

Fenfluramina (Fintepla[®])
w leczeniu napadów padaczkowych
związanych z zespołem Dravet
i zespołem Lennox-Gastaut

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, 2023

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez [REDACTED]

Zamawiający

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych fenfluraminy (Fintepla®, FFA) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet (ang. *Dravet Syndrome*; DS) i zespołem Lennox-Gastauta (ang. *Lennox-Gastaut Syndrome*; LGS) jako dodatek do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat.

Fenfluramina jest **innowacyjną cząsteczką** o podwójnym mechanizmie działania, która dnia 25.02.2022 r. została wpisana na listę **technologii o wysokim poziomie innowacyjności** we wskazaniu: napady padaczkowe związane z zespołem Dravet, jako dodatek do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat (TLI 2022).

Z uwagi na indywidualne podejście do leczenia w padaczcze lekoopornej pod postacią zespołu Dravet lub pod postacią zespołu Lennox-Gastauta, oraz brak precyzyjnego określenia kolejnych linii leczenia w wytycznych klinicznych, przyjęto, że komparatorem dla fenfluraminy w analizowanym wskazaniu jest placebo, rozumiane jako kontynuacja dotychczasowej terapii standardowej (ang. *standard of care*, SoC). Fenfluramina jest dodawana do dotychczas stosowanego leczenia.

Wybór komparatorów jest zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Wytyczne AOTMiT) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ). Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka.

Przyjęcie jako komparatora kontynuacji dotychczasowego leczenia standardowego powoduje, że w ramach scenariusza istniejącego nie są uwzględnione specyficzne koszty związane ze stosowaniem jednej konkretnej terapii. Leczenie standardowe, do którego dodawana jest fenfluramina, w obu scenariuszach (istniejący, nowy) jest identyczne, co powoduje, że cały koszt terapii fenfluraminą w scenariuszu nowym jest kosztem dodatkowym. Takie podejście do porównania jest podejściem konserwatywnym, gdyż można domniemywać, że **dzięki zastosowaniu fenfluraminy w praktyce klinicznej będzie następować zmiana struktury dotychczas stosowanej terapii standardowej (przerwanie stosowania lub zmniejszenie dawki dotychczas przyjmowanych leków), co może przełożyć się na redukcję kosztów w ramieniu interwencji.**

Struktura i parametry analizy

Liczebność populacji chorych, którzy będą leczeni fenfluraminą w analizowanym wskazaniu w kolejnych latach oszacowano na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu zespołu Lennox-Gastauta i zespołu Dravet.

W scenariuszu istniejącym założono, że u pacjentów z populacji docelowej będą stosowane dotychczas refundowane leki przeciwpadaczkowe.

W scenariuszu nowym przyjęto wprowadzenie refundacji preparatu Fintepla® (fenfluramina) w leczeniu docelowej populacji chorych z zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastauta. Założono stopniowe (liniowe) włączanie chorych do programu lekowego.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono na podstawie wyników modeli ekonomicznych (*Analiza ekonomiczna*). Uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, istotne z punktu widzenia płatnika i pacjenta. W analizie uwzględniono koszty fenfluraminy (koszt leku i koszt podania), leczenia standardowego, monitorowania leczenia fenfluraminą, rutynowej opieki, opieki wtórnej (w przypadku zaostrzenia choroby), leczenia zdarzeń niepożądanych, kolejnych terapii, a także opieki terminalnej.

[REDAKTOWANE]

Koszty leków refundowanych przyjęto zgodnie z Obwieszczeniem MZ (Obwieszczenie MZ), jako średnia ważona liczbą sprzedanych mg, zgodnie z danymi sprzedażowymi DGL (Komunikat DGL). Koszty leków nierefundowanych przyjęto zgodnie z Indekssem Leków Medycyny Praktycznej (Indeks leków MP).

Ze względu na to, że wszystkie leki refundowane w ramach leczenia standardowego dostępne są w refundacji aptecznej i są podawane doustnie założono, że z podaniem nie jest związany koszt. Koszt podania fenfluraminy przyjęto na 108,16 PLN, jako przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (Zarządzenie 112/2023/DGL). Założono podanie leku w ramach programu lekowego co 3 miesiące.

Do modelu włączono koszty dodatkowe badań echokardiograficznych w celu wykluczenia choroby zastawkowej serca lub nadciśnienia płucnego, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) dla pacjentów leczonych fenfluraminą (ChPL Fintepla):

- początkowe badanie echokardiograficzne przed rozpoczęciem leczenia;
- kolejne badania echokardiograficzne co 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata a następnie raz w roku;
- końcowe badanie echokardiograficzne po zakończeniu leczenia FFA.

Dodatkowo uwzględniono wykonanie następujących badań w ramach monitorowania leczenia fenfluraminą, zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego:

[REDAKTOWANE]

Łączny koszt monitorowania leczenia fenfluraminą oszacowano na podstawie Zarządzenia 57/2023/DSOZ.

Zużycie zasobów w ramach rutynowej opieki oraz opieki wtórnej (w przypadku zaostrzenia choroby) oszacowano na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów klinicznych.

Koszty rutynowej opieki oraz opieki wtórnej (w przypadku zaostrzenia choroby) przyjęto na podstawie odpowiednich Zarządzeń i Obwieszczenia MZ.

W modelu dla zespołu Lennox-Gastauta koszt zdarzeń niepożądanych przyjęto na 0 PLN. W modelu dla zespołu Dravet nie uwzględniono zdarzeń niepożądanych, gdyż zgodnie z wynikami badań klinicznych częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była niska i porównywalna w grupach fenfluraminy i placebo (Lagae 2020, Nabbout 2019).

W celu zbadania wpływu poszczególnych parametrów na końcowe wyniki analizy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości.

Wyniki analizy [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of information, all obscured by black bars.]

Wnioski

Wprowadzenie finansowania fenfluraminy w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastauta jako dodatek do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted] Zgodnie z wynikami badania Strzelczyk 2021 po rozpoczęciu leczenia fenfluraminą 45% pacjentów przerwało leczenie co najmniej jednym współistniejącym lekiem przeciwpadaczkowym, a dawkę współistniejącego leku przeciwpadaczkowego zmniejszono

u kolejnych 23% pacjentów. Stosowanie fenfluraminy wiązało się ze zmniejszeniem liczby lub dawki jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych u 68% pacjentów (Strzelczyk 2021). Dodatkowo, uwzględniając wysoką skuteczność fenfluraminy w zakresie redukcji częstości napadów, jej stosowanie prawdopodobnie przełoży się także na zmniejszenie kosztów pośrednich związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastauta (nieuwzględnionych w analizie), m.in. w zakresie utraty produktywności na skutek absenteizmu bądź prezenteizmu.

Wprowadzenie finansowania fenfluraminy w leczeniu chorych z zespołem Dravet lub zespołem Lennox-Gastauta umożliwi chorym z niezwykle ciężkimi i lekoopornymi encefalopatiami padaczkowymi dostęp do dedykowanej technologii lekowej o udowodnionej skuteczności klinicznej i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, dzięki czemu pacjenci będą mieli możliwość doboru zindywidualizowanej terapii. Obecnie w leczeniu zespołu Dravet i zespołu Lennox-Gastauta dostępnych jest wiele leków przeciwpadaczkowych, nie są to jednak leki dedykowane do leczenia napadów padaczkowych związanych z konkretnymi, rzadkimi zespołami padaczkowymi. Chorzy leczeni są wieloma (często nawet kilkunastoma) lekami w swoim życiu, a mimo to większość pacjentów nie uzyskuje kontroli napadów.

W kontekście dostępnych dowodów naukowych fenfluramina stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną zarówno wymiarze klinicznym (m.in. wykazana w badaniach klinicznych redukcja częstości napadów padaczkowych i poprawa jakości życia), jak również ekonomicznym (redukcja częstości hospitalizacji w ramach opieki wtórnej, w przypadku zaostrzenia choroby, oraz spodziewana redukcja kosztów pośrednich choroby).

Wartość fenfluraminy została potwierdzona przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz Ministerstwo Zdrowia poprzez umieszczenie leku na liście technologii o wysokim poziomie innowacyjności w leczeniu chorych z zespołem Dravet, na podstawie m.in. niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (dostępność w Polsce i skuteczność dostępnych technologii lekowych w tym schorzeniu), populacji docelowej, jakości dowodów naukowych, siły interwencji i wartości ekonomicznej.

Słowa kluczowe

fenfluramina, zespół Lennox-Gastauta, zespół Dravet, analiza wpływu na budżet

Spis treści

| | |
|---|-----------|
| Streszczenie | 5 |
| Słowa kluczowe | 9 |
| Spis treści | 10 |
| Skróty i akronimy | 12 |
| 1 Cel analizy | 13 |
| 2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny | 15 |
| 3 Metodyka..... | 17 |
| 3.1 Źródła danych..... | 17 |
| 3.2 Populacja | 18 |
| 3.2.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana | 18 |
| 3.2.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku | 20 |
| 3.2.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana..... | 21 |
| 3.2.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją | 21 |
| 3.2.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji | 22 |
| 3.3 Perspektywa..... | 22 |
| 3.4 Horyzont czasowy | 23 |
| 3.5 Scenariusze..... | 23 |
| 3.6 Dyskontowanie | 24 |
| 3.7 Opis modelu | 25 |
| 3.7.1 LGS..... | 25 |
| 3.7.2 DS | 52 |
| 3.8 Walidacja modelu | 74 |
| 3.9 Analiza wrażliwości | 74 |
| 3.10 Podsumowanie założeń i parametrów | 77 |
| 4 Wyniki analizy..... | 80 |
| 4.1 Oszacowania aktualnych wydatków (pierwszy rok analizy) | 80 |
| 4.2 Wyniki analizy [REDACTED]..... | 81 |
| 4.2.1 Wariant podstawowy | 81 |
| 4.2.2 Wariant minimalny..... | 85 |

| | | |
|-------|---|-----|
| 4.2.3 | Wariant maksymalny | 89 |
| 4.2.4 | Analiza wrażliwości | 93 |
| 4.3 | Wyniki analizy [REDACTED] | 95 |
| 4.3.1 | Wariant podstawowy | 95 |
| 4.3.2 | Wariant minimalny | 99 |
| 4.3.3 | Wariant maksymalny | 103 |
| 4.3.4 | Analiza wrażliwości | 107 |
| 5 | Analiza racjonalizacyjna | 110 |
| 6 | Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych | 111 |
| 7 | Ograniczenia i dyskusja | 112 |
| 8 | Podsumowanie i wnioski | 116 |
| 9 | Aneks | 120 |
| 9.1 | Aspekty etyczne | 120 |
| 9.2 | Ankieta LGS | 122 |
| | [REDACTED] | 122 |
| | [REDACTED] | 127 |
| 9.3 | Ankieta DS | 128 |
| | [REDACTED] | 128 |
| | [REDACTED] | 132 |
| 9.4 | Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ (Rozporządzenie MZ) | 133 |
| | Spis tabel | 135 |
| | Spis rycin | 138 |
| | Bibliografia | 139 |

Skróty i akronimy

| | |
|--------|---|
| AE | zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>) |
| AED | leki przeciwpadaczkowe (ang. <i>antiepileptic drugs</i>) |
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| BC | analiza podstawowa (ang. <i>base case</i>) |
| CBD | kannabidiol |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CI | przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>) |
| CS | napady drgawkowe (ang. <i>convulsive seizures</i>) |
| CSR | <i>Clinical Study Report</i> |
| DS | zespół Dravet (ang. <i>Dravet Syndrome</i>) |
| FFA | fenfluramina |
| GTC | napady uogólnione toniczno-kloniczne (ang. <i>generalized tonic-clonic seizure</i>) |
| ICUR | inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>) |
| LGS | zespół Lennox-Gastauta (ang. <i>Lennox-Gastaut Syndrome</i>) |
| LYG | zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>) |
| M | okres utrzymania dawki (ang. <i>maintenance</i>) |
| MZ | Minister Zdrowia |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NMA | metaanaliza sieciowa (ang. <i>network meta-analysis</i>) |
| OLE | <i>open-label extension</i> |
| QALY | lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>) |
| ■ | ■ |
| SA | analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>) |
| SE | stan padaczkowy (łac. <i>status epilepticus</i>) |
| SFD | dni wolne od napadów (ang. <i>seizure-free days</i>) |
| SoC | leczenie standardowe (ang. <i>standard of care</i>) |
| T | okres zwiększania dawki (ang. <i>titration</i>) |
| T+M | okres zwiększania i utrzymania dawki (ang. <i>titration + maintenance</i>) |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>) |

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych fenfluraminy (Fintepla®, FFA) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet (ang. *Dravet Syndrome*; DS) i zespołem Lennox-Gastauta (ang. *Lennox-Gastaut Syndrome*; LGS) jako dodatek do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat.

Fenfluramina jest **innowacyjną cząsteczką** o podwójnym mechanizmie działania, która dnia 25.02.2022 r. została wpisana na listę **technologii o wysokim poziomie innowacyjności** we wskazaniu: napady padaczkowe związane z zespołem Dravet, jako dodatek do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat (TLI 2022).

Z uwagi na indywidualne podejście do leczenia w padaczce lekoopornej pod postacią zespołu Dravet lub pod postacią zespołu Lennox-Gastauta, oraz brak precyzyjnego określenia kolejnych linii leczenia w wytycznych klinicznych, przyjęto, że komparatorem dla fenfluraminy w analizowanym wskazaniu jest **placebo, rozumiane jako kontynuacja dotychczasowej terapii standardowej** (ang. *standard of care*, SoC). Fenfluramina jest **dodawana do dotychczas stosowanego leczenia**.

Wybór komparatorów jest zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Wytyczne AOTMiT) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ). Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka.

Szczegółowy wybór komparatorów, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce, przedstawiono w *Analizie Problemu Decyzyjnego*.

W poniższej tabeli przedstawiono kontekst analizy wg schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki, ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.

| Kryterium | Charakterystyka |
|-----------------------|--|
| Populacja (P) | Chorzy w wieku powyżej 2 lat z napadami padaczkowymi związanymi z zespołem Dravet lub zespołem Lennox-Gastauta |
| Interwencja (I) | Fenfluramina (Fintepla®) w terapii dodanej do leczenia standardowego (ang. <i>standard of care</i> , SoC) |
| Komparator (C) | Leczenie standardowe (ang. <i>standard of care</i> , SoC) |
| Perspektywa | <ul style="list-style-type: none">• płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ)• perspektywa wspólna NFZ i pacjenta |
| Horyzont czasowy | 2 lata |
| Scenariusz istniejący | Brak finansowania fenfluraminy ze środków publicznych, tj.: kontynuacja dotychczasowego leczenia standardowego |
| Scenariusz nowy | Wprowadzenie finansowania fenfluraminy (Fintepla®) w terapii dodanej do leczenia standardowego w analizowanej populacji chorych |
| Wyniki (O) | <ul style="list-style-type: none">• dodatkowe bezpośrednie koszty medyczne związane z refundacją fenfluraminy |

| Kryterium | Charakterystyka |
|-----------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="555 239 1289 273">• wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych<li data-bbox="555 280 938 313">• aspekty etyczne i społeczne |

2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Obecnie w Polsce fenfluramina (Fintepla®) nie jest finansowana ze środków publicznych.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowego programu lekowego, uwzględniającego leczenie chorych w wieku od 2 lat z napadami padaczkowymi związanymi z zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastauta.

Zgodnie z ustawą o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do kategorii odpłatności „bezpłatnie”.

W związku z powyższym, fenfluramina kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

[Redacted table content]

[Redacted section header]

| | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text]

[Redacted table content]

[Redacted section header]

| | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text]

W analizie wrażliwości przedstawiono cenę fenfluraminy z uwzględnieniem marży hurtowej na poziomie 5% (aktualna na dzień złożenia wniosku marża hurtowa) (Ustawa refundacyjna 2011).

3 Metodyka

W niniejszym rozdziale przedstawiono zestawienie tabelaryczne wartości i wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań dotyczących:

- rocznej liczebności populacji;
- rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (zwana dalej ustawą refundacyjną), lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy refundacyjnej;
- aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;
- dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, w tym minimalnych i maksymalnych wariantów dla tego oszacowania;
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy refundacyjnej ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy refundacyjnej. W analizie zdefiniowano scenariusz istniejący oraz scenariusze nowe: najbardziej prawdopodobny oraz minimalny i maksymalny.

3.1 Źródła danych

Populacja docelowa dla fenfluraminy i zużycie zasobów

Liczebność populacji chorych, którzy będą leczeni fenfluraminą w analizowanym wskazaniu w kolejnych latach oszacowano na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu LGS i DS.

Zużycie zasobów w leczeniu chorych z LGS i DS oszacowano na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów klinicznych.

Dane kosztowe

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono na podstawie wyników modeli ekonomicznych (*Analiza ekonomiczna*). Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych wykorzystano m.in. Zarządzenia Prezesa NFZ, aktualne Obwieszczenie MZ, komunikat DGL oraz dane Wnioskodawcy.

3.2 Populacja

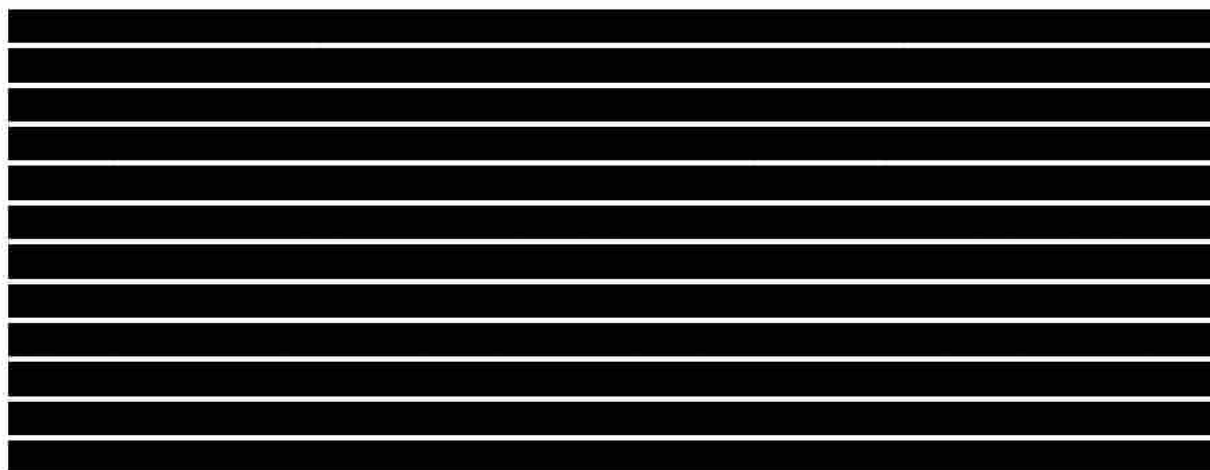
Zgodnie z § 6 ust. 1 pkt 1 i 2 rozporządzenia Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 8 stycznia 2021 roku (Rozporządzenie MZ) w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, analiza wpływu na budżet powinna zawierać oszacowanie rocznej liczebności populacji:

- obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (patrz rozdz. 3.2.1);
- docelowej, wskazanej we wniosku (patrz rozdz. 3.2.2);
- w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (patrz rozdz. 3.2.3);
- w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji (patrz rozdz. 3.2.4).

3.2.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego fenfluramina (Fintepla®) jest wskazana w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastauta jako dodatek do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat (ChPL Fintepla).

Populacja chorych z zespołem Lennox-Gastauta

A table with 10 rows, all of which have been completely redacted with black bars.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| | |
|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

Populacja chorych z zespołem Dravet

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| | |
|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

3.2.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów klinicznych (patrz rozdz. 9.2 i 9.3). Oszacowane w badaniu ankietowym średnie liczby chorych rozpoczynających leczenie w kolejnych latach od wprowadzenia finansowania fenfluraminy przedstawiono w tabeli poniżej.

Oszacowane liczebności przyjęto w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym (analiza podstawowa). W scenariuszu minimalnym i maksymalnym liczebność populacji docelowej oszacowano dla zespołu Draveta po uwzględnieniu odpowiednio najniższych i najwyższych liczebności populacji oszacowanych przez ekspertów klinicznych, natomiast dla zespołu Lennox-Gastauta - odpowiednio najniższe i średnia z dwóch najwyższych liczebności populacji oszacowanych przez ekspertów klinicznych (patrz poniższa tabela).

| | | |
|--|--|--|
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

3.2.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Zgodnie z danymi Wnioskodawcy [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | |
| | | | | | |

3.2.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Roczną liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, oszacowano po uwzględnieniu stopniowego (liniowego) włączania chorych do programu lekowego.

| | | |
|--|--|--|
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

| | | |
|--|--|--|
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

3.2.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 11. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.

| Populacja | | Liczebność populacji | | Oдноśnik |
|--|---------|----------------------|--------|--------------|
| | | I rok | II rok | |
| Populacja chorych, u których technologia może być zastosowana | LGS | | | Rozdz. 3.2.1 |
| | DS | | | |
| | Łącznie | | | |
| Populacja docelowa | LGS | | | Rozdz. 3.2.2 |
| | DS | | | |
| | Łącznie | | | |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana | Łącznie | | | Rozdz. 3.2.3 |
| Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym - analiza podstawowa* | LGS | | | Rozdz. 3.2.4 |
| | DS | | | |
| | Łącznie | | | |
| Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym - wariant minimalny* | LGS | | | |
| | DS | | | |
| | Łącznie | | | |
| Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym - wariant maksymalny* | LGS | | | |
| | DS | | | |
| | Łącznie | | | |

* liczba pacjento-lat terapii.

3.3 Perspektywa

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji analizę wpływu na budżet należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz - w przypadku współpłacenia - z perspektywy wspólnej płatników: płatnika publicznego i pacjentów (Wytyczne AOTMiT), natomiast zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia

dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wpływu na budżet jest przeprowadzana z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Rozporządzenie MZ).

Zgodnie z powyższym, ze względu na to, że część kosztów zakupu leków przeciwpadaczkowych ponosi pacjent, analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i chorego.

Uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, istotne z punktu widzenia płatnika i pacjenta. W analizie uwzględniono koszty fenfluraminy (koszt leku i koszt podania), leczenia standardowego, monitorowania leczenia fenfluraminą, rutynowej opieki, opieki wtórnej (w przypadku zaostrzenia choroby), leczenia zdarzeń niepożądanych, kolejnych terapii, a także opieki terminalnej. Ze względu na fakt, iż część kosztów ponosi pacjent, w analizie uwzględniono zarówno perspektywę płatnika publicznego, jak i perspektywę wspólną, tj. płatnika i chorego.

Z uwagi na wnioskowaną refundację fenfluraminy w ramach programu lekowego, w analizie podstawowej przyjęto perspektywę NFZ. Perspektywę wspólną (NFZ i chorego) uwzględniono w analizie wrażliwości.

3.4 Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obserwacji. Wydłużenie horyzontu czasowego analizy przy możliwym pojawieniu się alternatywnych sposobów leczenia, powoduje, że oszacowania w wydłużonym horyzoncie czasowym mogą być obciążone błędem.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, horyzont czasowy właściwy dla analizy wpływu na budżet powinien obejmować perspektywę czasową, w której szacowane są wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii, obejmującą przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku i nie krótszy niż 2 lata od zajścia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją (Rozporządzenie MZ).

Założony horyzont czasowy jest zgodny z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Wytyczne AOTMiT).

3.5 Scenariusze

W przypadku aktualnej praktyki (**scenariusz istniejący**) przyjęto ilościową prognozę liczby chorych i rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia **nie wyda decyzji** o objęciu refundacją.

W **scenariuszu istniejącym** założono, że u pacjentów z populacji docelowej (rozdz. 3.2.2) będą stosowane dotychczas refundowane leki przeciwpadaczkowe.

Scenariusz nowy przedstawia ilościową prognozę liczby chorych i rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia **wyda decyzję** o objęciu refundacją.

W **scenariuszu nowym** przyjęto wprowadzenie refundacji preparatu Fintepla® (fenfluramina) w leczeniu docelowej populacji chorych z zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastauta. Założono stopniowe (liniowe) włączania chorych do programu lekowego.

3.6 Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie (Wytyczne AOTMiT).

3.7 Opis modelu

3.7.1 LGS

3.7.1.1 Populacja

Populacja w modelu obejmowała chorych w wieku od 2 lat z LGS. Charakterystykę populacji przyjęto zgodnie z badaniem rejestracyjnym dla fenfluraminy (FFA) - Knupp 2022 (Knupp 2022).

3.7.1.2 Długość cyklu

W celu dopasowania długości ustalonego okresu zwiększania i utrzymania dawki (*titration + maintenance*, T+M) wynoszącego 3,5 miesiąca, pierwszy cykl, tj. cykl zwiększania dawki (*titration*), przyjęto na 2 tygodnie dla fenfluraminy (FFA). Drugi cykl, tj. cykl początkowy, odzwierciedla pozostały okres zwiększania i utrzymania dawki (*titration + maintenance*, T+M) dla każdego leczenia (Knupp 2022). Po okresie zwiększania i utrzymania dawki w modelu zastosowano cykl 3-miesięczny. Długość cyklu w okresie zwiększania dawki i cyku początkowego uwzględniono w kalkulacjach kosztów oraz kalkulacji zyskanych lat życia i QALY.

Zastosowano standardową korektę połowy cyklu w celu uwzględnienia możliwości wystąpienia zdarzeń i przejść w dowolnym momencie cyklu, a nie jedynie na początku lub na końcu cyklu.

3.7.1.3 Komparatory

Model umożliwia porównanie następujących schematów leczenia (Tab. 12):

1. Leczenie standardowe (*standard of care*, SoC), które stanowi koszyk terapii obejmujących: klobazam, lewetyracetam, walproinian, lamotryginę, topiramát, rufinamid;

■ Fenfluramina (0,7 mg/kg/dzień) + SoC: w analizie podstawowej wykorzystano rekomendowaną dawkę podtrzymującą na poziomie 0,7 mg/kg/dzień dla FFA ze względu na fakt, że większość pacjentów otrzyma tę dawkę w praktyce klinicznej. W analizie wrażliwości dawkowanie fenfluraminy przyjęto na podstawie ■■■■■
■■■■■
■■■■■

Tab. 12. Porównywane schematy leczenia.

| Komparatory | Punkt środkowy (liczba napadów padaczkowych w ciągu ostatnich 28 dni) | Źródło |
|--------------------------------------|--|---------------------------|
| Fenfluramina (0,7 mg/kg/dzień) + SoC | W modelu wykorzystano dane dot. skuteczności i przerwania leczenia z ramienia FFA 0,7 mg/kg/dzień w okresie T+M i obserwacji (utrzymania dawki). | Knupp 2022 Knupp 2022b |

| Komparatory | Punkt środkowy (liczba napadów padaczkowych w ciągu ostatnich 28 dni) | Źródło |
|----------------------------|---|------------|
| Leczenie standardowe (SoC) | <p>Zużycie leków przeciwpadaczkowych wraz z danymi dotyczącymi skuteczności i przerwania leczenia przyjęto na podstawie badania klinicznego Knupp 2022 - ramię SoC + placebo.</p> <p>W modelu założono, że pacjenci zostaną w stosownym stanie w okresie T+M przez resztę horyzontu czasowego modelu, z możliwością przerwania leczenia lub zgonu.</p> <p>Założono, że wszyscy pacjenci, którzy przerwą leczenie będą mieli taką samą trajektorię skuteczności, jak pacjenci otrzymujący SoC.</p> | Knupp 2022 |

3.7.1.4 Struktura modelu

Opracowano model semi-Markowa w programie Microsoft Excel aby odzwierciedlić naturalną historię choroby, ścieżkę kliniczną i efekty kliniczne w populacji chorych z LGS. W modelu wykorzystano częstość napadów padaczkowych prowadzących do upadku w ciągu ostatnich 28 dni (na podstawie Knupp 2022) jako główny czynnik wpływający na skuteczność. Stany zdrowia zdefiniowano jako wykluczające się wzajemnie (i określone klinicznie) kategorie zmiany procentowej w częstości napadów padaczkowych prowadzących do upadku w stosunku do stanu początkowego, co przedstawiono w Tab. 13 (Knupp 2022). Stany zdrowia od 0 do 3 reprezentują stan od braku odpowiedzi (stan 0: spadek<25%) do najlepszej odpowiedzi (stan 3: wzrost>75%) (patrz schemat CEM). W modelu uwzględniono również dwa dodatkowe stany dla pacjentów, którzy przerwali leczenie oraz stan pochłaniający - zgon, i wykorzystano zależny od czasu zestaw prawdopodobieństw przejść. Przerwanie leczenia może nastąpić w trakcie zwiększania dawki oraz w dowolnym cyklu po zwiększeniu dawki w całym horyzoncie czasowym, z powodu AE, braku skuteczności oraz zasady przerwania leczenia.

Po okresie zwiększania dawki pacjenci przechodzą do odpowiedniego stanu w okresie utrzymania dawki, zgodnie z danymi dotyczącymi skuteczności. Gdy pacjent znajduje się w stanie odpowiedzi, prawdopodobieństwa przejść określają ruch między stanami zdrowia od stanu początkowego do 27 miesiąca (okres skuteczności). Prawdopodobieństwa przejść w tym okresie oszacowano na podstawie danych z badania OLE (*open-label extension*; Knupp 2022b). W modelu założono długoterminową skuteczność trwającą 27 miesięcy od rozpoczęcia badania, spójnie z analizami złożonymi do NICE (NICE CBD LGS 2019, NICE FFA DS 2022). Po 27 miesiącu (cykl 9) pacjent będzie znajdować się w odpowiednim stanie z możliwym przerwaniem leczenia lub wystąpieniem zgonu.

Przyjęto, że ze spadkiem częstości napadów padaczkowych prowadzących do upadku i wzrostem dni wolnych od napadów związana jest poprawa jakości życia. Medianę częstości napadów padaczkowych prowadzących do upadku i średnią ważoną rozkładu dni wolnych od napadów wykorzystano do obliczenia użyteczności związanej z każdym stanem zdrowia. Ponieważ obłożenie stanów ewoluuje wraz z czasem, mediana napadów padaczkowych dla każdego stanu będzie się zmieniać. Założono, że rozkład dni wolnych od napadów jest stały w czasie i zależy jedynie od stanu zdrowia.

Koszt stanu zdrowia w modelu był związany zarówno z kategorią częstości napadów padaczkowych prowadzących do upadku, jak i z rodzajami napadów (napady uogólnione toniczno-kloniczne [ang. *generalized tonic-clonic seizure*, GTC] vs inne rodzaje). Zużycie zasobów na potrzeby kosztów rutynowej opieki podstawowej oszacowano dla wszystkich kategorii częstości napadów padaczkowych prowadzących do upadku (0, <45, 45-1110 i >110), spójnie z wnioskiem dla kannabidiolu złożonym do NICE (NICE CBD LGS 2019). Zużycie zasobów w ramach opieki wtórnej związanej z napadami oszacowano osobno dla napadów uogólnionych toniczno-klonicznych i innych rodzajów napadów. W modelu wykorzystano dane dotyczące skuteczności w zakresie redukcji częstości napadów uogólnionych toniczno-klonicznych w ramieniu FFA i SoC, a następnie proporcjonalnie ważono koszt dla każdego stanu.

Tab. 13. Struktura modelu.

| Stany zdrowia | Zastosowanie w modelu |
|--|---|
| <p>stan 0: Brak odpowiedzi < 25% spadek częstości napadów padaczkowych w stosunku do stanu początkowego</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Stan początkowy: Założono, że wszyscy pacjenci rozpoczynają w stanie 0 ze skorygowaną medianą początkowej liczby napadów padaczkowych prowadzących do upadku. • Zwiększanie dawki: w modelu założono, że pacjent pozostaje w stanie 0 w czasie zwiększania dawki (okres zwiększania dawki ma wpływa jedynie na dawkowanie i koszty). • T+M (cykl 1): do obliczenia obłożenia stanu wykorzystano ryzyka względnego każdego stanu zastosowano razem z odsetkiem pacjentów w ramieniu SoC na podstawie badania klinicznego Knupp 2022. • Cykle 2-5: Prawdopodobieństwa przejść przyjęto na podstawie badania Knupp 2022b wraz z założeniem, że SoC pozostanie takie samo. • Cykle 5-9: Zastosowano ostatnie obserwowane prawdopodobieństwa przejść z badania Knupp 2022b. • Po cyklu 9: W modelu założono, że wszyscy pacjenci pozostają w tym samym stanie, a po tym czasie może jedynie wystąpić przerwanie leczenia lub zgon. W analizie wrażliwości zastosowano zanikanie leczenia, gdzie do zanikania przypisano odsetek pacjentów przy użyciu ostatniego pogarszającego się prawdopodobieństwa przejścia z badania Knupp 2022b. |
| <p>stan 1: Słaba odpowiedź 25% do <50% spadek częstości napadów padaczkowych w stosunku do stanu początkowego</p> | |
| <p>stan 2: Umiarkowana odpowiedź 50% do <75% spadek częstości napadów padaczkowych w stosunku do stanu początkowego</p> | |
| <p>stan 3: Najlepsza odpowiedź >75% spadek częstości napadów padaczkowych w stosunku do stanu początkowego</p> | |
| <p>Pacjenci, którzy przerwali leczenie</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Przerwanie leczenia może nastąpić w cyklu zwiększania dawki i w fazie podtrzymania dawki, w wyniku AE i braku skuteczności. Założono, że pacjenci po przerwaniu leczenia wracają do stanu początkowego (stan 0). • Przerwanie leczenia z powodu AE: wyniki badania Knupp 2022 dla cyklu 1 i badania Knupp 2022b dla cykli w okresie obserwacji. W analizie |

| Stany zdrowia | Zastosowanie w modelu | |
|---------------|---|---|
| | wrażliwości założono również przerwanie leczenia z powodu redukcji funkcji poznawczych jedynie dla SoC (Strzelczyk 2022). • Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności: wykorzystano dane z badania Knupp 2022b dla FFA do 2 cyklu w okresie podtrzymania dawki, po 2 cyklu zastosowano zasadę przerywania leczenia w przypadku odpowiedzi ██████████. | |
| Zgon | <ul style="list-style-type: none"> • Śmiertelność całkowita (zależny od wieku odsetek zgonów z dowolnej przyczyny) • Zgony SUDEP • Zgony inne niż SUDEP (stan padaczkowy i wypadki) | Założono, że odsetki zgonów SUDEP i innych niż SUDEP są takie same, jak dla pacjentów z zespołem Dravet (ze względu na brak danych dla LGS) i zostały zaczerpnięte z publikacji Cooper 2016 (Cooper 2016) |

[Redacted]

[Redacted]

Całkowita częstość napadów padaczkowych prowadzących do upadku - dla każdego stanu obliczono całkowitą liczbę napadów padaczkowych prowadzących do upadku przez pomnożenie początkowej liczby napadów padaczkowych prowadzących do upadku przez wartość środkową dla każdego stanu (Tab. 14). W analizie podstawowej początkowy rozkład całkowitej liczby napadów padaczkowych prowadzących do upadku zaczerpnięto z badania rejestracyjnego FFA - [REDAKTOWANE] odpowiednio dla wartości środkowej stanów 0, 1, 2 oraz 3 (Tab. 14).

Poza kalkulacjami kosztów, wykorzystano całkowitą liczbę napadów padaczkowych prowadzących do upadku w obliczeniach użyteczności stanów zdrowia. W modelu zastosowano całkowitą liczbę napadów padaczkowych prowadzących do upadku w każdym stanie oraz rozkład dni wolnych od napadów do określenia wartości użyteczności stanów zdrowia. Całkowitą liczbę napadów padaczkowych prowadzących do upadku w każdym stanie zastosowano również do przypisania zużycia zasobów opieki rutynowej z wniosku dla kannabidiolu złożonego do NICE (NICE CBD LGS 2019) i kosztów opieki wtórnej (rozdz. 3.7.1.5.7).

Tab. 14. Całkowita częstość napadów padaczkowych prowadzących do upadku.

| Mediany (T+M) | Wartość środkowa (liczba napadów z upadkami w ostatnich 28 dniach) | Źródło |
|---|--|---|
| stan 0: brak odpowiedzi (redukcja < 25%) | [REDAKTOWANE] | Dane z klinicznego badania rejestracyjnego FFA (Knupp 2022; mediana zmiany % w stanie 0 dla FFA 0,7 mg) |
| stan 1: grupa 1 z odpowiedzią: redukcja 25% do <50% | [REDAKTOWANE] | Punkty środkowe są użyte do kalkulacji śmiertelności |
| stan 2: grupa 2 z odpowiedzią: redukcja 50% do <75% | [REDAKTOWANE] | Punkty środkowe są użyte do kalkulacji śmiertelności |
| stan 3: grupa 3 z odpowiedzią: odpowiedź >=75% | [REDAKTOWANE] | Dane z badania rejestracyjnego FFA (mediana zmiany % w stanie 3 dla FFA 0,7 mg) |

Przerwanie leczenia: przerwanie leczenia w modelu może wystąpić podczas cyklu zwiększania dawki i każdego cyklu obserwacji (podtrzymania dawki) z powodu zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse events*, AE) lub braku skuteczności. Odsetki chorych, którzy przegrali leczenie z powodu AE w trakcie zwiększania dawki i cyklu 1 obliczono na podstawie badania Knupp 2022. Odsetki chorych, którzy przegrali leczenie z powodu AE lub braku skuteczności dla każdego cyklu obserwacji (podtrzymania dawki) pochodzą z badania OLE dla FFA (7,2%) (Knupp 2022b).

Rozpoczynając od cyklu drugiego zastosowano również zasadę przerywania leczenia - leczenie zostało przerywane u chorych z mniejszą niż [REDAKTOWANE]. Założono,

że chorzy przerywający leczenie wracają do stanu początkowego (stan 0), tj. u chorych, którzy przerwali leczenie stosowano taką samą medianę częstości napadów padaczkowych prowadzących do upadku i taki sam rozkład dni wolnych od napadów, jak u chorych w stanie 0 (Tab. 14).

Zgodnie z proponowanym programem lekowym kryteria wyłączenia chorych z programu lekowego obejmują [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Z uwagi na [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

W analizie wrażliwości zastosowano dodatkowy wskaźnik przerywania leczenia z powodu zaburzeń poznawczych u chorych przyjmujących SoC, ponieważ dla klobazamu i innych AED obserwowano wzrost częstości przerywania leczenia (Strzelczyk 2022).

Tab. 15. Przerwanie i zanikanie leczenia.

| Parametr | Zastosowanie w modelu |
|---|---|
| Współczynnik przerywania leczenia dla cyklu 1-2 | <p>Przerwanie z powodu AE: Wyniki dla FFA obliczono na podstawie badania rejestracyjnego FFA i początkowego stanu SoC obserwowanego w badaniu rejestracyjnym FFA.</p> <p>Dodatkowo w analizie wrażliwości w przypadku SoC zastosowano współczynnik przerywania z powodu zaburzeń poznawczych (Strzelczyk 2022).</p> <p>Przerwanie z powodu braku skuteczności: Dla ramienia FFA zastosowano współczynniki przerywania leczenia dla pierwszego cyklu badania FFA-OLE (Knupp 2022b) (7,2%). Dla ramienia SoC w modelu założono 0% odsetek przerywania z powodu braku skuteczności.</p> |
| Współczynnik przerywania leczenia powyżej cyklu 2 | <p>Przerwanie leczenia z powodu AE: Dla ramienia FFA wykorzystano dane z badania OLE od cyklu 2 do cyklu 5, a ze względu na fakt, że odsetek osiąga 0% w cyklu 5, założono, że współczynnik przerywania leczenia wynosi 0% od cyklu 5 do końca horyzontu czasowego. Dla SoC zastosowano odsetek przerywania z powodu AE z badania rejestracyjnego FFA (1,1%) i założono, że był taki sam w każdym cyklu w całym horyzoncie czasowym.</p> <p>Przerwanie z powodu braku skuteczności (zasada przerywania leczenia): W modelu założono, że po cyklu pierwszym przerywanie z powodu braku</p> |

| Parametr | Zastosowanie w modelu |
|----------|--|
| | skuteczności jest stosowane jedynie poprzez zasadę przerwania leczenia (przerwanie leczenia jeżeli odpowiedź [REDACTED]). Zanikanie leczenia: W analizie wrażliwości stosowane jest zanikanie leczenia po cyklu 9 - odsetkowi pacjentów przypisano wystąpienie zanikania przy użyciu ostatniego pogarszającego się prawdopodobieństwa przejścia z badania FFA-OLE (Knupp 2022b). |

Zanikanie leczenia: Przerwanie leczenia może pojawić się w ramieniu FFA od cyklu 2, z powodu braku skuteczności (Tab. 15). Od cyklu 3 do cyklu 9 uwzględniono zanikanie leczenia na podstawie prawdopodobieństwa przejść z badania OLE (Knupp 2022b). Założono, że wszyscy pacjenci pozostają w swoim stanie na końcu okresu skuteczności (27 miesięcy) do końca horyzontu czasowego, o ile nie nastąpi u nich przerwanie leczenia lub zgon - co jest zgodne z analizą podstawową we wniosku dla kannabidiolu (NICE CBD LGS 2019).

Po cyklu 9 zastosowano zanikanie leczenia, w którym założono wystąpienie zanikania u odsetka pacjentów przy użyciu ostatnich pogarszających się prawdopodobieństw przejść obserwowanych w badaniu FFA-OLE (Knupp 2022b) od 9 do 12 miesiąca okresu obserwacji. Odsetek pacjentów z zanikiem leczenia obliczono z badania FFA OLE w ostatnich 3 miesiącach obserwacji (5,2%). W modelu założono, że u pacjentów w ramieniu SoC nie wystąpi zanikanie leczenia.

3.7.1.5 Parametry wejściowe

3.7.1.5.1 Wejściowe dane kliniczne

W modelu wykorzystano charakterystykę pacjentów z badania 1601 (NCT03355209) (Knupp 2022). Chorzy w momencie włączenia do modelu mieli średnio 14 lat, a 55,5% z nich stanowili mężczyźni. Ze względu na fakt, że dawki leków przeciwpadaczkowych opierają się na wadze, populacje w badaniu podzielono na 5 grup wiekowych (2-5 lat, 6-11 lat, 12-17 lat, 18-35 lat i >35 lat), aby bardziej precyzyjnie szacować dawki leczenia zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) (Tab. 16).

W badaniu Knupp 2022 chorzy o medianie liczby napadów padaczkowych prowadzących do upadku na poziomie 70,5 stanowili 25% (Knupp 2022).

Tab. 16. Charakterystyka podstawowa.

| Pomiary przed rozpoczęciem badania | Odsetek pacjentów (%) | Źródło |
|---|-----------------------|------------------|
| Wiek na początku modelu, średnia (SD) | 13,7 lat | Knupp 2022 |
| Odsetek mężczyzn, % (n/N) | 55,5% (146/263) | Knupp 2022 |
| Mediana liczby napadów padaczkowych prowadzących do upadku na 28 dni, mediana (IQR) | [REDACTED] | Knupp 2022 |
| Odsetek GTC, % (n/N) | 62% | Strzelczyk 2022b |

| Pomiary przed rozpoczęciem badania | Odsetek pacjentów (%) | Źródło |
|--|-----------------------|---|
| Jednocześnie przyjmowane leki (liczba stosowanych AED), średnia (SD) | 3 | Knupp 2022 |
| Leki ratujące życie (diazepam), % (n/N)^ | ██████████ | Kliniczne badanie rejestracyjne FFA 1601 (NCT03355209) Knupp 2022 |
| Zwiększanie dawki FFA (długość w tygodniach) | 2 tygodnie | Knupp 2022 |
| Rozkład dni wolnych od napadów % (n/N)* | | Badanie rejestracyjne 1601 (NCT03355209) (Knupp 2022) |
| <3 dni | ██████████ | |
| 3 do 15 dni | ██████████ | |
| >15 dni | ██████████ | |
| Rozkład wieku, % (n/N) | | Knupp 2022 |
| 2-5 lat | 14,4% (38/263) | |
| 6-11 lat | 27,4% (72/263) | |
| 12-17 lat | 29,3% (77/263) | |
| >=18 lat | 28,9% (76/263) | |
| Rozkład jednocześnie stosowanych AED **, % (n/N) | | Knupp 2022 |
| Walproinian | 56% (49/87) | |
| Klobazam | 44% (38/87) | |
| Lamotrygina | 33% (29/87) | |
| Leweturacetam | 23% (20/87) | |
| Rufinamid | 21% (18/87) | |

AED - leki przeciwpadaczkowe (ang. *antiepileptic drugs*); ^ obliczono tylko odsetek „kodowanych” leków medycyny ratunkowej (Tabela 14.1.4.4.2.1. CSR - kliniczne badanie rejestracyjne dla FFA); * CSR - dane z badania rejestracyjnego dla FFA; ** przyjęto rozkład AED dla ramienia SoC; 27% chorych włączonych do badania stosowało wcześniej kannabidiol (Knupp 2022).

W modelu zastosowano początkową masę ciała pacjentów w każdej grupie wiekowej z badania rejestracyjnego dla FFA 1601 (NCT03355209) (Knupp 2022) - patrz Tab. 17.

Tab. 17. Parametry masy ciała.

| Grupa wiekowa | Średnia masa ciała (SD), kg | Źródło |
|---------------|-----------------------------|---|
| 2-5 lat | ██████████ | Badanie rejestracyjne dla FFA 1601 (NCT03355209) (Knupp 2022) |
| 6-11 lat | ██████████ | |
| 12-17 lat | ██████████ | |
| 18 -35 lat | ██████████ | |

| Grupa wiekowa | Średnia masa ciała (SD), kg | Źródło |
|---------------|-----------------------------|---|
| >35 lat* | ██████████ | Dane dla ostatniej grupy pochodzą od pacjentów z zespołem Dravet (NICE FFA DS 2022) |

* ze względu na brak danych, SD obliczono przy użyciu 20% odchylenia od średniej.

3.7.1.5.2 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Przerwanie leczenia z powodu AE na etapie zwiększania dawki: W modelu wykorzystano obserwowane wartości dla przerwania leczenia z powodu AE na etapie zwiększania dawki dla SoC i FFA z badania rejestracyjnego FFA 1601 (NCT03355209) (Knupp 2022) (Tab. 18).

Tab. 18. Przerwanie leczenia z powodu AE na etapie zwiększania dawki.

| Kohorty | Odsetek (n/N) | Źródło |
|--------------------------------|---------------|---|
| SoC | ██████████ | Badanie rejestracyjne FFA 1601 (NCT03355209) (Knupp 2022) |
| Fenfluramina (0,7 mg/kg/dzień) | ██████████ | Badanie rejestracyjne 1601 (NCT03355209) (Knupp 2022) |

Przerwanie leczenia z powodu AE w cyklu 1 (T+M): W modelu wykorzystano dane z badania rejestracyjnego FFA wraz z początkowymi danymi dla przerwania leczenia dla SoC z badania rejestracyjnego dla FFA 1601 (NCT03355209) (Knupp 2022) do obliczenia odsetka osób przerywających leczenie w każdym ramieniu leczenia w okresie T+M (Tab. 19).

Tab. 19. Przerwanie leczenia z powodu AE na etapie T+M.

| Kohorty | Odsetek pacjentów przerywających leczenie dla T+M vs SoC (95% CI) | Średni odsetek osób przerywających leczenie w T+M* | Źródło |
|--------------------------------|---|--|--|
| Fenfluramina (0,7 mg/kg/dzień) | ██████████ | ████ | Badanie rejestracyjne FFA (Knupp 2022) |
| SoC, % (n/N) | █ | ██████████ | |

Przerwanie leczenia z powodu AE w okresie obserwacji (podtrzymania dawki, >cykl 2): dla ramienia FFA wykorzystano dane z badania OLE z cyklu od 2 do 5, po tym cyklu w całym horyzoncie czasowym założono odsetek przerwania leczenia w powodu AE na poziomie 0%, ponieważ odsetek przerwania leczenia w powodu AE osiąga █████ w cyklu 5. Dla SoC wykorzystano odsetki AE z badania rejestracyjnego FFA (████) i założono, że są takie same w każdym cyklu w całym horyzoncie czasowym (Tab. 20).

Tab. 20. Przerwanie leczenia z powodu AE na etapie obserwacji.

| | SoC, % (n/N) | FFA, % (n/N) |
|---------------------------------|---|-------------------------------|
| cykl 2 (6-mies. obserwacja) | ██████████ | ██████████ |
| cykl 3 (9-mies. obserwacja) | ██████████ | ██████████ |
| cykl 4 (12-mies. obserwacja) | ██████████ | ██████████ |
| cykl 5 (15-mies. obserwacja) | ██████████ | ██████████ |
| cykl 6 (18-mies. obserwacja) | ██████████ | ██████████ |
| cykl > 7 (>21-mies. obserwacja) | ██████████ | ██████████ |
| Źródło | Badanie rejestracyjne FFA 1601 (NCT03355209) (Knupp 2022) | Badanie FFA-OLE (Knupp 2022b) |

Tab. 21. Przerwanie leczenia z powodu zaburzeń poznawczych (SA).

| Kohorty | Zwiększanie dawki (początkowy cykl), odsetek (SE)* | Źródło |
|----------|--|------------------|
| SoC | 0,05 (0,01) | Strzelczyk 2022a |
| FFA +SoC | 0,00 | |

*Ze względu na brak danych, SE obliczono przy użyciu 20% odchylenia od średniej; w analizie podstawowej nie uwzględniono przerwania leczenia z powodu wystąpienia zaburzeń poznawczych.

3.7.1.5.3 Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności

W modelu wykorzystano obserwowane dane dotyczące przerwania leczenia z powodu braku skuteczności na etapie T+M z badania rejestracyjnego FFA 1601 (NCT03355209) (Knupp 2022) i odsetki raportowane we wniosku dla kannabidiolu złożonym do NICE (NICE CBD LGS 2019) (Tab. 22). Ponadto, w modelu zastosowano zasadę przerwania leczenia w stosunku do pacjentów w stanie 0, na podstawie oceny po ██████████.

Tab. 22. Odsetki przerwanych terapii z powodu braku skuteczności w cyklu 1 (T+M).

| Kohorty | Zwiększanie dawki i cykl 1 | Cykl 2 (6-mies. okres obserwacji) | Źródło |
|---------------------|----------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| SoC | ██████████ | ██████████ | Założenie modelu |
| FFA +SoC, % (n/N)** | ██████████ | ██████████ | Badanie FFA-OLE (Knupp 2022b) |

*Wykorzystano dane OLE dla pierwszego cyklu (██████████) **Ze względu na brak danych, SE obliczono przy użyciu 20% odchylenia od średniej.

3.7.1.5.4 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Uwzględnione zdarzenia niepożądane związane z leczeniem obejmowały: biegunkę, senność, gorączkę, zmniejszony apetyt i wymioty. Założono, że zdarzenia niepożądane związane z leczeniem mają miejsce jedynie na etapie zwiększania dawki i w początkowym cyklu oraz nie występują w żadnym kolejnych cyklu. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem mają wpływ jedynie na koszt i QALY zgodnie z uwzględnionymi w modelu kosztami i utratą użyteczności, i nie mają wpływu na przerwanie leczenia.

Spadek użyteczności związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych przyjęto na podstawie publikacji Matza 2019 (-0,060) (Matza 2019).

Tab. 23. Odsetki zdarzeń niepożądanych (według leczenia).

| Kohorta | Biegunka | Senność | Gorączka | Zmniejszony apetyt | Wymioty | Źródło |
|------------|----------|---------|----------|--------------------|---------|------------|
| SoC, % | 0,05 | 0,10 | 0,11 | 0,11 | 0,06 | Knupp 2022 |
| FFA+SoC, % | 0,13 | 0,17 | 0,08 | 0,36 | 0,08 | Knupp 2022 |

3.7.1.5.5 Śmiertelność

Dane w zakresie podstawowej śmiertelności zaczerpnięto z tablic trwania życia dla Polski skorygowanych wiekiem i płcią (GUS 2021). Śmiertelność SUDEP dla przeciętnego pacjenta zaczerpnięto z danych dla zespołu Dravet ze względu na brak danych dla LGS, zgodnie z wnioskiem dla kannabidiolu złożonym do NICE (NICE CBD LGS 2019). Częstość występowania SUDEP na poziomie 9 na 100 pacjento-lat przelożono na współczynnik na cykl (0,0022) (wniosek NICE - FFA w zespole Dravet) (NICE FFA DS 2022).

Podstawową śmiertelność SUDEP w zespole Dravet (Cooper 2016) obserwowano u pacjentów z ciężką padaczką. Zasadniczo, pacjenci w każdym stanie zdrowia doświadczali spadku śmiertelności związanej z SUDEP w środkowym punkcie każdego stanu zdrowia [tj. śmiertelność związana z SUDEP w stanie od 50% do <75% redukcji była wynikiem podstawowej śmiertelności pomnożonej przez (1-0,625)]. Podejście to wykorzystano w publikacji Neuberger 2020 (Neuberger 2020) u pacjentów z LGS (Tab. 24). W niniejszym opracowaniu zastosowano obserwowaną medianę napadów padaczkowych prowadzących do upadku z badania rejestracyjnego FFA w okresie T+M w celu obliczenia procentowej zmiany w medianie napadów padaczkowych prowadzących do upadku (ponieważ z definicji nie istnieje dla nich punkt środkowy): mediana napadów padaczkowych prowadzących do upadku w stanie 0 w okresie T+M wynosiła [REDACTED], mediana napadów padaczkowych prowadzących do upadku w okresie T+M w stanie 3 wynosiła [REDACTED] a początkowa mediana napadów padaczkowych prowadzących do upadku wynosiła [REDACTED]

Tab. 24. Śmiertelność SUDEP.

| Śmiertelność SUDEP | Wskaźnik śmiertelności | Źródło |
|--|-------------------------|---|
| Podstawowa śmiertelność SUDEP, odsetek (95% CI) | 0,0022 (0,001,0,004) | Wniosek złożony do NICE - FFA w zespole Dravet (NICE FFA DS 2022) |
| stan 0: Brak odpowiedzi (< 25% redukcja), odsetek | ██████ | Podejście opisane w publikacji Neuberger 2020 (Neuberger 2020) |
| stan 1: odpowiedź grupa 1: 25% to <50% redukcja, odsetek | ██████ | |
| stan 2: odpowiedź grupa 2: 50% do <75% redukcja, odsetek | ██████ | |
| stan 3: odpowiedź grupa 3: >=75% odpowiedź, odsetek | ██████ | |

Śmiertelność inną niż SUDEP przyjęto jako odsetek zgonów z powodu stanu padaczkowego (łac. *status epilepticus*; SE) wśród zgonów SUDEP - 24% na podstawie publikacji Cooper 2016 (Cooper 2016). Śmiertelność dla stanu padaczkowego przyjęto jako 0,003%, na podstawie wniosku dla FFA u chorych z zespołem Dravet złożonego do NICE (NICE FFA DS 2022) (Tab. 25).

Tab. 25. Zgony inne niż SUDEP: SE i zgony w wyniku wypadków.

| Zgony inne niż SUDEP: SE i zgony w wyniku wypadków | Prawdopodobieństwo,* % | Źródło |
|--|------------------------|-------------|
| Prawdopodobieństwo zgonu z powodu stanu padaczkowego u chorego z zespołem Dravet | 0,03% | Cooper 2016 |
| Prawdopodobieństwo zgonu z powodu wypadku (z uwzględnieniem śmiertelności związanej ze stanem padaczkowym) | 24,00% | |

* Zgodnie z wnioskiem dla kannabidiolu złożonym do NICE (NICE CBD LGS 2019) zastosowano zastępczo odsetki jak dla zespołu Dravet.

3.7.1.5.6 Dane wejściowe w zakresie skuteczności

Prawdopodobieństwa przejść

Struktura modelu semi-Markowa umożliwiła w pierwszej kolejności oszacowanie warunkowego obłożenia stanów 0 do 3 przy użyciu dwumianowych wyników bezpośredniego badania klinicznego. Następnie obliczono bezwarunkowe obłożenie poprzez usunięcie chorych, którzy przerwali leczenie, lub u których wystąpił zgon. Prawdopodobieństwa przejść użyte do oszacowania warunkowego obłożenia stanów (tylko stanów 0 do 3) dla każdego ramienia leczenia szacowano osobno dla każdego okresu:

- T+M: cykl 1/T+M (3 miesiące);
- Pierwszy rok okresu obserwacji: cykle od 2 do 5 (mies. od 3 do 15);
- Drugi rok okresu obserwacji: cykle od 5 do 9 (mies. od 15 do 27).

Prawdopodobieństwa przejść dla cyklu 1 (wyniki bezpośrednie z głównego badania klinicznego): w modelu nie uwzględniono zmiany obciążenia stanu na etapie zwiększania dawki i założono takie samo obciążenie stanu, jak na etapie początkowym. Cykl 1 w modelu odpowiadał miesiącom zwiększania + utrzymania dawki (T+M), tj. 3 miesiące od zwiększenia dawki. Ryzyka względne zastosowano do obliczenia prawdopodobieństw w każdym stanie: od 0 do 3. W analizie wrażliwości wyniki zdrowotne przyjęto dla okresu utrzymania dawki (zgodnie z NICE CBD LGS 2019).

W modelu wykorzystano podejście krokowe do obliczenia obciążenia stanów w okresie T+M. W pierwszej kolejności wszystkie dwumianowe ryzyka względne dla każdej kategorii redukcji liczby napadów padaczkowych prowadzących do upadku pomnożono przez początkowe odsetki w ramieniu SoC. Następnie dla obciążenia stanu obliczono różnicę między poszczególnymi punktami odcięcia (Tab. 27). Poniżej przedstawiono wyniki dla populacji ITT.

Tab. 26. Dwumianowe ryzyka względne dla odsetków w poszczególnym stanie - dwumianowe ryzyka względne (wyniki NMA).

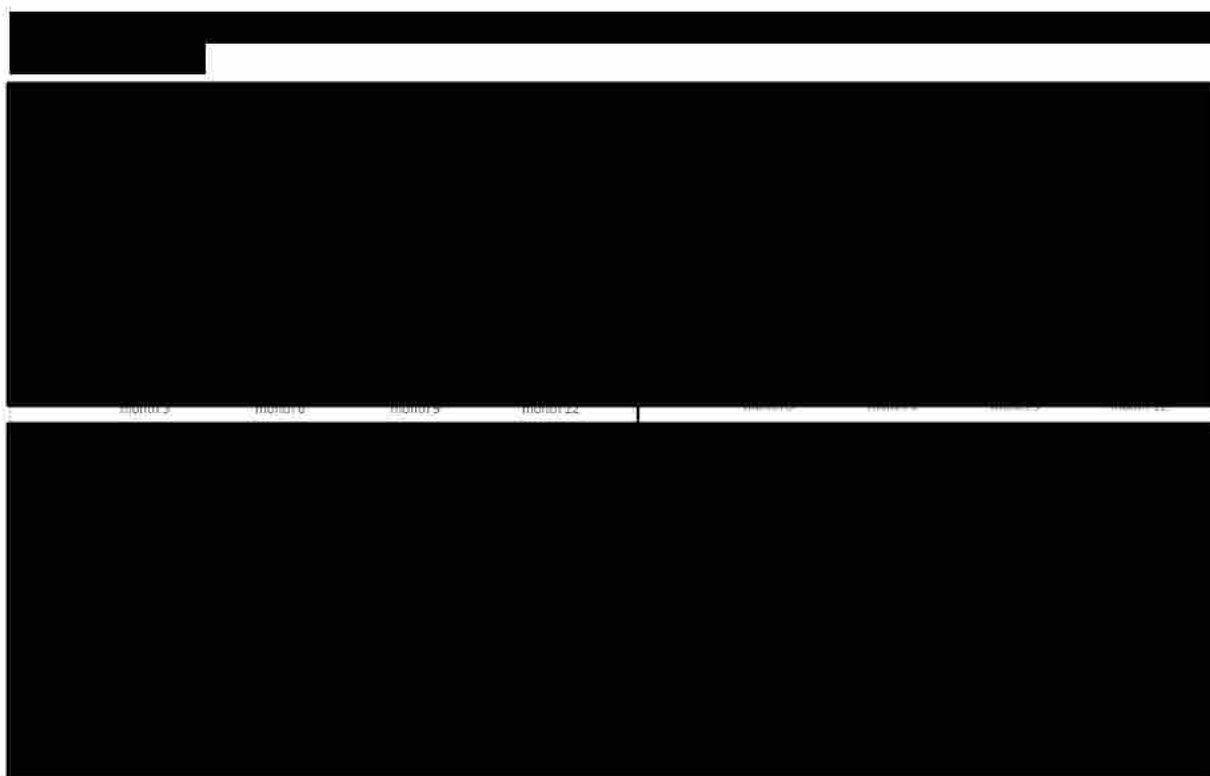
| Kohorty | FFA 0,7 mg/kg/dzień, RR (95% CI) (T+M) - BC | FFA 0,7 mg/kg/dzień, RR (M) - SA | SoC, odsetek (n/N) | Źródło |
|---------|---|----------------------------------|--------------------|---|
| >=25% | ██████████ | ██████████ | ██████████ | Dane z badania rejestracyjnego FFA (Knupp 2022) |
| >=50% | ██████████ | ██████████ | ██████████ | |
| >=75% | ██████████ | ██████████ | ██████████ | |

Tab. 27. Średnie odsetki odpowiedzi w BC i SA.

| Kohorty | Stan 0: brak odpowiedzi (< 25% redukcja) | Stan 1: odpowiedź, grupa 1: 25% do <50% redukcja | Stan 2: odpowiedź grupa 2: 50% do <75% redukcja | Stan 3: odpowiedź grupa 3: >=75% odpowiedź | Źródło |
|----------------------|--|--|---|--|---|
| SoC | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | Badanie rejestracyjne FFA 1601 (NCT03355209) (Knupp 2022) |
| FFA + SoC (T+M) - BC | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | Dane z badania rejestracyjnego FFA (Knupp 2022) (T+M) |
| FFA + SoC (M) - SA | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | Dane z badania rejestracyjnego |

| Kohorty | Stan 0: brak odpowiedzi (< 25% redukcja) | Stan 1: odpowiedź, grupa 1: 25% do <50% redukcja | Stan 2: odpowiedź grupa 2: 50% do <75% redukcja | Stan 3: odpowiedź grupa 3: >=75% odpowiedź | Źródło |
|---------|--|--|---|--|----------------------|
| | | | | | FFA (Knupp 2022) (M) |

Prawdopodobieństwa przejść dla cyklu 2 do cyklu 5: (analiza badań OLE): założono, że warunkowe obłożenie stanów w ramieniu SoC pozostanie bez zmian po cyklu 1. Dla ramienia FFA, prawdopodobieństwa przejść od cyklu 2 do cyklu 5 oszacowano na podstawie badania OLE (Knupp 2022b). Na poniższym rysunku przedstawiono obłożenie stanu FFA, które uległo istotnej zmianie, co uzasadnia dłuższy okres projekcji skuteczności od cyklu 5 do cyklu 9 (27 miesięcy) (analiza podstawowa). We wnioskach złożonych do NICE dla kannabidiolu w LGS (NICE CBD LGS 2019) oraz dla fenfluraminy w zespole Dravet (NICE FFA DS 2022) również założono okres dla skuteczności do 9 cyklu (patrz poniższy rysunek). W ramach analizy wrażliwości testowano warianty utrzymania skuteczności terapii do 15 miesiąca (do końca okresu obserwacji badania OLE Knupp 2022b oraz jedynie przez okres zwiększania i utrzymania dawki [T+M]). Prawdopodobieństwa przejść oszacowane w oparciu o badanie OLE dla FFA przedstawiono w aneksie w *Analizie ekonomicznej*.



Prawdopodobieństwa przejść od cyklu 5 do cyklu 9 (skuteczność długoterminowa): Obserwowane prawdopodobieństwa przejść z badania OLE dla FFA w ostatnim cyklu (cykl 4 do 5) zastosowano od cyklu 5 do cyklu 9. Podobne podejście zastosowano we wniosku dla

kannabidiolu złożonym do NICE (NICE CBD LGS 2019). W modelu założono, że obłożenie stanu dla SoC jest takie samo dla SoC po cyklu 1.

Zaprzestanie leczenia: prawdopodobieństwa przejść w pierwszym i drugim roku obserwacji zawierały w sobie pogorszenie stanów zdrowia w cyklach od 2 do 9. Po 9 cyklu pacjent pozostawał w swoim stanie zdrowia z konkurującymi zdarzeniami w postaci przerwania leczenia i zgonu. W analizie wrażliwości zastosowano zanikanie leczenia na podstawie odsetka chorych doświadczających zanikania leczenia przy użyciu pogarszających się prawdopodobieństw przejść po cyklu 9 (Tab. 22). Pogarszające się prawdopodobieństwa przejść w tym przypadku oszacowano z cyklu 4 do 5 z badania FFA-OLE (i zastosowano do ramienia FFA) - patrz aneks w *Analizie ekonomicznej*.

Efekty zdrowotne w zakresie skuteczności mające wpływ na kalkulacje kosztów

W modelu wykorzystano dane dotyczące skuteczności z badania rejestracyjnego FFA do obliczenia odsetka pacjentów z napadami uogólnionymi toniczno-klonicznymi (GTC) w każdym ramieniu badania (Tab. 28). Wykorzystano je jedynie do obliczenia kosztu stanu zdrowia związanego z napadami i nie wpływają one na użyteczność w modelu. W modelu założono brak redukcji odsetka napadów uogólnionych toniczno-klonicznych w ramieniu SoC.

Początkowy odsetek GTC wyekstrahowano z europejskiego długoterminowego badania FFA w warunkach rzeczywistej praktyki (Strzelczyk 2022b) (64%). Został on wykorzystany w połączeniu z początkową medianą częstości napadów padaczkowych prowadzących do upadku (70,5) (Knupp 2022) w celu obliczenia odsetka GTC w ramieniu SoC. Redukcję odsetka GTC zastosowano następnie do obliczenia odsetka pacjentów z GTC dla ramienia FFA (Tab. 28). W modelu założono, że odsetek GTC w każdym ramieniu pozostanie taki sam po etapie T+M. Odsetek GTC obliczony w ten sposób wykorzystywany jest następnie do obliczenia kosztu opieki wtórnej na cykl na pacjenta.

Tab. 28. Procentowa redukcja liczby GTC (%).

| Kohorty | Spadek procentowy | Obliczona procentowa redukcja GTC po T+M* | Źródło |
|----------|-------------------|---|--|
| SoC | ■ | ■ | Założenie modelu |
| FFA +SoC | ■ | ■ | Dane z badania rejestracyjnego FFA (dane Wnioskodawcy) |

Rozkład dni wolnych od napadów

W modelu zastosowano medianę liczby napadów padaczkowych prowadzących do upadku i średnią ważoną rozkładu dni wolnych od napadów w celu obliczenia użyteczności związanej z każdym stanem zdrowia. Założono, że rozkład dni wolnych od napadów jest stały w czasie i zależny jedynie od stanu zdrowia. W Tab. 29 przedstawiono rozkład dni wolnych od napadów dla każdego stanu zdrowia z danych z badania OLE dla FFA (Knupp 2022b).

Tab. 29. Rozkład dni wolnych od napadów (T+M).

| Kohorty | Grupa 1: ≤3 dni Odsetek (n/N) | Grupa 2: >3 to ≤15 dni Odsetek (n/N) | Grupa 3: >15 dni Odsetek (n/N) |
|----------------|----------------------------------|---|-----------------------------------|
| SoC | | | |
| stan 0* | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| stan 1 | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| stan 2 | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| stan 3 | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| FFA+SoC | | | |
| stan 0* | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| stan 1 | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| stan 2 | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| stan 3 | ██████████ | ██████████ | ██████████ |

*dla stanu 0 założono taki sam rozkład, jak dla stanu początkowego (Tab. 16).

W modelu założono, że stan 0 ma taki sam rozkład jak SoC w stanie podstawowym. W modelu założono taki sam rozkład po T+M.

3.7.1.5.7 Dane wejściowe kosztowe

W modelu uwzględniono koszt fenfluraminy, monitorowania leczenia, stanu zdrowia, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, przyjmowanych jednocześnie AED, koszt kolejnej linii terapii. Koszt stanu zdrowia obejmował koszty postępowania w chorobie związane z rutynową opieką podstawową oraz koszt wtórnej opieki związanej z napadami (Tab. 30).

Tab. 30. Składowe kosztowe.

| Składowe kosztowe modelu | Zastosowanie w modelu |
|------------------------------|--|
| Koszty nabycia leku | Koszty nabycia leku obliczono zgodnie z zależnym od wieku dawkowaniem, uwzględniającym mg/kg/dzień, mg/dzień i maksymalną dobową dawkę każdego leku i koszyka leków AED. |
| Przyjmowane jednocześnie AED | |
| Koszty monitorowania leku | Jedynie wobec ramienia leczenia FFA. Początkowy echokardiogram przed rozpoczęciem leczenia i kolejne badania echokardiograficzne co 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata, a po tym czasie raz w roku. Po zakończeniu leczenia fenfluraminą należy przeprowadzić ostatni echokardiograf. Dodatkowo uwzględniono także koszty badań diagnostycznych, zgodnie z zapisami programu lekowego. |
| Koszt opieki rutynowej | Obejmuje koszty zgodnie z kategoriami całkowitej liczby napadów padaczkowych prowadzących do upadku na 28 dni (0, ≤ 45, >45 do ≤ 110, > 110) |
| Koszt opieki wtórnej | Koszt opieki wtórnej związany z napadami obliczono za pomocą stosunku GTC do całkowitej liczby napadów padaczkowych prowadzących do upadku przy użyciu wyników NMA dla FFA i SoC. |

| Składowe kosztowe modelu | Zastosowanie w modelu |
|--|--|
| Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, (TAEs) | W analizie podstawowej uwzględniono częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o szczególnym znaczeniu. Założono, że wystąpienie AE ma miejsce w początkowym cyklu (zwiększania dawki). |
| Kolejne terapie | W modelu założono koszyk kolejnej linii leczenia podawanej pacjentom po przerwaniu leczenia. Założono, że rozkład terapii w koszyku jest taki sam jak w ramieniu SoC badania rejestracyjnego FFA w analizie podstawowej. |
| Koszt śmiertelności | Założono, że dla wszystkich pacjentów zostanie poniesiony koszt hospitalizacji przed zgonem. |

Koszt nabycia i podania leku

W poniższej tabeli przedstawiono odsetki chorych stosujących poszczególne leki w ramach SoC w badaniu Knupp 2022 (grupa placebo). Odsetki te przyjęto w analizie podstawowej.

Tab. 31. Przyjmowane jednocześnie AED w badaniu Knupp 2022.

| Przyjmowane jednocześnie AED | Odsetek, % |
|------------------------------|------------|
| Kwas walproinowy | 56% |
| Klobazam [^] | 44% |
| Lamotrygina | 33% |
| Lewetyracetam | 23% |
| Rufinamid | 21% |
| Topiramát | 0% |

[^] lek nierefundowany.

W analizie wrażliwości odsetki chorych stosujących poszczególne leki w ramach SoC przyjęto na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów klinicznych (

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

| | |
|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

Dawkowanie dla fenfluraminy i innych leków znajdujących się w koszyku leczenia standardowego zaczerpnięto ze stosownych Charakterystyk Produktów Leczniczych. Dawkowanie w okresie zwiększania dawki i utrzymania dawki uwzględniało rozkłady masy ciała i wieku. Dawkowanie w okresach zwiększania dawki i utrzymania dawki przedstawiono w poniższych tabelach. Długość okresu zwiększania dawki dla fenfluraminy była spójna z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Fintepla).

Całkowity koszt schematu dla pierwszego roku obejmował koszt okresu zwiększania dawki i utrzymania dawki. Koszty dla kolejnych lat obejmowały jedynie koszty dla okresu leczenia podtrzymującego.

Ze względu na to, że wszystkie leki refundowane w ramach leczenia standardowego dostępne są w refundacji aptecznej i są podawane doustnie założono, że z podaniem nie jest związany koszt.

Tab. 33. Dawkowanie leku - faza zwiększania dawki.

| Zwiększanie dawki Lek | Średnia dawka- mg/kg/d | Średnia dawka- mg /d | Maks. dawka- mg/d | Źródło |
|-----------------------|------------------------|----------------------|-------------------|-----------------|
| Fintepla (okres 1) | 0,20 | - | 26,00 | Fintepla - ChPL |

Tab. 34. Dawkowanie leku - faza utrzymania dawki.*

| Faza utrzymania dawki Lek | Wiek: 2-5 lat | | | Wiek:6-11 lat | | | Wiek:12-17 lat | | | Wiek:≥18 lat | | | Źródło |
|------------------------------|-------------------------|-----------------------|--------------------|-------------------------|-----------------------|----------------------|-------------------------|-----------------------|----------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------|--|
| | Średnia dawka - mg/kg/d | Średnia dawka - mg /d | Maks. dawka - mg/d | Średnia dawka - mg/kg/d | Średnia dawka - mg /d | Średnia dawka - mg/d | Średnia dawka - mg/kg/d | Średnia dawka - mg /d | Średnia dawka - mg/d | Średnia dawka - mg/kg/d | Średnia dawka - mg /d | Maks. dawka- mg/d | |
| Fenfluramina | 0,70 | - | 26,00 | 0,70 | - | 26,00 | 0,70 | - | 26,00 | 0,70 | - | 26,00 | Fintepla - ChPL |
| Klobazam | 0,65** | - | - | 0,65 | - | - | 0,65 | - | - | - | 25,00 | - | Klobazam - ChPL (Accord Healthcare Limited 2008) |
| Lewetyracetam | - | 0,00 | - | - | 1000,00 | - | - | 1000,00 | - | - | 2000,00 | - | Lewetyracetam - ChPL (UCB 2021) |
| Walproinian | 20,00 | - | - | 25,00 | - | - | 25,00 | - | - | 25,00 | - | - | Walproinian - ChPL (Sanofi 2006) |
| Lamotrygina | 3,00 | - | 200,00 | 3,00 | - | 200,00 | - | 150,00 | - | - | 150,00 | - | Lamotrygina - ChPL (GlaxoSmithKline 2008) |
| Rufinamid | 10,00 | - | - | - | 400,00 | 1500 | - | 400,00 | 1500 | - | 400,00 | 1500 | Rufinamid - ChPL (Eisai Europe Limited 2021) |
| ██████████ | ██ | █ | █ | ██ | █ | █ | █ | ██ | █ | █ | ██ | █ | ██████████ ██████████ |

* na podstawie odpowiednich Charakterystyk Produktów Leczniczych; ** założenie, w Charakterystyce Produktu Leczniczego nie uwzględniono dawkowania u chorych przed 6 rokiem życia.

Koszt fenfluraminy przyjęto zgodnie z danymi Wnioskodawcy (patrz rozdz. 2).

Koszty leków refundowanych przyjęto zgodnie z Obwieszczeniem MZ (Obwieszczenie MZ), jako średnia ważona liczbą sprzedanych mg, zgodnie z danymi sprzedażowymi DGL (Komunikat DGL).

Z uwagi na trudne do przewidzenia zmiany w obrębie grup limitowych z związku z wejściem w życie nowej Ustawy Refundacyjnej od 1 listopada 2023 (Ustawa refundacyjna 2023), w analizie wrażliwości ze względu na zmianę wysokości marży hurtowej z 5% na 6% przyjęto wzrost oszacowanego kosztu o 10%.

Z uwagi na dostęp większości spośród analizowanych leków refundowanych w ramach katalogów D, w analizie wrażliwości testowano wariant, w którym 100% chorych stosuje leki bezpłatnie.

Koszty leków nierefundowanych przyjęto zgodnie z Indekssem Leków Medycyny Praktycznej (Indeks leków MP).

Pominięto koszt rufinamidu z uwagi na brak dostępności w Polsce.

Koszty nabycia leków przyjęto zgodnie z poniższą tabelą.

Tab. 35. Koszty nabycia leków przeciwpadaczkowych.

| Lek | Perspektywa NFZ, koszt za mg, PLN | Perspektywa wspólna, koszt za mg, PLN |
|------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| ██████████ | ██████ | ██████ |
| ██████████ | ██████ | ██████ |
| Klobazam | 0,000 | 0,117 |
| Lewetyracetam | 0,001 | 0,001 |
| Kwas walproinowy | 0,001 | 0,002 |
| Lamotrygina | 0,008 | 0,010 |
| Topiramet | 0,010 | 0,014 |

Koszt podania fenfluraminy przyjęto na **108,16 PLN**, jako przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (Zarządzenie 112/2023/DGL). Założono podanie leku w ramach programu lekowego co 3 miesiące.

Monitorowanie leczenia fenfluraminą

Do modelu włączono koszty dodatkowe badań echokardiograficznych w celu wykluczenia choroby zastawkowej serca lub nadciśnienia płucnego, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) dla pacjentów leczonych fenfluraminą (ChPL Fintepla):

- początkowe badanie echokardiograficzne przed rozpoczęciem leczenia;
- kolejne badania echokardiograficzne co 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata a następnie raz w roku;
- końcowe badanie echokardiograficzne po zakończeniu leczenia FFA.

Dodatkowo uwzględniono wykonanie następujących badań w ramach monitorowania leczenia fenfluraminą, zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego:

[REDACTED]

Łączny koszt monitorowania leczenia fenfluraminą oszacowano na podstawie Zarządzenia 57/2023/DSOZ (patrz poniższa tabela).

Tab. 36. Koszt monitorowania leczenia fenfluraminą.

| Lek | Koszt, PLN |
|--|------------|
| Echokardiografia - W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu | 104 |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

Koszt stanu zdrowia: rutynowa opieka

Koszt rutynowej opieki obejmuje podstawowy koszt wizyt specjalistycznych i pediatrycznych/podstawowej opieki zdrowotnej oraz zużycia leków ratunkowych, zgodnie z kategoriami częstości napadów toniczno-atonicznych (0, ≤ 45, >45 to ≤ 110, > 110).

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej związane z liczbą napadów

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej, niezbędnych w postępowaniu z pacjentami z LGS według liczby napadów, zaczerpnięto z badania ankietowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów klinicznych (patrz tabela poniżej).

| [REDACTED] | | | | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | | | | [REDACTED] | | | | |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | | | | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | | | | | | | |

Koszty jednostkowe

Koszt wizyty u pediatry/lekarza POZ przyjęto na **0 PLN**, natomiast koszt wizyty u neurologa na **44 PLN** (W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu; zgodnie z Zarządzeniem 57/2023/DSOZ).

Tab. 38. Koszt wizyt w ramach rutynowej opieki.

| Lek | Koszt, PLN | Źródło |
|------------------------------|------------|--|
| Wizyta u neurologa | 44 | W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu; zgodnie z Zarządzeniem 57/2023/DSOZ |
| Wizyta u pediatry/internisty | 0 | Założenie |

Koszty leków stosowanych w ramach terapii ratunkowej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 39. Koszty nabycia leków stosowanych w ramach terapii ratunkowej.

| Lek | Perspektywa NFZ, koszt za mg, PLN | Perspektywa wspólna, koszt za mg, PLN |
|-----------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| Diazepam | 0,575 | 0,757 |
| Midazolam | 15,025 | 15,137 |

Odsetki chorych stosujących poszczególne leki w ramach terapii ratunkowej przyjęto zgodnie z wynikami badania ankietowego (patrz tabela poniżej). W ramach analizy wrażliwości przyjęto równe odsetki chorych stosujących poszczególne leki.

Tab. 40. Odsetki chorych stosujących poszczególne leki w ramach terapii ratunkowej.

| Lek | Udział - BC, % | Udział - SA, % |
|-----------|----------------|----------------|
| Diazepam | ■ | 50% |
| Midazolam | ■ | 50% |

Koszt stanu zdrowia: opieka wtórna

Koszt opieki wtórnej związanej z napadami obliczono w postaci stosunku GTC do całkowitej liczby napadów padaczkowych prowadzących do upadku przy użyciu wyników dla porównania FFA vs SoC z badania Knupp 2022. W pierwszej kolejności wykorzystano publikację Chin 2021 (Chin 2021) do oszacowań zużycia zasobów u pacjentów z LGS a następnie skorygowano je o rodzaj napadów, tj. GTC vs inne niż GTC, na podstawie publikacji Kurth 2010 (Kurth 2010). Następnie obliczono koszt napadów GTC i innych niż GTC osobno na pacjenta na cykl w LGS. W ostatnim etapie wykorzystano wyniki badania rejestracyjnego FFA dla odsetka GTC w każdym ramieniu leczenia do obliczenia kosztu GTC na ramię leczenia.

Zużycie zasobów dla pacjentów z LGS (potwierdzone) zaczerpnięto z publikacji Chin 2010 (Chin 2021) i zweryfikowano w oparciu o opinie polskich ekspertów klinicznych (Tab. 41).

Tab. 41. Zużycie zasobów opieki zdrowotnej na rok na pacjenta (związane z napadami).*

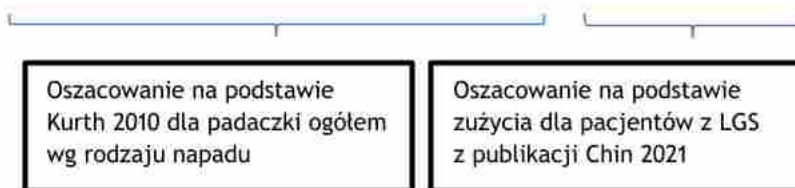
| Rodzaj hospitalizacji/wizyty | Wiek ≤18 lat | Wiek >18 lat |
|------------------------------------|--------------|--------------|
| Liczba hospitalizacji | ■ | ■ |
| Liczba wizyt ambulatoryjnych | ■ | ■ |
| Liczba wizyt w oddziale ratunkowym | ■ | ■ |

* Chin 2021 - zużycie zasobów dla pacjentów z LGS w Wielkiej Brytanii, zweryfikowane w oparciu o opinie polskich ekspertów klinicznych.

Do skorygowania oszacowań według rodzajów napadów z publikacji Chin 2021 (Chin 2021) użyto oszacowań zużycia zasobów u ogółu pacjentów z padaczką z publikacji Kurth 2010 (Kurth 2010) (Równanie 1 i 2 poniżej). W ostatnim badaniu raportowano różnicę w zużyciu zasobów zgodnie z rodzajami napadów przy użyciu danych przyjęć do szpitala (Kurth 2010) (Tab. 42).

Równanie 1

Zużycie zasobów dla GTC w LGS = (współczynnik zużycia (GTC vs przeciętny chory)) x (średnie zużycie w LGS)



„Zużycie zasobów dla GTC w LGS” w Równaniu 1 oznacza zużycie zasobów na pacjenta rocznie u chorych ze 100% napadami GTC. Podobnie obliczono „Zużycie zasobów dla napadów innych niż GTC w LGS” w Równaniu 2, reprezentujące zużycie zasobów dla chorych z napadami innymi niż GTC. Równanie 1 i 2 następnie ważono odsetkiem GTC w celu uzyskania średniego zużycia zasobów dla pacjenta z LGS (Równania 3-5).

Równanie 2

Zużycie zasobów dla innych napadów w LGS = (współczynnik zużycia (inne niż GTC vs przeciętny chory)) x (średnie zużycie w LGS)



Pierwsze pole (Równanie 1 i 2) określa współczynnik zużycia zasobów porównujący pacjenta z 100% napadami GTC do przeciętnego pacjenta z padaczką z publikacji Kurth 2010 (Kurth 2010). Obliczenia przeprowadzono przy użyciu takiego samego odsetka GTC jak dla populacji z LGS w momencie rozpoczęcia badania (68% w Tab. 13). Na przykład liczbę przyjęć do szpitala, $6,26 \cdot 68\% + 2,08 \cdot (100\% - 68\%) = 4,67$, obliczono jako średnią liczbę przyjęć dla przeciętnego pacjenta z badania Kurth 2010 przy użyciu Tab. 42 (pierwszy wiersz) i odsetka

GTC w LGS w momencie rozpoczęcia badania (Tab. 16). Należy podkreślić, że długość pobytu w szpitalu raportowana dla GTC vs inne rodzaje napadów wykorzystano jako zastępczy wskaźnik do ważenia odsetków przyjęć do szpitala według rodzajów napadów. W związku z powyższym $(6,26/4,67 = 1,34)$ stanowi współczynnik zużycia zasobów (wszystkie napady GTC vs. przeciętny pacjent) w polu 1 Równania 1. Podobnie, $(2,08/4,67=0,44)$ stanowi współczynnik HCRU (inne napady vs. przeciętny pacjent) w polu 1 w Równaniu 2. Pole 1 w Równaniach 1 i 2 jest następnie mnożone przez średnie zużycie zasobów na podstawie publikacji Chin 2021 (Chin 2021) w celu obliczenia zużycia zasobów dla napadów GTC i innych niż GTC w LGS. Średnie zużycie zasobów dla chorych z LGS w polu 2 Równania 1 obliczono przy użyciu oszacowań z publikacji Chin 2021 (Chin 2021) (Tab. 42) i początkowego rozkładu wieku (Tab. 16). Dla liczby przyjęć do szpitala i potwierdzonych LGS średnia ważona w oparciu o publikację Chin 2021 (Chin 2021) dla pacjentów z LGS wynosiła $1,50*42\%+0,96*58\%=1,19$. Zgodnie z Równaniem 1 liczbę przyjęć do szpitala obliczono dla GTC w LGS jako: $(6,26/4,67)*1,19=1,59$, co przedstawiono w Tab. 41 (pierwszy wiersz). Wyniki zużycia zasobów dla wizyt w oddziale ratunkowym i ambulatoryjnych według rodzajów napadu przedstawiono w Tab. 41.

Tab. 42. Zużycie zasobów opieki zdrowotnej na rok na pacjenta (związane z napadami).*

| Zużycie zasobów opieki zdrowotnej rocznie na pacjenta wg rodzaju napadu | GTC (ICD-9: 345.3) | Inne (ICD 9: 345.8) |
|---|--------------------|---------------------|
| Wizyty w oddziale ratunkowym | ■ | ■ |
| Wizyty ambulatoryjne* | ■ | ■ |
| Odsetek pacjentów ambulatoryjnych wymagających wizyt na OIOMie (Tobochnik 2015) | | ■ |

* na podstawie Kurth 2010, zweryfikowane w oparciu o opinie polskich ekspertów klinicznych; ** przyjęto Grand mal status (ICD-9: 345.3) dla GTC i wartości uśrednione dla innych napadów, dla napadów innych niż GTC.

Tab. 43. Zużycie zasobów opieki zdrowotnej na rok na pacjenta - skorygowane wg rodzaju napadu i wieku.

| Zużycie zasobów opieki zdrowotnej na rok na pacjenta - skorygowane wg rodzaju napadu i wieku | GTC | Inne |
|--|------------------|------------------|
| | Potwierdzone LGS | Potwierdzone LGS |
| Liczba przyjęć do szpitala | ■ | ■ |
| Liczba wizyt w oddziale ratunkowym | ■ | ■ |
| Liczba szpitalnych wizyt ambulatoryjnych | ■ | ■ |

Koszt wtórnej opieki zdrowotnej na pacjenta na cykl dla pacjentów ze 100% napadami GTC obliczono jako zużycie zasobów z pomnożone przez koszty jednostkowe zasobów. Podobnie, koszt na pacjenta na cykl dla pacjentów ze 100% napadami innymi niż GTC obliczono jako zużycie zasobów z 2 pomnożone przez koszty jednostkowe zasobów.

Odsetek napadów GTC z badania Knupp 2022 (Tab. 28) zastosowano w połączeniu z oszacowaniami zużycia zasobów (Tab. 43) do obliczenia kosztu opieki wtórnej na pacjenta na cykl.

Koszty jednostkowe zasobów opieki wtórnej (w przypadku zaostrzenia choroby) przyjęto zgodnie z tabelą poniżej, na podstawie Zarządzenia 126/2023/DSOZ i Zarządzenia 57/2023/DSOZ.

Tab. 44. Koszt wizyt w ramach opieki wtórnej (w przypadku zaostrzenia choroby).

| Wizyta | Koszt, PLN |
|--|------------|
| Hospitalizacja u dorosłych | |
| A66 - Padaczka - diagnostyka i leczenie | 945 |
| A67 - Padaczka - diagnostyka i leczenie >3 dni | 4 289 |
| Średnia ważona liczbą wystąpień | 2 660,79 |
| Hospitalizacja u dzieci | |
| P23 - Padaczka | 3 476 |
| Wizyta w oddziale ratunkowym | |
| Wizyta w oddziale ratunkowym | 0 |
| Wizyta ambulatoryjna | |
| W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu | 44 |

Koszty zdarzeń niepożądanych

W modelu założono, że zdarzenia niepożądane są leczone w ramach wizyt u lekarza POZ. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych przyjęto zatem na **0 PLN**.

Koszty kolejnego leczenia

W modelu uwzględniono założenie o koszyku kolejnych linii leczenia, które będą podawane pacjentom, którzy przzerwali leczenie. Założono taki sam rozkład dla koszyka terapii, jak dla ramienia SoC badania rejestracyjnego FFA w analizie podstawowej. W analizie podstawowej założono, że wszystkim pacjentom, którzy przzerwali leczenie, zostanie przypisane leczenie kolejnej linii (patrz tabela poniżej).

W analizie wrażliwości odsetki chorych stosujących poszczególne leki w ramach SoC przyjęto na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów klinicznych (

[Redacted text]

Tab. 45. Rozkład kolejnych terapii w koszyku.

| Koszyk kolejnych terapii (dane z badania rejestracyjnego) | Klobazam [^] | Lewetyracetam | Walproinian | Lamotrygina | Topiramata | Rufinamid | |
|---|-----------------------|---------------|-------------|-------------|------------|-----------|--|
| Badanie rejestracyjne FFA - rozkład AED przed rozpoczęciem badania (ramię SoC) - BC | 0,44 | 0,23 | 0,56 | 0,33 | 0,00 | 0,21 | |
| Dane z badania ankietowego - SA | | | | | | | |

[^] lek nierefundowany;

Koszty leków przyjęto zgodnie z rozdz. 0.

Koszty końca życia

Koszt opieki końca życia przyjęto jako średni koszt hospitalizacji u dorosłych i dzieci na 3 068,40 PLN, zgodnie z poniższą tabelą. W analizie wrażliwości nie uwzględniono kosztu końca życia.

Tab. 46. Koszt końca życia.

| Wizyta | Koszt, PLN |
|--|------------|
| Hospitalizacja u dorosłych | |
| A66 - Padaczka - diagnostyka i leczenie | 945 |
| A67 - Padaczka - diagnostyka i leczenie >3 dni | 4 289 |
| Średnia ważona liczbą wystąpień | 2 660,79 |
| Hospitalizacja u dzieci | |
| P23 - Padaczka | 3 476 |
| Średnia | 3 068,40 |

3.7.2 DS

3.7.2.1 Zakres modelu

Model opracowano zgodnie z wytycznymi dobrej praktyki modelowania, wytycznymi NICE w zakresie metod oceny technologii (NICE 2013) oraz wytycznymi w zakresie opracowania modeli decyzyjnych *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) (Caro 2012).

3.7.2.1.1 Populacja

Populacja w modelu obejmowała chorych w wieku od 2 lat z DS, u których SoC nie zapewnia odpowiedniej kontroli napadów. Przyjęta w modelu populacja jest zgodna z populacją w rejestracyjnych badaniach klinicznych dla FFA (Lagae 2020, Nabbout 2019). Populacja w badaniu 1 (Lagae 2020) obejmuje chorych z DS, u których stosowane w ramach SoC leki przeciwpadaczkowe (ang. *antiepileptic drugs*; AED) z wyłączeniem styrypentolu (STP) nie zapewniają odpowiedniej kontroli napadów. Populacja w badaniu 2 (Nabbout 2019) w kohorcie 2 obejmuje chorych z DS, u których stosowane w ramach SoC leki przeciwpadaczkowe (ang. *antiepileptic drugs*; AED) razem ze styrypentolem (STP) nie zapewniają odpowiedniej kontroli napadów. Średnia wieku pacjentów w badaniach klinicznych wynosi około 9 lat. Opis badań przedstawiono szczegółowo w aneksach w *Analizie ekonomicznej*.

3.7.2.1.2 Interwencja

W analizie kosztów-efektywności interwencją stanowi FFA. W modelu uwzględniono różne dawki FFA w zależności od stosowania styrypentolu (STP). W analizie podstawowej dawki FFA przyjęto zgodnie z dawkowaniem obserwowanym w przedłużonym badaniu otwartym i badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej dla FFA, w którym skuteczność FFA jest podobna do obserwowanej w badaniach rejestracyjnych (Sullivan 2020, Strzelczyk 2021, Specchio 2020):

[Redacted text block]

W analizie wrażliwości przyjęto dawki FFA zgodnie z dawkami stosowanymi w badaniach klinicznych, a więc:

- dobową dawkę podtrzymującą 0,40 mg/kg przy stosowaniu wraz ze STP (Nabbout 2019); oraz
- dobową dawkę podtrzymującą 0,70 mg/kg przy stosowaniu bez STP (Lagae 2020).

3.7.2.1.3 Komparatory

W modelu jako komparator przyjęto SoC (AED z/bez STP). Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej chorzy z zespołem Dravet otrzymują walproinian sodu jako pierwszą linię leczenia AED. Następnie chory może otrzymywać dodatkowe AED, a średnio jednocześnie przyjmuje 3 AED. Jednoczesne zużycie AED przez pacjentów w modelu pochodzi z badań rejestracyjnych FFA (Lagae 2020, Nabbout 2019) z wyjątkiem STP.

Model globalny umożliwia porównanie również z kannabidiolem, jednak na potrzeby niniejszej analizy nie korzystano z tej możliwości.

3.7.2.1.4 Efekty zdrowotne

Napady drgawkowe i niedrgawkowe

Napady drgawkowe (ang. *convulsive seizures*, CS) zdefiniowano w RCT dla FFA jako hemikloniczne, toniczne, kloniczne, toniczno-atoniczne, uogólnione toniczno-kloniczne i ogniskowe z wyraźnie obserwowalnymi objawami ruchowymi. Ich włączenie w modelu jest istotne ze względu na fakt, że CS są związane z najcięższymi efektami zdrowotnymi u chorych z DS. Redukcja częstości napadów drgawkowych prowadzi do zmniejszenia ryzyka zgonu z powodu SUDEP lub stanu padaczkowego (łac. *status epilepticus*, SE), współwystępowania zaburzeń rozwojowych oraz poprawia jakość życia pacjentów i ich opiekunów. Dane w zakresie napadów drgawkowych opierają się na danych z badań rejestracyjnych FFA (Lagae 2020, Nabbout 2019).

Napady nie drgawkowe zdefiniowano w badaniach RCT jako napady miokloniczne i z utratą świadomości. Mogą niekorzystnie wpływać na codzienne aktywności, takie jak uczenie się, rozwój poznawczy i jakość życia. Ze względu na trudność rejestrowania napadów nie drgawkowych, zostały one wykluczone z oszacowań kosztów, lat życia skorygowanych jego jakością (QALY) i inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR) w modelu.

Dni wolne od napadów

Dni wolne od napadów (ang. *seizure-free days*, SFD) włączono do modelu ze względu na ich znaczący wpływ na jakość życia. Ponieważ stan wolny od napadów stanowi cel, choć osiągnięty jest rzadko, okresy wolne od napadów postrzegane są przez opiekunów jako ważne. Z perspektywy klinicznej, redukcja liczby dni, w których występują napady (tj. zwiększenie liczby dni wolnych od napadów) zmniejsza liczbę dni, w których pacjent narażony jest na SUDEP. Większa liczba dni wolnych od napadów przekłada się na zwiększenie jakości życia pacjentów i ich opiekunów.

Śmiertelność

W modelu uwzględniono śmiertelność w wyniku 4 różnych przyczyn:

- śmiertelność SUDEP, która jest związana z częstością napadów drgawkowych;
- śmiertelność związana z SE, zdarzenia SE rosną wraz ze wzrostem CS;
- śmiertelność związana z wypadkami (wywołanymi padaczką), która jest określana bezpośrednio na podstawie śmiertelności SUDEP i SE;
- śmiertelność w populacji ogólnej wpływająca na śmiertelność SUDEP.

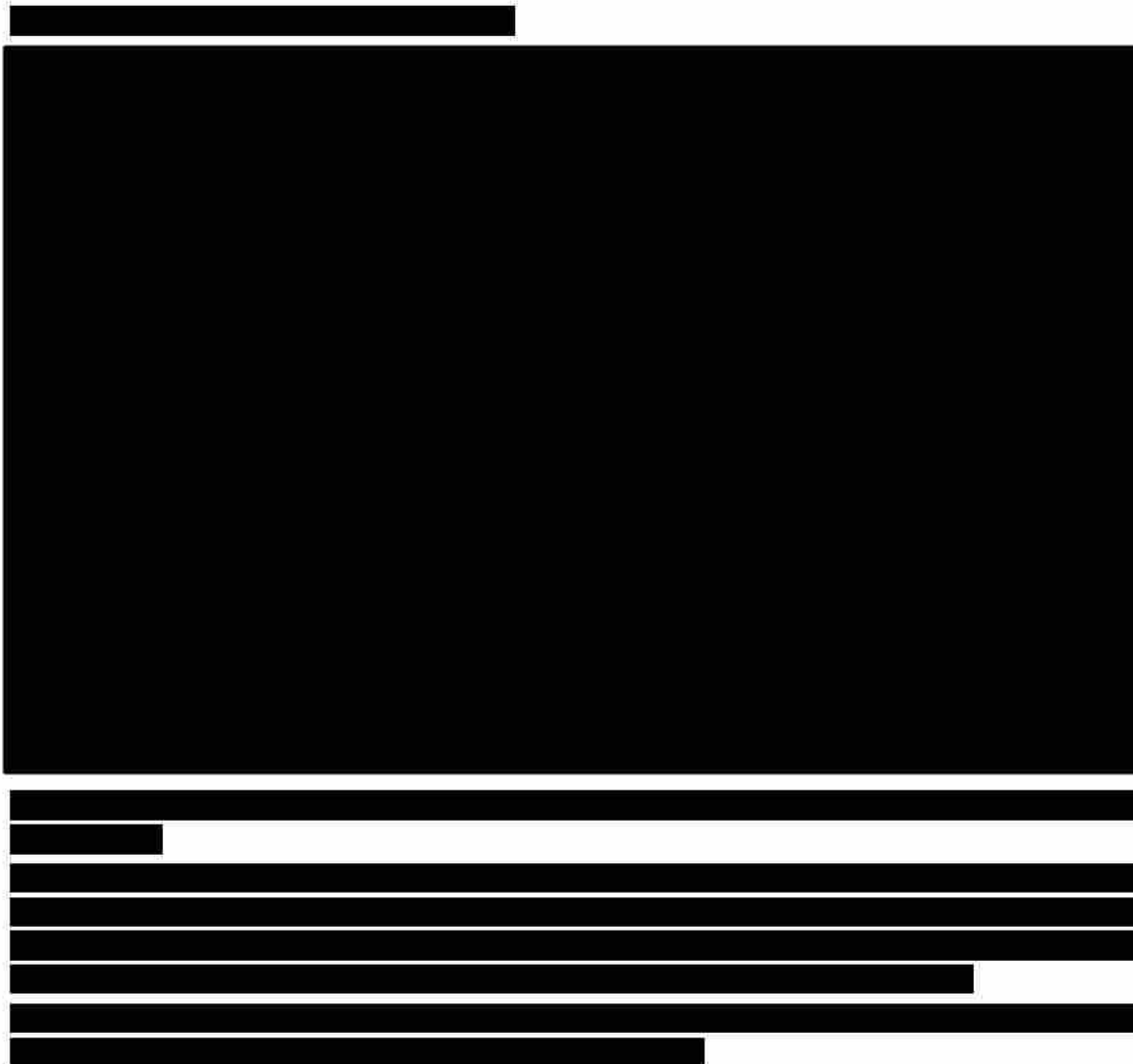
3.7.2.2 Struktura modelu

W celu uwzględnienia naturalnie występującej istotnej heterogeniczności częstości napadów u chorych z DS oraz pełnego wykorzystania danych z badań rejestracyjnych dla FFA, zastosowano symulację na poziomie pacjenta. Podejście to jest zgodne z preferowanym przez *Evidence Review Group* podejściem zastosowanym we wniosku dotyczącym oceny kannabidiolu u chorych z DS złożonym do NICE (NICE CBD DS 2019). Długość cyklu w modelu wynosi 28 dni, co oznacza, że wszystkie efekty zdrowotne są oceniane dla każdego pacjenta co 28 dni. W modelu uwzględniono dwa główne kliniczne efekty zdrowotne:

- liczbę napadów drgawkowych (ang. *convulsive seizures*, CS) na cykl;
- liczbę dni wolne od napadów (ang. *seizure-free days*, SFD) na cykl.

Efekty zdrowotne w zakresie napadów wraz z charakterystyką pacjenta (np. wiek, płeć) mają wpływ na koszty, śmiertelność i jakość życia generowane dla każdego ocenianego pacjenta.

Schemat modelu przedstawia związek między charakterystyką pacjenta, efektami klinicznymi i wynikami modelu.



3.7.2.2.1 Charakterystyka pacjentów i efekty kliniczne

Każda symulowana dla pacjenta liczba CS na cykl i SFD na cykl opiera się na danych z poziomu pacjenta z ramion placebo badań rejestracyjnych FFA (Lagae 2020, Nabbout 2019). Dane dotyczące napadów padaczkowych specyficzne dla chorego są przypisane choremu z zestawem losowo wygenerowanych charakterystyk, które są ekstrapolowane na całą długość życia:

- wiek,
- waga,
- płeć,
- choroby współwystępujące,
- stosowanie STP.

Charakterystyka pacjenta nie ma wpływu na skuteczność leczenia, niemniej wpływa na koszty, użyteczności i śmiertelność związaną z efektami klinicznymi. Na Ryc. 1 pokazano, że wiek pacjenta, masa ciała i częstość napadów na cykl również wpływają na koszty. Wiek wpływa na koszty, ponieważ zużycie zasobów i maksymalna dawka leku równią się w zależności od grupy wiekowej. Dawka leku zwiększa się wraz z wiekiem, ponieważ dawka zwiększa się z masą ciała. Zastosowano maksymalną dawkę FFA na poziomie 17 mg/dobę w przypadku jednoczesnego stosowania STP, lub 26 mg/dzień w przypadku niestosowania jednocześnie STP. Częstość napadów na cykl wpływa na koszty poprzez związane z napadami zużycie zasobów.

Na śmiertelność wpływa wiek i częstość napadów: z wiekiem zmienia się podstawowa śmiertelność zgodnie z polskimi tablicami trwania życia (GUS 2021). Wraz ze wzrostem częstości napadów, wzrasta ryzyko SUDEP (Cooper 2016, Nilsson 1999).

3.7.2.2.2 Efekt leczenia

Efekt leczenia zastosowano do początkowych (SoC) profili CS w celu otrzymania CS i SFD w trakcie leczenia. Efekt leczenia u chorych leczonych FFA przyjęto na podstawie badań rejestracyjnych dla FFA (Lagae 2020, Nabbout 2019). Pośrednio efekt leczenia wpływa na śmiertelność, ponieważ niższa częstość napadów padaczkowych będzie prowadzić do obniżenia ryzyka SUDEP, zgonów z powodu SE i wypadków (Cooper 2016, Nilsson 1999).

3.7.2.2.3 Bezpieczeństwo terapii

W modelu rozważano uwzględnienie zdarzeń niepożądanych, które mogą mieć medyczne znaczenie lub ich wystąpienie jest spodziewane ze względu na mechanizm działania leku. Dane dla ramion placebo i leczenia z badań rejestracyjnych dla FFA wskazywały na wzrost częstości występowania zdarzeń niepożądanych każdego stopnia w grupach FFA. Niemniej, częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była niska i porównywalna w grupach FFA i placebo w badaniu 1 lub kohorcie 2 badania 2 (Lagae 2020, Nabbout 2019). Na tej podstawie, dodanie FFA do AED w ramach SoC zdaje się nie mieć wpływu na zwiększenie liczby trudnych do wyleczenia lub wymagających dużych zasobów zdarzeń niepożądanych i nie powinno mieć negatywnego wpływu na jakość życia pacjentów. Z tego względu w modelu nie uwzględniono zdarzeń niepożądanych.

3.7.2.2.4 Zużycie i koszty zasobów

Uwzględnione kategorie kosztów zostały wybrane w taki sposób, aby odzwierciedlały oczekiwane kluczowe składowe koszty związane z leczeniem, monitorowaniem i kosztami leczenia ratunkowego u chorych z DS. Uwzględniono koszty:

- nabycia i podania leków;
- monitorowania leczenia fenfluraminą;
- rutynowej opieki;
- opieki wtórnej (w przypadku zaostrzenia choroby).

Koszty na cykl dla każdego chorego są sumowane w celu obliczenia całkowitych kosztów na pacjenta w ciągu całego życia.

3.7.2.2.5 Wartości użyteczności uwarunkowane stanem zdrowia

Model uwzględnia wartości użyteczności dla pacjentów i opiekunów. Wartość użyteczności pacjenta na cykl zależy od wieku pacjenta, liczby SFD na cykl i chorób współistniejących pacjenta. Wartości użyteczności opiekuna zależą od całkowitej liczby SFD na cykl pacjenta i zostały również oparte na danych z badania klinicznego. Wartości użyteczności są funkcją SFD zamiast liczby napadów drgawkowych, ponieważ SFD mają bezpośredni wpływ na codzienne czynności pacjentów i ich rodzin, a także zmniejszenie obciążenia chorobą (Berg 2019, Sullivan 2019). Wartości użyteczności dla pacjentów i opiekunów uzyskano na podstawie danych z badania FFA przy użyciu modeli regresji liniowej (Lagae 2020, Nabbout 2019).

3.7.2.3 Parametry modelu

Podstawowymi źródłami danych analizy ekonomicznej są badania rejestracyjne 3 fazy dla FFA [Badanie 1 (Lagae 2020) i kohorta 2 badania 2 (Nabbout 2019)], których wyniki uwzględniono w zakresie charakterystyki pacjentów oraz na potrzeby symulacji wyników zdrowotnych (liczba CS w cyklu, liczba SFD w cyklu, wskaźniki użyteczności i przerwania leczenia) zarówno dla FFA+SoC, jak i dla SoC.







3.7.2.3.1 Populacja

Modelowana populacja składa się z symulacji pojedynczych chorych na podstawie danych z grup placebo z badań rejestracyjnych dla FFA. Każdemu choremu przypisano zestaw cech wyjściowych wylosowanych z rozkładów parametrów (Tab. 47). Cechy te nie mają wpływu na efekt leczenia, a jedynie na koszty i użyteczność.

W modelu wiek i masa ciała są ze sobą skorelowane i oba te czynniki zwiększają się w ciągu życia pacjenta. Z uwagi na obserwowaną ograniczoną rozbieżność w masie ciała między chorymi z DS a populacją ogólną obserwowaną w badaniach rejestracyjnych dla FFA (Lagae 2020, Nabbout 2019), do modelowania masy ciała pacjentów wykorzystano rozkład średniej masy ciała według wieku z populacji ogólnej (przypisanie symulowanemu choremu losowej początkowej masy ciała w oparciu o rozkład średniej masy ciała w populacji ogólnej dla wieku początkowego chorego). Masa ciała pacjentów rośnie w stałym tempie każdego roku i jest ograniczona do 78 kg (średnia masa ciała osoby w wieku 25 lat w Wielkiej Brytanii; założenie pierwotne autorów modelu). Średnią początkową masę ciała (pierwszy cykl w modelu) przyjęto na podstawie danych GUS (GUS 2019).

Na podstawie badań dla FFA nie stwierdzono, aby inne cechy charakterystyki podstawowej były skorelowane ze sobą lub z wiekiem. Według założenia, płeć, przyjmowane jednocześnie leki i zaburzenia ruchowe są stałe przez całe życie pacjenta. W rzeczywistości prawdopodobne jest stopniowe zwiększanie się zaburzeń ruchowych wraz z wiekiem pacjentów i/lub bez skutecznej kontroli terapeutycznej napadów. W praktyce, ze względu na obserwowaną tendencję raczej do dodawania niż usuwania jednocześnie stosowanych AED, liczba dostępnych alternatywnych opcji terapeutycznych zmniejszałaby się z powodu zwiększającej się farmakooporności pacjenta na ograniczoną liczbę AED. Odsetek pacjentów otrzymujących jednocześnie STP oszacowano w oparciu o opinie 3 ekspertów klinicznych. W analizie wrażliwości odsetek pacjentów otrzymujących jednocześnie STP przyjęto zgodnie z publikacją Paprocka 2021 na 67% (Paprocka 2021).

Tab. 47. Podstawowa charakterystyka pacjentów.

| Parametry | Dane wejściowe | Źródło |
|--------------------|--|--|
| Płeć (kobiety) | 45% | Badania rejestracyjne FFA (Lagae 2020, Nabbout 2019) |
| Wiek | Wiek pacjentów na początku modelu odpowiada rozkładowi wieku w danych z brytyjskiego badania DISCUSS. Rozkłady:  | Zestaw danych DISCUSS UK (Pagano 2019, dane Wnioskodawcy) |
| Masa ciała | W analizie podstawowej w badanej populacji wyjściową masę ciała i zmianę masy ciała przyjęto na podstawie danych GUS (średnia masa ciała w wieku 2 lat - 13,7 kg, roczny wzrost masy ciała 3,8 kg). W analizie wrażliwości wartości przyjęto na podstawie danych z UK, zgodnie z założeniami pierwotnymi modelu (  ). Ustawiono maksymalną masę ciała pacjentów w wysokości 78kg. | BC: Dane GUS (GUS 2019), SA: Dane z UK - Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH) (UK-WHO growth charts 2020) NHS health survey for England (NHS Digital 2018) |
| Zaburzenia ruchowe | Pacjenci przypisywani są do kategorii zaburzeń ruchowych: brak zaburzeń, ataksja, ciężkie zaburzenia ruchowe. Rozkłady: Brak zaburzeń: 43,2% Ataksja: 52,9% Ciężkie zaburzenia: 3,88% | Na podstawie grup placebo badań rejestracyjnych dla FFA: badanie 1 i kohorta 2 badania 2 (Lagae 2020, Nabbout 2019) |
| Stosowanie STP | Odsetek pacjentów przyjmujących jednocześnie STP oszacowano w oparciu o opinie 3 ekspertów klinicznych: Użycie STP:  Brak użycia STP:  | Opinie ekspertów |

AED - leki przeciwpadaczkowe, FFA - fenfluramina, STP - styrypentol; * Stosowanie styrypentolu nie wpływa na efekt leczenia FFA w modelu.

3.7.2.3.2 Parametry kliniczne

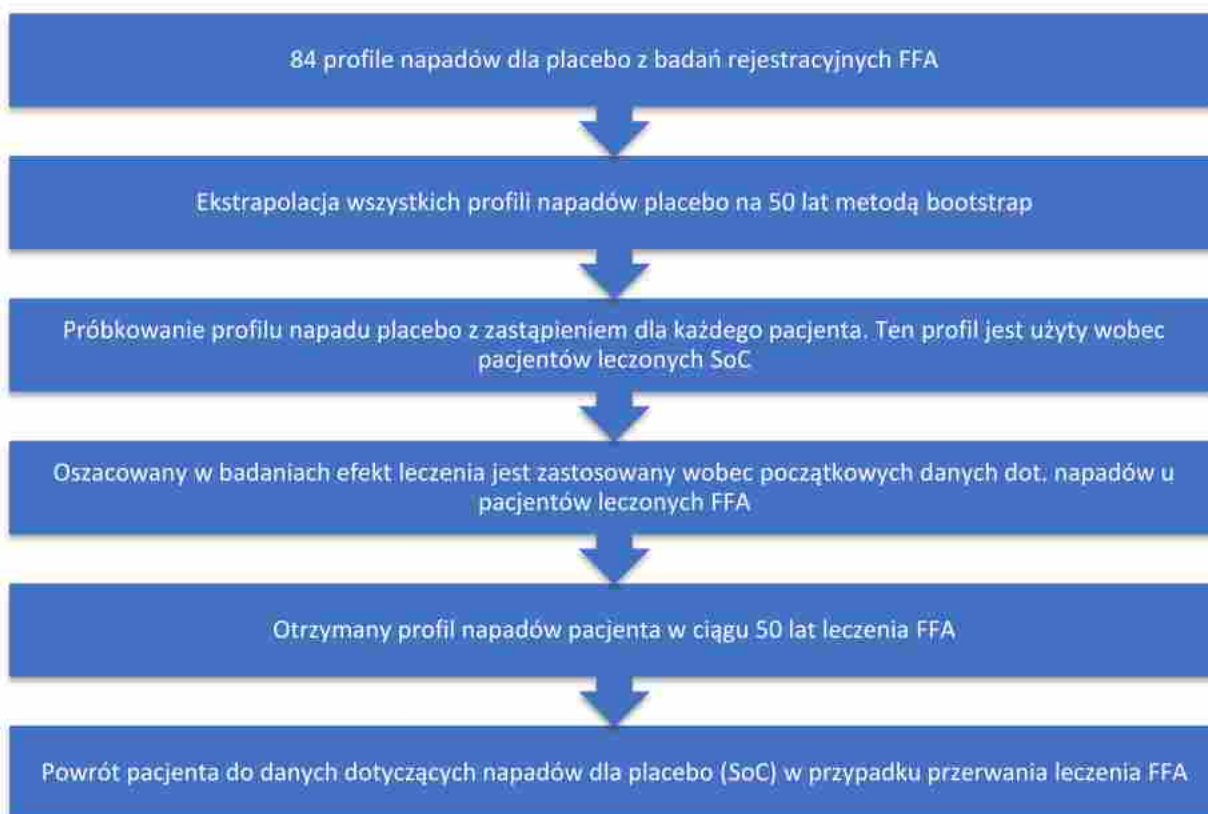
CS na cykl

Każdemu pacjentowi przypisywany jest profil napadów drgawkowych na 28-dniowy cykl. Dla SoC profile opierają się na 84 unikalnych profilach napadów u chorych leczonych placebo w badaniu 1 (40 chorych) i badaniu 2 (44 chorych) (Lagae 2020, Nabbout 2019), a następnie są ekstrapolowane. Aby zasymulować CS dla każdego chorego leczonego FFA, efekt leczenia stosowany jest wobec profilu pacjenta dla placebo (SoC).

Dla okresu po zakończeniu badania, CS dla placebo ekstrapolowano przy użyciu podejścia bootstrap poprzez losowanie ze zwracaniem próby (z zastąpieniem) dnia z obserwowanych danych dotyczących napadów. Liczbę napadów próbkowanego dnia zastosowano do syntezy “nowego dnia”. Ten proces powtórzono dla 60 lat aby uzyskać horyzont dożywotni.

Dla każdego symulowanego pacjenta profil napadów pochodzi z ekstrapolowanych profili napadów dla placebo. Próbkowanie pacjentów przeprowadzono również z użyciem metody bootstrap, tj. profil napadów pacjenta jest próbkowany z zastąpieniem z 84 unikalnych ekstrapolowanych profili napadów (Ryc. 2).

Ryc. 2. Objasnienie metody bootstrap zastosowanej wobec profili napadów.



W modelu przyjęto, że liczba napadów drgawkowych na cykl nie zmienia się w momencie przekroczenia przez chorego 18 lat, co jest zgodne z podejściem uwzględnionym w analizie dla FFA złożonej do NICE (NICE FFA DS 2022).

Zastosowanie efektu leczenia

Efekt leczenia FFA wyrażono w postaci procentowego spadku częstości napadów drgawkowych w ciągu 28 dni względem częstości napadów drgawkowych obserwowanej dla placebo (Tab. 48). Przyjęto, że efekt leczenia utrzymuje się przez cały okres trwania leczenia. Kiedy pacjent przerywa leczenie, powraca do częstości napadów drgawkowych dla placebo. Efekt leczenia w porównaniu z placebo (Tab. 48) oszacowano na podstawie wyników badań rejestracyjnych dla FFA (Lagae 2020, Nabbout 2019). W analizie wrażliwości efekt leczenia dla chorych bez STP przyjęto zgodnie z publikacją Sullivan 2023, w której autorzy przedstawili zaktualizowane wyniki dla badania Lagae 2020, w połączeniu z wynikami

pochodzącymi od pacjentów uczestniczących w identycznym badaniu randomizowanym, jednakże przeprowadzonym w populacji chorych z Japonii.

Przyjęto, że efekt leczenia FFA utrzymuje się przez okres trwania leczenia. Dane z otwartego badania przedłużonego (OLE) (badanie 1503) z okresem leczenia do 36 miesięcy (CSR Study 1503) oraz dane z belgijskiego badania w warunkach rzeczywistych (kohorta obserwacyjna) z okresem leczenia do 5 lat (Ceulemans 2016) nie wskazują, że efekt leczenia FFA z czasem słabnie.

Tab. 48. Zmiana procentowa częstości napadów drgawkowych.

| Leczenie | Odsetek częstości napadów drgawkowych Zmiana (spadek) względem placebo [95% CI] |
|---------------|--|
| FFA 0,4 mg/kg | 54 [35,6; 67,2] |
| FFA 0,7 mg/kg | BC: 62,3 [47,7; 72,8] (Lagae 2020) SA: 64,8 [51,8; 74,2] (Sullivan 2023) |

Stan padaczkowy

Ze względu na to, że występowanie SE jest proporcjonalne do CS, leczenie będzie miało wpływ na występowanie SE w modelu. Badania rejestracyjne dla FFA nie dostarczały odpowiednich danych w zakresie częstości zdarzeń SE, jednak w literaturze wskazywany jest wzrost zdarzeń SE wraz ze wzrostem zdarzeń CS (Fernandez 2014). W związku z powyższym w modelu włączono zdarzenia SE jako odsetek (0,17%) CS (na podstawie danych z badań rejestracyjnych dla FFA) (Lagae 2020, Nabbout 2019).

Dni wolne od napadów

Liczbę SFD w każdym 28-dniowym cyklu obliczono następująco: 28 minus liczba dni z napadami drgawkowymi (dni z przynajmniej 1 napadem drgawkowym). Liczbę dni z napadami drgawkowymi oszacowano na podstawie analizy regresji ramion badań RCT dla FFA: badania 1 i badania 2. Analiza regresji wykazała spadek liczby dni z napadami drgawkowymi na poziomie 75,8% redukcji częstości napadów drgawkowych.

Dla SoC liczbę dni z napadami drgawkowymi zaczerpnięto z grup placebo.

Śmiertelność

Pacjenci z DS mają większe ryzyko zgonu w porównaniu zarówno do populacji ogólnej, jak i całej populacji pacjentów z padaczką z głównymi przyczynami śmierci: SUDEP oraz w wyniku SE i wypadków takich jak utonięcie lub urazy (Cooper 2016, Shmueli 2016). Częstość napadów drgawkowych jest związana z ryzykiem zgonu, a redukcja częstości napadów drgawkowych prowadzi do redukcji ryzyka zgonu. Badania FFA nie umożliwiły oceny wpływu na śmiertelność (podczas okresów leczenia odnotowano tylko 1 zgon). Z tego względu oszacowania śmiertelności przyjęto na podstawie opublikowanych danych.

Śmiertelność obejmuje śmiertelność podstawową, SUDEP, zgony związane z SE oraz zgony związane z wypadkami. Prawdopodobieństwa poszczególnych przyczyn zgonów zsumowano i użyto do opracowania krzywej przeżycia dla konkretnego pacjenta przedstawiającej prawdopodobieństwo, że ten pacjent będzie żywy w każdym cyklu. Cykl, w którym następuje

zgon tego pacjenta jest określany przy użyciu *inverse transform method*: cyfra między 0 a 1, interpretowana jako prawdopodobieństwo, jest losowo wyprowadzana z rozkładu jednostajnego i porównywana z prawdopodobieństwem, że pacjent będzie żywy w każdym cyklu. Losowa liczba powyżej prawdopodobieństwa bycia żywym oznacza, że pacjent żyje, a poniżej - że pacjent zmarł.

Podstawowa Śmiertelność

Podstawową śmiertelność dla ogólnej populacji według płci i wieku zaczerpnięto z tabel trwania życia wg GUS (GUS 2021).

Śmiertelność SUDEP

U chorych z zespołem Dravet wskaźnik śmiertelności związanej z SUDEP jest 6-krotnie wyższy (6/1000) niż u pacjentów z innymi typami padaczki (1/1000) (Cooper 2016). U dzieci z zespołem Dravet wskaźnik śmiertelności jest 13-krotnie wyższy w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną dobraną pod względem wieku. W rezultacie ogólny wskaźnik śmiertelności dzieci z zespołem Dravet do osiągnięcia wieku dorosłego wynosi 15% (Sullivan 2022).

Nagła nieoczekiwana śmierć w padaczce (SUDEP) jest przyczyną 59% zgonów chorych z zespołem Dravet, natomiast stan padaczkowy - 32% zgonów (Cooper 2016, Shmuley 2016). Około 21% chorych z zespołem Dravet doświadcza przedwczesnej śmierci, zarówno w dzieciństwie, jak i w wieku dorosłym (Genton 2011).

Wykazano, że częstość występowania SUDEP jest związana z częstością napadów drgawkowych, jednak niewiele jest danych na temat związku między częstością CS a SUDEP u chorych z zespołem Dravet. Śmiertelność SUDEP jest modelowana jako ryzyko względne (RR) zastosowane do ryzyka śmiertelności skorygowanego o płeć i wiek pacjenta. Ryzyko względne przyjęto na podstawie publikacji Cooper 2016 i Nilsson 1999 (Cooper 2016, Nilsson 1999).

W publikacji Cooper 2016 badano retrospektywnie odsetki zgonów w kohorcie 100 pacjentów z DS powyżej 14 roku życia (Cooper 2016), niemniej badanie to nie zawierało informacji do modelowania SUDEP według częstości napadów. W związku z tym do oszacowania ryzyka SUDEP na podstawie częstości napadów w DS wykorzystano badanie Nilsson 1999 dotyczące padaczek ogółem (Nilsson 1999). Celem badania było określenie czynników ryzyka SUDEP w padaczce. Autorzy publikacji obliczyli RR dla SUDEP na podstawie rocznej częstości napadów (Tab. 49).

Tab. 49. Ryzyka względne SUDEP według rocznej częstości napadów na podstawie Nilsson 1999.

| Częstość napadów w ciągu ostatniego roku | RR [95% CI] |
|--|---------------------|
| 0-2 | 1,00 |
| 3-12 | 7,21 [2,52; 20,60] |
| 13-50 | 8,64 [2,88; 25,93] |
| >50 | 10,16 [2,94; 35,18] |
| Nieznana | 15,04 [4,26; 53,12] |

CI - przedział ufności; RR - ryzyko względne.

Istnieje istotna różnica pomiędzy padaczką ogólnie a zespołem Dravet w zakresie liczby napadów - chorzy z zespołem Dravet często doświadczają kilku napadów dziennie zamiast kilku napadów rocznie. Aby to uwzględnić, RR według liczby napadów raportowanych w badaniu Nilsson 1999 ekstrapolowano liniowo do liczby napadów odpowiadającej 75百分ylowi napadów obserwowanych w badaniu dla FFA, a następnie przyjęto, że RR dla śmiertelności pozostaje stałe.

Wskaźnik śmiertelności SUDEP podany w publikacji Cooper 2016 sugeruje, że wskaźnik śmiertelności u chorych z DS jest znacznie wyższy niż prezentowany w publikacji Nilsson 1999 w ogólnej populacji chorych na padaczkę. Dlatego śmiertelność z publikacji Nilsson 1999 (w modelu) została skalibrowana do oczekiwanej śmiertelności podanej w publikacji Cooper 2016 obserwowanej w okresie 10 lat. Osiągnięto to poprzez porównanie oczekiwanej śmiertelności opartej na danych z publikacji Nilsson 1999 w symulowanej populacji pacjentów z oczekiwaną śmiertelnością SUDEP na poziomie 9,32% po dziesięciu latach obserwowaną w badaniu Cooper 2016. Na tej podstawie ustalono, że w celu dostosowania ryzyka śmiertelności symulowanej populacji pacjentów do ryzyka śmiertelności specyficznej dla DS obserwowanego w badaniu Cooper 2016, do względnych ryzyk z publikacji Nilsson 1999 należy zastosować mnożnik 8,38. Otrzymana śmiertelność SUDEP dla symulowanych pacjentów w modelu jest zgodna z opublikowanymi danymi na temat śmiertelności z powodu DS, która donosi o dużym odsetku zgonów występujących przed 20 rokiem życia (Cooper 2016, Sakauchi 2011).

Zastosowanie tego ograniczenia na względne ryzyko SUDEP w zależności od częstości napadów można uznać za podejście konserwatywne, ponieważ każdy napad niesie ze sobą ostre ryzyko zgonu, a z każdym zdarzeniem spodziewany jest wzrost długotrwałego uszkodzenia mózgu (np. z powodu niedotlenienia) i ryzyka zgonu.

W analizie podstawowej założono, że prawdopodobieństwo SUDEP zależy od liczby CS, których doświadcza pacjent w modelu. Oznacza to, że efekt leczenia FFA na SUDEP jest pośrednio uchwycony, ponieważ leczenie zmniejsza liczbę CS, zmniejszając tym samym prawdopodobieństwo SUDEP. Prowadzi to do uzyskania krzywej przeżycia, która została wcześniej zatwierdzona przez klinicystów (Aquarius Population Health 2020). Alternatywnie można testować założenie, że leczenie FFA nie ma wpływu na SUDEP, tj., że prawdopodobieństwo wystąpienia SUDEP jest równe prawdopodobieństwu z SoC i jest powiązane z liczbą napadów obserwowanych w ramieniu placebo badania. Użytkownik ma możliwość przetestowania się między oboma założeniami lub przyjęcia średniej ważonej poprzez założenie odsetka efektu leczenia na wobec SUDEP w zakresie od 0% do 100%, gdzie 0% oznacza założenie w modelu braku efektu leczenia na SUDEP i użycie liczby CS dla SoC do obliczenia prawdopodobieństwa SUDEP, a 100% oznacza pełny efekt leczenia na SUDEP, a model wykorzystuje liczbę CS z FFA do obliczenia prawdopodobieństwa SUDEP. Wartość np. 20% oznacza, że model przyjmuje średnią ważoną dwóch opcji. W analizie wrażliwości przyjęto 50% wpływ na SUDEP.

Śmiertelność związana ze stanem padaczkowym

Stan padaczkowy istotnie wpływa na ogólną śmiertelność w DS (Cooper 2016). Zryczattowany wskaźnik śmiertelności z powodu SE z badania Cooper 2016 (prawdopodobieństwo: 0,00029 na cykl) zastosowano do pacjentów w modelu w każdym cyklu, ze względu na fakt, że były to jedyne dostępne dane dotyczące pacjentów z DS.

Śmiertelność związana z wypadkami

Podczas gdy opublikowane w literaturze dane wskazują, że pacjenci doświadczający napadów są bardziej narażeni na śmierć w wyniku wypadku (Spitz 1998), brakuje danych na temat ryzyka przypadkowej śmierci w zależności od częstości napadów. Eksperti kliniczni w badaniu *UK Pathway* (dane Wnioskodawcy) przewidują, [REDACTED]

[REDACTED]. Ze względu na brak danych, zgon w wyniku wypadku zastosowano jako 24% zgonów SUDEP i z powodu SE, zgodnie z obliczeniami na podstawie danych raportowanych w badaniu Cooper 2016, tj. pośredni efekt leczenia na śmiertelność z powodu wypadku modelowano poprzez efekt leczenia wobec SUDEP i SE.

Przerwanie leczenia

Pacjenci w modelu mogą przerwać leczenie z czterech powodów:

- 1) brak skuteczności,
- 2) zasada przerywania leczenia po sześciu miesiącach od rozpoczęcia leczenia w przypadku niewystarczającej efektywności,
- 3) przerywanie leczenia z przyczyn innych niż skuteczność,
- 4) przerywanie leczenia po okresie trwania badania RCT.

Po przerywaniu leczenia pacjent powraca do swojego ekstrapolowanego profilu napadów dla placebo. Przegląd prawdopodobieństw przerywania leczenia przedstawiono w Tab. 50.

Tab. 50. Prawdopodobieństwa przerywania leczenia dla FFA.

| Przerwanie | Leczenie | Okres badania | Prawdopodobieństwo na cykl modelu | Źródło |
|-----------------------------|-----------|----------------------------|-----------------------------------|--|
| Brak skuteczności | FFA + SoC | Zwiększanie dawki | [REDACTED] | Lagae 2020, Nabbout 2019 |
| | | Utrzymanie dawki | [REDACTED] | Lagae 2020, Nabbout 2019 |
| Zasada przerywania leczenia | FFA + SoC | [REDACTED] | [REDACTED] | Zgodnie z proponowanym programem lekowym |
| Inne | FFA + SoC | Zwiększanie dawki | [REDACTED] | Lagae 2020, Nabbout 2019 |
| | | Utrzymanie dawki | [REDACTED] | Lagae 2020, Nabbout 2019 |
| W toku | FFA + SoC | Poza fazą utrzymania dawki | [REDACTED] | CSR Study 1503 |

Przerwanie z powodu brak skuteczności

Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności zastosowano w celu odzwierciedlenia odsetka pacjentów, którzy przerwali leczenie w badaniach rejestracyjnych FFA z powodu braku skuteczności leku w okresach zwiększania i utrzymania dawki. Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności w okresie utrzymania dawki zastosowano w cyklach 2-4 dla FFA. Chorzy przerywający leczenie z tego powodu w modelu to chorzy, u których zaobserwowano jedynie niewielką redukcję (<15%) CS lub jej brak. Brak skuteczności zaczerpnięto bezpośrednio z ramienia leczenia w badaniach rejestracyjnych FFA (Lagae 2020, Nabbout 2019).

Zasada przerywania leczenia

Oczekiwane jest przerywanie leczenie FFA w przypadku niewystarczającej poprawy częstości napadów po [REDACTED]. Zasadę przerywania leczenia zastosowano w analizie podstawowej dla FFA u pacjentów, u których nie uzyskano co [REDACTED] w porównaniu z częstością napadów przypisaną pacjentowi przez rozpoczęciem leczenia. Ponieważ w analizie założono brak zanikania efektu dla FFA w czasie, wyklucza to potrzebę stosowania zasady przerywania leczenia co kolejne 6 miesięcy.

Zgodnie z proponowanym programem lekowym kryteria wyłączenia chorych z programu lekowego obejmują [REDACTED]

Z uwagi na [REDACTED]

Tab. 51. Wskaźnik odpowiedzi dla progu skuteczności (zasada przerywania leczenia).

| % pacjentów osiągających określony spadek w zakresie napadów vs poziom początkowy | FFA 0,7 mg/kg (Lagae 2020) | FFA 0,4 mg/kg (Nabbout 2019) |
|---|----------------------------|------------------------------|
| Spadek <25% | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Spadek <30% | [REDACTED] | [REDACTED] |

| % pacjentów osiągających określony spadek w zakresie napadów vs poziom początkowy | FFA 0,7 mg/kg (Lagae 2020) | FFA 0,4 mg/kg (Nabbout 2019) |
|---|----------------------------|------------------------------|
| Spadek <35% | ████ | ████ |
| Spadek <40% | ████ | ████ |
| Spadek <45% | ████ | ████ |
| Spadek <50% | ████ | ████ |

Przerwanie z innych przyczyn, niż brak skuteczności

Inne powody przerwania obejmowały przerwanie podczas okresu zwiększania i utrzymania dawki z powodu zdarzeń niepożądanych, rezygnacji pacjenta/decyzji lekarza i przyczyn innych, niż brak skuteczności. Prawdopodobieństwa innych przyczyn przerwania leczenia zastosowano do pierwszych czterech cykli w celu odzwierciedlenia odsetków z badania dla FFA. Te prawdopodobieństwa pochodzą z ramienia FFA badan rejestracyjnych (Lagae 2020, Nabbout 2019).

Przerwanie po okresie utrzymania dawki

Przerwanie w toku stanowi przerwanie po zakończonym okresie badania i z tego względu jest stosowane od cyklu 5 i w kolejnych cyklach w celu replikacji długoterminowego wzorca przerywania leczenia. Dane dla toczącego się procesu przerwania leczenia pochodzą z badań OLE dla FFA (████ na cykl, badanie 1503 (CSR Study 1503)).

3.7.2.3.3 Zużycie zasobów

Zużycie zasobów w leczeniu chorych z zespołem Dravet oszacowano na podstawie ankiet przeprowadzonych wśród 3 ekspertów klinicznych (patrz rozdz. 9.3). Koszty określono w oparciu o opublikowane dane.

Koszt i zużycie zasobów dla interwencji i komparatorów

W modelu założono, że koszt interwencji i komparatora składa się przede wszystkim z kosztów nabycia leków, ponieważ większość AED podawanych jest doustnie przez rodzica/opiekuna. Z tej przyczyny w modelu nie uwzględniono kosztów podania SoC. Uwzględniono jedynie koszty podania FFA w ramach programu lekowego.

Koszty nabycia leków i zużycie zasobów

Zmiany dawkowania FFA i innych AED w ciągu życia pacjenta są oparte na masie ciała pacjenta (określonej jako funkcja wieku). Dla każdego cyklu obliczono średnie dawki dobowe stosowanych jednocześnie leków AED w ramach SoC oraz koszty, stosując zalecane dawki dla pacjentów z DS lub padaczką, w zależności od wieku i/lub masy ciała. Całkowity koszt stosowanych jednocześnie leków AED w ramach SoC obliczono, ważąc dobowy koszt każdego leku AED odsetkiem pacjentów otrzymujących każdy przyjmowany jednocześnie lek AED w badaniach FFA dla tych leków, przy czym waga dla każdego leku AED zależała od jednoczesnego stosowania STP (Tab. 52). W stosownych przypadkach do niektórych leków zastosowano maksymalną dawkę (Tab. 54).

W poniższej tabeli przedstawiono odsetki chorych stosujących poszczególne leki w ramach SoC w badaniach Lagae 2020 i Nabbout 2019. Odsetki te przyjęto w analizie podstawowej.

Tab. 52. Przyjmowane jednocześnie AED w badaniach rejestracyjnych FFA na etapie ich rozpoczęcia.

| Przyjmowane jednocześnie AED | Liczba pacjentów przyjmujących określone AED (odsetek zastosowany w modelu) | |
|------------------------------|---|---|
| | Badanie 1 (Lagae 2020) (N=119) | Badanie 2 kohorta 2 (Nabbout 2019) (N=87) |
| Klobazam [^] | 71 (60%) | 82 (94%) |
| Lewetyracetam | 29 (24%) | 11 (13%) |
| Topiramát | 30 (25%) | 21 (24%) |
| Walproinian (pólsodu i sodu) | 57 (48%) | 50 (57%) |
| Kwas walproinowy | 18 (15%) | 16 (18%) |

[^] lek nierefundowany.

W analizie wrażliwości odsetki chorych stosujących poszczególne leki w ramach SoC przyjęto na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów klinicznych ([REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

Dawki AED stosowanych w ramach SoC oraz dawki leków stosowanych w ramach terapii ratunkowej założono w oparciu o dawkowanie określonego produktu zgodnie z Tab. 54.

Tab. 54. Przyjęte w modelu średnie i maksymalne dawki leków według grupy wiekowej na dobę.

| Lek | Wiek: 1-5 lat | | | Wiek 6-11 lat | | | Wiek 12-17 lat | | | Wiek 18+ lat | | |
|--------------------------------|-----------------------|--------------------|------------------|-----------------------|--------------------|------------------|-----------------------|--------------------|------------------|-----------------------|--------------------|------------------|
| | Średnia dawka mg/kg/d | Średnia dawka mg/d | Maks. dawka mg/d | Średnia dawka mg/kg/d | Średnia dawka mg/d | Maks. dawka mg/d | Średnia dawka mg/kg/d | Średnia dawka mg/d | Maks. dawka mg/d | Średnia dawka mg/kg/d | Średnia dawka mg/d | Maks. dawka mg/d |
| Interwencja | | | | | | | | | | | | |
| Fenfluramina ze styrypentolem* | ■ | - | 17 | ■ | - | 17 | ■ | - | 17 | ■ | - | 17 |
| Fenfluramina bez styrypentolu* | ■ | - | 26 | ■ | - | 26 | ■ | - | 26 | ■ | - | 26 |
| Przyjmowane jednocześnie AED | | | | | | | | | | | | |
| Klobazam | 0,5** | - | 30** | 0,65 | - | 60 | 0,65 | - | 60 | - | 25 | 60 |
| Lewetyracetam | 40 | - | - | 40 | - | - | 40 | - | - | - | 2000 | 3000 |
| Styrypentol | 50 | - | - | 50 | - | - | 50 | - | - | 50 | - | - |
| Topiramát | 7 | - | 400 | 7 | - | 400 | 7 | - | 400 | - | 300 | 400 |
| Walproinian (sodu i pól sodu) | 27,5 | - | - | 27,5 | - | - | - | 1500 | 2500 | - | 1500 | 2500 |
| Kwas walproinowy | 27,5 | - | - | 27,5 | - | - | - | 1500 | 2500 | - | 1500 | 2500 |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

* dawka FFA jest korygowana tylko użyciem styrypentolu, tj. nie innym jednocześnie przyjmowanym AED; ** założenie, w Charakterystyce Produktu Leczniczego nie uwzględniono dawkowania u chorych przed 6 rokiem życia.

Koszt fenfluraminy przyjęto zgodnie z danymi Wnioskodawcy (patrz rozdz. 2).

Koszty leków refundowanych przyjęto zgodnie z Obwieszczeniem MZ (Obwieszczenie MZ), jako średnia ważona liczbą sprzedanych mg, zgodnie z danymi sprzedażowymi DGL (Komunikat DGL).

Z uwagi na trudne do przewidzenia zmiany w obrębie grup limitowych z związku z wejściem w życie nowej Ustawy Refundacyjnej od 1 listopada 2023 (Ustawa refundacyjna 2023), w analizie wrażliwości ze względu na zmianę wysokości marży hurtowej z 5% na 6% przyjęto wzrost oszacowanego kosztu o 10%.

Z uwagi na dostęp większości spośród analizowanych leków refundowanych w ramach katalogów D, w analizie wrażliwości testowano wariant, w którym 100% chorych stosuje leki bezpłatnie.

Koszty leków nierefundowanych przyjęto zgodnie z Indekssem Leków Medycyny Praktycznej (Indeks leków MP).

Pominięto koszt rufinamidu z uwagi na brak dostępności w Polsce.

Koszty nabycia leków przyjęto zgodnie z poniższą tabelą.

Tab. 55. Koszty nabycia leków przeciwpadaczkowych.

| Lek | Perspektywa NFZ, koszt za mg, PLN | Perspektywa wspólna, koszt za mg, PLN |
|------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| ██████████ | ██████ | ██████ |
| ██████████ | ██████ | ██████ |
| Styrypentol | 0,049 | 0,049 |
| Klobazam | 0,000 | 0,117 |
| Lewetyracetam | 0,001 | 0,001 |
| Topiramát | 0,010 | 0,014 |
| Walproinian (pótsodu i sodu) | 0,001 | 0,002 |
| Kwas walproinowy | 0,001 | 0,002 |

Koszt podania fenfluraminy przyjęto na **108,16 PLN**, jako przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (Zarządzenie 112/2023/DGL). Założono podanie leku w ramach programu lekowego co 3 miesiące.

Koszty monitorowania leczenia

Do modelu włączono koszty dodatkowe badań echokardiograficznych w celu wykluczenia choroby zastawkowej serca lub nadciśnienia płucnego, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) dla pacjentów leczonych fenfluraminą (ChPL Fintepla):

- początkowe badanie echokardiograficzne przed rozpoczęciem leczenia;
- kolejne badania echokardiograficzne co 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata a następnie raz w roku;

- końcowe badanie echokardiograficzne po zakończeniu leczenia FFA.

Dodatkowo uwzględniono wykonanie następujących badań w ramach monitorowania leczenia fenfluraminą, zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego:

[Redacted text]

Łączny koszt monitorowania leczenia fenfluraminą oszacowano na podstawie Zarządzenia 57/2023/DSOZ (patrz poniższa tabela).

Tab. 56. Koszt monitorowania leczenia fenfluraminą.

| Lek | Koszt, PLN |
|--|------------|
| Echokardiografia - W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu | 104 |
| Pozostałe badania - W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typ | 75 |
| Monitorowanie łącznie | 179 |

Koszty jednostkowe stanów zdrowia i zużycia zasobów

Rutynowa opieka

Pacjenci ze zdiagnozowanym DS są objęci rutynową opieką podstawową. Zgodnie z danymi raportowanymi przez ekspertów klinicznych w badaniu ankietowym [Redacted text]

[Redacted text]

Zużycie zasobów rutynowej opieki podzielono na kategorie od wysokiej do niskiej częstotliwości na podstawie średniej liczby CS w miesiącu (Tab. 57). Zasoby w zakresie rutynowej opieki stanowią regularne wizyty w określonych przedziałach czasu, które można uznać za bieżące wykorzystanie zasobów SoC mające miejsce razem z leczeniem.

W modelu roczne zużycie zasobów określono na podstawie wieku pacjentów i grupy częstości napadów. Założono, że roczne zużycie zasobów rozkładało się równomiernie przez cały rok, dlatego roczne zużycie zasobów podzielono na liczbę cykli w roku, aby określić zużycie zasobów w 28-dniowym cyklu.

Tab. 57. Definicja częstości napadów w celu określenia bieżącego zużycia zasobów.

| Częstotliwość | Średnia liczba napadów w miesiącu | |
|---|-----------------------------------|--------------|
| | 2-17 lat | 18+ lat |
| Wysoka (minimalna liczba napadów/miesiąc) | 7,33 | 13,4 |
| Średnia | >1,5, <7,33 | >1,27, <13,4 |

| Częstotliwość | Średnia liczba napadów w miesiącu | |
|---|-----------------------------------|---------|
| | 2-17 lat | 18+ lat |
| Niska (maksymalna liczba napadów/miesiąc) | 1,5 | 1,27 |

Zużycie zasobów rutynowej opieki przedstawiono w Tab. 58 jako częstotliwości zużycia zasobów w roku dla różnych grup wiekowych i częstości napadów. Dane opierają się na badaniu ankietowym przeprowadzonym wśród 3 ekspertów klinicznych.

Tab. 58. Liczba wizyt w ciągu roku w ramach rutynowej opieki u chorych z DS.

| Liczba napadów/28 dni | Wiek 2-18 lat | | | Wiek >18 lat | | |
|-----------------------|---------------|---------------|-------|--------------|----------------|-------|
| | ≤1,5 | >1,5 do <7,33 | ≥7,33 | ≤1,27 | >1,27 do <13,4 | ≥13,4 |
| Wizyta u neurologa | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Wizyta u pediatry/POZ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

Koszt wizyty u pediatry/lekarza POZ przyjęto na 0 PLN, natomiast koszt wizyty u neurologa na 44 PLN (W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu; zgodnie z Zarządzeniem 57/2023/DSOZ).

Tab. 59. Koszt wizyt w ramach rutynowej opieki.

| Lek | Koszt, PLN | Źródło |
|------------------------------|------------|--|
| Wizyta u neurologa | 44 | W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu; zgodnie z Zarządzeniem 57/2023/DSOZ |
| Wizyta u pediatry/internisty | 0 | Założenie |

Opieka wtórna (w przypadku zaostrzenia choroby)

Zasoby opieki wtórnej (w przypadku zaostrzenia choroby) są bezpośrednio związane z liczbą napadów w cyklu, których konsekwencją byłoby użycie terapii ratunkowej lub hospitalizacja (w tym na oddziale intensywnej opieki medycznej) czy wizyta na szpitalnym oddziale ratunkowym.

Leki stosowane w ramach terapii ratunkowej (diazepam i midazolam) są szybko działającymi środkami uspokajającymi podawanymi w razie potrzeby w określonych sytuacjach w celu zmniejszenia aktywności mózgu. Zgodnie z badaniem *UK Pathway research study* (dane Wnioskodawcy), [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]. W modelu konserwatywnie założono podanie leczenia ratunkowego jedynie w przypadku epizodów SE. Koszty leków stosowanych w ramach terapii ratunkowej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 60. Koszty nabycia leków stosowanych w ramach terapii ratunkowej.

| Lek | Perspektywa NFZ, koszt za mg, PLN | Perspektywa wspólna, koszt za mg, PLN |
|-----------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| Diazepam | 0,575 | 0,757 |
| Midazolam | 15,025 | 15,137 |

Odsetki chorych stosujących poszczególne leki w ramach terapii ratunkowej przyjęto zgodnie z wynikami badania ankietowego (patrz tabela poniżej). W ramach analizy wrażliwości przyjęto równe odsetki chorych stosujących poszczególne leki.

Tab. 61. Odsetki chorych stosujących poszczególne leki w ramach terapii ratunkowej.

| Lek | Udział - BC, % | Udział - SA, % |
|-----------|----------------|----------------|
| Diazepam | ■ | 50% |
| Midazolam | ■ | 50% |

Średnie i maksymalne dawki leków stosowanych w ramach terapii ratunkowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 62. Średnie i maksymalne dawki leków stosowanych w ramach terapii ratunkowej według grupy wiekowej.

| Lek | Wiek 1-5 lat | | | Wiek 6-11 lat | | | Wiek 12-17 lat | | | Wiek 18+ lat | | |
|--|-----------------------|--------------------|------------------|-----------------------|--------------------|------------------|-----------------------|--------------------|------------------|-----------------------|--------------------|------------------|
| | Średnia dawka mg/kg/d | Średnia dawka mg/d | Maks. dawka mg/d | Średnia dawka mg/kg/d | Średnia dawka mg/d | Maks. dawka mg/d | Średnia dawka mg/kg/d | Średnia dawka mg/d | Maks. dawka mg/d | Średnia dawka mg/kg/d | Średnia dawka mg/d | Maks. dawka mg/d |
| Leki stosowane w ramach terapii ratunkowej | | | | | | | | | | | | |
| Diazepam | - | 7,5 | 20 | - | 7,5 | 20 | - | 15 | 40 | - | 15 | 40 |
| Midazolam | - | 5 | 10 | - | 7,5 | - | - | 10 | 20 | - | 10 | 20 |

Zużycie zasobów w ramach opieki wtórnej (w przypadku zaostrzenia choroby) oszacowano na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów klinicznych (patrz poniższa tabela). Uzyskane liczby przeliczono na zależne od liczby napadów prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia w cyklu, przy założeniu 28 liczby napadów w miesiącu (średnia liczba napadów w grupie placebo, zgodnie z wynikami modelu). W analizie wrażliwości średnią liczbę napadów przyjęto na 22 (średnia liczba napadów w grupie FFA, zgodnie z wynikami modelu).

Tab. 63. Liczba wizyt w ciągu roku w ramach opieki wtórnej u chorych z DS.

| | Wiek 2-18 lat | Wiek >18 lat |
|------------------------------------|---------------|--------------|
| Liczba hospitalizacji | ■ | ■ |
| Liczba wizyt w oddziale ratunkowym | ■ | ■ |
| Liczba wizyt na OIOMie | ■ | ■ |

Koszty jednostkowe zasobów opieki wtórnej (w przypadku zaostrzenia choroby) przyjęto zgodnie z tabelą poniżej, na podstawie Zarządzenia 126/2023/DSOZ.

Tab. 64. Koszt wizyt w ramach opieki wtórnej (w przypadku zaostrzenia choroby).

| Wizyta | Koszt, PLN |
|--|-----------------------------------|
| Hospitalizacja u dorosłych | |
| A66 - Padaczka - diagnostyka i leczenie | 945 |
| A67 - Padaczka - diagnostyka i leczenie >3 dni | 4 289 |
| Średnia ważona liczbą wystąpień | 2 660,79 |
| Hospitalizacja u dzieci | |
| P23 - Padaczka | 3 476 |
| Wizyta w oddziale ratunkowym | |
| Wizyta w oddziale ratunkowym | 0 |
| Wizyta na OIOMie | |
| Wizyta na OIOMie | Przyjęto jak koszt hospitalizacji |

Inne koszty jednostkowe i zużycie zasobów

W modelu nie uwzględniono kosztów opieki zdrowia niezwiązanych z napadami u pacjentów z DS, w tym terapii mowy, terapii zachowania i stosowania środków zaradczych, ze względu na ograniczone dostępne dane umożliwiające ilościowe określenie związku między częstością napadów a nasileniem chorób współistniejących u pacjentów z DS. W modelu nie uwzględniono dodatkowych kosztów lub elementów zużycia zasobów, których nie raportowano dotychczas w innym miejscu.

3.8 Walidacja modelu

Przed przeprowadzeniem ostatecznej analizy, wykonano walidację modelu w celu weryfikacji technicznej poprawności. Model został przetestowany z użyciem różnych ustawień parametrów wejściowych, żeby sprawdzić, czy kierunki zmian wyników są uzasadnione. Walidacja obejmowała sprawdzenie wyników dla ekstremalnych (w tym zerowych) wartości parametrów wejściowych. Wyniki weryfikowano pod względem logicznej spójności.

3.9 Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono w celu określenia wrażliwości wyników uzyskanych w modelu w odniesieniu do niepewności głównych danych wejściowych. Uwzględniono scenariusze analizy wrażliwości, dla których zmiana różnicy kosztów dla FFA+SoC vs SoC w modelach ekonomicznych wynosiła >2% względem analizy podstawowej, oraz dodatkowo: perspektywę, wysokość marży hurtowej dla fenfluraminy (koszt fenfluraminy), wysokość marży hurtowej dla leków refundowanych (koszt leków refundowanych) i uwzględnienie leków wydawanych bezpłatnie dla chorych (w ramach katalogów D1 i D2).

Kluczowe dane wejściowe wśród parametrów modelu obejmowały:

- dla obu modeli:
 - perspektywę;
 - zasadę przerywania leczenia (<25%, <50%);
 - koszt fenfluraminy;
 - koszt leków refundowanych;
 - uwzględnienie leków wydawanych bezpłatnie;
- dla modelu DS:
 - dawkę fenfluraminy;
 - masę ciała chorych;
 - odsetka chorych przyjmujących styrypentol;
 - brak uwzględnienia zasady przerywania leczenia;
 - wpływ leczenia na SUDEP;
- dla modelu LGS:
 - dawkę fenfluraminy;
 - uwzględnienie jedynie śmiertelności ogólnej.

W przeprowadzonych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem zamieszczonym w poniższej tabeli, pozostałe parametry były takie jak w przypadku analizy podstawowej.

Tab. 65. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy (wartości zmienionych parametrów i źródła).

| Wariant | Parametr | Analiza podstawowa | Uzasadnienie/źródło danych | Analiza wrażliwości | Uzasadnienie/źródło danych | Rozdział |
|---------|--|--|---|---|--|-------------------------------------|
| 1 | Perspektywa | NFZ | Wytyczne AOTMiT | Wspólna (NFZ i chorego) | Wytyczne AOTMiT | 3.3 |
| 2A | Zasada przerwania leczenia | Przerwanie leczenia w przypadku [redacted] | Zgodnie z proponowanym programem lekowym | [redacted] | Założenie | 3.7.1.4, 3.7.1.5.3, 3.7.2.3.1 |
| 2B | | | | [redacted] | Założenie | |
| 3 | Koszt FFA | Z uwzględnieniem marży hurtowej 6% | Ustawa refundacyjna 2023 | Z uwzględnieniem marży hurtowej 5% | Ustawa refundacyjna 2011 | 2 |
| 4 | Koszt leków | Zgodnie z Tab. 55 i Tab. 60 | Obwieszczenie MZ, Komunikat DGL | Zwiększenie kosztów o 10% | Ustawa refundacyjna 2023 | 3.7.1.5.7 i 3.7.2.3.3 |
| 5 | Leki wydawane bezpłatnie | 0% | Założenie | 100% | Założenie, Obwieszczenie MZ | 3.7.1.5.7 i 3.7.2.3.3 |
| 6 | Dawka FFA u chorych z DS | - 0,40 mg/kg przy stosowaniu wraz ze STP - 0,70 mg/kg przy stosowaniu bez STP | Zgodnie z dawką stosowaną w badaniach randomizowanych | [redacted] | Zgodnie z dawkowaniem w przedłużonym badaniu otwartym i badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej | 3.7.2.1.2 |
| 7 | Masa ciała chorych u chorych z DS | Średnia masa ciała w wieku 2 lat - 13,7 kg, roczny wzrost masy ciała 3,8 kg | Dane GUS | Średnia masa ciała w wieku 2 lat - [redacted] | Dane z UK, zgodnie z założeniami pierwotnymi modelu | 3.7.2.3.1 |
| 8 | Odsetek chorych przyjmujących STP u chorych z DS | [redacted] | Opinie ekspertów | 67% | Paprocka 2021 | 3.7.2.3.1 |

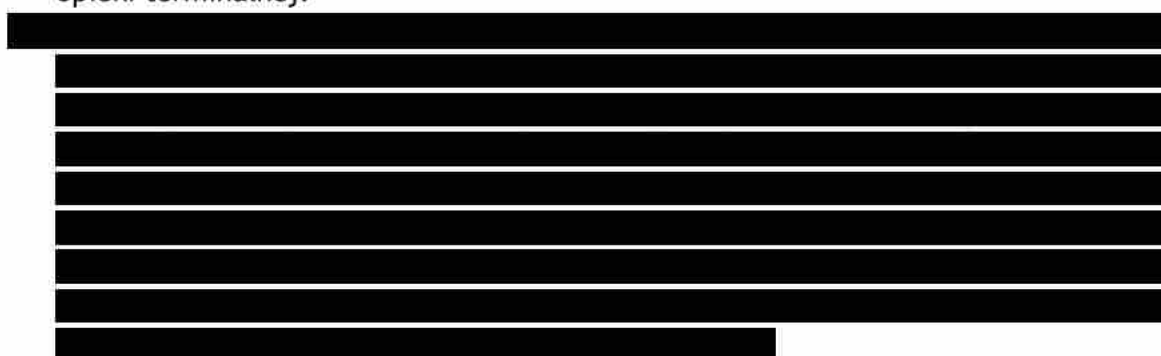
Fenfluramina (Fintepla®) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastauta
 Analiza wpływu na budżet

| Wariant | Parametr | Analiza podstawowa | Uzasadnienie/źródło danych | Analiza wrażliwości | Uzasadnienie/źródło danych | Rozdział |
|---------|---|--|---|---------------------|--|-----------|
| 9 | Zasada przerwania leczenia u chorych z DS | Przerwanie leczenia w przypadku ██████████ ██████████ | Zgodnie z proponowanym programem lekowym | ██████████ | Założenie | 3.7.2.3.1 |
| 10 | Wpływ leczenia na SUDEP u chorych z DS | 100% | Zgodnie z założeniami pierwotnymi modelu | 50% | Założenie | 3.7.2.3.2 |
| 11 | Dawka FFA u chorych LGS | 0,70 mg/kg | Zgodnie z dawką stosowaną w badaniu randomizowanym | ██████████ | Zgodnie z dawkowaniem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (dane Wnioskodawcy) | 3.7.1.3 |
| 12 | Śmiertelność u chorych z LGS | Śmiertelność ogólna + SUDEP + inna niż SUDEP | Zgodnie z NICE FFA DS 2022, na podstawie Cooper 2016 i Neuberger 2020 | Śmiertelność ogólna | Założenie | 3.7.1.5.5 |

3.10 Podsumowanie założeń i parametrów

Założenia, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji:

- Populacja docelowa, wskazana we wniosku, dla fenfluraminy obejmuje chorych w wieku powyżej 2 lat z napadami padaczkowymi związanymi z zespołem Dravet lub zespołem Lennox-Gastauta.
- Z uwagi na indywidualne podejście do leczenia w padaczce lekoopornej pod postacią zespołu Dravet lub pod postacią zespołu Lennox-Gastauta, oraz brak precyzyjnego określenia kolejnych linii leczenia w wytycznych klinicznych, przyjęto, że komparatorem dla fenfluraminy w analizowanym wskazaniu jest placebo, rozumiane jako kontynuacja dotychczasowej terapii standardowej (ang. *standard of care*, SoC). Fenfluramina jest dodawana do dotychczas stosowanego leczenia.
- Liczebność populacji chorych, którzy będą leczeni fenfluraminą w analizowanym wskazaniu w kolejnych latach oszacowano na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu zespołu Lennox-Gastauta i zespołu Dravet.
- W scenariuszu istniejącym założono, że u pacjentów z populacji docelowej będą stosowane dotychczas refundowane leki przeciwpadaczkowe.
- W scenariuszu nowym przyjęto wprowadzenie refundacji preparatu Fintepla® (fenfluramina) w leczeniu docelowej populacji chorych z zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastauta. Założono stopniowe (liniowe) włączania chorych do programu lekowego.
- Analizę wpływu na budżet przeprowadzono na podstawie wyników modeli ekonomicznych (*Analiza ekonomiczna*). Uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, istotne z punktu widzenia płatnika i pacjenta. W analizie uwzględniono koszty fenfluraminy (koszt leku i koszt podania), leczenia standardowego, monitorowania leczenia fenfluraminą, rutynowej opieki, opieki wtórnej (w przypadku zaostrzenia choroby), leczenia zdarzeń niepożądanych, kolejnych terapii, a także opieki terminalnej.



- Koszty leków refundowanych przyjęto zgodnie z Obwieszczeniem MZ (Obwieszczenie MZ), jako średnia ważona liczbą sprzedanych mg, zgodnie z danymi sprzedażowymi DGL (Komunikat DGL). Koszty leków nierefundowanych przyjęto zgodnie z Indekssem Leków Medycyny Praktycznej (Indeks leków MP).
- Ze względu na to, że wszystkie leki refundowane w ramach leczenia standardowego dostępne są w refundacji aptecznej i są podawane doustnie założono, że z podaniem nie jest związany koszt. Koszt podania fenfluraminy przyjęto na 108,16 PLN, jako

przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (Zarządzenie 112/2023/DGL). Założono podanie leku w ramach programu lekowego co 3 miesiące.

- Do modelu włączono koszty dodatkowe badań echokardiograficznych w celu wykluczenia choroby zastawkowej serca lub nadciśnienia płucnego, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) dla pacjentów leczonych fenfluraminą (ChPL Fintepla). Dodatkowo uwzględniono wykonanie badań w ramach monitorowania leczenia fenfluraminą, zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego. Łączny koszt monitorowania leczenia fenfluraminą oszacowano na podstawie Zarządzenia 57/2023/DSOZ.
- Zużycie zasobów w ramach rutynowej opieki oraz opieki wtórnej (w przypadku zaostrzenia choroby) oszacowano na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów klinicznych.
- Koszty rutynowej opieki oraz opieki wtórnej (w przypadku zaostrzenia choroby) przyjęto na podstawie odpowiednich Zarządzeń i Obwieszczenia MZ.
- W modelu dla zespołu Lennox-Gastauta koszt zdarzeń niepożądanych przyjęto na 0 PLN. W modelu dla zespołu Dravet nie uwzględniono zdarzeń niepożądanych, gdyż zgodnie z wynikami badań klinicznych częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była niska i porównywalna w grupach fenfluraminy i placebo (Lagae 2020, Nabbout 2019).
- Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z perspektywy wspólnej płatnika i świadczeniobiorcy.
- Przyjęto 2-letni horyzont czasowy obserwacji.
- W celu zbadania wpływu poszczególnych parametrów na końcowe wyniki analizy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości.

Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 66. Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji.

| Parametr | Wartość | Źródło danych |
|---|------------------------------------|---------------------------------|
| Populacja | | |
| Liczebność populacji docelowej | Patrz rozdz. 3.2.2 | Badanie ankietowe |
| Liczebność populacji chorych, u których fenfluramina będzie stosowana | Patrz rozdz. 3.2.4 | Badanie ankietowe |
| Zużycie zasobów | | |
| Zużycie zasobów | Patrz rozdz. 3.7.1.5.7 i 3.7.2.3.3 | Badanie ankietowe |
| Koszty | | |
| Koszt FFA | Patrz rozdz. 2 | Dane Wnioskodawcy |
| Koszt pozostałych leków przeciwpadaczkowych | Patrz rozdz. 3.7.1.5.7 i 3.7.2.3.3 | Obwieszczenie MZ, Komunikat DGL |

| Parametr | Wartość | Źródło danych |
|------------------------------|--|---|
| Monitorowanie leczenia FFA | Patrz rozdz. 3.7.1.5.7 i 3.7.2.3.3 | Zarządzenie 112/2023/DGL |
| Koszty rutynowej opieki | Patrz rozdz. 3.7.1.5.7 i 3.7.2.3.3 | Zarządzenie 57/2023/DSOZ |
| Koszty opieki wtórnej | Patrz rozdz. 3.7.1.5.7 i 3.7.2.3.3 | Obwieszczenie MZ, Komunikat DGL, Zarządzenie 126/2023/DSOZ |
| Koszty zdarzeń niepożądanych | Patrz rozdz. 3.7.1.5.7 | Założenie |
| Koszty końca życia | Patrz rozdz. 3.7.1.5.7 | Zarządzenie 126/2023/DSOZ |

4 Wyniki analizy

W rozdz. 4.1 przedstawiono aktualne roczne wydatki NFZ ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

W kolejnych rozdziałach przedstawiono całkowite obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem refundacji fenfluraminy (Fintepla®) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastauta.

4.1 Oszacowania aktualnych wydatków (pierwszy rok analizy)

Zgodnie z § 6. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia MZ analiza wpływu na budżet powinna zawierać oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje.

Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia fenfluramina (produkt Fintepla®) nie jest aktualnie refundowana w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastauta, w związku z czym wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych ponoszone na leczenie pacjentów w analizowanym stanie klinicznym, stanowiące refundację ceny analizowanej technologii wynoszą 0 PLN.

Poniżej przedstawiono całkowite obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ związane ze stosowaniem scenariusza istniejącego w populacji chorych z zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastauta zgodnie z proponowanym wskazaniem refundacyjnym, dla założeń przyjętych w analizie podstawowej.

Liczbę chorych przyjęto jako liczebność populacji docelowej w I roku, zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi w rozdz. 3.2.2.

[Redacted text]

[Redacted text]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

| | | |
|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

4.2 Wyniki analizy [Redacted]

4.2.1 Wariant podstawowy

Liczbę chorych, u których fenfluramina będzie stosowana w wariantcie najbardziej prawdopodobnym (pacjento-lata terapii) oszacowano na:

[Redacted]
 [Redacted]
 [Redacted]

[Redacted]
 [Redacted]
 [Redacted]
 [Redacted]
 [Redacted]

The table contains approximately 15 rows of data, each consisting of two columns. The content of all cells is redacted with black bars. The bars vary in length, suggesting different values for each cell. The redaction covers the entire content area of the table.

Fenfluramina (Fintepla®) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennoxa-Gastauta
Analiza wpływu na budżet

| [REDACTED] | | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Fenfluramina (Fintepla®) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastauta
 Analiza wpływu na budżet

| [REDACTED] | [REDACTED] | | [REDACTED] | | [REDACTED] | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |



4.2.2 Wariant minimalny

Liczbę chorych, u których fenfluramina będzie stosowana w wariantcie minimalnym (pacjento-lata terapii) oszacowano na:

A table with three columns and multiple rows. The content of the table is almost entirely obscured by black redaction bars. Only a few small, dark rectangular shapes are visible, likely representing the table's structure or some faint text that has not been fully covered.

The table contains approximately 15 rows of data, all of which are completely redacted with black bars. The redaction covers the entire content of the table, making the specific data points and column headers illegible.

Fenfluramina (Fintepla®) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastauta
 Analiza wpływu na budżet

| [Redacted] | [Redacted] | | [Redacted] | | [Redacted] | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | | | | | | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |



4.2.3 Wariant maksymalny

Liczbę chorych, u których fenfluramina będzie stosowana w wariancie maksymalnym (pacjento-lata terapii) oszacowano na:

[Redacted text]

■

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

■

■

[Redacted text]

[Redacted text]

The table contains approximately 15 rows of data, all of which are completely redacted with black bars. The redaction covers the entire content of the table, making the specific data points and column headers illegible.

Fenfluramina (Fintepla®) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastauta
Analiza wpływu na budżet

| [REDACTED] | | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

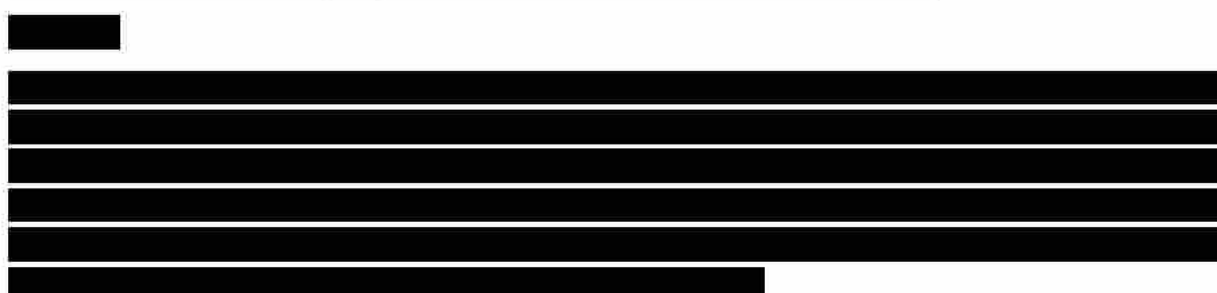
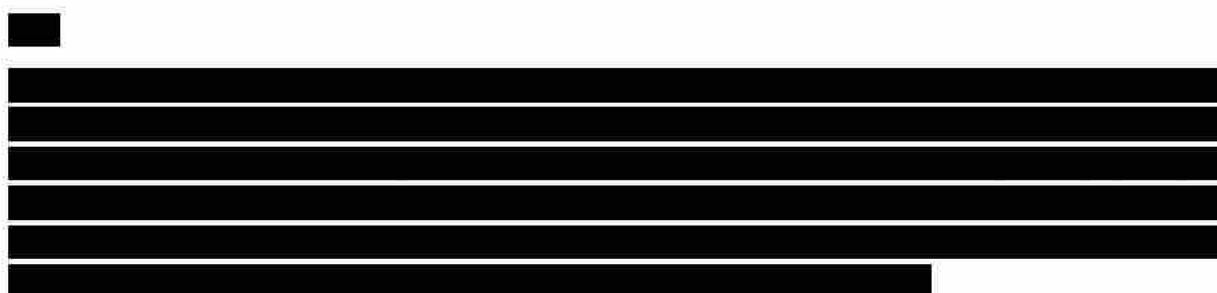
Fenfluramina (Fintepla®) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastauta
Analiza wpływu na budżet

| [REDACTED] | [REDACTED] | | [REDACTED] | | [REDACTED] | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |



4.2.4 Analiza wrażliwości

Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości zebrano poniżej.



| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

4.3 Wyniki analizy [REDACTED]

4.3.1 Wariant podstawowy

Liczbę chorych, u których fenfluramina będzie stosowana w wariantcie najbardziej prawdopodobnym (pacjento-lata terapii) oszacowano na:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Fenfluramina (Fintepla®) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastauta
 Analiza wpływu na budżet

| [REDACTED] | | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|--|
| [REDACTED] | [REDACTED] | | [REDACTED] | | [REDACTED] | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | |

Fenfluramina (Fintepla®) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastauta
 Analiza wpływu na budżet

| [Redacted] | [Redacted] | | [Redacted] | | [Redacted] | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted]



4.3.2 Wariant minimalny

Liczbę chorych, u których fenfluramina będzie stosowana w wariantcie minimalnym (pacjento-lata terapii) oszacowano na:

The content of the table is redacted with black bars. The table structure is not discernible from the image, but it appears to be a multi-row table with multiple columns. The redaction consists of several horizontal black bars of varying lengths, completely covering the text within the table's cells.

The table contains approximately 15 rows of data, all of which are completely redacted with black bars. The redaction covers the entire content of the table, making the specific data points and column headers illegible.

Fenfluramina (Fintepla®) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastauta
 Analiza wpływu na budżet

| | | [REDACTED] | | [REDACTED] | | [REDACTED] | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |



4.3.3 Wariant maksymalny

Liczbę chorych, u których fenfluramina będzie stosowana w wariantcie maksymalnym (pacjento-lata terapii) oszacowano na:

A table with three columns and multiple rows. The content of all cells is redacted with black bars. The first column has three rows of redaction. The second column has six rows of redaction. The third column has three rows of redaction. There are small black squares at the end of the first and second rows of the first column, and at the end of the first row of the third column, likely indicating the end of a list or section.

The table contains approximately 15 rows of data, all of which are completely redacted with black bars. The redaction covers the entire content of the table, making the specific data points and column headers illegible.

Fenfluramina (Fintepla®) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastauta
Analiza wpływu na budżet

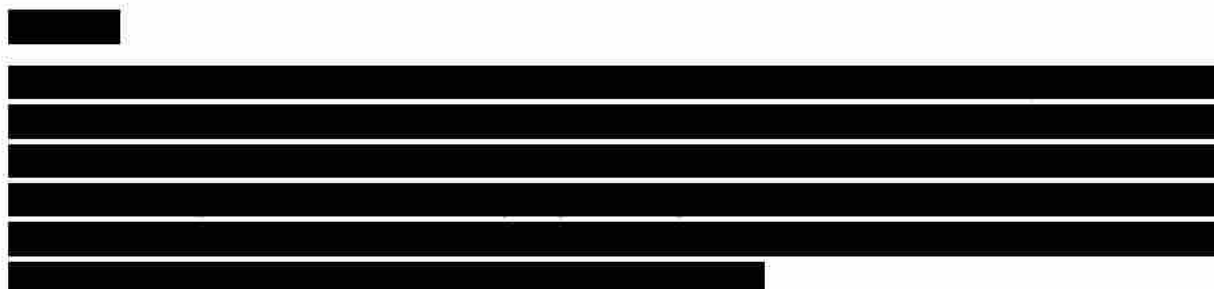
| [REDACTED] | [REDACTED] | | [REDACTED] | | [REDACTED] | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]



4.3.4 Analiza wrażliwości

Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości zebrano poniżej.



Fenfluramina (Fintepla®) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastauta
Analiza wpływu na budżet

6 Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania fenfluraminy (Fintepla®, FFA) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastauta jako dodatek do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat.

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest zgodna z populacją objętą wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL Fintepla), przy czym liczebność populacji jest bardzo ograniczona. Powoduje to w pełni zachowaną kontrolę budżetu płatnika publicznego.

Nie zidentyfikowano dziedziny życia społecznego, która mogłaby ponieść straty, ani sytuacji budzących dylematy moralne związane z wprowadzeniem finansowania fenfluraminy (Fintepla®) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastauta.

Jak każde leczenie, również terapia fenfluraminą może nie być zaakceptowana przez poszczególnych chorych. Zastosowanie terapii powinno być poprzedzone szczegółową informacją dla chorego o potencjalnych korzyściach i ryzyku jej stosowania, w tym specyficznych działaniach niepożądanych i ostrzeżeniach zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Nie zidentyfikowano żadnych obowiązujących regulacji prawnych, które wymagałyby korekty. Poprzez wprowadzenie finansowania fenfluraminy spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów wynikający z dostępu do nowoczesnej opcji terapeutycznej i możliwości wyboru terapii.

Wprowadzenie finansowania fenfluraminy (Fintepla®, FFA) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastauta będzie wymagało utworzenia nowego programu lekowego i nowej grupy limitowej. Podobnie, jak w przypadku innych programów, związane to będzie z nałożeniem na podmioty świadczące ten rodzaj terapii wymogu raportowania danych i będzie dawać możliwość szczegółowego monitorowania chorych oraz zużycia zasobów.

Nie zidentyfikowano dodatkowych bezpośrednich kosztów związanych ze stosowaniem fenfluraminy, które dotyczą bezpośrednio płatnika publicznego lub pacjenta.

7 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy jest ocena kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności stosowania fenfluraminy (Fintepla®) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastauta jako dodatek do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat.

Z uwagi na indywidualne podejście do leczenia w padaczce lekoopornej pod postacią zespołu Dravet lub pod postacią zespołu Lennox-Gastauta, oraz brak precyzyjnego określenia kolejnych linii leczenia w wytycznych klinicznych, przyjęto, że komparatorem dla fenfluraminy w analizowanym wskazaniu jest placebo, rozumiane jako kontynuacja dotychczasowej terapii standardowej (ang. *standard of care*, SoC). Fenfluramina jest dodawana do dotychczas stosowanego leczenia. Zastosowane podejście jest spójne z przyjętym w najnowszej analizie dla kannabidiolu w tożsamym wskazaniu (AOTMiT Epidyolex 2023) i zostało pozytywnie zopiniowane przez AOTMiT (AWA Epidyolex 2023).

Liczebność populacji chorych, którzy będą leczeni fenfluraminą w analizowanym wskazaniu w kolejnych latach oszacowano na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu zespołu Lennox-Gastauta i zespołu Dravet.

W scenariuszu istniejącym założono, że u pacjentów z populacji docelowej będą stosowane dotychczas refundowane leki przeciwpadaczkowe. W scenariuszu nowym przyjęto wprowadzenie refundacji preparatu Fintepla® (fenfluramina) w leczeniu docelowej populacji chorych z zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastauta. Założono stopniowe (liniowe) włączania chorych do programu lekowego.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono na podstawie wyników modeli ekonomicznych (*Analiza ekonomiczna*). Uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, istotne z punktu widzenia płatnika i pacjenta. W analizie uwzględniono koszty fenfluraminy (koszt leku i koszt podania), leczenia standardowego, monitorowania leczenia fenfluraminą, rutynowej opieki, opieki wtórnej (w przypadku zaostrzenia choroby), leczenia zdarzeń niepożądanych, kolejnych terapii, a także opieki terminalnej.

Fenfluramina została zarejestrowana przez EMA w grudniu 2020 roku w leczeniu chorych z zespołem Dravet, kiedy podmiotem odpowiedzialnym była firma Zogenix. Rozszerzenie wskazania rejestracyjnego o populację chorych z zespołem Lennox-Gastauta nastąpiło w grudniu 2022 roku. W marcu 2023 roku nastąpiła formalna zmiana podmiotu odpowiedzialnego na UCB Pharma. Z uwagi na powyższe, opracowanie globalnych modeli ekonomicznych zostało zlecone przez dwa różne podmioty odpowiedzialne (Zogenix dla DS, UCB Pharma dla LGS) i stworzone przez dwie różne firmy zewnętrzne (Open Health i Cytel). Naturalną konsekwencją wyboru firmy zewnętrznej były różnice w przyjętych założeniach modeli.

W zespole Dravet w analizie podstawowej dawki fenfluraminy przyjęto zgodnie z dawkowaniem obserwowanym w przedłużonym badaniu otwartym i badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej, w którym skuteczność fenfluraminy jest podobna do obserwowanej w badaniach rejestracyjnych (Sullivan 2020, Strzelczyk 2021, Specchio 2020). W zespole Lennox-Gastauta, z uwagi na brak opublikowanych danych dotyczących dawki fenfluraminy

w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w analizie podstawowej przyjęto dawkowanie zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Koszty leków refundowanych przyjęto zgodnie z Obwieszczeniem MZ (Obwieszczenie MZ), jako średnia ważona liczbą sprzedanych mg, zgodnie z danymi sprzedażowymi DGL (Komunikat DGL). Koszty leków nierefundowanych przyjęto zgodnie z Indekslem Leków Medycyny Praktycznej (Indeks leków MP).

Ze względu na to, że wszystkie leki refundowane w ramach leczenia standardowego dostępne są w refundacji aptecznej i są podawane doustnie założono, że z podaniem nie jest związany koszt. Założono podanie fenfluraminy w ramach programu lekowego co 3 miesiące.

Do modelu włączono koszty dodatkowe badań echokardiograficznych w celu wykluczenia choroby zastawkowej serca lub nadciśnienia płucnego, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) dla pacjentów leczonych fenfluraminą (ChPL Fintepla). Dodatkowo uwzględniono wykonanie badań w ramach monitorowania leczenia fenfluraminą, zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego.

Zużycie zasobów w ramach rutynowej opieki oraz opieki wtórnej (w przypadku zaostrzenia choroby) oszacowano na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów klinicznych.

Koszty monitorowania leczenia fenfluraminą oraz koszty rutynowej opieki i opieki wtórnej (w przypadku zaostrzenia choroby) przyjęto na podstawie odpowiednich Zarządzeń i Obwieszczenia MZ.

Z uwagi na trudne do przewidzenia zmiany w obrębie grup limitowych z związku z wejściem w życie nowej Ustawy Refundacyjnej od 1 listopada 2023, w analizie wrażliwości ze względu na zmianę wysokości marży hurtowej z 5% na 6% przyjęto wzrost oszacowanego kosztu o 10%. Ze względu na dostęp większości spośród analizowanych leków refundowanych w ramach katalogów D, w analizie wrażliwości testowano wariant, w którym 100% chorych stosuje leki bezpłatnie.

Zgodnie z proponowanym programem lekowym kryteria wyłączenia chorych z programu lekowego obejmują [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Z uwagi na [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

W celu zbadania wpływu poszczególnych parametrów na końcowe wyniki analizy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Uwzględniono scenariusze analizy wrażliwości, dla których zmiana różnicy kosztów dla FFA+SoC vs SoC w modelach ekonomicznych wynosiła [REDACTED] względem analizy podstawowej, oraz dodatkowo: perspektywę, wysokość marży hurtowej dla fenfluraminy (koszt fenfluraminy), wysokość marży hurtowej dla leków refundowanych (koszt leków refundowanych) i uwzględnienie leków wydawanych bezpłatnie dla chorych (w ramach katalogów D1 i D2).

Wprowadzenie finansowania fenfluraminy w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastauta jako dodatek do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat [REDACTED]

[REDACTED] W badaniu efektywności praktycznej Strzelczyk 2021 wykazano, że po rozpoczęciu leczenia fenfluraminą 45% pacjentów przerwało leczenie co najmniej jednym współistniejącym lekiem przeciwpadaczkowym, a dawkę współistniejącego leku przeciwpadaczkowego zmniejszono u kolejnych 23% pacjentów. Stosowanie fenfluraminy wiązało się ze zmniejszeniem liczby lub dawki jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych u 68% pacjentów (Strzelczyk 2021). Dodatkowo, uwzględniając wysoką skuteczność fenfluraminy w zakresie redukcji częstości napadów, jej stosowanie prawdopodobnie przełoży się także na zmniejszenie kosztów pośrednich związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastauta (nieuwzględnionych w analizie), m.in. w zakresie utraty produktywności na skutek absenteizmu bądź prezenteizmu.

Zespół Dravet stanowi duże obciążenie dla opiekunów chorych. W badaniu Domaradzki 2023 opiekunowie chorych z zespołem Dravet podkreślali, że **opieka nad dzieckiem z DS wiąże się ze znacznym obciążeniem psychospołecznym i emocjonalnym, które dotyka całą rodzinę.** Chociaż większość opiekunów zgłaszała, że największym wyzwaniem w sprawowaniu opieki były problemy zdrowotne dziecka oraz zaburzenia zachowania i zaburzenia psychiczne, obciążała ich także brak wsparcia emocjonalnego. Ponieważ opiekunowie byli głęboko zaangażowani w sprawowanie opieki, doświadczali różnorodnych niepokojących emocji, w tym poczucia bezradności, niepokoju i strachu, oczekiwanego smutku, depresji i impulsywności. Wielu opiekunów zgłaszało również, że choroba ich dzieci zakłóciła ich relacje z małżonkami, rodziną i zdrowymi dziećmi. **Opiekunowie zgłaszając, że doświadczają przeciążenia rolami, zmęczenia fizycznego i wyczerpania psychicznego, podkreślali, w jakim stopniu opieka nad dziećmi z DS pogarsza jakość ich życia, życia społecznego i zawodowego oraz jest źródłem obciążeń finansowych.** Większość opiekunów czuła się obciążona ograniczoną mobilnością swoich dzieci (57,3%), wahaniem nastroju (57,3%), brakiem dostępu do rehabilitacji i medycyny (56%) oraz

wydatkami na opiekę zdrowotną (50,7%). Opiekunowie skarżyli się także na brak czasu dla siebie (76%) oraz ograniczenia w pracy wynikające z sprawowania opieki (72%). W rezultacie zgłaszali zmęczenie (84%), pogorszenie stanu zdrowia psychicznego (60%) i problemy w intymności ze współmałżonkiem/partnerem (53,4%) (Domaradzki 2023a, Domaradzki 2023b).

W Polsce lekiem pierwszego rzutu w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołami Lennox-Gastauta i Dravet jest kwas walproinowy. Nie ma ustalonego postępowania terapeutycznego, które odnosiłoby się do kolejnych etapów terapii (po nieskuteczności leczenia pierwszej linii). W wytycznych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (PTN 2022) przedstawiono jedynie leki opcjonalne - nie omówiono kolejności ich wdrażania czy kombinacji, w których mogą być stosowane. Starannie dobrana terapia, uwzględniająca jak największą ilość czynników, wpływających na przebieg i rozwój choroby odgrywa kluczową rolę w leczeniu tych niezwykle ciężkich i lekoopornych encefalopatii padaczkowych. Z uwagi na fakt, iż pełna etiologia omawianych chorób często jest nieznana oraz wieloczynnikowa, wybranie odpowiedniej terapii jest niezwykle trudne. Wprowadzenie refundacji fenfluraminy (dodanej do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi), która jest innowacyjną cząsteczką o podwójnym mechanizmie działania, pozwalającym na osiągnięcie znacząco lepszych efektów terapeutycznych w porównaniu do aktualnie dostępnego na polskim rynku leczenia standardowego, z pewnością wpłynie na lepszą kontrolę choroby i poprawę jakości życia wielu chorych z tymi wyjątkowo lekoopornymi padaczkami tj. zespołem Lennox-Gastauta i zespołem Dravet. Jej unikatowy mechanizm działania poszerzy również mocno ograniczone możliwości dedykowanego leczenia zespołu Lennox-Gastauta i zespołu Dravet, co umożliwi lepsze zindywidualizowanie terapii i lepszą kontrolę choroby.

Wprowadzenie finansowania fenfluraminy w leczeniu chorych z zespołem Dravet lub zespołem Lennox-Gastauta umożliwi chorym z niezwykle ciężkimi i lekoopornymi encefalopatiami padaczkowymi dostęp do dedykowanej technologii lekowej o udowodnionej skuteczności klinicznej i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, dzięki czemu pacjenci będą mieli możliwość doboru zindywidualizowanej terapii. Obecnie w leczeniu zespołu Dravet i zespołu Lennox-Gastauta dostępnych jest wiele leków przeciwpadaczkowych, nie są to jednak leki dedykowane do leczenia napadów padaczkowych związanych z konkretnymi, rzadkimi zespołami padaczkowymi. Chorzy leczeni są wieloma (często nawet kilkunastoma) lekami w swoim życiu, a mimo to większość pacjentów nie uzyskuje kontroli napadów.

W kontekście dostępnych dowodów naukowych fenfluramina stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną zarówno wymiarze klinicznym (m.in. wykazana w badaniach klinicznych redukcja częstości napadów padaczkowych i poprawa jakości życia), jak również ekonomicznym (redukcja częstości hospitalizacji w ramach opieki wtórnej, w przypadku zaostrzenia choroby, oraz spodziewana redukcja kosztów pośrednich choroby).

8 Podsumowanie i wnioski

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych fenfluraminy (Fintepla®, FFA) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet (ang. *Dravet Syndrome*; DS) i zespołem Lennox-Gastauta (ang. *Lennox-Gastaut Syndrome*; LGS) jako dodatek do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat.

Z uwagi na indywidualne podejście do leczenia w padaczce lekoopornej pod postacią zespołu Dravet lub pod postacią zespołu Lennox-Gastauta, oraz brak precyzyjnego określenia kolejnych linii leczenia w wytycznych klinicznych, przyjęto, że komparatorem dla fenfluraminy w analizowanym wskazaniu jest placebo, rozumiane jako kontynuacja dotychczasowej terapii standardowej (ang. *standard of care*, SoC). Fenfluramina jest dodawana do dotychczas stosowanego leczenia.

[Redacted content]

[Redacted text block]

Wnioski

Wprowadzenie finansowania fenfluraminy w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastauta jako dodatek do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat

Zgodnie z wynikami badania Strzelczyk 2021 po rozpoczęciu leczenia fenfluraminą 45% pacjentów przerwało leczenie co najmniej jednym współistniejącym lekiem przeciwpadaczkowym, a dawkę współistniejącego leku przeciwpadaczkowego zmniejszono u kolejnych 23% pacjentów. Stosowanie fenfluraminy wiązało się ze zmniejszeniem liczby lub dawki jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych u 68% pacjentów (Strzelczyk 2021). Dodatkowo, uwzględniając wysoką skuteczność fenfluraminy w zakresie redukcji częstości napadów, jej stosowanie prawdopodobnie przełoży się także na zmniejszenie kosztów pośrednich związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastauta (nieuwzględnionych w analizie), m.in. w zakresie utraty produktywności na skutek absenteizmu bądź prezenteizmu.

Wprowadzenie finansowania fenfluraminy w leczeniu chorych z zespołem Dravet lub zespołem Lennox-Gastauta umożliwi chorym z niezwykle ciężkimi i lekoopornymi encefalopatiami padaczkowymi dostęp do dedykowanej technologii lekowej o udowodnionej skuteczności klinicznej i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, dzięki czemu pacjenci będą mieli możliwość doboru zindywidualizowanej terapii. Obecnie w leczeniu zespołu Dravet i zespołu Lennox-Gastauta dostępnych jest wiele leków przeciwpadaczkowych, nie są to jednak leki dedykowane do leczenia napadów padaczkowych związanych z konkretnymi, rzadkimi zespołami padaczkowymi. Chorzy leczeni są wieloma (często nawet kilkunastoma) lekami w swoim życiu, a mimo to większość pacjentów nie uzyskuje kontroli napadów.

W kontekście dostępnych dowodów naukowych fenfluramina stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną zarówno wymiarze klinicznym (m.in. wykazana w badaniach klinicznych redukcja częstości napadów padaczkowych i poprawa jakości życia), jak również ekonomicznym (redukcja częstości hospitalizacji w ramach opieki

wtórnej, w przypadku zaostrzenia choroby, oraz spodziewana redukcja kosztów pośrednich choroby).

Wartość fenfluraminy została potwierdzona przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz Ministerstwo Zdrowia poprzez umieszczenie leku na liście technologii o wysokim poziomie innowacyjności w leczeniu chorych z zespołem Dravet, na podstawie m.in. niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (dostępność w Polsce i skuteczność dostępnych technologii lekowych w tym schorzeniu), populacji docelowej, jakości dowodów naukowych, siły interwencji i wartości ekonomicznej.

9 Aneks

9.1 Aspekty etyczne

CZY POZYTYWNE ROZPATRZENIE WNIOSKU WPŁYNIE NA OSOBY INNE NIŻ STOSUJĄCE TĘ TECHNOLOGIĘ (WPŁYWY ZEWNĘTRZNE)?

Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie?

Spodziewana jest korzyść dla chorych z napadami padaczkowymi związanymi z zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastauta, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach?

Tak - w ramach populacji spełniającej kryteria włączenia do programu lekowego.

Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna?

Dostęp do analizowanej technologii będzie ograniczony do chorych z napadami padaczkowymi związanymi z zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastauta, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym fenfluraminy.

Czy technologia jest odpowiedzią na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych?

Technologia nie dotyczy grup społecznie upośledzonych.

Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia?

Proponowana technologia jest skierowana do chorych z napadami padaczkowymi związanymi z zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastauta. W analizowanym wskazaniu refundowane są obecnie inne opcje terapeutyczne.

CZY POZYTYWNA DECYZJA MOŻE POWODOWAĆ PROBLEMY SPOLECZNE?

Czy może wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej?

Spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów przez ułatwiony dostęp (ze względów finansowych) do skutecznej i rekomendowanej przez autorów wytycznych klinicznych opcji terapeutycznej.

Czy może grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych?

Mało prawdopodobne. Analizowana terapia, podobnie jak każda technologia medyczna, może być nieakceptowana przez poszczególnych chorych.

Czy może powodować lub zmieniać stygmatyzację?

Nie.

Czy może wywoływać lęk?

Mało prawdopodobne.

Czy może powodować dylematy moralne?

Mało prawdopodobne.

Czy może stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne?

Nie.

CZY DECYZJA DOTYCZĄCA TECHNOLOGII NIE KOLIDUJE Z PRAWEM?

Czy nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?

Nie zidentyfikowano sprzeczności z regulacjami prawnymi.

Czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach?

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej wymagane będzie utworzenie nowego programu lekowego (i nowej grupy limitowej). Podobnie, jak w przypadku innych programów, związane to będzie z nałożeniem na podmioty świadczące ten rodzaj terapii wymogu raportowania danych i będzie dawać możliwość szczegółowego monitorowania chorych oraz zużycia zasobów.

Czy oddziałuje na prawa człowieka lub pacjenta?

Tak. Zgodnie z Art. 6.1. na podstawie Ustawy z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta, „*pacjent ma prawo do świadczeń zdrowotnych odpowiadających wymaganiom aktualnej wiedzy medycznej.*”

CZY STOSOWANIE TECHNOLOGII NAKŁADA SZCZEGÓLNE WYMOGI?

Czy jest konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

9.2 Ankieta LGS

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| |
|------------|
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

| [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

| [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| [Redacted] | [Redacted] | | | | [Redacted] | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | | | | | | | | |
| [Redacted] | | | | | | | | |
| [Redacted] | | | | | | | | |
| [Redacted] | | | | | | | | |
| [Redacted] | | | | | | | | |
| [Redacted] | | | | | | | | |

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|
| [Redacted] | | |
| [Redacted] | | |
| [Redacted] | | |

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| | | |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

| | |
|------------|--|
| [Redacted] | |
| [Redacted] | |
| [Redacted] | |
| [Redacted] | |
| [Redacted] | |

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| [REDACTED] | |
|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Fenfluramina (Fintepla®) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastauta
 Analiza wpływu na budżet

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

| | |
|------------|--|
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | |



[REDACTED]

[REDACTED]

9.4 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ (Rozporządzenie MZ)

Tab. 93. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet.

| Nr | Analiza wpływu na budżet | Rozdział/dokument | Komentarz |
|----|--|-------------------|---|
| 1 | Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji: | | |
| | obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, | 3.2.1 | Tak |
| | docelowej, wskazanej we wniosku, | 3.2.2 | Tak |
| | w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana? | 3.2.3 | Tak |
| 2 | Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, wydania decyzji o objęciu refundacją? | 3.2.4 | Tak |
| 3 | Czy zawiera oszacowanie aktualnych rocznych wydatków środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje? | 4.1 | Tak: brak refundacji wnioskowanej technologii |
| 4 | Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją? | 4.2, 4.3 | Tak: scenariusz istniejący w kolejnych latach |
| 5 | Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją? | 4.2, 4.3 | Tak: scenariusz nowy w kolejnych latach |
| 6 | Czy zawiera oszacowanie dodatkowych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt. 24 i 25, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii? | 4.2, 4.3 | Tak: różnica kosztów pomiędzy scenariuszami nowym i istniejącym |
| 7 | Czy zawiera minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt. 6? | 4.2, 4.3 | Tak |
| 8 | Czy zawiera zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o | 3.10 | Tak |

| Nr | Analiza wpływu na budżet | Rozdział/dokument | Komentarz |
|----|--|-----------------------------------|-------------|
| | których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5? | | |
| 9 | Czy zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu? | 3.10 | Tak |
| 10 | Czy zawiera dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania oraz prognozy? | - | Dołączony |
| 11 | Czy oszacowania i prognozy dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (nie krótszy niż 2 lata)? | 3.4 | Tak |
| 12 | Czy oszacowania oraz prognozy dokonano na podstawie oszacowań rocznej liczebności populacji? | 3.2.4 | Tak |
| 13 | Czy jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji analiza zawiera dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane? | 3.2.4, 4.2.2, 4.2.3, 4.3.2, 4.3.3 | Tak |
| 14 | Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, to czy oszacowania i prognozy (pkt. 21-27), zostały przedstawione w następujących wariantach: | | |
| |  | ■ | ■ |
| |  | ■ | ■ |
| 15 | Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych? | 2 | Tak |
| 16 | Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikacje do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych? | - | Nie dotyczy |
| | Ogólne adnotacje | - | |
| 17 | Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają: | | |
| | dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji, | Bibliografia | Tak |
| | wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii? | Bibliografia | Tak |

Spis tabel

| | |
|--|----|
| Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO..... | 13 |
| | 15 |
| | 15 |
| | 19 |
| | 19 |
| | 20 |
| | 20 |
| | 20 |
| | 21 |
| | 21 |
| Tab. 11. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji. | 22 |
| Tab. 12. Porównywane schematy leczenia. | 25 |
| Tab. 13. Struktura modelu. | 27 |
| Tab. 14. Całkowita częstość napadów padaczkowych prowadzących do upadku. | 30 |
| Tab. 15. Przerwanie i zanikanie leczenia. | 31 |
| Tab. 16. Charakterystyka podstawowa..... | 32 |
| Tab. 17. Parametry masy ciała. | 33 |
| Tab. 18. Przerwanie leczenia z powodu AE na etapie zwiększania dawki..... | 34 |
| Tab. 19. Przerwanie leczenia z powodu AE na etapie T+M. | 34 |
| Tab. 20. Przerwanie leczenia z powodu AE na etapie obserwacji. | 35 |
| Tab. 21. Przerwanie leczenia z powodu zaburzeń poznawczych (SA). | 35 |
| Tab. 22. Odsetki przerwanych terapii z powodu braku skuteczności w cyklu 1 (T+M). | 35 |
| Tab. 23. Odsetki zdarzeń niepożądanych (według leczenia). | 36 |
| Tab. 24. Śmiertelność SUDEP. | 37 |
| Tab. 25. Zgony inne niż SUDEP: SE i zgony w wyniku wypadków. | 37 |
| Tab. 26. Dwumianowe ryzyka względne dla odsetków w poszczególnym stanie - dwumianowe ryzyka względne (wyniki NMA). | 38 |
| Tab. 27. Średnie odsetki odpowiedzi w BC i SA..... | 38 |
| Tab. 28. Procentowa redukcja liczby GTC (%). | 40 |
| Tab. 29. Rozkład dni wolnych od napadów (T+M). | 41 |
| Tab. 30. Składowe kosztowe. | 41 |
| Tab. 31. Przyjmowane jednocześnie AED w badaniu Knupp 2022. | 42 |
| | 42 |
| Tab. 33. Dawkowanie leku - faza zwiększania dawki. | 43 |
| Tab. 34. Dawkowanie leku - faza utrzymania dawki.*..... | 44 |
| Tab. 35. Koszty nabycia leków przeciwpadaczkowych. | 45 |
| Tab. 36. Koszt monitorowania leczenia fenfluraminą. | 46 |

| | |
|--|----|
| | 47 |
| Tab. 38. Koszt wizyt w ramach rutynowej opieki. | 48 |
| Tab. 39. Koszty nabycia leków stosowanych w ramach terapii ratunkowej. | 48 |
| Tab. 40. Odsetki chorych stosujących poszczególne leki w ramach terapii ratunkowej. ... | 48 |
| Tab. 41. Zużycie zasobów opieki zdrowotnej na rok na pacjenta (związane z napadami).* | 49 |
| Tab. 42. Zużycie zasobów opieki zdrowotnej na rok na pacjenta (związane z napadami).* | 50 |
| Tab. 43. Zużycie zasobów opieki zdrowotnej na rok na pacjenta - skorygowane wg rodzaju napadu i wieku. | 50 |
| Tab. 44. Koszt wizyt w ramach opieki wtórnej (w przypadku zaostrzenia choroby). | 51 |
| Tab. 45. Rozkład kolejnych terapii w koszyku. | 52 |
| Tab. 46. Koszt końca życia. | 52 |
| Tab. 47. Podstawowa charakterystyka pacjentów. | 58 |
| Tab. 48. Zmiana procentowa częstości napadów drgawkowych. | 60 |
| Tab. 49. Ryzyka względne SUDEP według rocznej częstości napadów na podstawie Nilsson 1999. | 61 |
| Tab. 50. Prawdopodobieństwa przerwania leczenia dla FFA. | 63 |
| Tab. 51. Wskaźnik odpowiedzi dla proggu skuteczności (zasada przerwania leczenia). | 64 |
| Tab. 52. Przyjmowane jednocześnie AED w badaniach rejestracyjnych FFA na etapie ich rozpoczęcia. | 66 |
| | 66 |
| Tab. 54. Przyjęte w modelu średnie i maksymalne dawki leków według grupy wiekowej na dobę. | 67 |
| Tab. 55. Koszty nabycia leków przeciwpadaczkowych. | 68 |
| Tab. 56. Koszt monitorowania leczenia fenfluraminą. | 69 |
| Tab. 57. Definicja częstości napadów w celu określenia bieżącego zużycia zasobów. | 69 |
| Tab. 58. Liczba wizyt w ciągu roku w ramach rutynowej opieki u chorych z DS. | 70 |
| Tab. 59. Koszt wizyt w ramach rutynowej opieki. | 70 |
| Tab. 60. Koszty nabycia leków stosowanych w ramach terapii ratunkowej. | 71 |
| Tab. 61. Odsetki chorych stosujących poszczególne leki w ramach terapii ratunkowej. | 71 |
| Tab. 62. Średnie i maksymalne dawki leków stosowanych w ramach terapii ratunkowej według grupy wiekowej. | 72 |
| Tab. 63. Liczba wizyt w ciągu roku w ramach opieki wtórnej u chorych z DS. | 73 |
| Tab. 64. Koszt wizyt w ramach opieki wtórnej (w przypadku zaostrzenia choroby). | 73 |
| Tab. 65. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy (wartości zmienionych parametrów i źródła). | 75 |
| Tab. 66. Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji. | 78 |
| | 80 |
| | 83 |
| | 87 |
| | 91 |

| | |
|---|-----|
| [Redacted] | 94 |
| [Redacted] | 97 |
| [Redacted] | 101 |
| [Redacted] | 105 |
| [Redacted] | 108 |
| [Redacted] | 122 |
| [Redacted] | 123 |
| [Redacted] | 123 |
| [Redacted] | 124 |
| [Redacted] | 124 |
| [Redacted] | 125 |
| [Redacted] | 126 |
| [Redacted] | 126 |
| [Redacted] | 127 |
| [Redacted] | 128 |
| [Redacted] | 129 |
| [Redacted] | 129 |
| [Redacted] | 129 |
| [Redacted] | 130 |
| [Redacted] | 131 |
| [Redacted] | 131 |
| [Redacted] | 132 |
| Tab. 93. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet. | 133 |

Spis rycin

| | |
|------------|-----|
| [Redacted] | 29 |
| [Redacted] | 39 |
| [Redacted] | 85 |
| [Redacted] | 89 |
| [Redacted] | 93 |
| [Redacted] | 99 |
| [Redacted] | 103 |
| [Redacted] | 107 |

Bibliografia

- AOTMiT Epidyolex 2023** AOTMiT Epidyolex zlecenie 2023.
<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8070-45-2023-zlc> [dostęp 19.09.2023 r.]
- Auvin 2021** Auvin S, Damera V, Martin M, Holland R, Simontacchi K, Saich A. The impact of seizure frequency on quality of life in patients with Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome. *Epilepsy & Behavior*. 2021;123:108239.
- AWA Epidyolex 2023** Analiza weryfikacyjna. Epidyolex. 2023.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/045/AWA/45_AWA_OT.423.1.19.2023_Epidyolex_20.07.2023_BIP_REOPTR.pdf [dostęp 19.09.2023 r.]
- Berg 2019** Berg, A., et al., Seizure burden in severe early-life epilepsy: Perspectives from parents. *Epilepsia open* 2019. 4(2): p. 293-301.
- Campbell 2018** Campbell JD, Whittington MD, Kim CH, VanderVeen GR, Knupp KG, Gammitoni A. Assessing the impact of caring for a child with Dravet syndrome: Results of a caregiver survey. *Epilepsy Behav*. 2018 Mar;80:152-156.
- Caro 2012** Caro JJ, B.A., Siebert U, et al., Modeling good research practices - overview: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-1. *Value Health*, 2012. 15(5): p. 796-803.
- CEA Epidyolex 2023** CEA Epidyolex 2023.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/045/AW/45_AW_OT.423.1.19.2023_AE_Epidyolex.pdf [dostęp 09.10.2023 r.]
- Ceulemans 2016** Ceulemans, B., et al., Five-year extended follow-up status of 10 patients with Dravet syndrome treated with fenfluramine. *Epilepsia*, 2016. 57(7): p. 129-134.
- Chin 2021** Chin RFM, Pickrell WO, Guelfucci F, Martin M, Holland R. Prevalence, healthcare resource utilization and mortality of Lennox-Gastaut syndrome: retrospective linkage cohort study. *Seizure*. 2021 Oct;91:159-166.
- ChPL Fintepla** https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fintepla-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 03.10.2023 r.]
- Cooper 2016** Cooper MS, Mcintosh A, Crompton DE, et al. Mortality in Dravet syndrome. *Epilepsy research*. 2016;128:43-47.
- CSR Study 1** Study 1 CSR; August 2019 - dane Wnioskodawcy.
- CSR Study 1503** Study 1503 Interim CSR; 21 December 2018 - dane Wnioskodawcy.
- CSR Study 2** Study 2 CSR - dane Wnioskodawcy.
- Domaradzki 2023a** Domaradzki J, Walkowiak D. Emotional experiences of family caregivers of children with Dravet syndrome. *Epilepsy Behav*. 2023 May;142:109193. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109193. Epub 2023 Apr 5. PMID: 37028149.
- Domaradzki 2023b** Domaradzki J, Walkowiak D. Caring for Children with Dravet Syndrome: Exploring the Daily Challenges of Family Caregivers. *Children* 2023, 10(8), 1410; <https://doi.org/10.3390/children10081410>
- Fernandez 2014** Fernandez, I., et al., Comparison of risk factors for pediatric convulsive status epilepticus when defined as seizures >5 min versus seizures >30 min. *Seizure*, 2014. 23: p. 692-698.
- Genton 2011** Genton P, Velizarova R, Dravet C. Dravet syndrome: the long-term outcome. *Epilepsia*. 2011 Apr;52 Suppl 2:44-9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03001.x. PMID: 21463279.
- Gil-Nagel 2023** Gil-Nagel A, Sánchez-Carpintero R, Villanueva V. Patient profile, management, and quality of life associated with Dravet syndrome: a cross-

- sectional, multicentre study of 80 patients in Spain. *Sci Rep.* 2023 Feb 27;13(1):3355. doi: 10.1038/s41598-023-30273-z.
- Golicki 2021** Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Pol Arch Intern Med.* 2021 May 25;131(5):484-486.
- GUS 2019** GUS. Waga osób w wieku 0-14 lat. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/waga-osob-w-wieku-0-14-lat,24,1.html> [dostęp 26.07.2023 r.]
- GUS 2021** GUS tablice trwania życia. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html> [dostęp 17.07.2023 r.]
- GUS 2023** Główny Urząd Statystyczny (GUS). Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym. Stan w dniu 31 grudnia. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosc-i-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stan-w-dniu-31-grudnia,6,34.html> [dostęp: 20.06.2023 r.]
- Indeks leków MP** <https://indeks.mp.pl/> [dostęp 29.09.2023 r.]
- Irwin 2017** Irwin, J., et al., Social And Financial Impact Of Dravet Syndrome (PH110). *Value in Health*, 2017. 20: p. A512.
- Knupp 2022** Knupp KG, Scheffer IE, Ceulemans B, Sullivan JE, Nickels KC, Lagae L, Guerrini R, Zuberi SM, Nabbout R, Riney K, Shore S, Agarwal A, Lock M, Farfel GM, Galer BS, Gammaitoni AR, Davis R, Gil-Nagel A. Efficacy and Safety of Fenfluramine for the Treatment of Seizures Associated With Lennox-Gastaut Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2022 Jun 1;79(6):554-564.
- Knupp 2022b** Knupp KG, Scheffer IE, Ceulemans B, Sullivan J, Nickels KC, Lagae L, Guerrini R, Zuberi SM, Nabbout R, Riney K, Agarwal A, Lock M, Dai D, Farfel GM, Galer BS, Gammaitoni AR, Polega S, Davis R, Gil-Nagel A. Fenfluramine provides clinically meaningful reduction in frequency of drop seizures in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. *Epilepsia.* 2023 Jan;64(1):139-151.
- Komunikat DGL** <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8479.html> [dostęp 06.10.2023 r.]
- Kurth 2010** Kurth T, Lewis BE, Walker AM. Health care resource utilization in patients with active epilepsy. *Epilepsia.* 2010;51(5):874-882.
- Lagae 2018** Lagae L, Brambilla I, Mingorance A, Gibson E, Battersby A. Quality of life and comorbidities associated with Dravet syndrome severity: a multinational cohort survey. *Dev Med Child Neurol.* 2018 Jan;60(1):63-72.
- Lagae 2020** Lagae, L., et al., Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2020. 394(10216): p. 2243-2254
- Lo 2021** Lo SH, Lloyd A, Marshall J, Vyas K. Patient and Caregiver Health state Utilities in Lennox-Gastaut Syndrome and Dravet Syndrome. *Clinical Therapeutics.* 2021;43(11):1861-1876. e1816.
- Matza 2019** Matza LS, Deger KA, Vo P, Maniyar F, Goadsby PJ. Health state utilities associated with attributes of migraine preventive treatments based on patient and general population preferences. *Quality of Life Research.* 2019;28(9):2359-2372.
- Moher 1999** Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet* 1999;354:1896-900.
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.

| | |
|----------------------------------|---|
| Nabbout 2019 | Nabbout, R., et al., Fenfluramine for Treatment-Resistant Seizures in Patients With Dravet Syndrome Receiving Styrypentol-Inclusive Regimens: A Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Neurol</i> , 2019. 77(3): p. 300-8. |
| Neuberger 2020 | Neuberger EE, Carlson JJ, Veenstra DL. Cost-effectiveness of cannabidiol adjunct therapy versus usual care for the treatment of seizures in Lennox-Gastaut syndrome. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2020;38(11):1237-1245. |
| NHS Digital 2018 | NHS Digital. Health Survey for England 2018: Data tables. 2019 04/08/2020]; Available from: https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/health-survey-for-england/2018/health-survey-for-england-2018-data-tables |
| NICE 2013 | National Institute for Health and Care Excellence, Guide to the methods of technology appraisal 2013. 2013. https://www.nice.org.uk/process/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781 [dostęp 21.07.2023 r.] |
| NICE 2020 | NICE health technology evaluations: the manual. Published: 31 January 2022. https://www.nice.org.uk/process/pmg36/resources/nice-health-technology-evaluations-the-manual-pdf-72286779244741 [dostęp 09.10.2023 r.] |
| NICE CBD DS 2019 | Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Dravet syndrome. Technology appraisal guidance [TA614] Published: 18 December 2019. https://www.nice.org.uk/guidance/ta614 [dostęp 24.07.2023 r.] |
| NICE CBD LGS 2019 | Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. Technology appraisal guidance [TA615] Published: 18 December 2019. https://www.nice.org.uk/guidance/ta615/documents/committee-papers [dostęp 13.07.2023 r.] |
| NICE DSU | NICE Decision Support Unit. Estimating EQ-5D by age and sex for the UK. https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/methods-development/estimating-eq-5d [dostęp 27.07.2023 r.] |
| NICE EQ-5D 2019 | National Institute for Health and Care Excellence. Position statement on use of the EQ-5D-5L value set for England (updated October 2019). https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/technology-appraisal-guidance/eq-5d-5l [dostęp 27.07.2023 r.] |
| NICE FFA DS 2022 | Fenfluramine for treating seizures associated with Dravet syndrome. Technology appraisal guidance [TA808] Published: 08 July 2022. https://www.nice.org.uk/guidance/ta808/evidence/final-appraisal-determination-committee-papers-pdf-11134456957 [dostęp 13.07.2023 r.] |
| NICE FFA DS guidance 2022 | NICE. Fenfluramine for treating seizures associated with Dravet syndrome. Technology appraisal guidance [TA808]. Published: 08 July 2022. https://www.nice.org.uk/guidance/ta808 [dostęp 28.07.2023 r.] |
| NICE STA 2020 | Fayter D, Wijnen B, Ramaekers BLT, Otten T, Witlox W, Ryder S, Posadzki P, Worthy G, Stirk L, Joore MA, Armstrong N, Wolff R, Kleijnen J. Fenfluramine for treating Dravet Syndrome: a Single Technology Assessment. York: Kleijnen Systematic Reviews Ltd., 2020. https://fundingawards.nihr.ac.uk/award/NIHR127899 [dostęp 28.07.2023 r.] |
| Nilsson 1999 | Nilsson, L., et al., Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a case control study. <i>Lancet</i> , 1999. 353(9156): p. 888-893. |
| Obwieszczenie MZ | Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego |

| | |
|----------------------------------|--|
| | przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-30-sierpnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczego-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2023-r [dostęp: 02.10.2023 r.] |
| Obwieszczenie Prezesa GUS | Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2022 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018-2020. https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5463/281/9/1/obw.pkb.miesz.2018-2020.pdf [dostęp 06.10.2023 r.] |
| Paprocka 2021 | Paprocka J, Lewandowska A, Zieliński P, Kurczab B, Emich-Widera E, Mazurczak T. Dravet Syndrome-The Polish Family's Perspective Study. <i>J Clin Med.</i> 2021 Apr 28;10(9):1903. doi: 10.3390/jcm10091903. PMID: 33924914; PMCID: PMC8125154. |
| Pinsent 2023 | Pinsent A, Weston G, Adams EJ, Linley W, Hawkins N, Schwenkglens M, Hamlyn-Williams C, Toward T. Determining the Relationship Between Seizure-Free Days and Other Predictors of Quality of Life in Patients with Dravet Syndrome and Their Carers from FFA Registration Studies. <i>Neurol Ther.</i> 2023 Jun 16. doi: 10.1007/s40120-023-00510-8. |
| Rozporządzenie MZ | Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczo-specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000074/O/D20210074.pdf [dostęp 20.07.2023 r.] |
| Sakauchi 2011 | Sakauchi, M., et al., Mortality in Dravet syndrome: Search for risk factors in Japanese patients. <i>Epilepsia</i> , 2011. 52(Suppl 2): p. 50-54. |
| Shmueli 2016 | Shmueli, S., et al., Mortality in Dravet syndrome: A review. <i>Epilepsy Behav</i> , 2016. 64(Pt A): p. 69-74. |
| Specchio 2020 | Specchio, N., et al., Efficacy and safety of Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: A real-world study. <i>Epilepsia</i> , 2020. 61(11): p. 2405-2414. |
| Spitz 1998 | Spitz, M., Injuries and Death as a Consequence of Seizures in People with Epilepsy. <i>Epilepsia</i> , 1998. 39(8): p. 904-907. |
| Strzelczyk 2019 | Strzelczyk A, Schubert-Bast S, Bast T, Bettendorf U, Fiedler B, Hamer HM, Herting A, Kalski M, Kay L, Kieslich M, Klein KM, Kluger G, Kurlmann G, Mayer T, Neubauer BA, Polster T, von Spiczak S, Stephani U, Trollmann R, Wiemer-Kruel A, Wolff M, Irwin J, Carroll J, Pritchard C, Rosenow F. A multicenter, matched case-control analysis comparing burden-of-illness in Dravet syndrome to refractory epilepsy and seizure remission in patients and caregivers in Germany. <i>Epilepsia</i> . 2019 Aug;60(8):1697-1710. |
| Strzelczyk 2021 | Strzelczyk, A., et al., Efficacy, tolerability, and retention of fenfluramine for the treatment of seizures in patients with Dravet syndrome: Compassionate use program in Germany. <i>Epilepsia</i> , 2021. 62(10): p. 2518-2527. |
| Strzelczyk 2021b | Strzelczyk A, Schubert-Bast S, Simon A, Wyatt G, Holland R, Rosenow F. Epidemiology, healthcare resource use, and mortality in patients with |

| | |
|----------------------------------|--|
| | probable Lennox-Gastaut syndrome: A population-based study on German health insurance data. <i>Epilepsy Behav.</i> 2021 Feb;115:107647. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107647. Epub 2020 Dec 22. PMID: 33358132. |
| Strzelczyk 2022 | Strzelczyk A, Schubert-Bast S. Psychobehavioural and cognitive adverse events of anti-seizure medications for the treatment of developmental and epileptic encephalopathies. <i>CNS drugs.</i> 2022:1-33. |
| Strzelczyk 2022b | Strzelczyk A, Lothe A, Polega S, et al. Lennox-Gastaut Syndrome characteristics: Interim results from a European real-world point-in-time study (Provisional). <i>European Journal of Paediatric Neurology</i> 2022. |
| Sullivan 2019 | Sullivan, J., et al., ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride Oral Solution) Reduces Seizure Burden by Significantly Increasing Number of Seizure-Free Days and Time Between Seizures in Patients With Dravet Syndrome (Poster 3.431), in American Epilepsy Society (AES) Annual Meeting. 2019: Baltimore, MD, USA. |
| Sullivan 2020 | Sullivan, J., et al., Fenfluramine HCl (Fintepla®) provides long-term clinically meaningful reduction in seizure frequency: Analysis of an ongoing open-label extension study. <i>Epilepsia</i> , 2020. 61(11): p. 2396-2404. |
| Sullivan 2020b | Sullivan, J., et al., Long-Term (2-Year) Safety and Efficacy of Adjunctive ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride Oral Solution) for Dravet Syndrome: Interim Results of an Ongoing Open-Label Extension Study. <i>Neurology</i> , 2020. 94((15 suppl)). |
| Sullivan 2022 | Sullivan J, Deighton AM, Vila MC, Szabo SM, Maru B, Gofshteyn JS, James ES, Rico S, Zuberi SM. The clinical, economic, and humanistic burden of Dravet syndrome - A systematic literature review. <i>Epilepsy Behav.</i> 2022 May;130:108661. doi: 10.1016/j.yebeh.2022.108661. Epub 2022 Mar 22. PMID: 35334258. |
| Sullivan 2023 | Sullivan J, Lagae L, Cross JH, Devinsky O, Guerrini R, Knupp KG, Laux L, Nikanorova M, Polster T, Talwar D, Ceulemans B, Nabbout R, Farfel GM, Galer BS, Gammaitoni AR, Lock M, Agarwal A, Scheffer IE; FAiRE DS Study Group. Fenfluramine in the treatment of Dravet syndrome: Results of a third randomized, placebo-controlled clinical trial. <i>Epilepsia.</i> 2023 Aug 6. doi: 10.1111/epi.17737. Epub ahead of print. PMID: 37543865. |
| TLI 2022 | Wykaz technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 25 lutego 2022 r. https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/tli/7669-wykaz-tli-2022 [dostęp: 24.10.2023 r.] |
| Tobochnik 2015 | Tobochnik S, Gutierrez C, Jacobson MP. Characteristics and acute outcomes of ICU patients with initial presentation of seizure. <i>Seizure.</i> 2015;26:94-97 |
| UK-WHO growth charts 2020 | Royal College of Paediatrics and Child Health. UK-WHO growth charts - 2-18 years. https://www.rcpch.ac.uk/resources/uk-who-growth-charts-2-18-years [dostęp 25.07.2023 r.] |
| Ustawa refundacyjna 2011 | https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=wdu20111220696 [dostęp 09.10.2023 r.] |
| Ustawa refundacyjna 2023 | https://orka.sejm.gov.pl/proc9.nsf/ustawy/3408_u.htm [dostęp 09.10.2023 r.] |
| van Hout 2012 | van Hout, B., et al., Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. <i>Value Health</i> , 2012. 15(5): p. 708-15. |
| Verdian 2010 | Verdian L, Yi Y. Cost-utility analysis of rufinamide versus topiramate and lamotrigine for the treatment of children with Lennox-Gastaut Syndrome in the United Kingdom. <i>Seizure.</i> 2010;19(1):1-11. |

- Wijnen 2023** Wijnen B, Witlox W, Wolff R, Fayter D, Ramaekers B, Otten T, Ryder S, Posadzki P, Worthy G, Stirk L, Armstrong N, Kleijnen J, Joore M. Fenfluramine for Treating Dravet Syndrome: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2023 Jan;41(1):33-42.
- Wytyczne AOTMiT** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.