



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

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Fintepla (fenfluramina) we wskazaniu: zespół Dravet u pacjentów powyżej 2. roku życia.*

*Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Fintepla (fenfluramina) we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna w ramach importu docelowego.*

**Uzasadnienie**

Problem decyzyjny

*Minister Zdrowia zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Fintepla (fenfluramina), roztwór doustny 2,2 mg/ml we wskazaniu padaczka, padaczka lekooporna, zespół Dravet u pacjentów powyżej 2. roku życia.*

*Padaczka jest przewlekłą chorobą mózgu cechującą się występowaniem napadów padaczkowych, które mogą mieć najczęściej charakter zaburzeń ruchowych, czuciowych lub wegetatywnych.*

*Padaczka lekooporna jest szczególną postacią padaczki, rozpoznawaną wówczas gdy podawanie co najmniej dwóch właściwie dobranych i stosowanych w optymalnych dawkach leków przeciwpadaczkowych nie prowadzi do uzyskania kontroli nad napadami. Lekooporność wiąże się z podwyższonym ryzykiem pogarszania się funkcji poznawczych, zaburzeń nastroju oraz zgonu.*

*Zespół Dravet, zaliczany do encefalopatii padaczkowych o wczesnym początku spowodowany jest najczęściej mutacją genu kodującego podjednostkę alfa napięciowo-zależnego kanału sodowego – Nav1.1. Objawy występują zwykle przed 12. miesiącem życia i mają najczęściej postać napadów uogólnionych, których morfologia od około 2 roku życia zmienia się i obejmuje atypowe napady nieświadomości, napady miokloniczne oraz toniczno-kloniczne, zazwyczaj odporne na leczenie farmakologiczne.*

### Dowody naukowe

Skuteczność i bezpieczeństwo fenfluraminy we wnioskowanym wskazaniu była badana w dwóch badaniach fazy III, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo w układzie grup równoległych, jako leczenie skojarzone ze standardową terapią (Lagae 2019, Nabbout 2020).

W badaniu Lagae 2019 stwierdzono, że stosowanie fenfluraminy u pacjentów z zespołem Dravet wiąże się z redukcją miesięcznej częstości napadów padaczkowych od 42,3% (95% CI, -100; 197,6) (przy stosowanej dawce 0,2 mg/kg) do 74,9% (95% CI, -100; 196,4) (przy dawce 0,7 mg/kg) a odsetek pacjentów z  $\geq 50\%$  zmniejszeniem miesięcznej częstości napadów padaczkowych przy dawce 0,2 mg/kg wyniósł 38%, natomiast przy dawce 0,7 mg/kg, 68%.

W przypadku badania Nabbout 2020, wykazano, że stosowanie fenfluraminy u pacjentów z zespołem Dravet w leczeniu skojarzonym z styrypentolem wiąże się ze zmniejszeniem częstości napadów padaczkowych o 54,0% (95 CI, 35,6%-67,2%). Odsetek pacjentów z  $\geq 50\%$  zmniejszeniem miesięcznej częstości napadów padaczkowych wynosił w grupie interwencji 53,5%, a w grupie kontrolnej 4,5%.

W obu badaniach wykazano istotnie wyższy odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą ocenianą w oparciu o skalę Clinical Global Impression of Improvement. Zmiany w jakości życia, mierzone skalą Quality of Life in Childhood Epilepsy nie były jednoznaczne.

Profil działań niepożądanych obserwowany w badaniach był zadowalający. Niemniej w związku z ryzykiem występowania uszkodzeń zastawek, nadciśnienia płucnego i włóknień obserwowanych w przeszłości w populacji pacjentów stosujących lek z powodu otyłości, fenfluramina jest objęta programem ograniczonego dostępu oraz wymaga uważnej kontroli pacjentów pod kątem ryzyka wymienionych powikłań. Należy mieć na uwadze, że maksymalna dawka stosowana w leczeniu otyłości była około 5 krotnie wyższa niż aktualnie zarejestrowana w leczeniu padaczki.

W wytycznych klinicznych dotyczących leczenia padaczki nie uwzględniono fenfluraminy wśród rekomendowanych opcji terapeutycznych. W przypadku wytycznych dotyczących specyficznie leczenia zespołu Dravet, jedynie rekomendacje HAS 2021, wymieniają fenfluraminę jako obiecującą opcję terapeutyczną. Należy zauważyć, że większość rekomendacji było wydanych przed rejestracją leku.

Ekspertki kliniczne wskazują na zasadność finansowania leku, szczególnie w przypadku pacjentów z zespołem Dravet.

### Problem ekonomiczny

Zgodnie z informacją otrzymaną od ekspertów klinicznych, fenfluraminą może być potencjalnie leczonych około 1005 pacjentów rocznie. W zależności od przyjętych źródeł danych (dawkowania oraz cen) dzienny koszt stosowania fenfluraminy u jednego pacjenta będzie wynosił od 294,11 zł do 1 029,37 zł, natomiast roczny koszt leczenia całej populacji pacjentów z zespołem Dravet hipotetycznie może wynieść od 107 a 377 mln PLN. Rekomendacje refundacyjne NICE 2022, HAS 2021, G-BA 2021 dla stosowanie fenfluraminy w leczeniu napadów padaczkowych w przebiegu zespołu Dravet są pozytywne.

#### Główne argumenty decyzji

Dostępne dane kliniczne wskazują na dobrą skuteczność leku w terapii napadów padaczkowych u pacjentów z zespołem Dravet. Profil bezpieczeństwa jest zadowalający. Według opinii ekspertów finansowanie fenfluraminy u pacjentów z zespołem Dravet i padaczką jest zasadne. Rekomendacje refundacyjne są pozytywne.

Należy zauważyć, że w badaniach klinicznych nie brali udziału pacjenci z innych populacji pacjentów z padaczką i padaczką lekooporną. W chwili obecnej brak jest danych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo leku także w szerszej populacji pacjentów z padaczką.

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności wydawania zgód na refundację nr: OT.4211.15.2022 „Fintepla (fenfluramina) we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, zespół Dravet u pacjentów powyżej 2. roku życia”. Data ukończenia: 9.11.2022 r.