



Rekomendacja nr 39/2019

z dnia 27 maja 2019 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Inovelon (rufinamide) we wskazaniach: padaczka lekooporna, zespół Lennox-Gastauta, zespół Westa, zespół Rasmussena

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych:

- Inovelon (rufinamide), tabletki à 100 mg;
- Inovelon (rufinamide), tabletki à 200 mg;
- Inovelon (rufinamide), tabletki à 400 mg,

we wskazaniach: padaczka lekooporna, zespół Lennox-Gastauta, zespół Westa, zespół Rasmussena.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych: Inovelon (rufinamide) tabletki: à 100 mg; à 200 mg; à 400 mg, we wskazaniach: padaczka lekooporna, zespół Lennox-Gastauta, zespół Westa, zespół Rasmussena.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 5 badań pierwotnych (badanie o akronimie STUDY 303 nr NCT 01405053, publikacja Arzimanoglou 2019 oraz badania Grosso 2014; Ohtsuka 2014; Kim 2018; Yildiz 2018) oraz 3 przeglądy systematyczne (Alsaad 2014; Xu 2016; Panebianco 2018) dotyczące ocenianej technologii.

Zgodnie z wynikami najnowszego przeglądu systematycznego Panebianco 2018 u pacjentów z padaczką lekooporną, przyjmujących rufinamid (+ terapia konwencjonalna), zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie częstości napadów padaczkowych o 50% lub więcej w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo (+ terapia konwencjonalna). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie całkowitego wycofania napadów. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych było istotnie statystycznie większe w grupie pacjentów przyjmujących rufinamid (+ leczenie konwencjonalne) niż w grupie pacjentów przyjmujących placebo (+ leczenie konwencjonalne) i dotyczyło następujących zdarzeń: zawroty głowy; zmęczenie; ból głowy; senność; nudności; wymioty; podwójne widzenie.



Pacjenci przyjmujący rufinamid jako terapię wspomagającą vs pacjenci przyjmujący placebo, zamiennie częściej narażeni byli na przerwanie leczenia.

Wyniki badań pierwotnych dotyczących skuteczności rufinamidu w zmniejszaniu częstości/liczby napadów padaczkowych nie są jednoznaczne. Istotnie statystycznie różnice w zakresie zmniejszenia się częstości napadów padaczkowych u pacjentów przyjmujących rufinamid vs placebo odnotowano w badaniu Ohtsuka 2014. Natomiast w badaniu STUDY 303 nie wykazano jakichkolwiek różnic pomiędzy grupami w zakresie kontroli napadów padaczkowych.

Podsumowując profil bezpieczeństwa na podstawie odnalezionych dowodów naukowych należy wskazać, że do najczęściej opisywanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem rufinamidu należały bóle i zawroty głowy, uczucie zmęczenia oraz senności. U pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta najczęstsze działania niepożądane obejmowały wymioty i senność. Działania niepożądane zwykle miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stanowiącymi przyczynę przerwania leczenia rufinamidem były wysypka i wymioty.

Należy podkreślić, że podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak dowodów naukowych dotyczących stosowania rufinamidu u pacjentów pediatrycznych ze wskazaniem zespół Rasmussena. W większości badań włączonych do przeglądu systematycznego pacjenci otrzymywali terapię skojarzoną z innymi lekami przeciwpadaczkowymi. Ponadto wyniki badań dotyczyły stosowania różnych dawek leku. Powyższe kwestie wpływają na wiarygodność wniosku.

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują rufinamid jako opcję terapeutyczną w leczeniu pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta. Jednocześnie wytyczne wskazują na zindywidualizowane podejście do terapii pacjenta z padaczką lekooporną.

Prezes Agencji, mając na względzie potrzebę rozszerzenia spektrum dostępnych terapii w leczeniu padaczki, w szczególności padaczki lekoopornej i zespołów padaczkowych, jak również konieczność uwzględnienia indywidualnego sposobu doboru terapii w leczeniu padaczki, uznaje za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii lekowej ze środków publicznych.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego: Inovelon (rufaminide) tabletki: à 100 mg; à 200 mg; à 400 mg, we wskazaniach: padaczka lekooporna, zespół Lennox-Gastauta, zespół Westa, zespół Rasmussena, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784).

Problem zdrowotny

Padaczka (ICD-10: G40) to choroba mózgu, w której w sposób samoistny i nawracający dochodzi do napadów padaczkowych (co najmniej dwa napady). Napady padaczkowe to występujące w sposób przemijający dolegliwości i/lub objawy, które są efektem nieprawidłowej, nadmiernej lub synchronicznej czynności bioelektrycznej w mózgu. Napady padaczkowe mogą mieć charakter ruchowy, czuciowy, wegetatywny i psychiczny. W oparciu o rodzaje napadów, padaczki można podzielić na uogólnione, ogniskowe oraz encefalopatie padaczkowe (EP). Postępujące encefalopatie mogą prowadzić do stopniowej utraty funkcji ruchowych i poznawczych, współistniejących z pogłębiającymi się zaburzeniami neurologicznymi.

Padaczka lekooporna jest rozpoznawana, gdy dwie kolejne próby interwencji lekowych w monoterapii lub terapii dodanej nie doprowadzą do osiągnięcia utrwalonej i pełnej kontroli napadów. Przyczyny padaczki są zróżnicowane.

W krajach rozwiniętych roczną zapadalność na padaczkę szacuje się na poziomie 50-70 osób na 100 tys., a wskaźnik rozpowszechnienia wynosi ok. 1%. W Polsce padaczka dotyczy 300-400 tys. osób, w tym lekooporność występuje u ok. 120-130 tys. chorych. W pierwszym roku życia odnotowuje się najwyższą częstość zachorowania na ciężkie, lekooporne zespoły padaczkowe o złym rokowaniu dla pacjentów – encefalopatie padaczkowe (ang. *Epileptic Encephalopathies*).

Zespół Westa to rzadka neurologiczna choroba i występuje u niemowląt i małych dzieci. Jest ona zbiorem objawów charakteryzujących się napadami padaczkowymi/zgięciowymi, nieprawidłowymi wzorcami fal mózgowych (hipsarytmią) i niesprawnością intelektualną. Jest najczęstszym rodzajem epileptycznej encefalopatii. Może wystąpić u zdrowych niemowląt i u tych z nieprawidłowym rozwojem poznawczym.

Zespół Westa występuje z częstością 0,25-0,42/1000 żywych urodzeń. Przy dodatnim wywiadzie rodzinnym ryzyko zachorowania wzrasta o 17%. Częściej chorują chłopcy niż dziewczęta (4:1).

Zespół Lennox-Gastauta (ang. *Lennox-Gastaut syndrome*, LGS) należy do grupy najcięższych, dziecięcych encefalopatii padaczkowych i charakteryzuje się różnymi napadami. Najczęściej są to upadki napadowe (*drop attacks*), nietypowe napady nieświadomości i nocne napady toniczne, rzadko miokloniczne. Rozwój psychoruchowy dzieci jest opóźniony od początku występowania napadów. Obserwuje się też wolny wzór skoków i fal w EEG (mniej niż 2,5 Hz). Objawy rozpoczynają się zwykle w okresie niemowlęctwa lub dzieciństwa, najczęściej między 3-5 rokiem życia.

Choroba występuje u dzieci po 2 roku życia z częstością 0,7-3,1%. Szacuje się, że stanowi 1-4% wszystkich przypadków dziecięcej padaczki. Dotyka nieznacznie częściej chłopców niż dziewcząt.

Zespół Rasmussena (ZR) jest rzadką, postępującą chorobą mózgu, cechującą się opornymi na leczenie napadami padaczkowymi, często pod postacią padaczki częściowej ciągłej, regresem funkcji poznawczych i postępującymi deficytami neurologicznymi, głównie połowicznym niedowładem kończyn.

Na świecie zarejestrowano do tej pory około 200 przypadków.

Należy zwrócić uwagę, że wnioskowane wskazania dotyczą padaczki lekoopornej, zespołu Lennox-Gastauta, zespołu Westa oraz zespołu Rasmussena. Według klasyfikacji ILAE (ang. *International League Against Epilepsy*) w ramach encefalopatii padaczkowych można wyróżnić następujące zespoły: wczesna encefalopatia miokloniczna, zespół Ohtahara, zespół Westa, zespół Dravet, stan padaczkowy napadów mioklonicznych w encefalopatiach niepostępujących, zespół Lennox-Gastauta, zespół Landau-Kleffnera, padaczka z ciągłymi wyładowaniami zespołów iglica-fala we śnie oraz dodatkowo padaczka z migrującymi napadami ogniskowymi u niemowląt oraz padaczka o ciężkim przebiegu z licznymi niezależnymi ogniskami iglic. W związku z powyższym, w/w wskazania nie zawsze traktowane są jako oddzielne jednostki chorobowe, a jedynie jako zespoły występujące w ramach encefalopatii padaczkowej.

Alternatywna technologia medyczna

W oparciu o odnalezione wytyczne można wskazać, że jako pierwsza linia w leczeniu pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta stosowana jest terapia walproinianem sodu. Innymi dodatkowymi lub wspomagającymi opcjami są terapie lamotryginą, felbamatem, topiramatem, klobazamem, a także rufinamidem.

Wytyczne odnoszące się do leczenia dzieci z zespołem Westa wskazują, iż w pierwszej linii leczenia zaleca się stosowanie sterydów (prednizolon lub ACTH) lub wigabatrynę.

Nie odnaleziono wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia chorych z zespołem Rasmussena.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2019 r., poz. 19 aktualnie finansowanych jest 6 substancji czynnych (kilkadziesiąt preparatów) stosowanych we wskazaniach:

- padaczka oporna na leczenie - refundacja 16 produktów leczniczych, zawierających 6 substancji czynnych: gabapentynę, lewetyracetam, okskarbazepinę, tiagabinę, topiramát, wigabatrynę;
- zespół Westa – refundacja 1 produktu leczniczego, zawierającego 1 substancję czynną: wigabatrynę.

W ww. obwieszczeniu nie zidentyfikowano refundowanych produktów leczniczych stosowanych we wskazaniach: zespół Lennox-Gastaut oraz Zespół Rasmussena.

Biorąc pod uwagę powyższe, jako komparatory uznano aktualnie stosowane leki przeciwpadaczkowe oraz placebo.

Opis wnioskowanego świadczenia

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Inovelon, lek zawiera substancję czynną rufinamid, który moduluje aktywność kanałów sodowych, wydłużając okres ich inaktywacji.

Według ChPL Inovelon lek jest wskazany w leczeniu wspomagającym napadów padaczkowych w przebiegu zespołu Lennox-Gastaut u pacjentów w wieku 1 roku i starszych.

Wnioskowane wskazania, oprócz ww. zespołu Lennox-Gastaut, obejmują również padaczkę lekooporną, zespół Westa oraz zespół Rasmussena. Zatem trzy ww. wskazania stanowią wskazania pozarejestrycyjne.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia oceniany produkt leczniczy był sprowadzany w ramach importu docelowego w latach 2017-2018 we wskazaniach padaczka lekooporna i zespół Lennox-Gastaut.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa rufinamidu (RUF) w analizowanych wskazaniach względem zastosowanych komparatorów przeprowadzono na podstawie opisanych poniżej dowodów naukowych:

badania pierwotne:

- STUDY 303 (nr NCT 01405053) - wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy; porównujące rufinamid vs dowolny lek p/padaczkowy, przeprowadzone u pacjentów w wieku ≥ 1 do < 4 lat z rozpoznaniem LGS. Badanie to oznaczono jako zakończone, wyniki

opublikowane zostały w jednej publikacji pełnotekstowej (Arzimanoglou 2019) oraz w formie abstraktu konferencyjnego (Arzimanoglou 2017). Do badania włączono 37 pacjentów, w tym 25 stosowało rufinamid, a 12 inny/dowolny lek p/padaczkowy (ang. *anti-epileptic drugs* AED's). Okres obserwacji wynosił 106 tygodni (2 tygodniowa faza dostosowania dawki i 104 tygodniowa faza podtrzymywania leczenia). Ryzyko błędu systematycznego zostało oceniono przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration na niskie dla domen: metoda randomizacji, ukrycie kodu randomizacji, zaślepienie badaczy i pacjentów, wysokie dla domeny: niekompletne dane dotyczące efektów, niejasne dla domen: zaślepienie oceny efektów, wybiórcze raportowanie wyników;

- Grosso 2014 – otwarte, retrospektywne badanie pragmatyczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rufinamidu u dzieci w wieku poniżej 4 lat z zespołami encefalopatii padaczkowych. W badaniu uczestniczyło 40 pacjentów. Pacjenci otrzymywali rufinamid w dawce średniej 31,5 mg/kg/dobę jako terapia wspomagana, a w przypadku przyjmowania kwasu walproinowego, średnia dawka rufinamidu wyniosła 44,2 mg/kg/dobę. Średni okres obserwacji wynosił 12,2 miesiąca. Jakość badania została oceniona na 6/8 pkt wg skali NICE;
- Kim 2018 - retrospektywne badanie obserwacyjne pacjentów z LGS w wieku 1-4 lat, otrzymujących rufinamid jako leczenie uzupełniające. W badaniu wzięło udział łącznie 15 pacjentów. Okres leczenia wynosił 12 tygodni. Jakość badania została oceniona na 6/8 pkt wg skali NICE;
- Ohtsuka 2014 – wieloośrodkowe, randomizowane badanie z podwójnym zaślepieniem, oceniające skuteczności, bezpieczeństwo i farmakokinetykę rufinamidu w leczeniu uzupełniającym u pacjentów w wieku 4-30 lat z LGS w porównaniu z placebo (PLC). W badaniu wzięło udział 59 pacjentów: 29 z nich przyjmowało rufinamid, a 30 placebo. Okres obserwacji wynosił 12 tygodni. Ryzyko błędu systematycznego zostało oceniono przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration na niskie dla domen: zaślepienie badaczy i pacjentów, niekompletne dane dotyczące efektów, wybiórcze raportowanie wyników oraz niejasne dla domen: metoda randomizacji, ukrycie kodu randomizacji, zaślepienie oceny efektów;
- Yildiz 2018 – retrospektywne badanie obserwacyjne oceniające wpływ rufinamidu na częstość występowania napadów padaczkowych, u pacjentów w wieku od 3,5 do 17 lat z padaczką lekooporną i napadami padaczkowymi niereagującymi na klasyczne leki p/padaczkowe. W badaniu wzięło udział 38 pacjentów (14 dziewcząt i 24 chłopców) - 3 grupy: 18 pacjentów z LGS; 3 z zespołem Landau-Kefner; 2 z zespołem Draveta. Pacjenci otrzymywali rufinamid w dawce 42 mg/kg/dobę jako terapię dodatkową dodawaną do aktualnie stosowanego schematu leczenia. Średni czas obserwacji wyniósł 29,5 miesiąca. Jakość badania została oceniona na 5/8 pkt wg skali NICE.

Przeglądy systematyczne:

- Alsaad 2014 – przegląd systematyczny z metaanalizą 5 badań RCT (Biton 2011, Brodie 2009, Elger 2010, Glauser 2008, Palhagen 2001), oceniający ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ze strony OUN u pacjentów leczonych rufinamidem. Populację stanowili pacjenci (dorośli oraz dzieci) z padaczką lekooporną objawiającą się napadami częściowymi lub uogólnionymi, leczeni tradycyjnymi lekami p/padaczkowymi wspomagany lekiem eksperymentalnym lub placebo. Łączna liczba pacjentów wyniosła 1252 osoby. Jakość przeglądu została oceniona na umiarkowaną wg skali AMSTAR;
- Panebianco 2018 (Cochrane Colaboration) – przegląd systematyczny z metaanaliza 6 badań RCT (Biton 2011, Brodie 2009, Elger 2010, Glauser 2005, Glauser 2008, Ohtsuka 2014). Celem przeglądu była ocena skuteczności i tolerancji rufinamidu stosowanego jako leczenie uzupełniające u osób z padaczką lekooporną. Populację stanowi pacjenci (dorośli oraz dzieci)

z padaczką lekooporną. Łączna liczba pacjentów wyniosła 1759 osób. Jakość przeglądu została oceniona na wysoką wg skali AMSTAR;

- Xu 2016 – metaanaliza 5 badań RCT (tBiton 2011, Brodie 2009, Elger 2010, Glauser 2008, Ohtsuka 2014) oceniająca skuteczność i bezpieczeństwo rufinamidu w padaczce lekoopornej. Liczba pacjentów wynosiła 1512 osób. Jednakże z powodu odnalezienia nowszej publikacji tj. przeglądu Panebianco 2018, zawierającej te same badania RCT, zdecydowano się odstąpić od opisu i przedstawienia wyników z publikacji Xu 2016.

Punkty końcowe odnosiły się do oceny w następujących skalach:

- kwestionariusz CBCL (ang. *Child Behavior Checklist*) – formularz identyfikujący problematyczne zachowanie u dziecka. Pierwsze strony zawierają informacje demograficzne, oceny zachowań pozytywnych oraz kompetencji społecznych, w kwestionariuszu dla dzieci w wieku szkolnym ocenę funkcjonowania akademickiego. Ostatnie strony identyfikują typowe problemy z zachowaniem. Wyższe wyniki wskazują większe problemy.
- kwestionariusz QoLCE (ang. *Quality of Life in Childhood Epilepsy*) – kwestionariusz uzupełniany przez rodziców, przygotowany dla dzieci z padaczką. Pozwala określić jakość życia dzieci w wieku 4-18 lat.
- kwestionariusz rozwoju mowy LDS (ang. *Language Development Survey*) – przesiewowe narzędzie-lista przeznaczone do identyfikacji opóźnienia językowego u 2-letnich dzieci.
- kwestionariusz CGI (ang. *Clinical Global Impression Scale*) – 7 punktowa skala umożliwiająca ocenę nasilenia objawów, odpowiedzi na leczenie i skuteczności leczenia. Możliwe odpowiedzi: wyraźna poprawa, poprawa, nieznaczna poprawa, bez zmian, nieznaczne pogorszenie, pogorszenie, znaczne pogorszenie.

Skuteczność

Badania pierwotne

STUDY 303 (NCT 01405053: Arzimanoglou 2019)

W badaniu nie odnotowano istotnych statycznych różnic w zakresie wyniku całkowitego ocenianego w kwestionariuszu CBCL względem wartości wyjściowej.

Autorzy badania zdecydowali się nie przedstawiać wyników skuteczności dla oceny kontroli napadów padaczkowych, ponieważ nie wykazano jakichkolwiek różnic pomiędzy poszczególnymi grupami.

Nie przedstawiono również wyników oceny rozwoju mowy przeprowadzonych za pomocą kwestionariusza LDS, ponieważ większość pacjentów miało spore problemy z rozwojem mowy.

Ponadto zarówno kwestionariusz LDS, jaki i kwestionariusz QoLCE nie zostały zwalidowane dla populacji pacjentów biorących udział w badaniu.

Grosso 2014

Zgodnie z wynikami badania ogólna odpowiedź na leczeniu rufinamidem wyniosła 27,5%. U dwóch pacjentów (5%) zaobserwowano całkowite ustąpienie napadów.

Najwyższy wskaźnik zmniejszenia napadów zaobserwowano w grupach z napadami zgięciowymi (m.in. zespół Westa) - (46%) i napadami 'padania' (ang. *drop attacks*) - (42%).

Zmniejszenie napadów obserwowano także w grupie pacjentów z napadach tonicznymi (35%) i w grupach z napadami ogniskowymi (30%).

Zdaniem autorów, rufinamid okazał się być skuteczny w leczeniu pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta (w publikacji nie zamieszczono jednak wyników potwierdzających powyższe stwierdzenie).

Kim 2018

Zgodnie z wynikami badania, po 12 tygodniach leczenia rufinamidem, u 7 pacjentów (46,67%) zaobserwowano zmniejszoną częstość napadów (w tym u 4 pacjentów nie wystąpił żaden epizod).

U 5 z 15 pacjentów nie zaobserwowano zmniejszenia częstości wystąpienia napadów. U dwóch pacjentów wystąpiło pogorszenie. Spadek częstości napadów >50%, zaobserwowano u 9 pacjentów (69,23%).

Wśród 13 pacjentów z LGS, po 12 tygodniowym okresie leczenia rufinamidem, zespół ten utrzymywał się u 6 pacjentów (47,15%).

Ohtsuka 2014

W grupie stosującej RUF odnotowano znaczne zmniejszenie się częstości napadów padaczkowych w porównaniu do grupy PLC. Mediana procentowej zmiany częstości wystąpienia napadów toniczno-klonicznych wniosła odpowiednio -24,2% i -3,3%. Mediana procentowej zmiany całkowitej częstotliwości napadów wyniosła -32,9% (grupa RUF) oraz -3,1% (grupa PLC).

Terapia wspomagana rufinamidem w porównaniu do placebo znacznie zmniejszyła częstość napadów tonicznych, napadów mioklonicznych i napadów częściowych (przy czym w badaniu wskazano jedynie wartości parametru p-value).

W grupie RUF odsetek pacjentów z 50% zmniejszeniem się częstotliwości napadów toniczno-klonicznych wyniósł 25% a w grupie PLC 6,7%, przy czym różnica nie była istotna statystycznie. U żadnego z badanych pacjentów nie zaobserwowano zupełnego wycofania się napadów padaczkowych.

Yildiz 2018

Zgodnie z wynikami badania u 20 pacjentów (52,6%) zaobserwowano mniej niż 50% spadek występowania częstości napadów padaczkowych. U 8 pacjentów (21%) zaobserwowano 50-99% spadek ilości częstości występowania napadów. W przypadku 10 pacjentów (26,3%) zaobserwowano zupełne wycofanie się napadów padaczkowych. Odnotowano, że pacjenci z rozpoznaniem LGS wykazali najlepszą odpowiedź na leczenie.

Badania wtórne

Panebianco 2018

W ramach analizy odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianej technologii pomiędzy grupą pacjentów leczonych rufinamidem w porównaniu z pacjentami stosującymi placebo w punktu końcowego

- zmniejszenie częstotliwości napadów o 50% lub więcej - metaanaliza 6 badań porównujących RUF vs PLC wykazała, że prawdopodobieństwo wystąpienia ww. punktu końcowego było o 79% większe w grupie leczonej RUF vs PLC. Ryzyko względne (ang. *risk ratio*, RR) wynosiło $RR=1,79$ 95%CI [1,44; 2,22];

Natomiast w przypadku punktu końcowego odnoszącego się do całkowitego wycofanie napadów wyniki z jednego badania porównującego RUF vs PLC nie osiągnęły istotności statystycznej.

Autorzy przeglądu konkludują, że u osób z padaczką ogniskową lekooporną rufinamid stosowany jako leczenie dodatkowe był skuteczny w zmniejszaniu częstości napadów. Autorzy zaznaczają także, że z powodu stosunkowo krótkiego czasu trwania badań, brak jest dowodów na długotrwałe stosowanie rufinamidu.

Bezpieczeństwo

Badania pierwotne

STUDY 303 (NCT01405053: Arzimanoglou 2019)

U 32 pacjentów zaobserwowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. W grupie rufinamidu (22 pacjentów - 88%): wymioty, senność i zapalenie płuc, a w grupie AED's (10 pacjentów – 83,3%): infekcje, biegunkę, drgawki i gorączkę.

Umiarkowane zdarzenia niepożądane zaobserwowano u 4 pacjentów (16%) w grupie badanej, oraz u 2 pacjentów (16,7%) w grupie kontrolnej.

Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zaobserwowano u 10 pacjentów (40%) w grupie rufinamidu i u 5 (41,7%) pacjentów w grupie AED's. U 7 pacjentów (w grupie RUF) pojawiły się działania niepożądane tj.: senność, nudności i wymioty. Poważne działania niepożądane tj. napad padaczkowy raportowano u 1 pacjenta w grupie rufinamidu i u 3 pacjentów w grupie AED's.

Poważne działania niepożądane, które uznano za związane z interwencją obejmowały 3 pacjentów w grupie rufinamidu (zapalenie płuc i oskrzeli, zachyłkowe zapalenie płuc i stan padaczkowy) oraz 2 pacjentów w grupie AED's (napad padaczkowy i letarg).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia były rzadkie i wystąpiły u 2 pacjentów (8%) w grupie rufinamidu (wymioty i zmniejszony apetyt) oraz u 1 pacjenta (8,3%) w grupie AED's (wysypka).

W grupie RUF odnotowano jeden zgon z powodu zapalenia płuc. Zgon został odnotowany po 994 dniach od zakończenia leczenia i nie został powiązany z badanym lekiem.

Grosso 2014

U 37,5% dzieci, zaobserwowano działania niepożądane tj. wymioty, senność, drażliwość i jadłowstręt. Wskaźnik przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych pojawiających się w trakcie leczenia wynosił 15%.

Kim 2018

Działania niepożądane związane z leczeniem, wystąpiły u 3 pacjentów. 1 z pacjentów zgłosił senność, zmęczenie oraz wysypkę. Żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z w związku z przyjmowaniem leku. Odnotowano jeden zgon niezwiązany z leczeniem (z powodu sepsy).

Ohtsuka 2014

Działania niepożądane odnotowano u 93,1% pacjentów w grupie rufinamidu i u 70,0% pacjentów w grupie placebo. Działania niepożądane zwykle miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego.

Działania niepożądane związane z leczeniem, wystąpiły u 62,1% pacjentów w grupie RUF i u 16,7% pacjentów w grupie PLC.

Częstymi działaniami niepożądanymi, związanymi z leczeniem były: zmniejszenie apetytu (17,2% w grupie RUF, 3,3 % w grupie PLC); senność (17,2% w grupie RUF, 3,3% w grupie PLC) i wymioty (13,8% w grupie RUF, 0% w grupie PLC).

Przemijające nasilenie napadów padaczkowych zaobserwowano u 13 z 59 (22,0%) pacjentów. Wymagały one podania leków przeciwpadaczkowych (diazepam w czopkach).

Z powodu wystąpienia działań niepożądanych 5 pacjentów (4 w grupie RUF i 1 w grupie PLC) przerwało leczenie. Działania te obejmowały: wysypkę, zmniejszenie apetytu, wymioty i bóle głowy.

Yildiz 2018

U 7 pacjentów wystąpiły działania niepożądane, tj. senność, nudności i wymioty. Jeden pacjent z nerwiakowłókniakowością typu 1 oraz jeden pacjent w grupie LGS, (u których nie można było ustalić etiologii), wykazywali zwiększoną częstość napadów padaczkowych.

Badania wtórne

Alsaad 2014

Pacjenci przyjmujący rufinamid w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo istotnie statystycznie częściej byli narażeni na wystąpienie:

- senności – 97/668 (15%) pacjentów w grupie RUF vs 45/534 (8%) w grupie PLC. Ryzyko wystąpienia senności było 1,87 razy większe w grupie RUF vs PLC. Ryzyko względne (ang. *risk ratio*, RR) wynosiło RR=1,87 95%CI [1,33; 2,62];
- bólów głowy – 160/619 (26%) pacjentów w grupie RUF vs 98/495 (20%) w grupie PLC. Ryzyko wystąpienia bólów głowy było 1,28 razy większe w grupie RUF vs PLC. Ryzyko względne wynosiło RR=1,28 95%CI [1,02; 1,59];
- zawrotów głowy – 158/619 (26%) pacjentów w grupie RUF vs 50/495 (10%) w grupie PLC. Ryzyko wystąpienia zawrotów głowy było 2,66 razy większe w grupie RUF vs PLC. Ryzyko względne wynosiło RR=2,66 95%CI [2,00; 3,55];
- zmęczenia – 88/619 (14%) pacjentów w grupie RUF vs 38/495 (8%) w grupie PLC. Ryzyko wystąpienia zmęczenia było 1,57 razy większe w grupie RUF vs PLC. Ryzyko względne wynosiło RR=1,57 95%CI [1,11; 2,24];
- przerwania leczenia – 85/693 (12%) pacjentów w grupie RUF vs 25/559 (4%) w grupie PLC. Ryzyko przerwania leczenia było 2,65 razy większe w grupie RUF vs PLC. Ryzyko względne wynosiło RR=2,65 95%CI [1,74; 4,03].

Według wniosków autorów ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ze strony OUN wydaje się być większe u pacjentów przyjmujących rufinamid, oraz u pacjentów, którzy przegrali leczenie. Zdaniem autorów należy przeprowadzić podatkowane, długoterminowe badania bezpieczeństwa w celu potwierdzenia wyników.

Panbianco 2018

Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych było istotnie statystycznie większe w grupie pacjentów przyjmujących rufinamid + leczenie konwencjonalne niż w grupie pacjentów przyjmujących placebo + leczenie konwencjonalne w przypadku następujących punktów końcowych:

- zawroty głowy – 181/831 (22%) pacjentów w grupie RUF vs 50/465 (11%) w grupie PLC. Ryzyko wystąpienia zawrotów głowy było 2,52 razy większe w grupie RUF vs PLC. Ryzyko względne (ang. *risk ratio*, RR) wynosiło RR=2,52 95%CI [1,90; 3,34];
- zmęczenie – 148/830 (18%) pacjentów w grupie RUF vs 52/465 (11%) w grupie PLC. Ryzyko wystąpienia zmęczenia było 1,46 razy większe w grupie RUF vs PLC. Ryzyko względne wynosiło RR=1,46 95%CI [1,08; 1,97];
- ból głowy – 214/805 (27%) pacjentów w grupie RUF vs 83/423 (20%) w grupie PLC. Ryzyko wystąpienia bólu głowy było 1,36 razy większe w grupie RUF vs PLC. Ryzyko względne wynosiło RR=1,36 95%CI [1,08; 1,69];
- senność – 144/1067 (13%) pacjentów w grupie RUF vs 57/692 (8%) w grupie PLC. Ryzyko wystąpienia senności było 1,94 razy większe w grupie RUF vs PLC. Ryzyko względne wynosiło RR=1,94 95%CI [1,44; 2,61];
- nudności – 106/828 (13%) pacjentów w grupie RUF vs 38/465 (8%) w grupie PLC. Ryzyko wystąpienia nudności było 1,87 razy większe w grupie RUF vs PLC. Ryzyko względne wynosiło RR=1,87 95%CI [1,33; 2,64];
- wymioty – 59/393 (15%) pacjentów w grupie RUF vs 19/384 (5%) w grupie PLC. Ryzyko wystąpienia wymiotów było 2,95 razy większe w grupie RUF vs PLC. Ryzyko względne wynosiło RR=2,95 95%CI [1,80; 4,82];

- podwójne widzenie – 82/830 (10%) pacjentów w grupie RUF vs 11/465 (2%) w grupie PLC. Ryzyko wystąpienia podwójnego widzenia było 4,60 razy większe w grupie RUF vs PLC. Ryzyko względne wynosiło $RR=4,60$ 95%CI [2,53; 8,38];
- przerwanie leczenia – 247/1067 (23%) pacjentów w grupie RUF vs 78/692 (11%) w grupie PLC. Ryzyko przerwania leczenia było 1,83 razy większe w grupie RUF vs PLC. Ryzyko względne (ang. *risk ratio* RR) wynosiło $RR=1,83$ 95%CI [1,45; 2,31].

Zgodnie z wnioskami autorów większość zdarzeń niepożądanych w badaniach klinicznych była łagodna do umiarkowanej i często miała charakter przejściowy, głównie w fazie dostosowywania dawki.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (przeszukiwano m.in. strony internetowe Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejskiej Agencji Leków, ang. *European Medicines Agency* - EMA oraz Agencji ds. Żywności i Leków, ang. *Food and Drug Administration* – FDA) odnaleziono następujące dokumenty dotyczące bezpieczeństwa stosowania rufinamidu:

- FDA – w dokumencie FDA z 2017 r. dla produktu leczniczego Banzel (zawierającego substancję czynną rufinamid) jako najczęstsze działania niepożądane (występujące $\geq 10\%$ w porównaniu do placebo) zgłaszano: bóle głowy, zawroty głowy, zmęczenie, senność i nudności.

Wśród ostrzeżeń i środków ostrożności wskazano na możliwość wystąpienia: zachowań samobójczych; reakcji ze strony ośrodkowego układu nerwowego; skrócenie odstępu QT; nadwrażliwość / reakcja na lek razem z wystąpieniem eozynofilii i objawami ogólnoustrojowymi; osłabienie działania leków AED's; stan padaczkowy; leukopenię.

Zgodnie z ChPL Inovelon do najczęściej opisywanych działań niepożądanych należały bóle i zawroty głowy, uczucie zmęczenia oraz senności. U pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta najczęstsze działania niepożądane obejmowały wymioty i senność. Działania niepożądane zwykle miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stanowiącymi przyczynę przerwania leczenia rufinamidem były wysypka i wymioty.

Ograniczenia analizy klinicznej

Najważniejsze ograniczenie przeprowadzonej analizy klinicznej stanowi brak badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rufinamidu u pacjentów pediatrycznych ze wskazaniem zespół Rasmussena.

Ponadto wyniki przeglądu Panebianco 2018 ograniczały się jedynie do stosowania rufinamidu w terapii wspomaganej u pacjentów z padaczką lekooporną ogniskową.

W badaniu STUDY 303 (NCT 01405053: Arzimanoglou 2019), z powodu braku jakichkolwiek różnic pomiędzy poszczególnymi grupami, nie przedstawiono wyników skuteczności dla oceny kontroli napadów padaczkowych. Nie przedstawiono również wyników oceny rozwoju mowy przeprowadzonych za pomocą kwestionariusza LDS, ponieważ większość pacjentów miało spore problemy z rozwojem mowy. Ponadto zarówno kwestionariusz LDS jaki i kwestionariusz QoLCE nie zostały zwalidowane dla populacji pacjentów biorących udział w badaniu.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych. Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita. Aktualnie próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Nie odnaleziono danych pozwalających w sposób wiarygodny przeprowadzić ocenę ekonomiczną, która byłaby zgodna ze zleceniem Ministra Zdrowia.

Mając na uwadze informacje przekazane w zleceniu Ministra Zdrowia oraz dane dotyczące dawkowania na podstawie ChPL Inovelon, podjęto próbę oszacowania rocznej terapii 1 pacjenta wnioskowaną technologią.

Do oszacowania przyjęto następujące założenia:

- średni wiek pacjentów oszacowano na 17,2 lat (na podstawie danych Ministerstwa Zdrowia średni wiek pacjentów w przypadku wskazania padaczka lekooporna wynosił 18,6 lat, a w przypadku zespołu Lennox-Gastauta – 15,9 lat);
- leczenie rozpoczyna się od dawki dobowej 400 mg, a następnie zwiększa się o 400 mg/dobę co drugi dzień, do osiągnięcia maksymalnej dawki dobowej:
 - ✓ dla pacjentów nieleczonych walproinianem: 3 200 mg/dobę;
 - ✓ dla pacjentów leczonych walproinianem: 2 200 mg/dobę;
- średnia cena leku Inovelon 400 mg po uwzględnieniu 8% podatku VAT oraz marży detalicznej w latach 2017-2018 (na podstawie danych Ministerstwa Zdrowia):
 - ✓ 721,95 zł (opakowanie 50 szt.);
 - ✓ 946,55 zł (opakowanie 60 szt.);

Zgodnie z oszacowaniami Agencji szacunkowy roczny koszt leczenia jednego pacjenta produktem leczniczym Inovelon w dawce 400 mg, z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) wynosi :

- w przypadku pacjentów nieleczonych walproinianem:
 - ✓ 35 231,2 zł – opakowanie 50 szt.
 - ✓ 44 582,5 zł – opakowanie 60 szt.
- w przypadku pacjentów leczonych walproinianem:
 - ✓ 28 228,0 zł – opakowanie 50 szt.
 - ✓ 33 224,4 zł – opakowanie 60 szt.

Szacunkowy roczny koszt leczenia jednego pacjenta produktem leczniczym Inovelon w dawce 400 mg, z perspektywy NFZ (po uwzględnieniu odpłatności pacjenta w wysokości 3,20 zł za opakowanie) wynosi:

- w przypadku pacjentów nieleczonych walproinianem:
 - ✓ 35 075,0 zł – opakowanie 50 szt.
 - ✓ 44 431,8 zł – opakowanie 60 szt.
- w przypadku pacjentów leczonych walproinianem:
 - ✓ 28 102,9 zł – opakowanie 50 szt.
 - ✓ 33 112,1 zł – opakowanie 60 szt.

Jednakże należy podkreślić, iż powyższe oszacowania obarczone są ograniczeniami związanymi w szczególności z niepewnością dotyczącą wieku populacji docelowej oraz ceny analizowanych leków.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 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)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ze względu na brak odpowiednich danych, dotyczących liczebności populacji docelowej, odstąpiono od przeprowadzenia analizy wpływu na budżet płatnika publicznego.

W związku z powyższym ograniczono się do przedstawienia kosztów związanych z ocenianym produktem leczniczym.

Na podstawie danych dotyczących wniosków o import docelowy ocenianej technologii w latach 2017-2018 r. liczba unikalnych PESELI (liczba pacjentów) we wnioskach o refundację produktu leczniczego wyniosła: 17 dla wskazania padaczka lekooporna; 15 dla wskazania zespół Lennox-Gastauta. Dla wskazań: zespół Westa i zespół Rasmussena nie wpłynął żaden wniosek o refundację w trybie importu docelowego dla wnioskowanej technologii.

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia łączna kwota refundacji netto leku Inovelon wyniosła w poszczególnych latach: 2012 – 241 390 tys. zł., 2013 – 250 479 tys. zł.; 2014 – 350 463 tys. zł.; w 2015 – 271 134 tys. zł., a w latach 2017-2018 – 612 259 tys. zł (nie przekazano informacji o kwocie refundacji za rok 2016 r.). Należy wskazać, że przy zbliżonej liczbie pacjentów, jak w latach 2012-2015 oraz 2017-2018, łączna roczna kwota na refundację ocenianej technologii również będzie zbliżona.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W toku wyszukiwania odnaleziono 2 wytyczne praktyki klinicznej, dotyczące niektórych z wnioskowanych wskazaniami (LGS, zespół Westa). Zidentyfikowano również projekt szkockich standardów postępowania w przypadku leczenia padaczki u dzieci i młodzieży (planowana data publikacji 3 kwartał 2019 r.):

- American Academy of Neurology (AAN 2018) USA;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2012 – aktualizacja 2018) Wielka Brytania;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN projekt z 2018 r.) Szkocja.

Według American Academy of Neurology (AAN 2018), rufinamid jest skuteczny jako terapia dodatkowa u pacjentów z LGS, ale korzyści z jego stosowanie są niewielkie. Wytyczne organizacji NICE, mówią o możliwości zastosowania rufinamidu w 3 linii leczenia pacjentów z LGS. U dzieci od 4 r.ż., można zastosować rufinamid jako terapię wspomagającą (SIGN 2018).

Nie odnaleziono wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia chorych z zespołem Rasmussena.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne dotyczące leku Inovelon:

- Scottish Medicine Consortium SMC 2019 (Szkocja);
- All Wales Medicines Strategy Group AWMSG 2012/2013 (Walia);
- Canadian Drug Expert Committee CDEC 2012 (Kanada);
- Haute Autorité de Santé HAS 2009 (Francja).

Większość decyzji o finansowaniu ze środków publicznych, nie jest obostrzona warunkami, a jedynie kanadyjska agencja CDEC rekomenduje stosowanie produktu, pod warunkiem spełnienia określonych kryteriów (tj. opieka lekarza doświadczonego w leczeniu napadów związanych z zespołem Lennox-Gastauta; obecnie przyjmowanie dwóch lub więcej leków przeciwpadaczkowych; obecnie stosowane leki przeciwpadaczkowe są nieskuteczne lub nieodpowiednie).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 25.01.2019 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.518.2019.AD), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leków: Inovelon (rufinamide), tabletki à 100 mg; Inovelon (rufinamide), tabletki à 200 mg; Inovelon (rufinamide), tabletki à 400 mg, we wskazaniach: padaczka lekooporna, zespół Lennox-Gastauta, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2019 r. poz. 784), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 41/2019 z dnia 13 maja 2019 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Inovelon (rufinamide) we wskazaniach: padaczka lekooporna, zespół Lennox-Gastauta, zespół Westa, zespół Rasmussena.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 41/2019 z dnia 13 maja 2019 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Inovelon (rufinamide) we wskazaniach: padaczka lekooporna, zespół Lennox-Gastauta, zespół Westa, zespół Rasmussena.
2. Inovelon (rufinamid) we wskazaniach: padaczka lekooporna, zespół Lennox-Gastauta, zespół Westa, zespół Rasmussena. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: OT.4311.3.2019. Data ukończenia: 7 maja 2019 r.