



Rekomendacja nr 105/2022

z dnia 14 grudnia 2022 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu lecniczego Fintepla (fenfluramina) we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, zespół Dravet u pacjentów powyżej 2. r.ż.

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Fintepla (fenfluramina) we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, zespół Dravet u pacjentów powyżej 2. r.ż. w na podstawie art. 39 ust o ref.

Uzasadnienie rekomendacji

W wyniku przeprowadzonej analizy odnaleziono dowody naukowe i wytyczne kliniczne obejmujące leczenie fenfluraminą (FFA) jednak tylko w zakresie wskazania zespół Dravet. Warto zwrócić uwagę, że wytyczne kliniczne w przypadku terapii pacjenta z padaczką lekooporną wskazują na konieczność stosowania indywidualnego podejścia. Zalecają, by z uwagi na mnogość dostępnych terapii, podstawą wyboru leku przeciwpadaczkowego była znajomość jego profilu farmakologicznego, mechanizmu działania oraz występowania potencjalnych objawów niepożądanych.

Odnaleziono dwa badania pierwotne: Lagae 2019 i Nabbout 2020 oraz trzy przeglądy systematyczne: Linley 2022; Wu 2022, Devi 2021, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo FFA w zespole Dravet.

Podsumowując wyniki w zakresie skuteczności stwierdzono, że stosowanie FFA u pacjentów z zespołem Dravet wiąże się z istotną statystycznie redukcją miesięcznej częstości napadów padaczkowych o 74,9% (-100; 196,4) dla dawki FFA 0,7 mg/kg (Lagae 2019) i o 54,0% (35,6%-67,2%) w przypadku dawki FFA 0,4 mg/kg (Nabbout 2020 – w tym badaniu FFA stosowano w skojarzeniu z styrypentolem). Wynik w tym punkcie końcowym dla dawki FFA 0,2 mg/kg nie był istotny statystycznie. Odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ zmniejszeniem miesięcznej częstości napadów padaczkowych wyniósł dla FFA przy dawce 0,2 mg/kg - 38%, 0,7 mg/kg - 68%, dla PLC 5% (Lagae 2019), a dla FFA dawka 0,4 mg/kg - 53,5% w grupie kontrolnej 4,5% (Nabbout 2020). W przypadku punktu końcowego jakości życia w badaniu Lagae 2019 wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej, zaś w Nabbout 2020 nie były jednoznaczne.

Z analizy dostępnych danych wynika, że produkt Fintepla posiada akceptowalny profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów z zespołem Dravet. W badaniach nie stwierdzono występowania zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (ang. adverse events

of special interest, AESI) takich jak choroba zastawkowa serca czy nadciśnienie płucne. Niemniej jednak nie można wykluczyć pojawienia się takich działań ubocznych przy długim okresie leczenia, a także występowania niebezpiecznych interakcji z innymi lekami. Warto zauważyć, iż w latach siedemdziesiątych dwudziestego wieku FFA używano w wysokich dawkach 60-120 mg/dzień jako lek wspomagający leczenie otyłości. Po dwudziestu latach lek został wycofany z powodu pojawiania się doniesień, że jego stosowanie jest związane z pojawianiem się choroby zastawkowej serca.

Na niepewność wnioskowania o skuteczności klinicznej w padaczce lekoopornej wpływa brak dowodów w zakresie stosowania FFA w leczeniu padaczki i padaczki odpornej na leczenie. Ponadto do najważniejszych ograniczeń odnalezionych badań można zaliczyć 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).

W zależności od przyjętych źródeł danych (dawkowania oraz cen) roczny koszt stosowania FFA u jednego pacjenta będzie wynosił od 107 422,24 zł. do 375 977,84 zł., natomiast w prognozowanej populacji (1005 osób) od 107 do 377 mln zł. Ograniczeniem analizy jest przede wszystkim niepewność w zakresie wielkości populacji docelowej, rzeczywistej ceny leku oraz czasu leczenia.

Odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje refundacyjne dla FFA: brytyjską (NICE 2022), francuską (HAS 2021), niemiecką (G-BA 2021), jednak dotyczą one tylko leczenia napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet u pacjentów od 2. roku życia jako terapia wspomagająca dla innych leków przeciwpadaczkowych.

Odnosząc się do oceny wpływu refundacji na organizację leczenia ww. technologią lekową, należy zauważyć, że stosowanie i finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii wiąże się z szeregiem niepewności wynikających z badań naukowych, dawkowania i kosztów leczenia oraz diagnozą zespołu Dravet i wielkością populacji docelowej.

Natomiast potencjalne korzyści wynikające z zastosowania leku oraz ich wpływ na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną był wzięty pod uwagę przy tworzeniu Wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, w którym lek został ujęty i który optymalnie odpowiada na wszystkie wątpliwości związane z finansowaniem leku ze środków publicznych.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Fintepla (fenfluraminum) roztwór doustny 2,2 mg/ml we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, zespół Dravet u pacjentów powyżej 2. r.ż. 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. *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 szacowany jest 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]. Warto także podkreślić, że padaczka występuje u ok. 0,5% populacji dzieci i młodzieży. U około 30% przypadków pierwszy napad występuje do 4 r.ż., w ok. 50% – do 11 r.ż., w 70% – do 14 r.ż. i w ok. 80% – do 20 r.ż. 16-38% populacji pacjentów pediatrycznych doświadczających stanów padaczkowych, ma zdiagnozowaną padaczkę.

W Polsce szacuje się, że blisko 300-400 tys. osób choruje na padaczkę, w tym lekooporność występuje u ok. 120-130 tys. chorych. Roczna śmiertelność wśród osób z padaczką waha się od 1 do 8 na 100 tys. osób, a największe ryzyko zgonu jest u chorych z nieopanowanymi napadami.

- **Zespół Dravet** to ciężka miokloniczna padaczka niemowląt (SMEI, ang. severe myoclonic epilepsy of infancy). Rozpoczyna się zwykle między 4 a 8 miesiącem życia. Oprócz napadów drgawkowych w wieku od 1 do 4 lat pojawiają się inne rodzaje napadów, w tym napady miokloniczne, ogniskowe i nieświadomości. Niepełnosprawność intelektualna dotyka prawie wszystkich pacjentów i w 50% przypadków ma postać ciężką. Osoby dorosłe często są niesamodzielne.

W Polsce łączna liczba pacjentów może wynosić 1 145 osób (wg. ekspertów od 916 do 1 140 pacjentów). Szacuje się, że 10-20% pacjentów z zespołem Dravet umiera przed osiągnięciem pełnoletności.

Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione wytyczne w terapii skojarzonej leczenia padaczki ogniskowej najczęściej wymieniają: karbamazepinę, lamotryginę, lewetyracetam, okskarbazepinę, PER, lakozamid, walproonian, 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).

W przypadku zespołu Dravet wytyczne zalecają terapię walproinianem sodu w połączeniu albo z klobazamem, albo ze styrypentolem, albo z topiramatem. Wskazują także na etosuksymid, inne benzodiazepiny lub zonisamid jako leki przeciwpadaczkowe możliwe do zastosowania w zależności od typu napadów. Dodatkowo część wytycznych zaleca kannabidiol z klobazamem jako alternatywną opcję leczenia napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet. Według EPAR opcjami terapeutycznymi w zespole Dravet są: styrypentol w skojarzeniu z walproinianem sodu lub klobazamem, kannabidiol w skojarzeniu z klobazamem, natomiast w II linii rzutu lub jako inne opcje terapeutyczne topiramát, dieta ketogeniczna, lewetyracetam, bromki, stymulacja nerwu błędnego.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r. (Dz. Urz. MZ poz. 111) wśród substancji czynnych dla których we wskazaniu refundacyjnym zapisano:

- padaczka należą: walproinian, karbamazepina, klonazepam, etosuksymid, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, fenobarbital, fenytoina;
- padaczka oporna na leczenie należą: brywaracetam, diazepam, lakozamid, gabapentyna, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, tiagabina, topiramát oraz wigabatryna.
- zespół Draveta należą: styrypentol – (w skojarzeniu z klobazamem lub walproinianem) oraz brywaracetam.

Zgodnie z informacjami otrzymanymi z MZ w ocenianym wskazaniu sprowadzono następujące produkty lecznicze i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Betaquik, Carb Zero, Fruiti Vits, K. Yo, Liquigen, MCT Oil, MCT Procal, Apydan, Bedica, Bediol, Bedrocan, Bedrolite,

Buccolam, Depamide, Dipromal, Epidiolex, Inovelon, Kaliumbromid, Mexiletine, Orfiril long, Ospolot, Fycompa, Petinimid, Petnidan Saft, Synacthen Depot, Taloxa, Zarontin, Zebinix, Zonegran.

Mając powyższe na uwadze jako opcje alternatywne przyjęto technologie lekowe i nielekowe stosowane w leczeniu ocenianych wskazań.

Opis wnioskowanego świadczenia

Fenfluramina (FFA) – powoduje uwolnienie serotoniny, w wyniku czego pobudza wiele podtypów receptora 5-HT poprzez uwalnianie serotoniny. FFA może zmniejszać napady padaczkowe, działając jako agonista określonych receptorów serotoninowych w mózgu, w tym receptorów 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C}, a także oddziałując na receptor sigma-1. Dokładny mechanizm działania FFA w przypadku zespołu Dravet jest nieznan.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Fintepla (fenfluramina; FFA) jest wskazany w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet jako dodatek do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat.

Wnioskowane wskazanie dotyczy padaczki, padaczki odpornej na leczenie i zespołu Dravet u pacjentów powyżej 2. r.ż. tym samym nie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym leku Fintepla. Ewentualne stosowanie leku we wskazaniach padaczka i padaczka oporna na leczenie stanowić będzie wskazanie off-label.

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:

- badania pierwotne:
 - Lagae 2019 – wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo (PLC) badanie kliniczne do którego włączano pacjentów w wieku od 2 do 18 lat z zespołem Dravet. Łączna liczba pacjentów N=119 [FFA (0,2 mg/kg/dzień) n=39; FFA (0,8 mg/kg/dzień) n=40; PLC n=40]. Okres obserwacji: faza początkowa (przed randomizacją): 6 tygodni, faza ustalania dawki (T): 2 tygodnie., faza podtrzymująca (M):12 tygodni.
 - Nabbout 2020 – wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie kontrolowane PLC, badanie kliniczne do którego włączano dzieci w wieku od 2 do 18 lat z potwierdzonym klinicznie rozpoznaniem zespołu Dravet. Wszyscy pacjenci włączeni do badania byli leczeni styrypentolem. Łączna liczba pacjentów N=87 (FFA 0,4 mg/kg/dobę); n=43; PLC n=44). Okres obserwacji: faza początkowa (przed randomizacją): 6 tygodni, faza ustalania dawki (T): 3 tygodnie, faza podtrzymująca(M): 12 tygodni.
- badania wtórne: przeglądy systematyczne z metaanalizą – (Linley 2022; Wu 2022) i przegląd systematyczny z przeprowadzonym pośrednim porównaniem leczenia fenfluraminą,

kannabidiolem i styrypentolem w zespole Dravet (Devi 2021) w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leków przeciwpadaczkowych (w tym FFA) w zespole Dravet.

Ryzyko błędu systematycznego dla badań RCT oceniono za pomocą narzędzia Risk of Bias Tool 2.0 opracowanego przez Cochrane Collaboration. W obu badaniach dla dwóch obszarów - Ukrycie kodu alokacji i Kompletność danych – ryzyko określono jako „pewne zastrzeżenia”, natomiast w pozostałych trzech jako „niskie”. Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Lagae 2019 i Nabbout 2020 została określona na „pewne zastrzeżenia”.

Jakość badań wtórnych oceniona za pomocą skali AMSTAR 2, określono jako niską.

Nie zidentyfikowano publikacji odnoszących się do efektywności FFA w leczeniu pacjentów z padaczką lub padaczką lekooporną.

Skuteczność kliniczna

Porównanie FFA vs PLC (Lagae 2019)

W badaniu raportowano istotne statystycznie (IS) różnice dla punktu końcowego.:

- pierwszorzędowego:
 - Zmiany częstości napadów drgawkowych w ciągu 28 dni – procentowa różnica FFA vs PLC dla:
 - FFA (0,2 mg/kg na dzień) -32,4% (95% CI: -6,2; -51,3); p=0,0209; istotny statystycznie;
 - FFA (0,7 mg/kg na dzień) -62,3% (95% CI: -47,7; -72,8); p<0,0001;
 - Częstość napadów drgawkowych w ciągu 28 dni – mediana zmiany procentowej od wartości początkowej (zakres):
 - FFA (0,7 mg/kg na dzień) -74,9% (-100; 196,4) vs PLC -19,2% (-76,1; 51,8); p<0,0001;
- drugorzędowego (główne wybrane):
 - $\geq 50\%$ zmniejszeniem częstości napadów drgawkowych - odsetek pacjentów
 - FFA (0,2 mg/kg na dzień) 38% (15/39) vs PLC 5% (12/40); OR= 4,8 (95% CI: 1,5; 15,0); p=0,0091;
 - FFA (0,7 mg/kg na dzień) 68% (27/40) vs PLC 5% (12/40); OR=15,0 (95% CI: 4,5; 50,0); p<0,0001;
 - Najdłuższy okres bez napadów (dni) dla:
 - FFA (0,2 mg/kg na dzień) – średnia (SD) 26,0 (31,7); mediana (zakres) 15 dni (3; 100); oszacowana mediana różnicy w leczeniu (95% CI) 15,5 (6; 25); p =0,0352;
 - FFA (0,7 mg/kg na dzień) średnia (SD) 32,9 (27,5); mediana (zakres) 25 dni (2; 97); oszacowana mediana różnicy w leczeniu (95% CI) 15,5 (6; 25); p=0,0001;
 - PLC – średnia (SD) 10,6 (6,0) ;mediana (zakres) 9,5 dnia (2; 23);
 - Klinicznie istotna poprawa w oparciu o skalę Clinical Global Impression of Improvement (CGIOI) - ocena „bardzo się poprawiła lub znacznie się poprawiła” wg.:
 - rodziców/opiekunów:
 - FFA (0,2 mg/kg na dzień) 41% (16/39) vs PLC 10% (4/40); p=0,0036;
 - FFA (0,7 mg/kg na dzień) 55% (22/40) vs PLC 5% (12/40); p<0,0001;
 - badacza:
 - FFA (0,2 mg/kg na dzień) 41% (16/39) vs PLC 10% (4/40); p=0,0032;

- FFA (0,7 mg/kg na dzień) 62% (25/40) vs PLC 10% (4/40); $p < 0,0001$;

Nieistotne statystycznie różnice w badaniu raportowano dla punktu końcowego:

- pierwszorzędowego - częstość napadów drgawkowych w ciągu 28 dni – mediana zmiany procentowej od wartości początkowej (zakres) dla dawki FFA (0,2 mg/kg na dzień);
- drugorzędowego w zakresie oceny jakości życia w skali Quality of Life in Childhood Epilepsy.

Porównanie FFA vs PLC + styrypentol (Nabbout 2020)

W badaniu raportowano istotne statystycznie (IS) różnice dla punktu końcowego.:

- pierwszorzędowego:
 - Procentowa zmiana częstości napadów drgawkowych w stosunku do wartości początkowej w ciągu 28 dni, mediana (zakres) FFA -63,1 (-100,0; 115,0) vs PLC -1.1 (-82,8; 435,1); $p < 0,001$;
 - Częstości napadów drgawkowych na 28 dni - szacowana różnica FFA vs PLC wynosi 54% (35,6; 67,2), $p < 0,001$;;
- drugorzędowego (główne wybrane):
 - $\geq 50\%$ zmniejszeniem częstości napadów drgawkowych - odsetek pacjentów FFA 54% (23/43) vs PLC 5% (2/44); OR=26,0 (95% CI: 5,5; 123,2); $p < 0,001$;
 - Najdłuższy okres bez napadów średnia (SD) FFA 29,7 (27,3) vs PLC 13,4 (7,5), $p = 0,004$; mediana (zakres) FFA 22.0 (3.0; 105.0) vs PLC 13.0 (1.0; 40.0), $p = 0,004$;
 - Klincycznie istotna poprawa w oparciu o skalę CGI-IOI - ocena „bardzo się poprawiła lub znacznie się poprawiła” wg. badacza FFA 44% (19/43) vs PLC 16% (7/44); $p = 0,008$.

Nieistotne statystycznie różnice odnotowano dla drugorzędowego punktu końcowego: klinicznie istotnej poprawy w oparciu o skalę CGI-IOI - ocena „bardzo się poprawiła lub znacznie się poprawiła” wg. rodziców/opiekunów.

Bezpieczeństwo

Porównanie FFA vs PLC (Lagae 2019)

Zdarzenia niepożądane zgłaszało w grupie: PLC 65% pacjentów (26/40), FFA (0,2 mg/kg/dobę) 95% (37/39) i FFA (0,7 mg/kg/dobę dziennie) 95% (38/40). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi u pacjentów leczonych FFA były: zmniejszony apetyt, biegunka, zapalenie nosogardzieli, ospałość, gorączka.

Porównanie FFA vs PLC + styrypentol (Nabbout 2020)

Zdarzenia niepożądane inne niż sercowo-naczyniowe wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów. Najczęstsze zdarzenia w grupie FFA obejmowały: zmniejszenie apetytu, gorączkę, zmęczenie i biegunkę. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – przerwanie leczenia u 3 pacjentów, spadek masy ciała o 7% lub więcej w stosunku do wartości wyjściowej w grupie PLC 4,5% (2/44), a w FFA 20,9% (9/43).

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

- Linley 2022 – uzyskane wyniki wskazują, że dla miesięcznej częstości napadów drgawkowych (MCSF, ang. monthly convulsive seizure frequency) i dla odsetka pacjentów osiągających $>25\%$, $>50\%$, $>75\%$ redukcję MCSF, ranking leczenia Bayesa wykazał $>99\%$ prawdopodobieństwa, że FFA jest najskuteczniejszą terapią w porównaniu z $<1\%$ prawdopodobieństwem dla kannabidiolu (10 mg/kg/dobę lub 20 mg/kg/dobę, z/bez klobazamu);

- Wu 2022 – zgodnie z uzyskanymi wynikami największym prawdopodobieństwem zmniejszenia częstości napadów o $\geq 50\%$ cechowały się: FFA [RR=0,715 (95% CI: 0,621; 0,808)], następnie styrypentol [RR=0,604 (95% CI: 0,502– 0,706)] i kannabidiol [RR=0,448 (95% CI: 0,403; 0,493)]. Wystąpienie zdarzeń niepożądanych dla FFA – RR=0,832 (95% CI: 0,795–0,869), kannabidiolu RR=0,825 (95% CI: 0,701; 0,950), styrypentolu RR=0,823 (95% CI: 0,707–0,938) i soticlestatu RR=0,688 (95% CI: 0,413–0,890);
- Devi 2021 – zgodnie z uzyskanymi wynikami styrypentol miał najwyższy ranking prawdopodobieństwa dla $\geq 50\%$ zmniejszenia częstości napadów drgawkowych w stosunku do wartości wyjściowych (OR: 20,2; 95% CI: 2,1–198,0) oraz w przypadku wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAE) (OR:53,9; 95% CI: 1,4 do 2079,8), a następnie fenfluramina i kannabidiol. W przypadku poważnych TEAE w kolejności rankingowej był styrypentol, a następnie kannabidiol i fenfluramina. Próba ze styrypentolem miała ograniczoną wielkość próbki, co wyjaśnia szerokie przedziały ufności dla porównywanych wyników.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie - na podstawie ChPL

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu Fintepla należą: zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, zmniejszone łaknienie, letarg, senność, stan padaczkowy, drżenie, zaparcia, biegunka, wymioty, gorączka, zmęczenie, zmniejszenie stężenia glukozy we krwi, nieprawidłowości w badaniu echokardiograficznym (śladowa fala zwrotna), zmniejszenie masy ciała, upadki.

Informacje na podstawie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Fintepla 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 Fintepla.

Ograniczenia analizy

Wyniki analizy należy traktować z ostrożnością, ponieważ w przeglądzie nie odnaleziono badań w zakresie stosowania FFA w leczeniu padaczki i padaczki lekoopornej, a jedynie w populacji pacjentów z zespołem Dravet. W przypadku badań Lagae 2019; Nabbout 2020 do ograniczeń wpływających na niepewność wnioskowania możemy zaliczyć przede wszystkim: brak porównania interwencji z aktywnym komparatorem (ograniczony schemat przeprowadzenia badania (interwencja + standardowa terapia vs placebo + standardowa terapia), krótki okres obserwacji, nieliczne grupy pacjentów w których liczba napadów padaczkowych na początku badania była różna w grupie interwencyjnej i w grupie PLC. Ponadto w badaniach tych część pacjentów przyjmowała wiele leków jednocześnie (interwencja typu add-on), dlatego istniała możliwość interakcji lek-lek i brak jest aktualnie badań oceniających wpływ tego na skuteczność czy bezpieczeństwo terapii. Stosowanie innych leków może wpływać na niepewność wnioskowania co do skuteczności FFA.

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 175 926 zł (3 x 58 642 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 produktu leczniczego Fintepla roztwór doustny 2,2 mg/ml wynosi 11 800,00 zł za opakowanie po 120 ml (jest to szacunkowa cena netto sprzedaży leku do apteki, zawierająca marżę hurtową). W zależności od przyjętych źródeł danych (dawkowania oraz cen) dzienny koszt stosowania FFA u jednego pacjenta będzie wynosił od 294,11 zł do 1 029,37 zł, a roczny od 107 422,24 zł. do 375 977,84 zł.

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.

Zgodnie z informacją otrzymaną od ekspertów klinicznych, FFA może być potencjalnie leczonych około 1005 (średnia wartość z opinii ekspertów) pacjentów rocznie, zatem roczny koszt leczenia hipotetycznie może wynieść od 107 do 377 mln zł.

Ograniczeniem analizy wpływu finansowania przedmiotowej technologii na wydatki płatnika publicznego jest przede wszystkim niepewność w zakresie wielkości populacji docelowej, rzeczywistej ceny leku oraz czasu leczenia.

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 13 publikacji dotyczących omawianych problemów zdrowotnych w tym

- 8 w zakresie padaczki i padaczki odpornej na leczenie tj. 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; Ogólnoswiatowe), a także konsensus ekspertów (Belgia 2020; Belgia)]
- 5 dla Zespołu Dravet tj. NICE 2021 i 2019, HAS 2021, North American Consensus Panel (NACP 2017; Stany Zjednoczone), ILAE 2015.

Należy zauważyć, że tylko HAS 2021 (większość odnalezionych wytycznych wydano przed datą rejestracji Fintepli) wymienia FFA jako opcję terapeutyczną w II linii leczenia zespołu Dravet. W dokumencie zaznaczono, że FFA jest obiecującą cząsteczką w leczeniu zespołu Dravet i można ją zaproponować na wczesnym etapie ze ścisłym monitorowaniem kardiologicznym przed wprowadzeniem cząsteczki i w trakcie leczenia (badanie raz na 6 miesięcy) w celu monitorowania funkcji zastawek serca.

W odnalezionych wytycznych podkreśla się, iż z uwagi na mnogość proponowanych terapii, podstawą wyboru leków przeciwpadaczkowych powinna być znajomość profilu farmakologicznego leku, jego mechanizmu działania oraz występowania potencjalnych objawów niepożądanych.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje refundacyjne dotyczące FFA: NICE 2022, HAS 2021, G-BA 2021. Podkreślenia jednak wymaga, że dotyczą one jedynie leczenia napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet u pacjentów od 2. roku życia jako terapia wspomagająca dla innych leków przeciwpadaczkowych.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.1895.2022.3.AB, PLD.45340.2267.2022.AK), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Fintepla (fenfluramina) we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, zespół Dravet u pacjentów powyżej 2. r.ż., 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 102/2022 z dnia 14 listopada 2022 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Fintepla (fenfluraminum) we wskazaniach: padaczka; padaczka lekooporna, zespół Dravet u pacjentów powyżej 2. roku życia

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 102/2022 z dnia 14 listopada 2022 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Fintepla (fenfluraminum) we wskazaniach: padaczka; padaczka lekooporna, zespół Dravet u pacjentów powyżej 2. roku życia.
2. Raport nr: OT.4211.15.2022 Fintepla (fenfluramina) we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, zespół Dravet u pacjentów powyżej 2. roku życia; data ukończenia: 09.11.2022 r.