



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 127/2018 z dnia 3 grudnia 2018 roku  
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leków  
Kinidinesulfaat, Quinidine Sulfate (chinidinum) we wskazaniu:  
padaczka lekooporna w przebiegu mutacji KCNT1

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

- *Kinidinesulfaat (chinidinum), tabletki á 200 mg,*
- *Quinidine Sulfate (chinidinum), tabletki á 200 mg,*

*we wskazaniu: padaczka lekooporna w przebiegu mutacji KCNT1.*

### **Uzasadnienie**

#### Problem decyzyjny

*Padaczka lekooporna jest rozpoznawana, gdy dwie kolejne próby interwencji lekowych w monoterapii lub terapii dodanej nie doprowadzą do osiągnięcia utrwalonej i pełnej kontroli napadów. Wpływ czynników genetycznych w rozwoju padaczek/zespołów padaczkowych dotyczy 40-60% przypadków. Za rozwój padaczek odpowiadają m.in. mutacje genu KCNT1, który odpowiada za wytwarzanie białek tworzących kanały potasowe. Prądy elektryczne, generowane przez kanały potasowe, powstałe ze zmienionych białek KCNT1 są nieprawidłowo nasilone, co powoduje nieregulowane pobudzanie neuronów mózgu i prowadzi do napadów padaczkowych.*

*Wśród epilepsji uwarunkowanych mutacją genu KCNT1 można wyróżnić m.in. padaczkę z migrującymi napadami ogniskowymi u niemowląt (MPSI); (wskaźnik chorobowości <1/1 000 000 urodzeń), zespół Westa (częstość występowania 0,25-0,42/1000 żywych urodzeń); zespół Ohtahara (zachorowalność: 1/100 000 urodzeń w Japonii oraz 1/50 000 urodzeń w Wielkiej Brytanii) i autosomalnie dominująca padaczkę płata czołowego/nocna padaczka czołowa (brak danych dot. częstości występowania).*

#### Dowody naukowe

*Do analizy klinicznej włączono 1 randomizowane badanie, oceniające skuteczność chinidyny vs placebo w populacji pacjentów z autosomalną dominującą padaczką nocną płata czołowego (Mullen 2018) oraz*



*jednoramienne prospektywne badanie kliniczne w populacji pacjentów z ogniskową padaczką niemowląt (Numis 2018). Analizę wyników w badaniu Mullen 2018 przeprowadzono dla 4 pacjentów, u których zastosowano dawkę 300 mg. U 3 z 4 pacjentów w trakcie terapii chinidyną vs placebo notowano wzrost częstości występowania drgawek ogniskowych, przy czym wynik nie osiągnął istotności statystycznej.*

*W badaniu Numis 2018 (4 pacjentów) nie obserwowano znaczących zmian w ocenie częstości występowania i nasilenia drgawek (>1-2 drgawek/h przed, w trakcie i po leczeniu). Leczenie przerwano u wszystkich badanych pacjentów ze względu na brak skuteczności. Nie obserwowano znaczących zmian w ocenie stopnia rozwoju i funkcji poznawczych jako wyniku leczenia chinidyną.*

*W analizowanych opisach przypadków przedstawiono wyniki dla 15 pacjentów (11 pacjentów z ogniskową migrującą padaczką niemowląt (MPSI); 1 pacjent z zespołem Westa, 1 pacjent z drgawkami tonicznymi, 2 pacjentów z napadami ogniskowymi). Redukcję częstości napadów padaczkowych obserwowano u 6 z 11 pacjentów z lekooporną MPSI oraz u 1 pacjenta z zespołem Westa w przebiegu mutacji KCNT1. U pozostałych pacjentów odpowiedź na leczenie nie wystąpiła. U pacjentów, u których obserwowano napady ogniskowe (n=2) oraz drgawki toniczne (n=1) z wykrytą mutacją KCNT1 nie raportowano redukcji częstości napadów.*

*Badania charakteryzowały się mało licznymi populacjami. W większości badań pacjenci otrzymywali terapię chinidyną (stosowaną w różnych dawkach), skojarzoną z innymi lekami przeciwpadaczkowymi. Nie odnaleziono badań, w których porównywano skuteczności i bezpieczeństwo chinidyny vs inne aktywne terapie w leczeniu padaczki lekoopornej.*

*W odnalezionej monografii Gerlter 2018 oraz otrzymanej opinii eksperckiej wskazuje się, iż padaczki związane z genem KCNT1 wykazują lekooporność w terapii konwencjonalnymi lekami przeciwdrgawkowymi oraz lekami nowej generacji stosowanymi w innych dziecięcych zespołach padaczkowych, takimi jak: lakoamid, wigabatryna, styrypentol, benzodiazepiny, lewetyracetam oraz dieta ketogenna.*

*W publikacji Hoffman-Zacharska 2017 oraz Poduri 2017 przedstawiono zespoły padaczkowe uwarunkowane genetycznie, w przypadku których jednoznaczna diagnoza molekularna ma wpływ na stosowaną terapię. W powyższych publikacjach jako terapię do rozważenia w przypadku mutacji genu KCNT1 prowadzącej do zmiany funkcji napięciowozależnych kanałów potasowanych przedstawiono jedynie chinidynę. Zaznaczono jednak konieczność przeprowadzenia badań.*

### Problem ekonomiczny

Na podstawie danych z 2018 r., dotyczących wniosków o import docelowy oszacowano, iż ocenianymi produktami będzie leczonych 2 pacjentów (w wieku 1 roku) z padaczką lekooporną w przebiegu mutacji KCNT1. Koszt refundacji oszacowano na ok. 380 – 510 zł.

W przypadku stosowania dawkowania wynoszącego 35 mg/kg/dobę 2 opakowania Quinidine Sulfate po 100 tabl. oraz 1 opakowanie Kinidinesulfaat po 250 tabl. wystarczy na 5,6 miesięczną terapię, natomiast w przypadku dawkowania 60 mg/kg/dobę leki te wystarczą na 3,3 miesięczną terapię.

### Główne argumenty decyzji

W publikacjach Hoffman-Zacharska 2017 oraz Poduri 2017 jako terapię do rozważenia w przypadku mutacji genu KCNT1, prowadzącej do zmiany funkcji napięciowo-zależnych kanałów potasowych przedstawiono jedynie chinidynę.

Dane uzyskane od ekspertów klinicznych potwierdzają rzadkość występowania MPSI (złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt) i ADFLE (autosomalnie dominująca padaczka płata czołowego). Na podstawie danych z 2018 r., dotyczących wniosków o import docelowy oszacowano, iż ocenianymi produktami będzie leczonych 2 pacjentów (w wieku 1 roku) z padaczką lekooporną w przebiegu mutacji KCNT1. Koszt refundacji oszacowano na ok. 380 – 510 zł.

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego, raport nr: OT.4311.32.2018 „Kinidinesulfaat (chinidinum) Quinidine Sulfate (chinidinum) we wskazaniu: padaczka lekooporna w przebiegu mutacji KCNT1”. Data ukończenia: 19 listopada 2018 r.