



## Rekomendacja nr 75/2022

z dnia 26 sierpnia 2022 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu lecniczego Fycompa (Perampanel) we wskazaniach: padaczka lekooporna, padaczka lekooporna z napadami ogniskowym

**Prezes Agencji rekomenduje** wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Fycompa (Perampanel) we wskazaniach: padaczka lekooporna, padaczka lekooporna z napadami ogniskowym.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Wytyczne kliniczne wymieniają perampanel (PER) wśród leków zalecanych w terapii skojarzonej leczenia padaczki ogniskowej. Wskazują także na konieczność stosowania indywidualnego podejścia do terapii pacjenta z padaczką lekooporną. Zalecają, iż z uwagi na mnogość dostępnych terapii, podstawą wyboru leku przeciwpadaczkowego (ASM) powinna być znajomość jego profilu farmakologicznego, mechanizmu działania oraz występowania potencjalnych objawów niepożądanych.

W wyniku wyszukiwania dowodów naukowych odnaleziono trzy publikacje, w tym dwa badania pierwotne Badanie 332 (French 2015), Badanie 311 (Fogarasi 2020) oraz jeden przegląd systematyczny Lattanzi 2022.

Podsumowując wyniki w zakresie skuteczności dla populacji dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi (Badanie 332) dla porównania PER vs placebo (PLC) raportowano istotnie statystycznie wyższą medianę procentowej zmiany częstości napadów na 28 dni (-38,4% PLC vs -76,5% PER;  $p < 0,0001$ ), oraz wyższy odsetek pacjentów, u których stwierdzono 50% redukcję częstotliwości napadów (39,5% PLC vs 64,2% PER;  $p = 0,0019$ ). W okresie podtrzymania dawki ustąpienie pierwotnie uogólnionych napadów toniczno-klonicznych stwierdzono u 12,3% PLC vs 30,9% PER, a brak napadów padaczkowych u 4,9% PLC vs 23,5% PER. W przypadku leczenia padaczki lekoopornej z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi oraz napadami ogniskowymi u pacjentów od 4 do 12 r.ż. (Badanie 311) stwierdzono redukcję częstości napadów oraz obecność pacjentów wolnych od napadów padaczkowych. W przeglądzie systematycznym Lattanzi 2022 w populacji pacjentów  $\geq 12$  r.ż. z padaczką z napadami ogniskowymi dla



porównania PER z aktywnymi komparatorami (lakoamid (LCM), brywaracetam (BRV), cenobamat (CNB), octan eslikarbazepiny (ESL)) w zakresie odpowiedzi na leczenie wg. miary SUCRA wykazano, że PER miał najniższe prawdopodobieństwo osiągnięcia pierwszego miejsca w rankingu natomiast w zakresie całkowitego ustąpienia napadów padaczkowych trzecie za CNB oraz BRC.

W zależności od przyjętych źródeł danych (dawkowania oraz kosztowych) roczny koszt stosowania PER u jednego pacjenta wynosi od 8 669,20 zł [REDAKTOWANE]. Oszacowania wpływu na budżet płatnika publicznego, przeprowadzono dla wskazanej przez eksperta klinicznego potencjalnej populacji mogącej stosować PER, tj. 1 600 pacjentów, roczny koszt wyniósł od 13 870 727,55 zł a [REDAKTOWANE]. Należy mieć na uwadze, że wg danych Ministerstwa Zdrowia (MZ) w latach 2021-2022 sprowadzono w ramach importu docelowego łącznie 56 opakowań produktu Fycompa (za kwotę 28 304,08 zł) dla 9 pacjentów. W związku z powyższym oraz mając na uwadze wytyczne PTE 2019 wskazujące PER jako terapię dodaną drugiego rzutu leczenia padaczki wydaje się, że wskazana przez eksperta populacja jest zawyżona, zatem obliczenia na jej podstawie można uznać za wariant maksymalny.

Odnaleziono 11 rekomendacji refundacyjnych dotyczących PER: 3 pozytywne (CADTH 2013, CADTH 2018, SMC 2012/2019) oraz 8 negatywnych (SMC 2016/2019, HAS 2016, HAS 2021, HAS 2021, G-BA 2021, G-BA 2021, G-BA 2014, G-BA 2018). Technologia jest rekomendowana w populacjach pacjentów z napadami częściowymi oraz pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi (CADTH) oraz w wieku  $\geq 12$  r.ż. z napadami częściowymi (z lub bez wtórnego uogólnienia) (SMC) w przypadku ostatniego wskazania G-BA wypowiedziało się negatywnie. Rekomendacje negatywne dotyczą populacji pacjentów: w wieku  $\geq 12$  r.ż. z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi (SMC, HAS, G-BA), 4-11 r.ż. z napadami ogniskowymi (HAS, G-BA), w wieku 7-11 r.ż. z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi (HAS oraz G-BA). Powyższe ograniczenia wskazują na konieczność właściwego względu wskazań stosowania ocenianej technologii lekowej. Ponadto, ze względu na wysoką niepewność kosztów w przyszłości konieczne może być doprecyzowanie wskazań do refundacji. Będzie to wymagać monitorowania potrzeb zdrowotnych pacjentów w Polsce (z uwzględnieniem wieku, typu napadów) jak i dowodów naukowych.

Niemniej, Prezes Agencji, mając na względzie potrzebę rozszerzenia spektrum dostępnych terapii w leczeniu padaczki, w szczególności padaczki lekoopornej, konieczność uwzględnienia indywidualnego sposobu doboru terapii w leczeniu padaczki, wyniki przeprowadzonych analiz jak również stanowisko Rady Przejrzystości rekomenduje jak we wstępie

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Fycompa (Perampanel; PER) tabletki powlekane (2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg, 12 mg) zawiesina doustna (0,5 mg/ml) we wskazaniach: padaczka lekooporna, padaczka lekooporna z napadami ogniskowym 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 2022 r. poz. 463).

### **Problem zdrowotny**

Padaczka (ICD 10: G40) to przewlekła choroba mózgu, w której w sposób samoistny i nawracający dochodzi do napadów padaczkowych. Poszczególne typy napadów padaczkowych w zależności od charakteru jego początku dzieli się na: ogniskowe, uogólnione i nieokreślone.

Napady ogniskowe to typ napadów w których czynność napadowa pojawia się jedynie w pewnej części mózgowia, następnie zanika lub wtórnie rozszerza się na całe mózgowie, powodując kliniczny napad padaczkowy wtórnie uogólniony. Mogą występować napady jednoogniskowe i wieloogniskowe dotyczące jednej półkuli mózgu.

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

Ocenia się, że padaczka występuje u około 1% populacji. Na podstawie przeglądu systematycznego i metaanalizy międzynarodowych badań, współczynnik chorobowości określono na 6,38 na 1000 osób [95% CI: 5,57; 7,30], zaś współczynnik zapadalności na 61,44 na 100 000 osób [95% CI: 50,75; 74,38]. W Polsce szacuje się, że blisko 300-400 tys. osób choruje na padaczkę, w tym lekooporność występuje u ok. 120-130 tys. chorych.

Rokowanie jest zależne od rozpoznania ewentualnego zespołu padaczkowego lub typu napadów padaczkowych. W pierwszym roku życia odnotowuje się najwyższą częstość zachorowania na ciężkie, lekooporne zespoły padaczkowe o złym rokowaniu dla pacjentów - encefalopatie padaczkowe (ang. *Epileptic Encephalopathies*). Śmiertelność chorych na padaczkę jest 2-4 razy większa niż w populacji ogólnej. Roczna śmiertelność wśród osób z padaczką waha się od 1 do 8 na 100 tys. osób. Największe ryzyko zgonu jest u chorych z nieopanowanymi napadami.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Odnalezione wytyczne w analizowanych problemach zdrowotnych w terapii skojarzonej leczenia padaczki ogniskowej najczęściej wymieniają: karbamazepinę, lamotryginę, lewetyracetam, okskarbazepinę, PER, lakozamid, walproniany, zonisamid i topiramát. Wśród metod nie farmakologicznych, które są rekomendowane w terapii padaczki lekoopornej najczęściej wskazywana jest dieta ketogeniczna, w szczególności u dzieci (niektóre wytyczne wskazują także na możliwość zastosowania u dorosłych).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. poz. 65) do substancji czynnych finansowanych u pacjentów z padaczką lekooporną należą: wigabatryna, tiagabina, topiramát, gabapentyna, lakozamid, lamotrygina i brywaracetam. Eslikarbazepina dostępna jest w ramach importu docelowego (produkt Zebinix).

Biorąc pod uwagę powyższe, jako komparatory uznano aktualnie stosowane leki przeciwpadaczkowe (ASM) i placebo (PLC).

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Fycompa (Perampanel; PER) - jest pierwszą substancją z grupy selektywnych, niekompetycyjnych antagonistów glutaminergicznych receptorów jonotropowych AMPA (kwas alfa-amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolepropionowy) na neuronach postsynaptycznych.

Do zarejestrowanych wskazań należy leczenie wspomagające:

- napadów częściowych z napadami wtórnie uogólnionymi lub bez napadów wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 4 lat;
- pierwotnie uogólnionych napadów toniczno-klonicznych u pacjentów w wieku od 7 lat z idiopatyczną uogólnioną padaczką.

Wnioskowane wskazanie dotyczy padaczki odpornej na leczenie i padaczki odpornej na leczenie z napadami ogniskowymi, natomiast wskazanie rejestracyjne nie odnosi się do kwestii lekooporności. Ponadto we wnioskowanym wskazaniu nie wskazuje się wieku pacjentów, natomiast w rejestracyjnym zostało to ściśle określone.

### **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.*

Do analizy klinicznej włączono:

- Lattanzi 2022 – przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, do którego włączono badania (randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną, o układzie równoległym) oceniające leki przeciwpadaczkowe trzeciej generacji (PER, LCM, BRV, CNB oraz ESL) stosowane w leczeniu padaczki lekoopornej z napadami ogniskowymi u dorosłych pacjentów. W przeglądzie uwzględniono główne badania rejestracyjne PER (badanie 304, badanie 305, badanie 306 oraz badanie 335). Liczba pacjentów n=2246 (placebo, PLC); n=803 (BRV); n = 221 (CNB); n=990 (ESL); n=1104 (LCM); n=1389 (PER). Okres podtrzymania dawki co najmniej 12 tygodni;
- Badanie 332 (French 2015) – randomizowane podwójnie zaślepienie, kontrolowane PLC badanie fazy III oceniające skuteczność PER w leczeniu padaczki lekoopornej z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi (PGTC) u dorosłych pacjentów. Liczba pacjentów N=162 (n=81 (PER); n=81 (PLC)). Okres zwiększania dawki 4 tyg., a okres podtrzymania dawki 13 tyg.;
- Badanie 311 (Fogarasi 2020) – jednoramienne badanie open-label, oceniające skuteczność PER w leczeniu padaczki lekoopornej z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi (PGTC) oraz napadami ogniskowymi w populacji pacjentów od 4 do 12 r.ż. Liczba pacjentów N=180, w tym napady częściowe: n=149 (w tym 54 z wtórnym uogólnieniem); napary pierwotnie uogólnione: n=31. Mediana czasu obserwacji: 23 tygodnie (IQR 1,3);

#### *Skuteczność kliniczna*

#### Padaczka z napadami ogniskowymi - populacja $\geq 12$ r.ż. (Lattanzi 2022)

- Odpowiedz na leczenie - wszystkie oceniane ASM (BRV, CNB, ESL, PER) wykazały wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie w stosunku do PLC.

Istotną statystycznie (IS) różnicę między PER, a aktywnym komparatorem odnotowano dla:

- 50% redukcji napadów padaczkowych dla CNB vs PER (na korzyść CNB; OR=2.07 (95%CI: 1,16; 3,70)) – wynik metaanalizy parami;
- niższy wskaźnik odpowiedzi wg. dawek (metaanaliza sieciowa):
  - PER4 (4 mg/dobę) od: ESL1200 (ESL1200: OR=0,53; 95%CI: 0,34; 0,82), BRC100 (OR=0,59; 95%CI: 0,37; 0,93), LCM400 (OR=0,51; 95%CI: 0,34; 0,78), CNB200 (OR=0,37; 95%CI: 0,19; 0,74), CNB400 (OR=0,27; 95%CI: 0,13; 0,53).
  - PER8 (8 mg/dobę) od: CNB400 (OR=0,43; 95%CI: 0,22; 0,84).

- PER12 (12 mg/dobę) od: CNB400 (OR=0,50; 95%CI: 0,25; 0,98).

Ponadto w odpowiedzi na leczenie wg. miary SUCRA - PER miał najniższe prawdopodobieństwo osiągnięcia pierwszego miejsca w rankingu ze wszystkich ocenianych ASM.

- Całkowite ustąpienie napadów padaczkowych - dla wszystkich ocenianych ASM (BRV, CNB, ESL, PER) wykazano wyższy odsetek całkowitego zaprzestania napadów padaczkowych w stosunku do PLC. W zakresie całkowitego ustąpienia napadów padaczkowych nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między PER a aktywnym komparatorem dla żadnego z porównań (metaanaliza parami i metaanaliza sieciowa).  
Ponadto wg. miary SUCRA - PER miał trzecie prawdopodobieństwo osiągnięcia pierwszego miejsca w rankingu, za CNB oraz BRC.

#### Padaczka z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi (Badanie 332)

- Odpowiedź na leczenie. Istotną statystycznie różnicę na korzyść PER vs PLC odnotowano dla:
  - mediany procentowej zmiany w częstości PGTC (na 28 dni) – (-38,4% vs -76,5%;  $p < 0,01$ );
  - 50% redukcji częstości napadów padaczkowych PGTC – (39,5% vs 64,2%;  $p = 0,0019$ );
  - mediany procentowej zmiany częstości jakichkolwiek napadów padaczkowych (na 28 dni) – (-22,9 vs -43,4;  $p = 0,0018$ );
- Całkowite ustąpienie napadów padaczkowych raportowano częściej w grupie PER vs PLC, w tym
  - uwolnienie od PGTC - 30,9% vs 12,3%;
  - brak jakichkolwiek napadów padaczkowych - 23,5% vs 4,9%.

#### Padaczka z napadami ogniskowymi - populacja < 12 r.ż. (Badanie 311)

Odpowiedź na leczenie:

- w populacji ogólnej badania mediana procentowej redukcji częstości (na 28 dni) wynosiła:
  - napadów częściowych (FS ang. focal seizures) - 40% (95%CI: 31%; 53%);
  - napadów częściowych bez wtórnego uogólnienia (FBTCS ang. focal to bilateral tonic-clonic seizures) - 95% (95%CI: 49%; 70%);
  - jakichkolwiek napadów w kohorcie FS - 37% (95%CI: 31%; 51%);
- w subpopulacjach wg. wieku mediana procentowej redukcji częstości (na 28 dni) wynosiła:
  - FS - 43% (95%CI: 26%; 56%) w grupie 4 do <7 oraz 40% (95%CI: 31%; 53%) w grupie 7 do < 12 lat;
  - jakichkolwiek napadów w kohorcie FS - 34% (95%CI: 25%; 56%) w grupie 4 do <7 i 39% (95%CI: 24%; 51%) w grupie 7 do < 12 lat;
  - w grupach z/bez towarzyszącego leku przeciwdrgawkowego indukującego enzymy (ang. enzyme-inducing anti-seizure drug, EIASD) mediana procentowej redukcji częstości napadów FS (na 28 dni) z poziomu bazowego wyniosła odpowiednio 34% (95%CI: 9%; 60%) oraz 42% (95%CI: 32%; 54%). Dla jakichkolwiek napadów w kohorcie FS wyniki wyniosły 34% (95%CI: 9%; 62%) z EIASD oraz 39% (95%CI: 31%; 53%) bez EIASD;
- w kohorcie FBTCS mediana procentowej redukcji częstości (na 28 dni) wyniosła:
  - 56% (95%CI: 39%; 78%) w grupie 4 do <7 lat oraz 61% (95%CI: 43%; 76%) w grupie 7 do <12 lat;

- dla wszystkich napadów 34% (95%CI: 25%; 56%) w grupie 4 do <7 lat i 39% (95%CI: 24%; 51%) w grupie 7 do <12 lat;
- w grupach z/bez towarzyszącego EIASD mediana procentowej redukcji częstości (na 28 dni) z poziomu bazowego wyniosła odpowiednio 60% (95%CI: 9%-79%) oraz 58% (95%CI: 48%-70%);
- odsetek pacjentów z 50% odpowiedzią wynosił: 44% dla jakichkolwiek napadów w kohorcie FS, 47% dla FS, 65% dla FBCTS, 46% dla FS w grupie z EIASD, 55% dla FBCTS w grupie z EIASD, 47% dla FS w grupie bez EIASD, 67% dla FBCTS w grupie bez EIASD;
- odsetki pacjentów wolnych od napadów padaczkowych (100% odpowiedź) wyniosły: 11% dla jakichkolwiek napadów w kohorcie FS, 12% dla napadów FS oraz 19% dla FBCTS.

#### Padaczka PGTC - populacja < 12 r.ż. (Badanie 311)

##### Odpowiedź na leczenie:

- w populacji ogólnej badania mediana procentowej redukcji częstości (na 28 dni) wyniosła w przypadku:
  - napadów PGTC - 69% (95%CI: 18%; 100%);
  - jakichkolwiek napadów w kohorcie PGTC - 22% (95%CI: -12%; 57%);
- w subpopulacjach wg. wieku mediana procentowej redukcji częstości (na 28 dni) wyniosła odpowiednio:
  - PGTC - 57% (95%CI: -12.8%; 100%) w grupie 4 do <7 lat oraz 82% (95%CI: 18%; 100%) w grupie 7 do <12 lat;
  - jakichkolwiek napadów w kohorcie PGTC - 49% (95%CI: -177%; 100%) w grupie 4 do <7 i 18% (95%CI: -12%; 52%) w grupie 7 do < 12 lat;
  - w grupach z/bez towarzyszącego EIASD mediana procentowej redukcji częstości napadów PGTC (na 28 dni) wyniosła odpowiednio 34% (95%CI: 9%; 60%) oraz 42% (95%CI: 32%; 54%). Dla jakichkolwiek napadów w kohorcie FS wyniki wyniosły 16% (95%CI: -27%; 58%) z EIASD oraz 69% (95%CI: 18%; 100%) bez EIASD;
- odsetek pacjentów z 50% odpowiedzią wynosił: 39% dla jakichkolwiek napadów w kohorcie PGTC oraz 64% dla napadów PGTC;
- odsetki pacjentów wolnych od napadów padaczkowych (100% odpowiedź) wyniosły: 16% dla jakichkolwiek napadów w kohorcie PGTC, 55% dla napadów PGTC.

##### *Bezpieczeństwo*

#### Padaczka z napadami ogniskowymi - populacja ≥ 12 r.ż. (Lattanzi 2022)

- Odsetek pacjentów, u których stwierdzono co najmniej jedno zdarzenie niepożądane – wyższy w stosunku do PLC zaobserwowano dla ESL, BRV, PER oraz CNB.

Dla porównania PER z aktywnymi komparatorami różnicę istotną statystycznie odnotowano:

- PER vs BRV (na korzyść PER; OR=1,42 (95%CI: 1,02; 1,96) (metaanaliza parami);
- wg dawek (metaanaliza sieciowa):
  - niższy odsetek - PER4 w porównaniu z ESL1200 (OR=0,50; 95%CI: 0,34; 0,75) i CNB400 (OR=0,34; 95%CI: 0,15; 0,77);
  - wyższy odsetek PER8 w porównaniu z LCM200 (OR=1,85; 95%CI: 1,18; 2,89);
  - wyższy odsetek PER12 w porównaniu z ESL800 (OR=1,66; 95%CI: 1,08; 2,56), BRV50 (OR 2,56; 95%CI: 1,50; 4,38), BRV100 (OR 2,12; 95%CI: 1,34; 3,35), BRV200 (OR 2,24; 95%CI:

1,37; 3,66), LCM200 (OR 3,00; 95%CI: 1,82; 4,94), LCM400 (OR=1,78; 95%CI: 1,06; 2,99), CNB 200 (OR 2,23; 95%CI: 1,11; 4,48).

Ponadto wg. miary SUCRA - PER miał czwarte prawdopodobieństwo osiągnięcia pierwszego miejsca w rankingu za PLC, LCM i BRV.

- Odsetek pacjentów, u których stwierdzono co najmniej jedno zdarzenie niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia – wyższy w stosunku do PLC dla wszystkich ocenianych ASM.

Dla porównania PER z aktywnymi komparatorami różnicę istotną statystycznie odnotowano wg dawek (metaanaliza sieciowa):

- niższy odsetek - PER4 w porównaniu z: ESL1200 (OR=0,23; 95%CI: 0,10; 0,52), LCM400 (OR=0,31; 95%CI: 0,13; 0,71), CNB400 (OR=0,18; 95%CI: 0,05; 0,63);
- niższy odsetek - PER8 w porównaniu z: ESL1200 (OR=0,51; 95%CI: 0,27; 0,97);
- wyższy odsetek - PER12 w porównaniu z: ESL800 (OR 2,07; 95%CI: 1,07; 4,02), LCM200 (OR 3,44; 95%CI: 1,66; 7,16).

Ponadto wg. miary SUCRA - PER miał czwarte prawdopodobieństwo osiągnięcia pierwszego miejsca w rankingu za PLC, LCM i BRV.

#### Padaczka z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi populacja $\geq 12$ r.ż. (Badanie 332)

Zdarzenia niepożądane odnotowano u 82,7% pacjentów stosujących PER vs 72% PLC. Większość ze zdarzeń miała umiarkowane nasilenie (poważne zdarzenia stwierdzono u 6 pacjentów w każdej z grup). Do najczęściej raportowanych zdarzeń w grupie PER ( $\geq 10\%$ ) należały: zawroty głowy, zmęczenie, bóle głowy, senność i rozdrażnienie.

#### Pacjenci $< 12$ r.ż. z padaczką lekooporną (Badanie 311)

W całej populacji badania zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. Treatment emergent adverse events, TEAE) zaobserwowano u 89% (n = 160) osób, a TEAE uznane za związane z PER u 67% (n=120) badanych. Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. Severe TEAE) zaobserwowano u 8% pacjentów (n=14), a poważnie zdarzenia niepożądane (ang. Serious TEAE) u 15% (n= 7). W trakcie badania zmarł jeden pacjent (1%).

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi (u  $\geq 10\%$ ) były: senność (26%, n=47), zapalenie nosogardzieli (19%, n=35), zawroty głowy (13%, n=23), drażliwość (13%, n=23), gorączka (13%, n=23) oraz wymioty (11%, n=20).

#### *Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie - na podstawie ChPL*

Do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych produktu Fycompa należą: zawroty głowy, senność.

*Informacje na podstawie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Fycompa na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA), Food and Drug Administration (FDA).*

W wyniku przeszukania nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Fycompa.

#### *Ograniczenia analizy*

Wyniki analizy należy traktować z ostrożnością w szczególności z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z aktywnym leczeniem. Wśród czterech komparatorów uwzględnionych w metaanalizie Lattanzi 2022 dwa podlegają refundacji (BRV oraz LCM), jeden (ESL) sprowadzany jest w ramach importu docelowego, a CNB znajduje się w trakcie procesu refundacyjnego

(etap – ocena Agencji). Ponadto badania włączone do przeglądu systematycznego Lattanzi 2022 nie były jednorodne w zakresie grup wiekowych pacjentów np. dla PER „12 lub starsi”, dla BRV od 16 do 80 r.ż. a dla LCM 18-65 lat.

### **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 166 758 zł (3 x 55 586 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.*

Zgodnie z informacjami zawartymi w zleceniu MZ cena analizowanego produktu leczniczego wynosi:

- 2 mg: 472,14 zł (28 tabletek);
- 6 mg: 505,43 zł (28 tabletek);
- 8 mg: 505,43 zł (28 tabletek);
- 10 mg: 505,43 zł (28 tabletek);
- 12 mg: 505,43 zł (28 tabletek);
- 0,5 ml/ml: 396,30 zł (30 ml).

### **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 2022 r., poz. 463)**

*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.

W zależności od przyjętych źródeł danych dot. dawkowania (w zależności od badania) oraz kosztowych – (dane MZ lub wg Euripid) dzienny koszt stosowania perampanelu u jednego pacjenta wynosi między 23,73 zł a [REDAKTOWANE], a roczny od 8 669,20 zł [REDAKTOWANE]

Zgodnie z informacjami uzyskanymi od eksperta klinicznego, potencjalnie PER może być leczonych ok. 1600 pacjentów/rok. Zatem roczny koszt leczenia całej populacji wyniesie między 13 870 727,55 zł a [REDAKTOWANE]

Polskie wytyczne (PTE 2019) zaliczają PER do grupy leków rekomendowanych w terapii dodanej drugiego rzutu leczenia padaczki wobec tego, wydaje się, że wskazana przez eksperta populacja jest zawyżona. Należy mieć także na uwadze, że zgodnie z informacjami zawartymi w zleceniu MZ w latach 2021-2022 sprowadzono w ramach importu docelowego łącznie 56 opakowań produktu Fycompa (za kwotę 28 304,08 zł) dla tylko 9 pacjentów.

Ograniczeniem analizy wpływu finansowania przedmiotowej technologii na wydatki płatnika publicznego jest przede wszystkim niepewność w zakresie wielkości populacji docelowej.

#### **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 odniesieniu do ocenianej technologii**

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 8 publikacji dotyczących omawianych problemów zdrowotnych: Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (PTN 2020; Polska), Polskiego Towarzystwa Epileptologicznego (PTE 2019; Polska), The National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2021; Wielka Brytania), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 2018 i SIGN 2021; Szkocja), The American Academy of Neurology, The American Epilepsy Society (AAN/AES 2018; Stany Zjednoczone), The International League Against Epilepsy (ILAE 2013; Ogólnoświatowe), a także konsensus ekspertów (Belgia 2020; Belgia).

W odnalezionych wytycznych podkreśla się, iż z uwagi na mnogość proponowanych terapii, podstawą wyboru ASM powinna być znajomość jego profilu farmakologicznego, mechanizmu działania oraz występowania potencjalnych objawów niepożądanych. Do najczęściej wymienianych leków w terapii skojarzonej leczenia padaczki ogniskowej należą: karbamazepina, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazapina, perampanel, lakozamid, walproniany, zonisamid i topiramata. Wśród metod niefarmakologicznych, które są rekomendowane w terapii padaczki lekoopornej najczęściej wskazywana jest dieta ketogeniczna, w szczególności u dzieci (niektóre wytyczne wskazują także na możliwość zastosowania u dorosłych).

#### *Rekomendacje refundacyjne*

W ramach wyszukiwania zidentyfikowano 11 rekomendacji refundacyjnych dotyczących PER: 3 pozytywne (CADTH 2013, CADTH 2018, SMC 2012/2019) oraz 8 negatywnych (SMC 2016/2019, HAS 2016, HAS 2021, HAS 2021, G-BA 2021, G-BA 2021, G-BA 2014, G-BA 2018). CADTH rekomenduje refundację PER w populacjach pacjentów z napadami częściowymi oraz pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi. W populacji pacjentów w wieku  $\geq 12$  r.ż. z napadami częściowymi (z lub bez wtórnego uogólnienia) refundacja rekomendowana jest przez SMC, oraz nie rekomendowana przez G-BA. W populacji pacjentów w wieku  $\geq 12$  r.ż. z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi jest nie rekomendowana przez SMC, HAS, oraz G-BA. W populacji pacjentów w wieku 4-11 r.ż. z napadami ogniskowymi refundacja jest nie rekomendowana przez HAS oraz G-BA. W populacji pacjentów w wieku 7-11 r.ż. z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi jest nie rekomendowana przez HAS oraz G-BA.

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.1281.2022.1.SG), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację Produkt leczniczy Fycompa, Perampanelum, tabletki powlekane/zawiesina doustna; we wskazaniu padaczka lekooporna, padaczka lekooporna z napadami ogniskowymi, 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 2022 r., poz. 463), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 72/2022 z dnia 8 sierpnia 2022 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Fycompa (perampanelum) we wskazaniach: padaczka lekooporna, padaczka lekooporna z napadami ogniskowymi

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 72/2022 z dnia 8 sierpnia 2022 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Fycompa (perampanelum) we wskazaniach: padaczka lekooporna, padaczka lekooporna z napadami ogniskowymi.

2. Raport nr: nr: OT.4211.6.2022 „Fycompa we wskazaniach: padaczka lekooporna, padaczka lekooporna z napadami ogniskowymi”; data ukończenia: 03.08.2022 r.