeń układu krwionośnego</li> <li>- Jaskra</li> <li>- Średnia lub duża niewydolność wątroby</li> <li>- Współistniejąca terapia z użyciem: leków anorektycznych, inhibitorów oksydazy monoaminowej, leki działające na receptory serotoniny, atomoksetyny, centralnie działających agonistów naradnoergicznych, cyproheptadyny, inhibitorów lub substratów cytochromu P450</li> <li>- Zażywanie carbamazepiny, oxcarbamazepiny, eslicarbazepiny, fenobarbitalu, fentoiny w okresie 30 dni przed badaniem.</li> <li>- Inne klinicznie istotne uwarunkowania mogące negatywnie wpłynąć na przebieg badania lub stwarzać ryzyko dla pacjenta</li> </ul> <p>Liczba pacjentów ogółem: 58 w grupie interwencji: 58 w grupie komparatora: nie dotyczy</p>	<p>maksymalnie 26 mg/dzień</p> <p>Komparator: brak komparatora</p>	<p>-ocena sprawności skalą BRIEF</p>
<p><b>Lai 2020</b></p> <p>Typ: open-label safety extension study</p> <p>Akronim:</p> <p>Lai, Wyman W., et al. "Cardiovascular safety of fenfluramine in the treatment of Dravet syndrome: Analysis of an ongoing long-term open-label safety extension study." <i>Epilepsia</i> 61.11 (2020): 2386-2395. 2020</p> <p>Źródło finansowania:</p>	<p>liczba ośrodków wieloośrodkowe</p> <p>liczba ramion: 1</p> <p>randomizacja: nie</p> <p>zaślepienie:nie</p> <p>okres obserwacji:256 dni (zakres: 58-634)</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mężczyzna lub kobieta nie w ciąży i nie podczas laktacji, wiek 2-18 lat (wiek w momencie włączenia do wcześniejszego badania RCT)</li> <li>- Uczestnik wcześniejszego badania RCT</li> <li>- Dokumentacja medyczna potwierdza występowania Zespołu Dravet bez pełnej kontroli napadów padaczkowych</li> <li>- Rodzice lub opiekunowie wyrażają wolę do prowadzenia dzienniczka pacjenta</li> </ul>	<p>Interwencja:</p> <p>fenfluramina, roztwór doustny</p> <p>fenfluramina 0,2 mg/kg/dzień z możliwością zwiększania dawki do maksymalnie 26 mg/dzień lub 0,4 mg/kg/dzień (maximum 17 mg/dzień) u pacjentów przyjmujących równolegle stiripentol</p>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <p>wystąpienie nadciśnienia płucnego (PAH, <i>pulmonary artery hypertension</i>) lub choroby zastawkowej serca (VHD, <i>valvular heart disease</i>)</p>



<p>Sponsor: Zogenix</p>		<p>- Pacjent, rodzice/opiekunowie stosowali się do zaleceń w trakcie badania RCT</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Obecna lub przeszła historia schorzeń układu krwionośnego</li> <li>- Jaskra</li> <li>- Średnia lub duża niewydolność wątroby</li> <li>- Współistniejąca terapia z użyciem: leków anorektycznych, inhibitorów oksydazy monoaminowej, leki działające na receptory serotoniny, atomoksetyny, centralnie działających agonistów naradrenoergicznych, cyproheptadyny, inhibitorów lub substratów cytochromu P450</li> <li>- Zażywanie carbamazepiny, oxcarbamazepiny, eslicarbazepiny, fenobarbitalu, fentoiny w okresie 30 dni przed badaniem.</li> <li>- Inne klinicznie istotne uwarunkowania mogące negatywnie wpłynąć na przebieg badania lub stwarzać ryzyko dla pacjenta</li> </ul> <p>Liczba pacjentów ogółem: 232 w grupie interwencji: 232 w grupie komparatora: nie dotyczy</p>		
<p><b>Sullivan 2020</b></p> <p>Typ: open-label extension study</p> <p>Akronim:</p> <p>Sullivan, Joseph, et al. "Fenfluramine HCl (Fintepla®) provides long-term clinically meaningful reduction in seizure frequency: Analysis of an ongoing open-label extension study." <i>Epilepsia</i> 61.11 (2020): 2396-2404 2020</p> <p>Źródło finansowania:</p> <p>Sponsor: Zogenix</p>	<p>liczba ośrodków: wieloośrodkowe</p> <p>liczba ramion: 1</p> <p>randomizacja: nie</p> <p>zaślepienie: nie</p> <p>okres obserwacji: 256 dni (zakres: 46-634).</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mężczyzna lub kobieta nie w ciąży i nie podczas laktacji, wiek 2-18 lat (wiek w momencie włączenia do wcześniejszego badania RCT)</li> <li>- Uczestnik wcześniejszego badania RCT</li> <li>- Dokumentacja medyczna potwierdza występowania Zespołu Dravet bez pełnej kontroli napadów padaczkowych</li> <li>- Rodzice lub opiekunowie wyrażają wolę do prowadzenia dzienniczka pacjenta</li> <li>- Pacjent, rodzice/opiekunowie stosowali się do zaleceń w trakcie badania RCT</li> </ul> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Obecna lub przeszła historia schorzeń układu krwionośnego</li> <li>- Jaskra</li> </ul>	<p>Interwencja:</p> <p>fenfluramina, roztwór doustny</p> <p>fenfluramina 0,2 mg/kg/dzień z możliwością zwiększania dawki do maksymalnie 26 mg/dzień lub 0,4 mg/kg/dzień (maximum 17 mg/dzień) u pacjentów przyjmujących równolegle stiripentol</p> <p>Komparator: brak komparatora</p>	

		<p>- Średnia lub duża niewydolność wątroby</p> <p>- Współistniejąca terapia z użyciem: leków anorektycznych, inhibitorów oksydazy monoaminowej, leki działające na receptory serotoniny, atomoksetyny, centralnie działających agonistów naradrenoergicznych, cyproheptadyny, inhibitorów lub substratów cytochromu P450</p> <p>- Zazywanie carbamazepiny, oxcarbamazepiny, eslicarbazepiny, fenobarbitalu, fentoiny w okresie 30 dni przed badaniem.</p> <p>- Inne klinicznie istotne uwarunkowania mogące negatywnie wpłynąć na przebieg badania lub stwarzać ryzyko dla pacjenta</p> <p>Liczba pacjentów ogółem: 232 w grupie interwencji: 232 w grupie komparatora: nie dotyczy</p>		
--	--	---	--	--

### 5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

W bazie Clinical Trials odnaleziono informacje dotyczące następujących badań w toku dotyczących leku Fintepla w przedmiotowym wskazaniu:

An Open-Label Extension Trial to Assess the Long-Term Safety of ZX008 (**Fenfluramine** Hydrochloride) Oral Solution as an Adjunctive Therapy for Seizures in Patients With Rare Seizure Disorders Such as Epileptic Encephalopathies Including Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut

- Faza: 3
- szacowana liczba uczestników: 650
- aktualny status: enrolling by invitation
- data rozpoczęcia: 22.04.2019
- szacowana data zakończenia badania: kwiecień 2023

Źródło informacji: A Study to Investigate the Long-Term Safety of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution in Children and Adults With Epileptic Encephalopathy Including Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome - Full Text View - ClinicalTrials.gov

An Open-Label Trial to Assess the Safety of ZX008 (**Fenfluramine** Hydrochloride) Oral Solution in Combination With Cannabidiol, as an Adjunctive Therapy in Children and Young Adults With Dravet Syndrome or Lennox-Gastaut Syndrome

- faza: 1,2
- szacowana liczba uczestników: 9
- aktualny status: completed

- data rozpoczęcia: 19.01.2018
- data zakończenia: 24.06.2020

Źródło informacji:

## 5.4 Ocena jakości badań

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z *Risk of bias Tool 2.0* w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie.

### Badanie 1 – Lagae 2019

#### 5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

**Tabela 7 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2.0**

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	pewne zastrzeżenia
Brakujące dane o wynikach	niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	pewne zastrzeżenia
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie
Ogólne ryzyko błędu	pewne zastrzeżenia

#### Podsumowanie oceny jakości badania:

Jakość badania Lagae 2019 oceniono według narzędzia The Cochrane Collaboration RoB 2.0. Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 3 z 5 domen, tym samym ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego została określona na „pewne zastrzeżenia”.

#### 5.4.2. Opis komparatora

Komparatorem w tym badaniu było placebo.

#### 5.4.3. Opis punktów końcowych

Pierwszorzędowy:

- Zmniejszenie średniej miesięcznej częstości napadów padaczkowych względem wartości początkowej

Drugorzędowe:

- Odsetek pacjentów z  $\geq 50\%$  zmniejszeniem miesięcznej częstości napadów padaczkowych
- Najdłuższy okres bez napadów
- Ocena badacza wg skali Clinical Global Impression – Improvement
- Przyrost jakości życia (wg skali QoL in Children Epilepsy)

#### 5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania

Uwagi co do jakości badania są pochodną ograniczeń wynikających z metodyki badania. Niemniej jednak badanie zostało zaprojektowane zgodnie ze standardami badań nad lekami przeciwpadaczkowymi i ograniczenia te

---

wynikają ze specyfiki samej choroby (pomiar punktu końcowego obarczony subiektywnością) oraz z niewielkiej częstości występowania tego schorzenia (mała populacja pacjentów kwalifikująca się do badania).

#### 5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- niewielka liczebność grup badanych
- krótki czas obserwacji
- pacjenci przyjmowali również inne leki przeciwpadaczkowe (interwencja typu *add-on*)
- efekty stosowania fenfluraminy (np. tłumienie apetytu, skuteczność w redukcji MCSF) mogły wpłynąć na uświadomienie sobie pacjentom jaką interwencje otrzymują.

#### 5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

W badaniu brak punktów związanych z przeżyciem, których można użyć do modelowania.

## Badanie 2 – Nabbout 2020

### 5.4.7. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Tabela 8. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2.0

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	pewne zastrzeżenia
Brakujące dane o wynikach	niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	pewne zastrzeżenia
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie
Ogólne ryzyko błędu	pewne zastrzeżenia

#### Podsumowanie oceny jakości badania:

Jakość badania rejestracyjnego oceniono według narzędzia The Cochrane Collaboration RoB 2.0. Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 3 z 5 domen oraz pewne zastrzeżenia w 2 z 5 domen, tym samym ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego została określona na „pewne zastrzeżenia”.

#### 5.4.8. Opis komparatora

Komparatorem w tym badaniu było placebo.

#### 5.4.9. Opis punktów końcowych

Pierwszorzędowy:

- Zmniejszenie średniej miesięcznej częstości napadów padaczkowych względem wartości początkowej

Drugorzędowe:

- Odsetek pacjentów z  $\geq 50\%$  zmniejszeniem miesięcznej częstości napadów padaczkowych
- Najdłuższy okres bez napadów
- Ocena badacza wg skali Clinical Global Impression – Improvement
- Przyrost jakości życia (wg skali QoL in Children Epilepsy)

#### 5.4.10. Ocena innych elementów jakości badania

Uwagi co do jakości badania są pochodną ograniczeń wynikających z metodyki badania. Niemniej jednak badanie zostało zaprojektowane zgodnie ze standardami badań nad lekami przeciwpadaczkowymi i ograniczenia te wynikają ze specyfiki samej choroby (pomiar punktu końcowego obarczony subiektywnością) oraz z niewielkiej częstości występowania tego schorzenia (mała populacja pacjentów kwalifikująca się do badania).

#### 5.4.11. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- niewielka liczebność grup badanych
- krótki czas obserwacji
- pacjenci przyjmowali również inne leki przeciwpadaczkowe (interwencja typu add-on)

#### 5.4.12. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

W badaniu brak punktów związanych z przeżyciem, których można użyć do modelowania.

### Badanie 3 – Bishop 2021

#### 5.4.13. Ocena jakości badań wg *Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE*

Tabela 9. Ocena jakości badania wg NICE.

Oceniana domena	Wynik oceny
Czy badanie było wieloośrodkowe?	Tak
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	Tak
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	Tak
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	Tak
Czy badanie było prospektywne?	Tak
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	Tak
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	Tak
Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	Tak

Ocena: 8

#### Podsumowanie oceny jakości badań:

Jakość badania oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 8 z 8 możliwych do uzyskania punktów.

#### 5.4.14. Opis komparatora

brak komparatora

#### 5.4.15. Opis punktów końcowych

- procentowa redukcja liczby miesięcznych napadów padaczkowych w zestawieniu z wartością bazową
- ocena sprawności skalą BRIEF

#### 5.4.16. Ocena innych elementów jakości badania

Badanie jednoramienne poprawnie skonstruowane.

#### 5.4.17. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- niewielka liczba pacjentów biorących udział w badaniu
- badanie jednoramienne
- prowadzone metodą otwartej próby
- pacjenci przyjmowali również inne leki przeciwpadaczkowe (interwencja typu add-on)
- w badaniu przeprowadzono wiele analiz eksploracyjnych (co zwiększa prawdopodobieństwo wyników fałszywie dodatnich lub błędów typu 1)
- analiza post-hoc danych

#### 5.4.18. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

W badaniu brak punktów związanych z przeżyciem, których można użyć do modelowania.

## Badanie 4 – Lai 2020

### 5.4.19. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Tabela 10. Ocena jakości badania wg NICE.

Oceniana domena	Wynik oceny
Czy badanie było wieloośrodkowe?	Tak
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	Tak
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	Tak
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	Tak
Czy badanie było prospektywne?	Tak
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	Tak
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	Tak
Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	Tak

Ocena: 8

#### Podsumowanie oceny jakości badań:

Jakość badania oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 8 z 8 możliwych do uzyskania punktów.

#### 5.4.20. Opis komparatora

brak komparatora

#### 5.4.21. Opis punktów końcowych

- wystąpienie nadciśnienia płucnego (PAH, pulmonary artery hypertension) lub choroby zastawkowej serca (VHD, valvular heart disease)

#### 5.4.22. Ocena innych elementów jakości badania

Badanie jednoramienne poprawnie skonstruowane.

#### 5.4.23. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- niewielka liczba pacjentów biorących udział w badaniu
- badanie jednoramienne
- badanie prowadzone metodą otwartej próby
- pacjenci przyjmowali również inne leki przeciwpadaczkowe (interwencja typu *add-on*)
- duże różnice w czasie przyjmowania fenfluraminy przez pacjentów uwzględnionych w analizie
- kwantyfikacja niedomykalności zastawki przeprowadzono na podstawie oceny jakościowej dlatego wyniki pomiędzy obserwatorami mogą się różnić pomimo faktu, że rozbieżności rozstrzygał doświadczony kardiolog



#### 5.4.24. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

W badaniu brak punktów związanych z przeżyciem, których można użyć do modelowania.

#### Badanie 5 – Sullivan 2020

#### 5.4.25. Ocena jakości badań wg *Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE*

Tabela 11. Ocena jakości badania wg NICE

Oceniana domena	Wynik oceny
Czy badanie było wieloośrodkowe?	Tak
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	Tak
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	Tak
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	Tak
Czy badanie było prospektywne?	Tak
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	Tak
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	Tak
Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	Tak

Ocena: 8

#### Podsumowanie oceny jakości badań:

Jakość badania oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 8 z 8 możliwych do uzyskania punktów.

#### 5.4.26. Opis komparatora

Brak komparatora

#### 5.4.27. Opis punktów końcowych

- częstotliwość występowania napadów padaczkowych

#### 5.4.28. Ocena innych elementów jakości badania

Badanie jednoramienne poprawnie skonstruowane.

#### 5.4.29. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- niewielka liczba pacjentów biorących udział w badaniu
- badanie jednoramienne
- badanie prowadzone metodą otwartej próby
- pacjenci przyjmowali również inne leki przeciwpadaczkowe (interwencja typu add-on)
- analiza danych post-hoc

#### 5.4.30. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

W badaniu brak punktów związanych z przeżyciem, których można użyć do modelowania.

---

## Podsumowanie jakości materiału dowodowego

### **Badanie nr 1**

Badanie rejestracyjne **Lagae 2019** to randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną, które zostało ocenione za pomocą narzędzia RoB 2.0. Zidentyfikowano pewne zastrzeżenia odnoszące się do następujących kwestii: krótki okres obserwacji w badaniach RCT (14 tyg.), niewielkie grupy badane (39-40 osób w grupie). Krótki okres obserwacji pacjentów był istotny, szczególnie w kontekście oceny profilu bezpieczeństwa z zakresu zdarzeń związanych z układem sercowo-naczyniowym. Co więcej pomimo zastosowanego podwójnego zaślepienia, występujące efekty uboczne po stosowaniu produktu leczniczego mogły spowodować, że pacjenci podejrzewali, że przyjmują aktywne leczenie, co następnie mogło przełożyć się na liczbę raportowanych napadów. Tym samym wnioskowanie na podstawie analizowanego badania o skuteczności leczenia preparatem Fintepla może być obciążone niepewnością.

### **Badanie nr 2**

Badanie rejestracyjne **Nabbout 2020** to randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną, które zostało ocenione za pomocą narzędzia RoB 2.0. Zidentyfikowano pewne zastrzeżenia odnoszące się do następujących kwestii: krótki okres obserwacji, niewielkie grupy badane. Pomimo zastosowanego podwójnego zaślepienia, niektóre wyniki związane z fenfluraminą (np. tłumienie apetytu) mogły spowodować, że pacjenci podejrzewali jakąś interwencję otrzymują. Tym samym wnioskowanie na podstawie analizowanego badania o skuteczności leczenia preparatem Fintepla może być obciążone niepewnością.

### **Badanie nr 3**

Oceniane badanie **Bishop 2021** było badaniem rozszerzającym, jednoramiennym prowadzonym metodą otwartej próby. Jakość badania oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 8/8 pkt. Jednakże u większości pacjentów ocena opierała się na pomiarach wydajności w bardzo małych próbkach, uniemożliwiając dogłębną analizę statystyczną i ograniczając odnośnienie wyników do populacji generalnej. Tym samym wnioskowanie na podstawie analizowanego badania o skuteczności leczenia preparatem Fintepla jest obciążone niepewnością. Należy jednak zwrócić uwagę, że badanie obejmuje również eksploracyjną analizę post-hoc danych z badania RCT.

### **Badanie nr 4**

Oceniane badanie **Lai 2020** było badaniem jednoramiennym prowadzonym metodą otwartej próby będące badaniem rozszerzającym mającym na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Fintepla. Jakość badania rejestracyjnego oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 8/8 pkt. Jednakże wnioskowanie na podstawie analizowanego badania o bezpieczeństwie leczenia preparatem Fintepla jest obciążone niepewnością z uwagi na brak komparatora, zróżnicowany czas przyjmowania leku przez pacjentów oraz niepewności związane z oceną punktów końcowych.

### **Badanie nr 5**

Oceniane badanie **Sullivan 2020** było badaniem jednoramiennym prowadzonym metodą otwartej próby będące badaniem rozszerzającym. Jakość badania rejestracyjnego oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 8/8 pkt. W badaniu przedstawiono analizę post hoc związku między nasileniem odpowiedzi przeciwpadaczkowej a poprawą funkcji wykonawczych, która obejmowała tylko podgrupę pacjentów z pierwszego badania z podwójnie ślełą próbą, które było zakończone, natomiast z drugiego badania również podwójnie zaślepionego dane nie zostały uwzględnione ze względu na krótki czas leczenia pacjentów (badanie w toku). Tym samym niepełne/niedojrzałe dane wpływają na pewność wnioskowania i oszacowań przedstawionych w badaniu.

## 6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

### 6.1 Ocena skuteczności klinicznej

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki badań włączonych do przeglądu.

Tabela 12. Wyniki z badania Lagae 2019.

<b>Badanie 1</b>	<b>Lagae 2019</b> Lagae, Lieven, et al. "Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial." <i>The Lancet</i> 394.10216 (2019): 2243-2254, 2019
<b>Punkt końcowy 1</b>	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z Zespołem Dravet w wieku 2-18 lat leczeni różnymi lekami
Poziom dowodów naukowych	<b>B:</b> Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Pierwszorzędowy
Nazwa punktu końcowego	Częstość występowania napadów padaczkowych - dawka 0,2 mg/kg/dzień
Parametr	Inny
Typ parametru	zmniejszenie średniej miesięcznej (28 dni) częstości napadów padaczkowych [%]
Parametr interwencja	-42,3000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-8,7100
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-56,1500
Parametr_komparator	-19,2000
Wartość p	0,0209
Komentarz	Przy dawce 0,2 mg/kg/dzień osiągnięto zmniejszenie śr. miesięcznej częstości napadów padaczkowych o 42,3% (ze średniej wartości bazowej 17,5 na 12,6). W grupie placebo spadek wynosił 19,2% (z 27,3 na 22).
<b>Punkt końcowy 2</b>	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z Zespołem Dravet w wieku 2-18 lat leczeni różnymi lekami
Poziom dowodów naukowych	<b>B:</b> Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Inny

Nazwa punktu końcowego	Częstość występowania napadów padaczkowych - dawka 0,7 mg/kg/dzień
Parametr	Inny
Typ parametru	zmniejszenie średniej miesięcznej (28 dni) częstości napadów padaczkowych [%]
Parametr interwencja	-74,9000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-52,8300
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-77,2800
Parametr_komparator	19,2000
Wartość p	0,0001
Komentarz	Przy dawce 0,7 mg/kg/dzień osiągnięto zmniejszenie śr. miesięcznej częstości napadów padaczkowych o 74,9% (ze średniej wartości bazowej 20,7 na 4,7). W grupie placebo spadek wynosił 19,2% (z 27,3 na 22).
<b>Punkt końcowy 3</b>	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z Zespołem Dravet w wieku 2-18 lat leczeni różnymi lekami
Poziom dowodów naukowych	<b>B:</b> Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	≥50% zmniejszenie częstości napadów drgawkowych w stosunku do wartości początkowej - dawka 0,2 mg/kg/dzień
Parametr	Inny
Typ parametru	odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ≥50% zmniejszenie częstości napadów drgawkowych w stosunku do wartości początkowej [%]
Parametr interwencja	38,0000
Parametr_komparator	12,0000
Wartość p	0,0091
Komentarz	Odsetek pacjentów z ≥50% zmniejszeniem miesięcznej częstości napadów padaczkowych przy dawce 0,2 mg/kg/dzień wynosił 38% (15/39), a w przypadku placebo 12% (5/40).
Charakterystyka populacji	Pacjenci z Zespołem Dravet w wieku 2-18 lat leczeni różnymi lekami
Poziom dowodów naukowych	<b>B:</b> Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
<b>Punkt końcowy 4</b>	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z Zespołem Dravet w wieku 2-18 lat leczeni różnymi lekami

Poziom dowodów naukowych	<b>B:</b> Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	≥50% zmniejszenie częstości napadów drgawkowych w stosunku do wartości początkowej - dawka 0,7 mg/kg/dzień
Parametr	Inny
Typ parametru	odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ≥50% zmniejszenie częstości napadów drgawkowych w stosunku do wartości początkowej [%]
Parametr interwencja	68,0000
Parametr_komparator	12,0000
Wartość p	0,0001
Komentarz	Odsetek pacjentów z ≥50% zmniejszeniem miesięcznej częstości napadów padaczkowych przy dawce 0,7 mg/kg/dzień wynosił 68% (27/40), a w przypadku placebo 12% (5/40).
<b>Punkt końcowy 5</b>	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z Zespołem Dravet w wieku 2-18 lat leczeni różnymi lekami
Poziom dowodów naukowych	<b>B:</b> Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	Najdłuższy okres bez napadów padaczkowych - dawka 0,2 mg/kg/dzień
Parametr	Inny
Typ parametru	Mediana najdłuższego okresu bez napadów padaczkowych [dni]
Parametr interwencja	15,0000
Parametr_komparator	9,5000
Wartość p	0,035
Komentarz	Mediana najdłuższego okresu bez napadów padaczkowych przy dawce 0,2 mg/kg/dzień wynosiła 15 dni [zakres: 3-106], a w grupie placebo 9,5 dnia [zakres: 2-23].
<b>Punkt końcowy 6</b>	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z Zespołem Dravet w wieku 2-18 lat leczeni różnymi lekami
Poziom dowodów naukowych	<b>B:</b> Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)

Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	Najdłuższy okres bez napadów padaczkowych - dawka 0,7 mg/kg/dzień
Parametr	Inny
Typ parametru	Mediana najdłuższego okresu bez napadów padaczkowych [dni]
Parametr interwencja	25,0000
Parametr_komparator	9,5000
Wartość p	0,001
Komentarz	Mediana najdłuższego okresu bez napadów padaczkowych przy dawce 0,7 mg/kg/dzień wynosiła 25 dni [zakres: 2-97], a w grupie placebo 9,5 dnia [zakres: 2-23].
<b>Punkt końcowy 7</b>	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z Zespołem Dravet w wieku 2-18 lat leczeni różnymi lekami
Poziom dowodów naukowych	<b>B:</b> Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	Pacjenci z klinicznie istotną poprawą w ocenie badacza - dawka 0,2 mg/kg/dzień
Parametr	Inny
Typ parametru	Odsetek pacjentów z poprawą w ocenie badacza wg. skali Clinical Global Impression of Improvement [%]
Parametr interwencja	41,0000
Parametr_komparator	10,0000
Wartość p	0,0032
Komentarz	Odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą w ocenie badacza w oparciu o skalę Clinical Global Impression of Improvement wynosił przy dawce 0,2 mg/kg/dzień 41% (16/39) przy 10% (4/40) w grupie placebo.
<b>Punkt końcowy 8</b>	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z Zespołem Dravet w wieku 2-18 lat leczeni różnymi lekami
Poziom dowodów naukowych	<b>B:</b> Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy

Nazwa punktu końcowego	Pacjenci z klinicznie istotną poprawą w ocenie badacza - dawka 0,7 mg/kg/dzień
Parametr	Inny
Typ parametru	Odsetek pacjentów z poprawą w ocenie badacza wg. skali Clinical Global Impression of Improvement [%]
Parametr interwencja	62,5000
Parametr_komparator	10,0000
Wartość p	0,0001
Komentarz	Odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą w ocenie badacza w oparciu o skalę Clinical Global Impression of Improvement wynosił przy dawce 0,7 mg/kg/dzień 62,5% (25/40) przy 10% (4/40) w grupie placebo.
<b>Punkt końcowy 9</b>	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z Zespołem Dravet w wieku 2-18 lat leczeni różnymi lekami
Poziom dowodów naukowych	<b>B:</b> Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	jakość życia
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	Jakość życia - dawka 0,2 mg/kg/dzień
Parametr	Inny
Typ parametru	Przyrost jakości życia wg skali QoL in Children Epilepsy mierzone jako wzrost względem wartości bazowej
Parametr interwencja	0,8000
Parametr_komparator	1,5000
Wartość p	0,37
Komentarz	Przy dawce 0,2 mg/kg/dzień zmiana w jakości życia na korzyść placebo.
<b>Punkt końcowy 10</b>	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z Zespołem Dravet w wieku 2-18 lat leczeni różnymi lekami
Poziom dowodów naukowych	<b>B:</b> Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	jakość życia
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	Jakość życia - dawka 0,7 mg/kg/dzień
Parametr	Inny



Typ parametru	Przyrost jakości życia wg skali QoL in Children Epilepsy mierzone jako wzrost względem wartości bazowej
Parametr interwencja	5,8000
Parametr komparator	1,5000
Wartość p	0,28
Komentarz	Przy dawce 0,7 mg/kg/dzień zmiana w jakości życia na korzyść interwencji. Wyn k nieistotny statystycznie.

**Tabela 13 Wyniki z badania Nabbout 2020.**

<b>Badanie 2</b>	<b>Nabbout 2020</b> Nabbout, Rima, et al. "Fenfluramine for treatment-resistant seizures in patients with Dravet syndrome receiving stiripentol-inclusive regimens: a randomized clinical trial." <i>JAMA neurology</i> 77.3 (2020): 300-308., 2020
<b>Punkt końcowy 1</b>	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z Zespołem Dravet w wieku 2-18 lat leczeni różnymi lekami w tym wszyscy styrypentolem.
Poziom dowodów naukowych	<b>B:</b> Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	≥50% zmniejszenie częstości napadów drgawkowych w stosunku do wartości początkowej
Parametr	Inny
Typ parametru	odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ≥50% zmniejszenie częstości napadów drgawkowych w stosunku do wartości początkowej [%]
Parametr interwencja	53,5000
Parametr_komparator	4,5000
Komentarz	Odsetek pacjentów z ≥50% zmniejszeniem miesięcznej częstości napadów padaczkowych wynosił w grupie interwencji 53,5% (23/43), a w grupie kontrolnej 4,5% (2/44).
<b>Punkt końcowy 2</b>	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z Zespołem Dravet w wieku 2-18 lat leczeni różnymi lekami w tym wszyscy styrypentolem.
Poziom dowodów naukowych	<b>B:</b> Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Pierwszorzędowy
Nazwa punktu końcowego	Zmniejszenie średniej miesięcznej (28 dni) częstości napadów padaczkowych

Parametr	Inny
Typ parametru	Spadek częstotliwości napadów padaczkowych [%]
Wartość parametru	-54,9000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-35,6000
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-68,3000
Parametr interwencja	-63,1000
Parametr_komparator	-1,1000
Komentarz	Zmniejszenie śr. miesięcznej częstości napadów padaczkowych względem wartości bazowej w grupie interwencji (fenfluramina i styrypentol) wynosiło 63,1%, natomiast w grupie kontrolnej (placebo i styrypentol) 1,1%.  Oszacowane zmniejszenie częstości napadów padaczkowych po dodaniu fenfluraminy do standardowej terapii zawierającej stiripentol wynosiło 54,0% [95 CI, 35,6%-67,2%].
<b>Punkt końcowy 3</b>	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z Zespołem Dravet w wieku 2-18 lat leczeni różnymi lekami w tym wszyscy styrypentolem.
Poziom dowodów naukowych	<b>B:</b> Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	Najdłuższy okres bez napadów padaczkowych
Parametr	Inny
Typ parametru	Mediana najdłuższego okresu bez napadów padaczkowych [dni]
Parametr interwencja	22,0000
Parametr_komparator	13,0000
Komentarz	Mediana najdłuższego okresu bez napadów padaczkowych wynosiła w grupie interwencji 22 dni [zakres: 3-105], a w grupie interwencji 13 dni [zakres: 1-40], p= 0,004.
<b>Punkt końcowy 4</b>	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z Zespołem Dravet w wieku 2-18 lat leczeni różnymi lekami w tym wszyscy styrypentolem.
Poziom dowodów naukowych	<b>B:</b> Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy

Nazwa punktu końcowego	Pacjenci z klinicznie istotną poprawą w ocenie badacza
Parametr	Inny
Typ parametru	Odsetek pacjentów z poprawą w ocenie badacza wg. skali Clinical Global Impression of Improvement [%]
Parametr interwencja	44,2000
Parametr_komparator	15,9000
Wartość p	0,008
Komentarz	Odsetek pacjentów z poprawą w ocenie badacza wg. skali Clinical Global Impression of Improvement wynosił 44,2% (19/43) w grupie interwencji i 15,8% (7/44) w grupie kontrolnej, p=0,0008.

**Tabela 14 Wyniki z badania Bishop 2021.**

<b>Badanie 3</b>	<b>Bishop 2021</b> Bishop, Kim I., et al. "Improved everyday executive functioning following profound reduction in seizure frequency with fenfluramine: Analysis from a phase 3 long-term extension study in children/young adults with Dravet syndrome." <i>Epilepsy &amp; Behavior</i> 121 (2021): 108024., 2021
<b>Punkt końcowy 1</b>	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z zespołem Dravet w wieku 5-18 lat. Uczestnicy badania rejestracyjnego, którzy kontynuowali leczenie fenfluraminą w badaniu otwartym przez co najmniej rok od zakończenia badania randomizowanego.
Poziom dowodów naukowych	<b>F:</b> Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Pierwszorzędowy
Nazwa punktu końcowego	procentowa redukcja liczby miesięcznych napadów padaczkowych w zestawieniu z wartością bazową
Parametr	Inny
Typ parametru	odsetek pacjentów którzy osiągnęli więcej niż 50% redukcji liczby miesięcznych napadów padaczkowych [%]
Parametr interwencja	78,0000
Komentarz	Odsetek pacjentów leczonych fenfluraminą, którzy osiągnęli więcej niż 50% redukcji liczby miesięcznych napadów padaczkowych w badaniu otwartym po zakończeniu badań randomizowanych wynosił 78% (45/58).
<b>Punkt końcowy 2</b>	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z zespołem Dravet w wieku 2-18 lat. Uczestnicy badania rejestracyjnego, którzy kontynuowali leczenie fenfluraminą w badaniu otwartym przez co najmniej rok od zakończenia badania randomizowanego.
Poziom dowodów naukowych	<b>F:</b> Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)

Kategoria punktów końcowych	jakość życia
Typ punktu końcowego	Inny
Nazwa punktu końcowego	ocena sprawności skalą BRIEF
Parametr	Inny
Komentarz	<p>autorzy badania szukali korelacji między zmniejszeniem miesięcznej liczby napadów padaczkowych a poprawą sprawności pacjenta w domenach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behavior Regulation Index (BRI),</li> <li>• Emotion Regulation Index (ERI),</li> <li>• Cognitive Regulation Index (CRI),</li> <li>• Executive Composite (GEC),</li> </ul> <p>Statystycznie istotną korelację stwierdzono ty ko dla domeny ERI (<math>r = 0,343</math>; <math>p = 0,008</math>).</p>

**Tabela 15 Wyniki z badania Lai 2020.**

<b>Badanie 4</b>	<p><b>Lai 2020</b></p> <p>Lai, Wyman W., et al. "Cardiovascular safety of fenfluramine in the treatment of Dravet syndrome: Analysis of an ongoing long-term open-label safety extension study." <i>Epilepsia</i> 61.11 (2020): 2386-2395., 2020</p>
<b>Punkt końcowy 1</b>	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z zespołem Dravet w wieku 2-18 lat. Uczestnicy badania rejestracyjnego, którzy kontynuowali leczenie fenfluraminą w badaniu otwartym przez co najmniej rok od zakończenia badania randomizowanego.
Poziom dowodów naukowych	<b>F:</b> Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem
Typ punktu końcowego	Inny
Nazwa punktu końcowego	wystąpienie nadciśnienia płucnego (PAH, pulmonary artery hypertension) lub choroby zastawkowej serca (VHD, valvular heart disease)
Parametr	Inny
Typ parametru	liczba zaobserwowanych PAH i VHD
Komentarz	W badaniu nie zaobserwowano wystąpienie nadciśnienia płucnego (PAH, pulmonary artery hypertension) lub choroby zastawkowej serca (VHD, valvular heart disease).

**Tabela 16 Wyniki z badania Sullivan 2020.**

<b>Badanie 5</b>	<b>Sullivan 2020</b> Sullivan, Joseph, et al. "Fenfluramine HCl (Fintepla®) provides long-term clinically meaningful reduction in seizure frequency: Analysis of an ongoing open-label extension study." <i>Epilepsia</i> 61.11 (2020): 2396-2404, 2020
<b>Punkt końcowy 1</b>	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z zespołem Dravet w wieku 2-18 lat. Uczestnicy badania rejestracyjnego, którzy kontynuowali leczenie fenfluraminą w badaniu otwartym przez co najmniej rok od zakończenia badania randomizowanego.
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Pierwszorzędowy
Nazwa punktu końcowego	Częstotliwość występowania napadów padaczkowych
Parametr	Inny
Typ parametru	mediana obniżenia częstości napadów padaczkowych w miesiącu w relacji do wartości bazowej [%]
Parametr interwencja	-66,8000
Wartość p	0,001
Komentarz	W długookresowej obserwacji (ok 256 dni) mediana obniżenia częstości napadów padaczkowych w miesiącu w relacji do wartości bazowej wynosiła 66%, p<0,001.

## 6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

W rozdziale przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii na podstawie odnalezionych dowodów naukowych.

### Badanie nr 1

Pacjenci z co najmniej jednym zdarzeniem niepożądanym:

- dawka 0,8 mg/kg/dzień - 38 (95%)
- dawka 0,2 mg/kg/dzień - 37 (95%)
- placebo - 26 (65%)

Obniżenie apetytu:

- dawka 0,8 mg/kg/dzień - 15 (38%)
- dawka 0,2 mg/kg/dzień - 8 (20%)
- placebo - 2 (5%)

Biegunka:

- dawka 0,8 mg/kg/dzień - 7 (18%)
- dawka 0,2 mg/kg/dzień - 12 (31%)
- placebo - 3 (8%)

---

Upadek:

- dawka 0,8 mg/kg/dzień - 0 (0%)
- dawka 0,2 mg/kg/dzień - 4 (10%)
- placebo - 2 (5%)

Zmęczenie:

- dawka 0,8 mg/kg/dzień - 4 (10%)
- dawka 0,2 mg/kg/dzień - 4 (10%)
- placebo - 1 (2%)

Letarg:

- dawka 0,8 mg/kg/dzień - 7 (18%)
- dawka 0,2 mg/kg/dzień - 4 (10%)
- placebo - 2 (5%)

Zapalenie nosa i gardła:

- dawka 0,8 mg/kg/dzień - 7 (18%)
- dawka 0,2 mg/kg/dzień - 4 (10%)
- placebo - 5 (12%)

Gorączka:

- dawka 0,8 mg/kg/dzień - 2 (5%)
- dawka 0,2 mg/kg/dzień - 7 (18%)
- placebo - 8 (20%)

Skurcze:

- dawka 0,8 mg/kg/dzień - 3 (8%)
- dawka 0,2 mg/kg/dzień - 4 (10%)
- placebo - 5 (12%)

Senność:

- dawka 0,8 mg/kg/dzień - 4 (10%)
- dawka 0,2 mg/kg/dzień - 6 (15%)
- placebo - 3 (8%)

Infekcje układu oddechowego:

- dawka 0,8 mg/kg/dzień - 0 (0%)
- dawka 0,2 mg/kg/dzień - 8 (21%)
- placebo - 5 (12%)

Wymioty:

- dawka 0,8 mg/kg/dzień - 3 (8%)
- dawka 0,2 mg/kg/dzień - 4 (10%)
- placebo - 4 (10%)

Spadek masy ciała:

- dawka 0,8 mg/kg/dzień - 2 (5%)
- dawka 0,2 mg/kg/dzień - 5 (13%)
- placebo - 0 (0%)

---

## Badanie nr 2

Pacjenci z co najmniej jednym zdarzeniem niepożądanym:

- Fenfluramina 0,4 mg/kg/dobę: 42 (98%)
- Placebo: 42 (96%)

Pacjenci z co najmniej jednym ciężkim zdarzeniem niepożądanym:

- Fenfluramina 0,4 mg/kg/dobę: 6 (14%)
- Placebo: 7 (16%)

Obniżenie apetytu:

- Fenfluramina 0,4 mg/kg/dobę: 19 (44%)
- Placebo: 5 (11%)

Gorączka:

- Fenfluramina 0,4 mg/kg/dobę: 11 (26%)
- Placebo: 4 (9%)

Zmęczenie:

- Fenfluramina 0,4 mg/kg/dobę: 11 (26%)
- Placebo: 2 (5%)

Biegunka:

- Fenfluramina 0,4 mg/kg/dobę: 10 (23%)
- Placebo: 3 (7%)

Zapalenie nosa i gardła:

- Fenfluramina 0,4 mg/kg/dobę: 7 (16%)
- Placebo: 15 (34%)

Spadek poziomu glukozy:

- Fenfluramina 0,4 mg/kg/dobę: 6 (14%)
- Placebo: 2 (5%)

Letarg:

- Fenfluramina 0,4 mg/kg/dobę: 6 (14%)
- Placebo: 2 (5%)

Infekcja dróg oddechowych:

- Fenfluramina 0,4 mg/kg/dobę: 5 (12%)
- Placebo: 2 (5%)

Skurcze:

- Fenfluramina 0,4 mg/kg/dobę: 2 (5%)
- Placebo: 7 (16%)

## Badanie nr 3

Badanie nie skupiało się na bezpieczeństwie stosowania leku.

## Badanie nr 4



---

W badaniu nie stwierdzono wystąpienia nadciśnienia płucnego (PAH, ang. *pulmonary artery hypertension*) lub choroby zastawkowej serca (VHD, *valvular heart disease*) u pacjentów. Występowanie tego typu komplikacji było przyczyną wcześniejszego wycofania fenfluraminy jako leku podawanego w celu obniżenia apetytu. Autorzy badania postulują, że brak wystąpienia wymienionych efektów ubocznych wynika z innej populacji pacjentów leczonych w przedmiotowym wskazaniu oraz stosowania mniejszych dawek.

### Badanie nr 5

U pacjentów wystąpiły następujące zdarzenia niepożądane związane z leczeniem n (%):

- gorączka: 50 (21,6%)
- zapalenie nosa i gardła: 45 (19,4%)
- obniżenie apetytu: 37 (15,9%)
- grypa: 27 (11,6%)
- skurcze: 26 (11,2%)
- biegunka: 25 (10,8%)
- infekcja górnych dróg oddechowych: 24 (10,3%)

## 6.3 Podsumowanie siły interwencji

### Dowody naukowe

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i/lub bezpieczeństwa produktu Fintepla we wskazaniu zespół Dravet, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 05.01.2022 roku. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 163 publikacje spełniające kryteria wyszukiwania. Na podstawie abstraktów stwierdzono, że kryteria włączenia do przeglądu spełnia 5 publikacji w tym dwa badania randomizowane (RCT) i trzy badania otwarte prowadzone po zakończeniu badań randomizowanych (OLE).

#### 1. W badaniu rejestracyjnym nr 1 (Lagae 2019):

- Przy dawce 0,2 mg/kg/dzień osiągnięto zmniejszenie śr. miesięcznej częstości napadów padaczkowych o 42,3% (ze średniej wartości bazowej 17,5 na 12,6). Przy dawce 0,7 mg/kg/dzień osiągnięto zmniejszenie śr. miesięcznej częstości napadów padaczkowych o 74,9% (ze średniej wartości bazowej 20,7 na 4,7). W grupie placebo spadek wynosił 19,2% (z 27,3 na 22).
- Odsetek pacjentów z  $\geq 50\%$  zmniejszeniem miesięcznej częstości napadów padaczkowych przy dawce 0,2 mg/kg/dzień wynosił 38% (15/39). Odsetek pacjentów z  $\geq 50\%$  zmniejszeniem miesięcznej częstości napadów padaczkowych przy dawce 0,7 mg/kg/dzień wynosił 68% (27/40), a w przypadku placebo 12% (5/40).
- Mediana najdłuższego okresu bez napadów padaczkowych przy dawce 0,2 mg/kg/dzień wynosiła 15 dni [zakres: 3-106]. Mediana najdłuższego okresu bez napadów padaczkowych przy dawce 0,7 mg/kg/dzień wynosiła 25 dni [zakres: 2-97], a w grupie placebo 9,5 dnia [zakres: 2-23].
- Odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą w ocenie badacza w oparciu o skalę *Clinical Global Impression of Improvement* wynosił przy dawce 0,2 mg/kg/dzień 41% (16/39) przy 10% (4/40) w grupie placebo. Odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą wynosił przy dawce 0,7 mg/kg/dzień 62,5% (25/40) przy 10% (4/40) w grupie placebo.

- 
- Przy dawce 0,2 mg/kg/dzień zmiana w jakości życia na korzyść placebo. Przy dawce 0,7 mg/kg/dzień zmiana w jakości życia na korzyść interwencji, wynik nieistotny statystycznie. Do oceny użyto skali *Quality of Life in Childhood Epilepsy*.

### 2. W badaniu rejestracyjnym nr 2 (Nabbout 2020):

- Zmniejszenie śr. miesięcznej częstości napadów padaczkowych względem wartości bazowej w grupie interwencji (fenfluramina i styrypentol) wynosiło 63,1%, natomiast w grupie kontrolnej (placebo i styrypentol) 1,1%. Oszacowane zmniejszenie częstości napadów padaczkowych po dodaniu fenfluraminy do standardowej terapii zawierającej styrypentol wynosiło 54,0% [95 CI, 35,6%-67,2%].
- Odsetek pacjentów z  $\geq 50\%$  zmniejszeniem miesięcznej częstości napadów padaczkowych wynosił w grupie interwencji 53,5% (23/43), a w grupie kontrolnej 4,5% (2/44).
- Mediana najdłuższego okresu bez napadów padaczkowych wynosiła w grupie interwencji 22 dni [zakres: 3-105], a w grupie kontrolnej 13 dni [zakres: 1-40],  $p = 0,004$ .
- Odsetek pacjentów z poprawą w ocenie badacza wg. skali Clinical Global Impression of Improvement wynosił 44,2% (19/43) w grupie interwencji i 15,8% (7/44) w grupie kontrolnej,  $p = 0,0008$ .

### 3. W badaniu otwartym typu OLE (open-label extension study) prowadzonym po zakończeniu badań randomizowanych (Bishop 2021):

Odsetek pacjentów leczonych fenfluraminą, którzy osiągnęli więcej niż 50% redukcji liczby miesięcznych napadów padaczkowych w badaniu otwartym po zakończeniu badań randomizowanych wynosił 78% (45/58).

Ocena sprawności skalą BRIEF; autorzy badania szukali korelacji między zmniejszeniem miesięcznej liczby napadów padaczkowych a poprawą sprawności pacjenta w domenach:

- Behavior Regulation Index (BRI),
- Emotion Regulation Index (ERI),
- Cognitive Regulation Index (CRI),
- Executive Composite (GEC),

Statystycznie istotną korelację stwierdzono tylko dla domeny ERI ( $r = 0,343$ ;  $p = 0,008$ ).

### 4. W badaniu otwartym typu OLE (open-label extension study) prowadzonym po zakończeniu badań randomizowanych (Lai 2020):

- Nie zaobserwowano wystąpienia nadciśnienia płucnego (PAH, *pulmonary artery hypertension*) lub choroby zastawkowej serca (VHD, *valvular heart disease*).

### 5. W badaniu otwartym typu OLE (open-label extension study) prowadzonym po zakończeniu badań randomizowanych (Sullivan 2020):

- W długookresowej obserwacji (ok 256 dni) mediana obniżenia częstości napadów padaczkowych w miesiącu w relacji do wartości bazowej wynosiła 66%,  $p < 0,001$ .

### **Wpływ analizowanej interwencji na przeżycie**

W odnalezionym materiale dowodowym nie odnaleziono punktów końcowych związanych z przeżyciem.

### **Wpływ analizowanej interwencji na wyleczenie**

Analizowana interwencja nie skutkuje wyleczeniem choroby, powoduje jedynie spadek częstości napadów padaczkowych. W materiale dowodowym występują punkty końcowe odnoszące się do nasilenia choroby.

### **Wpływ analizowanej interwencji na jakość życia**

Wpływ interwencji na jakość życia nie jest jednoznaczny. W ocenie badaczy stan pacjentów się poprawiał, jednak użycie do oceny jakości życia pacjenta kwestionariusza *Quality of Life in Childhood Epilepsy* zaowocowało

---

wynikami nieistotnymi statystycznie z wynikiem dla dawki 0,2 mg/kg/dzień słabszym niż w grupie przyjmującej placebo.

### **Bezpieczeństwo analizowanej interwencji**

Fenfluramina już w latach siedemdziesiątych dwudziestego wieku używana była w wysokich dawkach 60-120 mg/dzień jako lek wspomagający leczenie otyłości. Pod dwudziestu latami stosowania została wycofana z powodu pojawiania się doniesień, że takie jej stosowanie jest związane z pojawianiem się choroby zastawkowej serca. W badaniu otwartym skupiającym się na analizie tego typu efektów w przypadku leczenia fenfluraminą Zespołu Dravet (Lai 2020) nie stwierdzono wystąpienia nadciśnienia płucnego (PAH, *pulmonary artery hypertension*) lub choroby zastawkowej serca (VHD, *valvular heart disease*) u pacjentów. Autorzy badania postulują, że brak wystąpienia wymienionych efektów ubocznych wynika z innej populacji pacjentów leczonych w przedmiotowym wskazaniu oraz stosowania mniejszych dawek, niż to miało miejsce przed wycofaniem fenfluraminy jako leku podawanego w celu obniżenia apetytu.

Działania uboczne produktu Fintepla nie są łatwe do jednoznacznej identyfikacji gdyż lek jest podawany jako dodatek do leczenia i działanie niepożądane może pochodzić od któregośkolwiek leku lub być wynikiem interakcji między nimi. Niemniej jednak w badaniach RCT niektóre zdarzenia niepożądane występowały wyraźnie częściej w grupach interwencji niż w grupie.

#### W badaniu rejestracyjnym nr 1 (Lagae 2019):

Obniżenie apetytu:

- dawka 0,8 mg/kg/dzień - 15 (38%)
- dawka 0,2 mg/kg/dzień - 8 (20%)
- placebo - 2 (5%)

Biegunka:

- dawka 0,8 mg/kg/dzień - 7 (18%)
- dawka 0,2 mg/kg/dzień - 12 (31%)
- placebo - 3 (8%)

Zmęczenie:

- dawka 0,8 mg/kg/dzień - 4 (10%)
- dawka 0,2 mg/kg/dzień - 4 (10%)
- placebo - 1 (2%)

Letarg:

- dawka 0,8 mg/kg/dzień - 7 (18%)
- dawka 0,2 mg/kg/dzień - 4 (10%)
- placebo - 2 (5%)

Senność:

- dawka 0,8 mg/kg/dzień - 4 (10%)
- dawka 0,2 mg/kg/dzień - 6 (15%)
- placebo - 3 (8%)

Spadek masy ciała:

- dawka 0,8 mg/kg/dzień - 2 (5%)
- dawka 0,2 mg/kg/dzień - 5 (13%)
- placebo - 0 (0%)

#### W badaniu rejestracyjnym nr 2 (Nabbout 2020):

---

Obniżenie apetytu:

- Fenfluramina 0,4 mg/kg/dobę: 19 (44%)
- placebo: 5 (11%)

Gorączka:

- Fenfluramina 0,4 mg/kg/dobę: 11 (26%)
- placebo: 4 (9%)

Zmęczenie:

- Fenfluramina 0,4 mg/kg/dobę: 11 (26%)
- placebo: 2 (5%)

Biegunka:

- Fenfluramina 0,4 mg/kg/dobę: 10 (23%)
- placebo: 3 (7%)

Letarg:

- Fenfluramina 0,4 mg/kg/dobę: 6 (14%)
- placebo: 2 (5%)

Opierając się na dostępnych danych stosowanie Fintepla posiada akceptowalny profil bezpieczeństwa. W badaniach nie stwierdzono występowania zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (*adverse events of special interest*, AESI) takich jak wystąpienie choroby zastawkowej serca czy nadciśnienie płucne. Niemniej jednak nie można wykluczyć pojawienia się takich działań ubocznych przy długim okresie leczenia oraz występowania niebezpiecznych interakcji z innymi lekami.

## 7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

### 7.1. Założenia i dane wejściowe do modelu

#### 7.1.1. Założenia

W związku z identyfikacją istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego oraz z uwagi na brak zidentyfikowanych badań oceniających wpływ stosowanej terapii na przeżycie pacjentów i brak danych dotyczących przeżycia pacjentów po progresji choroby, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Podjęto natomiast próbę przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów ocenianej technologii poprzez analizę pośrednią z innym lekiem - Diacomit (styrypentol). Odnaleziono dowody naukowe nie wykazują istotnie statycznych różnic dotyczących skuteczności dla leku Diacomit (styrypentol) i Fintepla, analiza pośrednia wykazała zbliżoną efektywność kliniczną obu leków w przedmiotowym wskazaniu (Devi 2021). W takim przypadku analiza polegała tylko na porównaniu rocznych kosztów terapii. Analizę przeprowadzono przy najkorzystniejszych dla niej założeniach.

Założenia dla analizy minimalizacji kosztów:

- Do obliczeń przyjęto masę ciała pacjenta z badania rejestracyjnego tj. 32 kg, co stanowi średnią wagę dla dziecka w wieku 9 lat.
- Koszt za opakowanie leku Diacomit (substancja czynna styrypentol) dotyczy ceny detalicznej zgodnej z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022r.
- Dla leku Diacomit przyjęto do obliczeń dawkę 50 mg/kg m.c./dobę.

- Do obliczeń przyjęto, że leki będą przyjmowane jako terapia ciągła przez 365 dni.
- Założenia dla obliczenia kosztu rocznej terapii dla jednego pacjenta dla leku Fintepla przyjęto takie samo jak w rozdziale 7.2. Opakowanie produktu leczniczego.

#### Koszt 1 opakowania leku:

- Diacomit (60szt tabletek 500 mg) wynosi [REDACTED]
- Fintepla (buteleczka 120 ml) wynosi [REDACTED]

#### Koszt rocznej terapii dla jednego pacjenta z perspektywy wspólnej (płatnik + pacjent) dla leku:

- Diacomit wynosi [REDACTED]
- Fintepla (pacjent przyjmujący równocześnie styrypentol) wynosi [REDACTED]
- Fintepla (pacjent nie przyjmujący równocześnie styrypentolu) wynosi [REDACTED]

## 7.2. Oszacowanie kosztów terapii

### 7.2.1. Założenia

- Lek jest przyjmowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL. Zalecana dzienna dawka produktu leczniczego Fintepla to 0,4 mg na kg masy ciała dla pacjentów przyjmujących równocześnie styrypentol i 0,7 mg na kg masy ciała dla nieprzyjmujących styrypentolu.
- Zgodnie z ChPL założono, że lek będzie przyjmowany jako terapia ciągła przez 365 dni.
- Do wyliczeń dotyczących ilości przyjmowanego leku przyjęto, że pacjent ma 32,9 kg wagi.
- 1 ml produktu leczniczego zawiera 2,2 mg fenfluraminy (w postaci fenfluraminy chlorowodoru)
- W kosztach terapii uwzględniono tylko koszt samego leku, nie uwzględniono kosztów dodatkowych.
- Na czas pobierania danych z bazy EURIPID tj. 02.02.2022 r. dane o cenie leku były dostępne tylko ze Słowenii, gdzie wg. EURIPID lek jest refundowany.
- Dostępna cena była ceną producenta netto za opakowanie 120 ml / 2,2 mg/ml. Przeliczono ją do polskiej ceny hurtowej brutto stosując 8% VAT i 5% marżę, którą przeliczono na jednostkę rozliczeniową 1 mg substancji czynnej.
- Do przeliczenia ceny leku z waluty lokalnej, czyli euro na złote polskie użyto średniego kursu NBP z 21.01.2022 r. wynoszącego 4,5303 PLN za 1 euro (Tabela nr 020/A/NBP/2022 z dnia 2022-01-31).

### 7.2.2. Wyniki

**Tabela 17 Dane dotyczące kosztu terapii**

Wariant terapii	Cykl	Liczba podań w cyklu	Dawka na 1 podanie	Dawka dzienna substancji czynnej	Liczba cykli w okresie	Dawka roczna substancja	Cena za 1 mg	Roczny koszt
Jednostka	[dni]	-	[mg]	[mg]	[dni]	[mg]	[PLN]	[PLN]
Fintepla bez styrypentolu	1	2	11,52	23,03	365	8 406	[REDACTED]	[REDACTED]

Fintepla ze styrypentołem	1	2	6,58	13,16	365	4 803		
---------------------------	---	---	------	-------	-----	-------	--	--

Opakowanie (120 ml)		
Typ	interwencja	
Nazwa handlowa	Fintepla	
Numer EMA	EU/1/20/1491/001	
Substancja czynna	Fenfluramina (fenfluraminy chlorowodorek)	
Dawka	2,2	
Jednostka dawki	mg/ml	
Liczba dawek w opakowaniu	120	
Współczynnik dostosowujący do wiekości opakowania	1	
Wielkość opakowania	120	
Masa ciała [kg]	32,9	
Powierzchnia ciała [m <sup>2</sup> ]	n.d.	
Jednostka wielkości opakowania	kapsułka	
Postać farmaceutyczna	roztwór doustny	
Droga podania	podanie doustne	
Jednostka rozliczeniowa	1 mg	
Liczba jednostek rozliczeniowych	264	
Podmiot odpowiedzialny	Zogenix	
GTIN	Brak danych	
DDD wg WHO	Brak danych	
Jednostka DDD	Nie dotyczy	
Liczba DDD w opakowaniu	Brak	
Kraj występowania	Kraj	Słowenia
	Refundacja	TAK
	Wielkość opakowania	120 ml
	Postać farmaceutyczna	roztwór doustny
	Droga podania	podanie doustne
	Substancja czynna	Fenfluramina (fenfluraminy chlorowodorek)
	Dawka	2,2
	Jednostka dawki	Mg/ml

	Podmiot odpowiedzialny	Zogenix
	Liczba jednostek rozliczeniowych	264
	Źródło informacji	EURIPID
	Data pozyskania informacji o cenie	02.02.2022
	Typ ceny	cena hurtowa
	Cena zbytu producenta	■
	Cena hurtowa	■
	Cena hurtowa (cena hurtowa brutto) za jednostkę rozliczeniową	■
	Waluta kraju	euro
	Kurs waluty (w PLN)	4,53
	Data obowiązywania kursu waluty	21.01.2022
	Cena hurtowa (cena hurtowa brutto) za jednostkę cenową (PLN)	■

**Tabela 18 Dane dotyczące kosztów leczenia lekiem Fintepla w populacjach wydzielonych ze względu na równoczesne przyjmowanie leku styrypentol.**

Podział populacyjny		
Populacja 1		
<b>Nazwa grupy</b>	Populacja przyjmująca równocześnie styrypentol (masa ciała: 32,9 kg)	
<b>Dawka, koszt</b>	Dawka na podanie [mg/ml]	6,58
	Cykl [dni]	1
	Liczba podań w cyklu	2
	Liczba cykli dawki początkowej w roku	365
	Dawka na rok [mg/m ]	4803
	Cena hurtowa (cena hurtowa brutto) za jednostkę cenową PLN	■
	Koszt na rok (PLN)	■
Populacja 2		
<b>Nazwa grupy</b>	Populacja nie przyjmująca równocześnie styrypentolu (masa ciała: 32,9 kg)	
<b>Dawka, koszt</b>	Dawka na podanie [mg/ml]	11,51
	Cykl [dni]	1
	Liczba podań w cyklu	2
	Liczba cykli dawki początkowej w roku	365
	Dawka na rok [mg/m ]	8405

	Cena hurtowa (cena hurtowa brutto) za jednostkę cenową PLN	■
	Koszt na rok (PLN)	■

### 7.2.3. Podsumowanie

Przeprowadzone przez analityków Agencji wyliczenia wskazują, że roczny koszt płatnika, uwzględniając pełny rok terapii w zależności od dawkowania wyniesie:

- w przypadku pacjentów przyjmujących równocześnie styrypentol, o masie ciała równej 32,9 kg przy stałej dawce 0,4 mg/kg/dobę
- w przypadku pacjentów nie przyjmujących równocześnie styrypentolu, o masie ciała równej 32,9 kg przy stałej dawce 0,7 mg/kg/dobę

## 7.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA

Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/> oraz walijska i irlandzka Agencja.
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej produktu leczniczego Fintepla (fenfluramina) we wskazaniu: leczenie napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet jako dodatek do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania dokonano w dniu 24.01.2022 r.

Do przeglądu systematycznego włączono 2 analizy. Charakterystykę metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 19 Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych.**

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik Analizy
<b>Haute Autorité de Santé (HAS) 2021</b>	Decyzją nr 2021.0039/DC/SEESP z 11.02.2021 r. Kolegium Haute Autorité de Santé uznało brak znaczącego wpływu produktu FINTEPLA 2,2mg/ml roztwór doustny na wydatki na ubezpieczenie zdrowotne. W związku z tym produkt ten nie będzie podlegał ocenie farmakoekonomicznej Komisji ds. Oceny Ekonomicznej i Zdrowia Publicznego.	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2021</b>	<b>Populacja:</b> Pacjenci z zespołem Dravet w wieku od $\geq 2$ do $\leq 18$ lat z napadami padaczkowymi, które nie były w pełni regulowane lekami przeciwpadaczkowymi (AEDs)	Interwencja: Fenfluramina + standardowa opieka (SoC)	Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ICER) dla



	<p><b>Perspektywa:</b> płatnika publicznego (UK NHS) oraz społeczna (PPS, Personal Social Services)</p> <p><b>Horyzont czasowy:</b> dożywotni</p> <p><b>Typ analizy:</b> analiza użyteczności kosztów (CUA, ang. cost-utility analysis)</p> <p><b>Dyskontowanie:</b> 3,5% dla kosztów i efektów</p> <p><b>Próg opłacalności:</b> 30 000 GBP/QALY</p>	<p>Komparator:</p> <p>Kanabidiol (z klobazamem) + standardowa opieka (SoC)</p>	<p>interwencji= 31 773 GBP/QALY</p> <p>Reszta danych dotyczących całkowitych oraz inkrementalnych kosztów interwencji (fenfluramina) oraz komparatora (kanabidiol z klobazamem), LYG, QALY nie zostały udostępnione (były zaczerpnięte).</p>
--	--	--	--

## Podsumowanie

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 analizę ekonomiczną dla ocenianego leku (NICE). Dane dotyczące całkowitych oraz inkrementalnych kosztów interwencji (fenfluramina) oraz komparatora (kanabidiol z klobazamem), LYG, QALY nie zostały udostępnione (zaczerpnięte). Oszacowana przez Wnioskodawcę wartość ICER w analizie podstawowej (31 773 GBP/QALY) przekroczyła przyjęty próg opłacalności wynoszący 30 tys. GBP/QALY.

## 7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej produktu leczniczego Fintepla (fenfluramina) we wskazaniu: leczenie napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet jako dodatek do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Tabela 20 Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego.

Organizacja, rok, kraj/region,link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2021	Zespół Dravet	w trakcie	Brak informacji o dacie opublikowania oceny.

<p><b>Anglia</b></p> <p><a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10373">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10373</a></p>			
<p><b>Haute Autorité de Santé (HAS), 2021</b></p> <p><b>Francja</b></p> <p><a href="https://www.has-sante.fr/jcms/p_3269738/fr/Fintepla-fenfluramine#ancreDocAss">https://www.has-sante.fr/jcms/p_3269738/fr/Fintepla-fenfluramine#ancreDocAss</a></p>	<p>Leczenie uzupełniające napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet u pacjentów w wieku 2 lat i starszych.</p>	<p>pozytywna warunkowa</p>	<p>W opinii Komitetu Przejrzystości FINTEPLA (fenfluramina) jest opcją leczenia wspomagającego inne leki przeciwpadaczkowe w terapii napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet, u pacjentów w wieku 2 lat i starszych wykazujących lekooporność (definiowane jako niepowodzenie co najmniej dwóch dobrze prowadzonych i dobrze tolerowanych terapii przeciwpadaczkowych, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu). Ponieważ dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa preparatu FINTEPLA (fenfluraminy) ograniczają się do maksymalnego okresu obserwacji przez 3 lata, a leczenie jest przewidziane jako długoterminowe, Komitet podkreśla potrzebę regularnej ponownej oceny korzyści z leczenia. Wobec braku solidnych pośrednich danych porównawczych między dwoma zastrzeżonymi produktami leczniczymi FINTEPLA (fenfluramina) i EPIDYOLEX (kannabidiol), wybór terapeutyczny między tymi dwoma produktami leczniczymi musi być zgodny z charakterystyką pacjentów, profilem tolerancji cząsteczek i wynikającymi z tego przeciwwskazaniami.</p>
<p><b>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021</b></p> <p><b>Niemcy</b></p> <p><a href="https://www.g-ba.de/beschluesse/4923/">https://www.g-ba.de/beschluesse/4923/</a></p>	<p>Leczenie napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet u pacjentów od 2. roku życia jako terapia wspomagająca dla innych leków przeciwpadaczkowych.</p>	<p>pozytywna</p>	<p>G-BA dopuszcza stosowanie preparatu Fintepla u pacjentów w wieku 2 lat i starszych z napadami drgawkowymi związanymi z zespołem Dravet. W ocenie G-BA wyniki badań klinicznych oceniających skuteczność fenfluraminy wskazują na dodatkową korzyść terapeutyczną w grupie pacjentów, której dotyczy wskazanie.</p>

## Podsumowanie

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną oraz 1 rekomendację pozytywną warunkową. Niemieckie G-BA dopuszcza stosowanie preparatu Fintepla, ze względu na jego dodatkową korzyść terapeutyczną w grupie pacjentów, której dotyczy wskazanie. Francuskie HAS wskazuje, że Fintepla stanowi opcję leczenia wspomagającą inne leki przeciwpadaczkowe w terapii napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet, u pacjentów w wieku 2 lat i starszych wykazujących lekooporność, jednak podkreśla potrzebę regularnej ponownej oceny korzyści z leczenia. Odnaleziono także informacje o trwającej w toku ocenie prowadzonej przez brytyjski NICE.

## 7.6. Podsumowanie oceny ekonomicznej

W związku ze zidentyfikowanymi danymi w badaniach rejestracyjnych, które nie dotyczyły wyleczenia pacjenta, czasu do progresji ani czasu przeżycia całkowitego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego. Podjęto natomiast próbę przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów ocenianej technologii poprzez analizę pośrednią z innym lekiem - Diacomit (styrypentol). Odnaleziono dowody naukowe nie wykazują istotnie statycznych różnic dotyczących skuteczności dla leku Diacomit (styrypentol) i Fintepla. Koszt rocznej terapii dla jednego pacjenta z perspektywy wspólnej (płatnik + pacjent) dla leku Diacomit wyniósł [redacted], natomiast dla leku Fintepla u pacjentów przyjmujących równocześnie styrypentol wyniósł [redacted] a dla pacjentów nie przyjmujących równocześnie styrypentolu wyniósł [redacted].

---

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 analizę ekonomiczną (NICE 2021) dla ocenianego leku. Dane dotyczące całkowitych oraz inkrementalnych kosztów interwencji (fenfluramina) oraz komparatora (kanabidiol z klobazamem), LYG, QALY nie zostały udostępnione (zostały zaczerpnięte). Oszacowana przez Wnioskodawcę wartość ICER w analizie podstawowej (31 773 GBP/QALY) przekroczyła przyjęty próg opłacalności wynoszący 30 000 GBP/QALY.

W trakcie prac odnaleziono 1 rekomendację pozytywną oraz 1 rekomendację pozytywną warunkową dla leku Fintepla. Niemieckie G-BA dopuszcza stosowanie preparatu Fintepla, ze względu na jego dodatkową korzyść terapeutyczną w grupie pacjentów, której dotyczy wskazanie. Francuskie HAS wskazuje, że Fintepla stanowi opcję leczenia wspomagającą inne leki przeciwpadaczkowe w terapii napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet, u pacjentów w wieku 2 lat i starszych wykazujących lekooporność, jednak podkreśla potrzebę regularnej ponownej oceny korzyści z leczenia. Odnaleziono także informacje o trwającej w toku ocenie prowadzonej przez brytyjski NICE.

## **8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA**

### **8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego**

Podczas analizy zebranych dowodów naukowych dla technologii Fintepla (fenfluramina) we wskazaniu: leczenie napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet jako dodatek do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- krótki okres obserwacji (14 tyg. - 15 tyg.),
- brak możliwości oceny odległych efektów leczenia,
- niewielkie grupy badane (39-44 osoby),
- liczba napadów padaczkowych na początku badania była różna w grupie interwencyjnej i w grupie placebo,
- badania były przeprowadzone schematem interwencja vs placebo, brak porównania interwencja vs komparator,
- interwencja była stosowana jako terapia dodana do konwencjonalnego leku przeciwpadaczkowego, część pacjentów przyjmowała wiele leków jednocześnie, dlatego istniała możliwość interakcji lek-lek i brak jest aktualnie badań oceniających wpływ tego na skuteczność czy bezpieczeństwo terapii.

### **8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)**

Badania rejestracyjne nie były prowadzone w warunkach polskich, aczkolwiek rekrutowana była populacja europejska. Efektywność kliniczna fenfluraminy nie wydaje się być ściśle zależna od warunków lokalnych.

### **8.3. Niepewność dodatkowych danych**

Dane dotyczące obciążenia chorobowego (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) obciążone są niepewnością ze względu na szeroki zakres jednostek chorobowych uwzględnionych przez kategorię GBD: Padaczka idiopatyczna G40-G41.9, Z82.0, tym samym prezentowane parametry nie są oszacowane wyłącznie dla ocenianego wskazania, i odnoszą się do ogółu populacji (dzieci i dorosłych).

### **8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego**

Nie dotyczy.

### **8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego**

Nie przeprowadzono oszacowań dot. kosztowej efektywności / kosztowej użyteczności terapii (odpowiednio ICER/ICUR). Przedstawione dane kliniczne nie pozwalają na rzetelne oszacowanie tych wskaźników.

Przedstawiono oszacowanie dotyczące kosztu stosowania leku Fintepla w przypadku 1 pacjenta w horyzoncie rocznym.

## 8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

Wymienione ograniczenia wpływają na niepewności oszacowań niniejszego opracowania oraz uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.

## 9. PIŚMIENNICTWO

Badania pierwotne i wtórne	
Lagae 2019	Lagae, Lieven, et al. "Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial." <i>The Lancet</i> 394.10216 (2019): 2243-2254
Lai 2020	Lai, Wyman W., et al. "Cardiovascular safety of fenfluramine in the treatment of Dravet syndrome: Analysis of an ongoing long-term open-label safety extension study." <i>Epilepsia</i> 61.11 (2020): 2386-2395.
Nabbout 2020	Nabbout, Rima, et al. "Fenfluramine for treatment-resistant seizures in patients with Dravet syndrome receiving stiripentol-inclusive regimens: a randomized clinical trial." <i>JAMA neurology</i> 77.3 (2020): 300-308.
Sullivan 2020	Sullivan, Joseph, et al. "Fenfluramine HCl (Fintepla®) provides long-term clinically meaningful reduction in seizure frequency: Analysis of an ongoing open-label extension study." <i>Epilepsia</i> 61.11 (2020): 2396-2404
Bishop 2021	Bishop, Kim I., et al. "Improved everyday executive functioning following profound reduction in seizure frequency with fenfluramine: Analysis from a phase 3 long-term extension study in children/young adults with Dravet syndrome." <i>Epilepsy &amp; Behavior</i> 121 (2021): 108024.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
NICE 2019	National Institute for Health and Care Excellence: "Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Dravet", opublikowane 18.12.2019, <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta614">https://www.nice.org.uk/guidance/ta614</a>
HAS 2021	Haute Autorité de Santé: National de Diagnostic et de Soins Syndrome de Dravet, <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/pnds_syndrome_charge-texte-septembre_2021_2021-10-20_15-07-9_116.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/pnds_syndrome_charge-texte-septembre_2021_2021-10-20_15-07-9_116.pdf</a>
NACP 2017	North American Consensus Panel: Optimizing the Diagnosis and Management of Dravet Syndrome: Recommendations From a North American Consensus Panel <a href="https://www.pedneur.com/article/S0887-8994(16)31037-2/fulltext">https://www.pedneur.com/article/S0887-8994(16)31037-2/fulltext</a>
HAS (2021)	FINTEPLA (fenfluramine). Avis sur les Médicaments - Mis en ligne le 03 juin 2021. Pozyskano z: <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/p_3269738/fr/Fintepla-fenfluramine#ancreDocAss">https://www.has-sante.fr/jcms/p_3269738/fr/Fintepla-fenfluramine#ancreDocAss</a> (dostęp 24.02.2022 r.)
G-BA (2021)	Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Fenfluramin (Dravet-Syndrom, ≥ 2 Jahre). Pozyskano z: <a href="https://www.g-ba.de/beschluesse/4923/">https://www.g-ba.de/beschluesse/4923/</a> (dostęp 24.02.2022 r.)
NICE (2021)	Fenfluramine for treating seizures associated with Dravet syndrome [ID1109] In development [GID-TA10373]. Pozyskano z: <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10373">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10373</a> (dostęp 24.01.2022 r.)
HAS (2021)	Décision n° 2021.0039/DC/SEESP du 11 février 2021 du collège de la Haute Autorité de santé constatant l'absence d'impact significatif du produit FINTEPLA 2,2MG/ML, SOLUTION BUVABLE sur les dépenses de l'assurance maladie. Pozyskano z: <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/p_3278466/fr/decision-n-2021-0039/dc/seesp-du-11-fevrier-2021-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-constatant-l-absence-d-impact-significatif-du-produit-Fintepla-2-2mg/ml-solution-buvable-sur-les-depenses-de-l-assurance-maladie?xtmc=&amp;xtcr=24">https://www.has-sante.fr/jcms/p_3278466/fr/decision-n-2021-0039/dc/seesp-du-11-fevrier-2021-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-constatant-l-absence-d-impact-significatif-du-produit-Fintepla-2-2mg/ml-solution-buvable-sur-les-depenses-de-l-assurance-maladie?xtmc=&amp;xtcr=24</a> (dostęp 24.02.2022 r.)
NICE 2021	National Institute for Health and Care Excellence: "Epilepsies: diagnosis and management", opublikowane 11.01.2012, aktualizacja 12.05.2021 <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/cg137">https://www.nice.org.uk/guidance/cg137</a>
Pozostałe publikacje	
Devi 2021	Devi, Nagita, et al. "Comparative short-term efficacy and safety of add-on anti-seizure medications in Dravet syndrome: An indirect treatment comparison." <i>Seizure</i> 91 (2021): 316-324.

---

## 10. ZAŁĄCZNIKI

### 11.1 Załącznik nr 1

Strategia wyszukiwania badań i schemat PRISMA

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 05.01.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"Epilepsies, Myoclonic" [MeSH Terms]	5086
2	"Dravet Syndrome" [Title/Abstract]	1188
3	"Dravet Syndromes" [Title/Abstract]	19
4	"Severe myoclonic epilepsy of infancy" [Title/Abstract]	169
5	"Infantile Severe Myoclonic Epilepsy" [Title/Abstract]	0
6	"Severe Infantile Myoclonic Epilepsy" [Title/Abstract]	5
7	"SMEI" [Title/Abstract]	177
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	5687
9	"Fenfluramine" [MeSH Terms]	3092
10	"Fenfluramine" [Title/Abstract]	2763
11	"Fintepla" [Title/Abstract]	4
12	"Pondimin" [Title/Abstract]	5
13	"Isomeride" [Title/Abstract]	25
14	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	3764
15	#8 AND #14	80

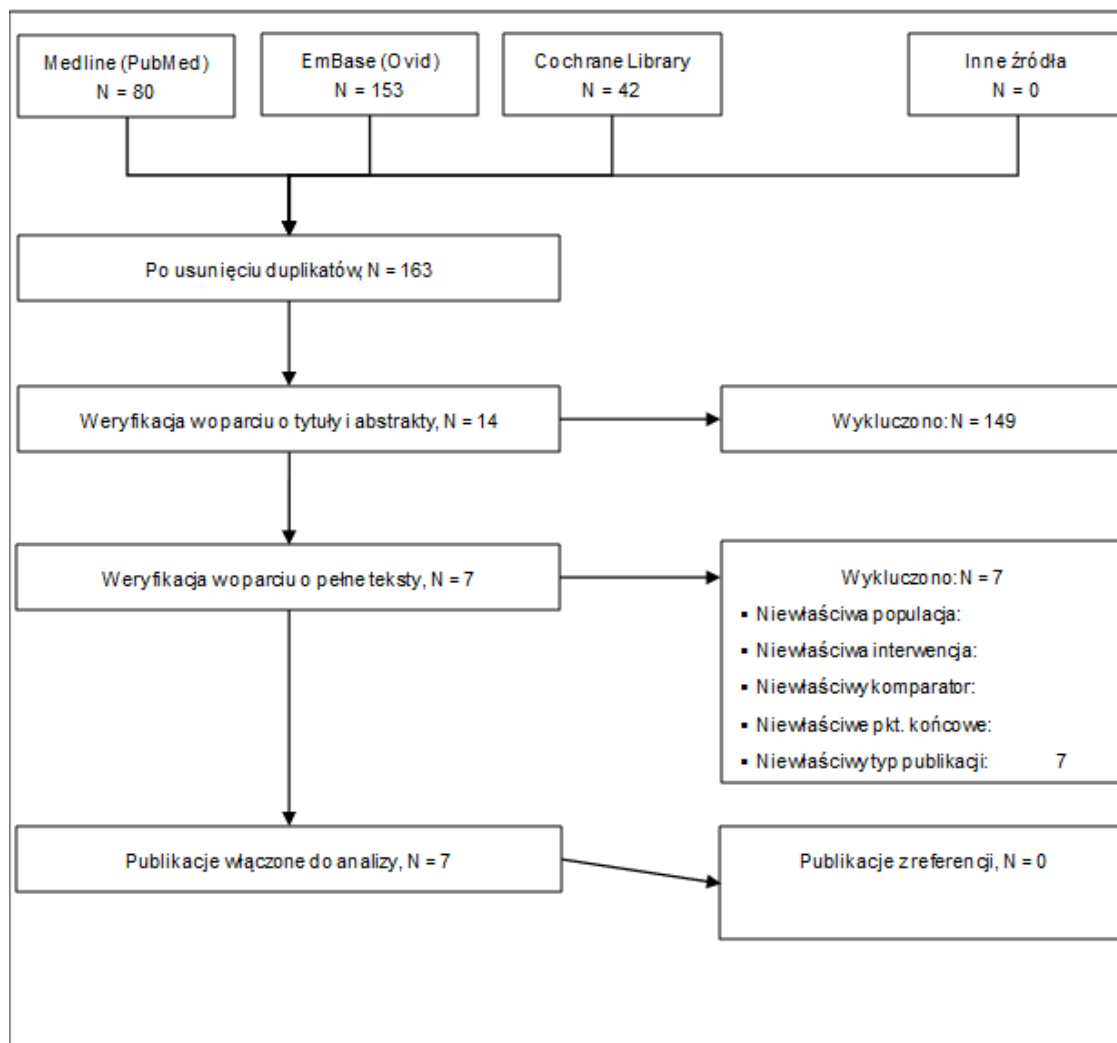
Tabela 22 Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 05.01.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Epilepsies, Myoclonic/	5565
2	Dravet Syndrome.ab,kw,ti.	1982
3	Dravet Syndromes.ab,kw,ti.	28
4	Severe myoclonic epilepsy of infancy.ab,kw,ti.	460
5	Infantile Severe Myoclonic Epilepsy.ab,kw,ti.	1
6	Severe Infantile Myoclonic Epilepsy.ab,kw,ti.	6
7	SMEI.ab,kw,ti.	284
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	7529
9	Fenfluramine/	6544
10	Fenfluramine.ab,kw,ti.	3074
11	Fintepla.ab,kw,ti.	6
12	Pondimin.ab,kw,ti.	13
13	Isomeride.ab,kw,ti.	35
14	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	7110
15	#8 AND #14	153

Tabela 23 Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania: 05.01.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Epilepsies, Myoclonic] explode all trees	79
2	(Dravet Syndrome):ti,ab,kw	139
3	(Dravet Syndromes):ti,ab,kw	9
4	(Severe myoclonic epilepsy of infancy):ti,ab,kw	94
5	(Infantile Severe Myoclonic Epilepsy):ti,ab,kw	13
6	(Severe Infantile Myoclonic Epilepsy):ti,ab,kw	13
7	SMEI:ti,ab,kw	11
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	200
9	MeSH descriptor: [Fenfluramine] explode all trees	385
10	Fenfluramine:ti,ab,kw	537
11	Fintepla:ti,ab,kw	2
12	Pondimin:ti,ab,kw	2
13	Isomeride:ti,ab,kw	2
14	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	539
15	#8 AND #14	42

Schemat PRISMA



Rysunek 3 Diagram selekcji publikacji

---

## 11.2 Załącznik nr 2

Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 24.01.2022)

Tabela 24 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA) OR (CUA) OR (CEA)	1,515,950
#2	Fintepla	3961
#3	(((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA) OR (CUA) OR (CEA) AND (Fintepla)	87
#4	(((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA) OR (CUA) OR (CEA) AND (Fintepla) Filters: in the last 5 years	6

## 11.3 Załącznik nr 3

Informacje EPAR

### 2.1.1. Disease or condition

Fintepla (fenfluramine hydrochloride) is proposed for the treatment of seizures associated with Dravet Syndrome (DS) in patients from 2 years of age and older.

DS is a rare disease and sufficient seizure control may be difficult to achieve with existing therapies. There is therefore a need for new therapies with a different mode of action.

### 2.1.2. Epidemiology

Dravet Syndrome: Incidence approximately 1:20,000 births. Prevalence estimates uncertain possibly around 3/100,000. DS is believed to account for approximately 7% of all severe epilepsies starting before the age of 3 years.

### 2.1.3. Biologic features

Between 70% and 80% of DS patients carry sodium channel  $\alpha 1$  subunit gene (SCN1A) abnormalities. Truncating mutations account for about 40%. Other SCN1A mutations comprise splice-site and missense mutations, most of which fall into the pore-forming region of the sodium channel. Mutations are randomly distributed across the SCN1A protein. Most mutations are de novo, but familial SCN1A mutations also occur. The aetiology of about 20% of DS patients remains unknown, and additional genes are likely to be implicated.

### 2.1.4. Clinical presentation, diagnosis

Dravet Syndrome, also known as severe myoclonic epilepsy in infancy, is characterised by a variety of seizures (febrile and afebrile, generalized and unilateral, clonic or tonic-clonic) that occur in the first year of life. The onset is usually between 4 and 8 months of age, and often triggered by fever. In addition to convulsive seizures, other seizure types appear between the ages of 1 and 4 years, including myoclonic seizures, focal seizures, and atypical absences. Status epilepticus (SE) may occur at initial presentation or later in the clinical course. By late childhood, the seizure profile will often have stabilised. Significant developmental delay becomes apparent from the second year onwards and associated neuropsychological disturbances, such as attention deficit/hyperactivity disorder, are common. Intellectual impairment affects nearly all patients and is severe in 50% of cases. Dependency in adulthood is common. Death during childhood is common and may be due to SE, drowning or accidents.



---

### **2.1.5. Management**

Stiripentol (STP, trade name Diacomit), taken in conjunction with sodium valproate (VPA) or clobazam (CLB), is currently approved in the Europe for the treatment of DS. Since September 2019, Epidyolex (cannabidiol) taken with clobazam has been authorised throughout the Europe for the treatment of DS. Neither VPA nor CLB are approved for DS specifically, but both are approved for use in epilepsy in the EU, and widely used. VPA is often used to prevent the initial recurrence of convulsive seizures, and benzodiazepines (e.g. diazepam, midazolam, clonazepam, or CLB) are frequently co-administered to limit the duration of long-lasting seizures. Second line treatments and other options in DS typically include STP, topiramate, ketogenic diet, levetiracetam (LEV), bromides, and vagus nerve stimulation (VNS). Polytherapy is common. Of note, patients with DS may be prone to seizure exacerbation with sodium channel modulators such as carbamazepine, oxcarbazepine, LTG, phenytoin, and vigabatrin.

Sufficient seizure control may be difficult to achieve, and there is therefore a need for new therapies with a different mode of action.