

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

Uzupełnienie analiz HTA względem
minimalnych wymagań

Warszawa, 2024

Autorzy

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

Dane kontaktowe

HealthQuest sp. z o.o.
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]

Spis treści

1	Aktualność przedstawionej dokumentacji	3
1.1	Uwaga 1.....	3
2	Analiza kliniczna (AKL).....	8
2.1	Uwaga 1.....	8
2.2	Uwaga 2.....	8
2.3	Uwaga 3.....	9
2.4	Uwaga 4.....	12
2.5	Uwaga 5.....	14
2.6	Uwaga 6.....	15
2.7	Uwaga 7.....	18
2.8	Uwaga 8.....	20
2.9	Uwaga 9.....	25
2.10	Uwaga 10	26
2.11	Uwaga 11.....	26
3	Analiza ekonomiczna (AE).....	41
3.1	Uwaga 1.....	41
3.2	Uwaga 2.....	46
4	Analiza wpływu na budżet (BIA).....	47
4.1	Uwaga 1.....	47
4.2	Uwaga 2.....	48
5	Wskazanie źródeł danych.....	49
5.1	Uwaga 1.....	49
6	Dodatkowe uwagi	50
6.1	Uwaga 1.....	50
6.2	Uwaga 2.....	59
6.3	Uwaga 3.....	63
6.4	Uwaga 4.....	73
7	Aneks	74
7.1	Arkusze oceny badania wg skali NICE	74
	Spis tabel	75
	Spis rycin	77
	Bibliografia	78

1 Aktualność przedstawionej dokumentacji

1.1 Uwaga 1

Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).

Uzasadnienie:

W analizach powołano się na Obwieszczenie MZ z dnia 30 sierpnia 2023 r., na dzień złożenia wniosku dostępny było Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 r. Dodatkowo, Agencja zwraca się z prośbą o uwzględnienie aktualnego na dzień przekazania uzupełnień Obwieszczenia MZ.

Odpowiedź:

Ceny z Obwieszczenia MZ uwzględniono w zakresie:

- terapii standardowej (ang. *standard of care*, SoC), do której fenfluramina jest dodawana,
- terapii diazepamem i midazolamem w ramach opieki wtórnej (w przypadku zaostrzenia choroby, zazwyczaj w okresie przedłużających się napadów padaczkowych).

Z uwagi na dodawanie fenfluraminy do terapii standardowej, można przyjąć, że zmiana kosztów terapii standardowej będzie miała marginalny wpływ na wyniki analizy. Dodatkowo w zespole Lennox-Gastaut różnica kosztów terapii standardowej dla ramienia FFA+SoC vs SoC stanowi [REDAKTOWANO], natomiast w zespole Dravet - [REDAKTOWANO].

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 leków refundowanych o 10%. Fenfluramina stanowi terapię dodaną do aktualnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych i zgodnie z założeniami modelu ekonomicznego jej dodanie nie powoduje modyfikacji terapii bazowej, a zatem koszt leków przeciwpadaczkowych stosowanych w ramach SoC ma niewielki wpływ na wyniki analiz. Uwzględnienie wzrostu oszacowanego kosztu leków refundowanych o 10% związane było ze zmianą ICUR o [REDAKTOWANO], zarówno w populacji chorych z zespołem Lennox-Gastaut, jak i z zespołem Dravet.

Wyniki badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują jednak na redukcję zużycia leków przeciwpadaczkowych stosowanych w ramach terapii standardowej podczas terapii fenfluraminą (Strzelczyk 2021), co nie zostało uwzględnione w modelach ekonomicznych. 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).

W poniższej tabeli przedstawiono zmiany cen leków dla diazepamu i midazolamu.

Tab. 1. Porównanie kosztów diazepam i midazolamu.

Preparat	Obwieszczenie MZ z dnia 30 sierpnia 2023 r.		Obwieszczenie MZ z dnia 20 października 2023 r.		Różnica vs Obwieszczenie z dn. 30 sierpnia 2023 r., %		Obwieszczenie MZ z dnia 18 marca 2024 r.		Różnica vs Obwieszczenie z dn. 30 sierpnia 2023 r., %	
	Koszt NFZ/mg, PLN	Koszt łączny/mg, PLN	Koszt NFZ/mg, PLN	Koszt łączny/mg, PLN	Koszt NFZ/mg, PLN	Koszt łączny/mg, PLN	Koszt NFZ/mg, PLN	Koszt łączny/mg, PLN	Koszt NFZ/mg, PLN	Koszt łączny/mg, PLN
Diazepam										
Relsed, mikrowlewka doodbytnicza, roztwór, 2 mg/ml	0,5280	1,0440	0,5508	1,0736	4,3%	2,8%	0,6032	1,0736	14,2%	2,8%
Relsed, mikrowlewka doodbytnicza, roztwór, 4 mg/ml	0,5918	0,6558	0,6146	0,6786	3,9%	3,5%	0,6210	0,6786	4,9%	3,5%
Midazolam										
Buccolam, roztwór do stosowania w jamie ustnej, 10 mg/2ml	10,6938	10,7738	6,7868	10,8020	-36,5%	0,3%	6,7868	10,8020	-36,5%	0,3%
Buccolam, roztwór do stosowania w jamie ustnej, 2.5 mg/0,5 ml	42,7750	43,0950	27,1470	43,2080	-36,5%	0,3%	27,1470	43,2080	-36,5%	0,3%
Buccolam, roztwór do stosowania w jamie ustnej, 5 mg/1 ml	21,3875	21,5475	13,5735	21,6040	-36,5%	0,3%	13,5735	21,6040	-36,5%	0,3%
Buccolam, roztwór do stosowania w jamie ustnej, 7.5 mg/1,5 ml	14,2583	14,3650	9,0490	14,4027	-36,5%	0,3%	9,0490	14,4027	-36,5%	0,3%
Soloxelam, roztwór do stosowania w jamie ustnej, 10 mg/2ml	-	-	6,7868	6,8668	-	-	6,7868	6,8668	-	-

Preparat	Obwieszczenie MZ z dnia 30 sierpnia 2023 r.		Obwieszczenie MZ z dnia 20 października 2023 r.		Różnica vs Obwieszczenie z dn. 30 sierpnia 2023 r., %		Obwieszczenie MZ z dnia 18 marca 2024 r.		Różnica vs Obwieszczenie z dn. 30 sierpnia 2023 r., %	
	Koszt NFZ/mg, PLN	Koszt łączny/mg, PLN	Koszt NFZ/mg, PLN	Koszt łączny/mg, PLN	Koszt NFZ/mg, PLN	Koszt łączny/mg, PLN	Koszt NFZ/mg, PLN	Koszt łączny/mg, PLN	Koszt NFZ/mg, PLN	Koszt łączny/mg, PLN
Soloxelam, roztwór do stosowania w jamie ustnej, 2.5 mg/0,5 ml	-	-	27,1470	27,4670	-	-	27,1470	27,4670	-	-
Soloxelam, roztwór do stosowania w jamie ustnej, 5 mg/1 ml	-	-	13,5735	13,7335	-	-	13,5735	13,7335	-	-
Soloxelam, roztwór do stosowania w jamie ustnej, 7.5 mg/1,5 ml	-	-	9,0490	9,1557	-	-	9,0490	9,1557	-	-

Zgodnie z wynikami badania ankietowego midazolam stosowany jest u [REDACTED] chorych z zespołem Lennox-Gastaut oraz [REDACTED] chorych z zespołem Dravet, jako terapia ratunkowa (w przypadku zaostrzenia choroby, zazwyczaj w okresie przedłużających się napadów padaczkowych).

W zakresie terapii diazepamem i midazolamem w ramach opieki wtórnej (w przypadku zaostrzenia choroby, zazwyczaj w okresie przedłużających się napadów padaczkowych), zmiana cen leków będzie miała [REDACTED]

[REDACTED]. Co więcej, uwzględnienie wzrostu oszacowanego kosztu leków refundowanych o 10% przeprowadzone w ramach analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej związane było ze zmianą ICUR o [REDACTED] zarówno w populacji chorych z zespołem Lennox-Gastaut, jak i z zespołem Dravet, natomiast w analizie wpływu na budżet - ze zmianą kosztów inkrementalnych o [REDACTED] zarówno w I, jak i w II roku analizy.

2 Analiza kliniczna (AKL)

2.1 Uwaga 1

Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawarty w AKL nie uwzględnia oceny jakości wyselekcjonowanych badań (§ 4. ust. 1 pkt 3) .

Uzasadnienie:

Zgodnie z definicją zawartą w Rozporządzeniu, przegląd systematyczny powinien zawierać „ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań”. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie oceniono jakości (wiarygodności) badań dodatkowych.

Odpowiedź:

Wszystkie badania włączone w ramach dodatkowych dowodów naukowych, były badaniami jednoramiennymi, a więc zgodnie z wytycznymi AOTMiT (Wytyczne AOTMiT) oceniono je w skali NICE.

Badania Knupp 2022 - ocena OLE i Sullivan 2020 zostały ocenione na 7 punktów (wysoka jakość), a badanie Lagae 2018 na 6 pkt (stosunkowo wysoka jakość) według skali NICE. W żadnym z badań nie odnaleziono jednoznacznej informacji czy rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny. W badaniu Lagae 2018 dodatkowo wyniki nie zostały poddane grupowaniu z uwzględnieniem np. charakterystyki chorych.

Tab. 2. Arkusz oceny badań jednoramiennych wg NICE - badania włączone w ramach dodatkowych dowodów naukowych (NICE 2005).

Pytanie	Ocena TAK=1/ NIE=0		
	LGS		DS
Wskazanie			
Badanie	Knupp 2022 - ocena OLE	Lagae 2018	Sullivan 2020
> 1 ośrodek	1	0	1
Hipoteza/ cel badania	1	1	1
Kryteria włączenia/ wykluczenia	1	1	1
Definicja punktów końcowych	1	1	1
Dane zbierane prospektywnie	1	1	1
Pacjenci rekrutowani kolejno	0	0	0
Główne wnioski z badania	1	1	1
Grupowanie wyników	1	0	1
Suma	7	6	7
Podtyp badania wg wytycznych AOTM	IID	IID	IID

2.2 Uwaga 2

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku. (§ 4. ust. 2 pkt 1).

Uzasadnienie:

Definicja populacji docelowej przeglądu jest szersza od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana. W programie lekowym znajduje się m.in. sprecyzowanie do nieskuteczności dotychczasowej terapii, czego nie uwzględniono w kryteriach PICO.

Odpowiedź:

Zespoły Lennox-Gastauta i Dravet należą do rzadkich zespołów padaczkowych i z tego względu badań poszukiwano w rozszerzonej populacji chorych (chorzy w wieku od 2 lat, doświadczający napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastauta). Finalnie, randomizowane badania kliniczne włączone do głównej części analizy, a także dodatkowe dowody naukowe posiadały zapis, wskazujący na to, że do udziału w badaniu kwalifikowano chorych, u których dotychczas stosowane leki przeciwpadaczkowe nie przynosiły pożądanych efektów. W przypadku oceny efektywności praktycznej poszukiwano badań w populacji szerszej niż wnioskowana, z uwagi na spodziewany brak badań ze specyficznymi kryteriami włączenia określającymi nieskuteczność dotychczasowej terapii. Niemniej jednak charakterystyka chorych włączonych do badań efektywności praktycznej wskazuje, że są to w większości chorzy leczeni 2-3 lekami przeciwpadaczkowymi w przeszłości (do 13 leków przeciwpadaczkowych), a więc po nieskuteczności dotychczasowej terapii.

2.3 Uwaga 3

Przeгляд systematyczny badań pierwotnych nie zawiera opisu procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu (§ 4. ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia).

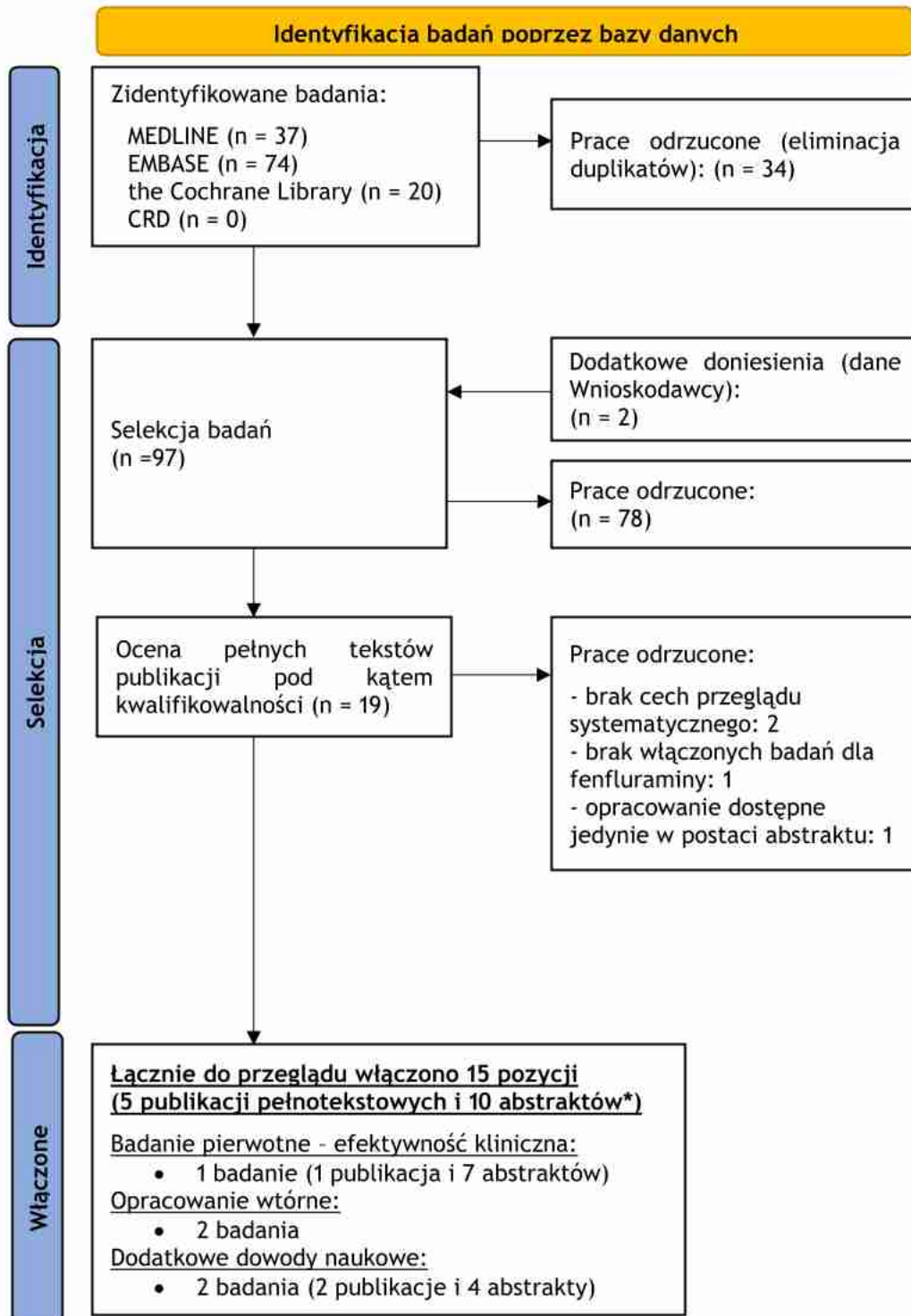
Uzasadnienie:

Aktualnie obowiązuje wzór diagramu PRISMA opublikowany znajduje się na stronie <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram>, wykorzystany w AKL wzór diagramu nie uwzględnia m.in. prac odrzuconych (wraz z powodami) na etapie identyfikacji przeglądu czy źródła dodatkowych doniesień.

Odpowiedź:

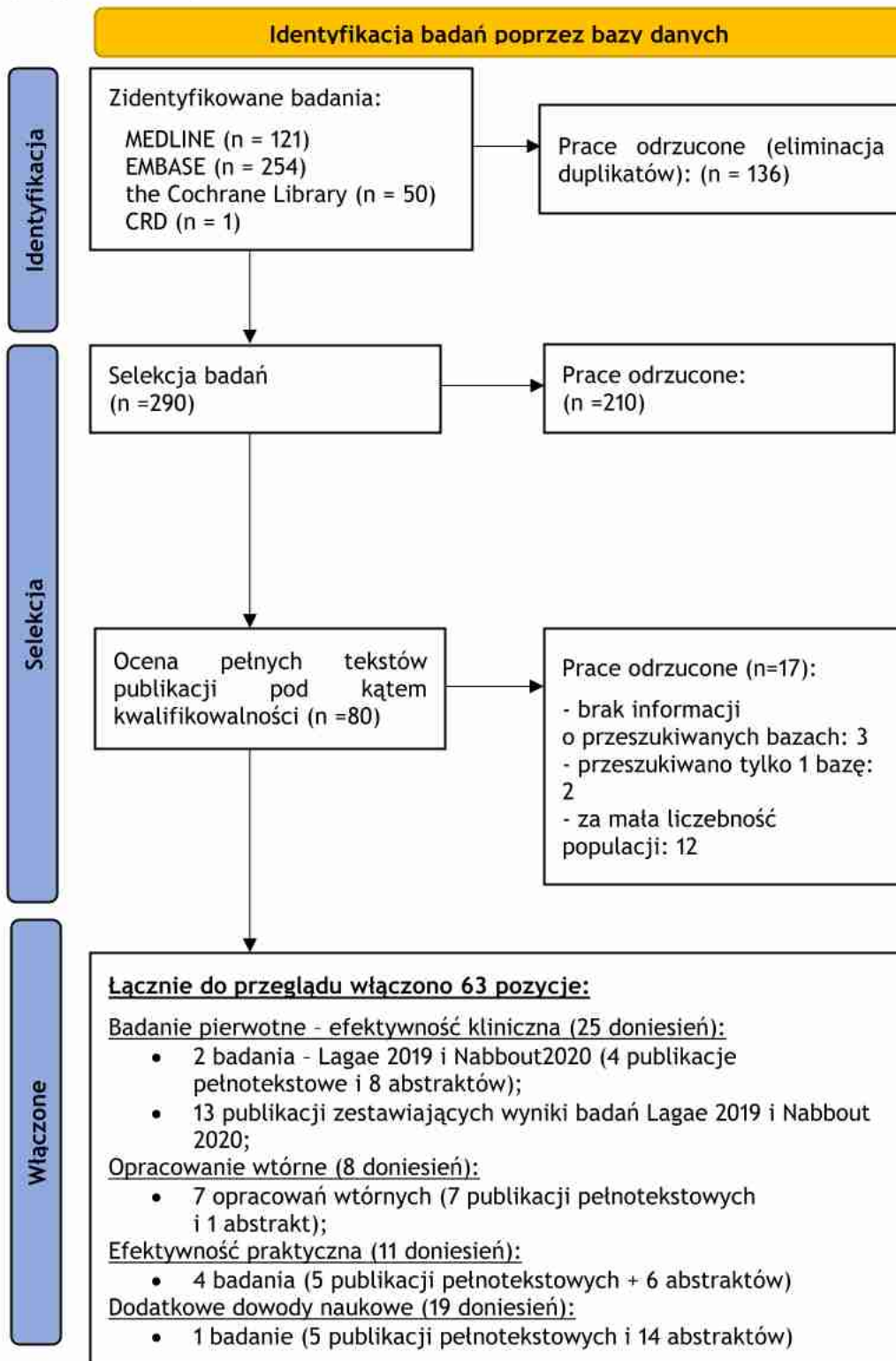
Uzupełniono wzór diagramu PRISMA, tak aby uwzględniał brakujące źródła dodatkowych doniesień oraz prace odrzucone (wraz z powodami) na etapie identyfikacji przeglądu.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla fenfluraminy w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta (diagram PRISMA).



* Jeden abstrakt dotyczący badania Knupp 2022 został włączony zarówno w ramach oceny efektywności klinicznej fenfluraminy jak i dodatkowych dowodów naukowych.

Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla fenfluraminy w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet (diagram PRISMA).



2.4 Uwaga 4

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem opisu metodyki badania (§ 4. ust. 3 pkt 5 Rozporządzenia).

Uzasadnienie:

W AKL nie wskazano tabelarycznej charakterystyki badań dodatkowych włączonych do analizy w ramach przeglądu.

Odpowiedź:

Charakterystykę badań dodatkowych, włączonych w ramach przeglądu w postaci tabelarycznej przedstawiono poniżej.

Tab. 3. Charakterystyka dodatkowych dowodów naukowych włączonych do AKL Fintepla, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Interwencja, liczebność populacji	Czas trwania badania	Populacja	Sponsor badania
LGS							
Knupp 2022 - ocena OLE	międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie przedłużonej obserwacji	jednoramiennie	80 ośrodków w Ameryce Północnej, Europie (m.in. Niemczech, Francji i Holandii), Japonii i Australii	FF, N=247	12 mies. okres przedłużonej obserwacji + 2 tyg. okres obserwacji po terapii (3-6 mies. wizyta kontrolna EKG i ECHO serca)	Chorzy ze zdiagnozowanym LGS, którzy ukończyli 14-tyg. etap badania randomizowanego (Knupp 2022)	Zogenix Inc.
Lagae 2018	jednoośrodkowe, badanie otwarte fazy II	jednoramiennie	1 ośrodek w Leuven (Belgia)	FF, N=13	część główna (20 tyg.); przedłużona obserwacja (do 15 mies.)	Chorzy w wieku 3-18 lat ze zdiagnozowanym LGS	Zogenix, Inc
DS							
Sullivan 2020	międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie przedłużonej obserwacji	jednoramiennie	ośrodki zlokalizowano w różnych krajach m.in. w USA, Australii, Francji, Niemczech, Danii czy Hiszpanii	FF, N=232	mediana czasu trwania leczenia fenfluraminą wynosi 256 dni (zakres: 58-634 dni)	Chorzy w wieku od 2-18 lat z DS	Zogenix, Inc

DS - zespół Dravet (ang. *Dravet Syndrome*); FF - fenfluramina, LGS - zespół Lennox-Gastauta (ang. *Lennox-Gastaut Syndrome*).

2.5 Uwaga 5

Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. b Rozporządzenia).

Uzasadnienie:

Nie spełniono dla badań skuteczności praktycznej włączonych do AKL.

Odpowiedź:

Zestawienie kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badań skuteczności praktycznej, włączonych do AKL przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 4. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
DS		
EU EAP	<ul style="list-style-type: none"> klinicznie potwierdzona diagnoza DS z niezaspokojoną potrzebą medyczną (np. przeciwwskazania do innych terapii); nieuczestniczenie w badaniu klinicznym. 	<ul style="list-style-type: none"> nadwrażliwość na fenfluraminę lub którąkolwiek substancję pomocniczą; choroba zastawkowa serca; nadciśnienie płucne; przyjmowanie inhibitora monoaminooksydazy w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem badania.
Specchio 2020 (EAP - Włochy)	<ul style="list-style-type: none"> kliniczna diagnoza DS; akceptacja przez rodziców chorych stosowania terapii fenfluraminą; przyjmowanie stałych dawek leków przeciwpadaczkowych przez ≥ 4 tygodnie; podpisanie świadomej zgody na udział w badaniu przez opiekunów chorego. 	<ul style="list-style-type: none"> echokardiograficzne cechy dysfunkcji zastawek serca; tętnicze nadciśnienie płucne.
Jensen 2022*	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat dla opiekunów; opiekun osoby (w dowolnym wieku) chorej na DS, która była leczona fenfluraminą przez co najmniej 3 miesiące; mieszkanie na terenie USA; umiejętność komunikacji w języku angielskim. 	<ul style="list-style-type: none"> płatny, profesjonalny opiekun osoby z D.; brak wyrażenia zgody na nagranie wywiadu; brak możliwości postępowania zgodnie z procedurami badawczymi, które w opinii personelu badawczego mogłyby zakłócać przebieg badania.
Strzelczyk 2021	<ul style="list-style-type: none"> kliniczna diagnoza zespołu Dravet; brak echokardiograficznych cech dysfunkcji zastawek serca i nadciśnienia płucnego. 	<ul style="list-style-type: none"> bd

bd - brak danych; DS - zespół Dravet (ang. *Dravet Syndrome*); * kryteria włączenia i wykluczenia dla opiekunów.

2.6 Uwaga 6

Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia charakterystyki grupy osób badanych (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. d Rozporządzenia).

Uzasadnienie:

Nie spełniono dla badań skuteczności praktycznej włączonych do AKL.

Odpowiedź:

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystykę grup osób badanych w badaniach włączonych do przeglądu w ramach badań skuteczności praktycznej.

Tab. 5. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu EU-AP.

Charakterystyka pacjentów w badaniu EU-AP	Grupa wiekowa			
	<6 lat (N=63)	6-17 lat (N=62)	≥18 lat (N=24)	Wszyscy pacjenci (N=149)
Płeć męska, n (%)	34 (54)	27 (44)	14 (58)	75 (50)
Płeć żeńska, n (%)	29 (46)	35 (56)	10 (42)	74 (50)
Wiek w chwili wystąpienia epilepsji, miesiące, średnia (SD)	6,0 (3,5)	5,5 (2,3)	6,4 (3,5)	5,9 (3,1)
Obecność mutacji <i>SCN1A</i> , n (%)	62* (98)	59* (95)	23* (96)	145* (97)
Czas trwania choroby, lata, średnia (SD)	4,1 (2,4)	10,6 (3,2)	26,1 (9,1)	10,2 (8,9)
Co najmniej 1 choroba współistniejąca, n (%)	57* (90)	60* (97)	24* (100)	142* (95)
Umiarkowana lub ciężka niepełnosprawność umysłowa, n (%)	20* (32)	42* (68)	19* (79)	82* (55)
stosowanie ≥3 leków przeciwpadaczkowych, n (%)	46* (73)	43* (69)	18* (75)	107* (72)
Jednoczesne stosowanie styrypentolu, n (%)	36* (57)	37* (60)	10* (42)	83* (56)

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

* Obliczono na podstawie przedstawionych wartości procentowych.

Tab. 6. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu Specchio 2020.

Charakterystyka pacjentów w badaniu Specchio 2020	N=52
Płeć męska, n (%)	29 (55)
Płeć żeńska, n (%)	24 (45)
Wiek w chwili włączenia do badania, lata, mediana (zakres)	8,6 (2,1-28,6)
<18 roku życia, n (%)	46 (88,5)
≥18 roku życia, n (%)	6 (11,5)
Masa ciała, kg, średnia (zakres; SD)	35,3 (11,0-97,2; 21,5)
Liczba wcześniej stosowanych ASMs, mediana (rozstęp międzykwartyłowy)	2 (1-3)

Charakterystyka pacjentów w badaniu Specchio 2020	N=52
Wyjściowa częstość występowania napadów	
średnia (zakres; SD)	15.5 (1-100 ± 20.7)
mediana, rozstęp międzykwartylowy	6 (4.0-14.0)
Aktualnie stosowane ASM, n (%); dawka, mg/kg/d, średnia (zakres; SD)	
VPA	47 (90); 20,7 (8,8-40; 7,7)
CLB	42 (81); 0,4 (0,14-1,0; 0,2)
STP	31 (60); 30,0 (13,5-52,3; 10,5)
TPM	5 (10); 4,7 (1,4-8; 1,9)
CZP	5 (10); 0,07 (0,02-0,1; 0,05)
LEV	3 (6); 35,5 (31,2-45,4; 5,8)
PB	3 (6); 2,0 (1,6-2,5; 0,4)
ETS	2 (4); 27,6 (20,0-35,3; 7,6)
ZNS	1 (2); 3,5
KD	2 (4)
Napady drgawkowe, n (%)	
GTCS	35 (67)
Ogniskowe, z wyraźnymi objawami motorycznymi	11 (21)
Hemikloniczne	9 (17)
Inne typy drgawek, n (%)	
Ogniskowe, bez wyraźnych objawów motorycznych	8 (15)
Atypowe nieświadomości	9 (17)
Miokloniczne	5 (10)

ASMs - leki przeciwpadaczkowe (ang. *anti-seizure medications*); CLB- klobazam; CZP - klonazepam; ETS - etosuksymid; FF - fenfluramina; GTCS - uogólnione toniczno-kloniczne (ang. *generalized tonic-clonic*); KD - dieta ketogeniczna; LEV - lewetyracetam; PB - fenobarbital; SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); STP - styrypentol; TPM - topiramata; VPA - kwas walproinowy; ZNS - zonisamid.

Tab. 7. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu Jensen 2022.

Charakterystyka osób w badaniu Jensen 2022	
Charakterystyka chorych (N=65)	
Wiek, lata, średnia (zakres; SD)	14,9 (2,2-32,9; 8,2)
Płeć męska, n (%)	28 (43)
Płeć żeńska, n (%)	37 (57)
Poziom edukacji, n (%)	
taki jak oczekiwany lub wyższy	5 (8)
niższy niż oczekiwany	41 (63)
dziecko nie uczęszcza do szkoły	19 (29)
Ciężkość padaczki (w opinii opiekuna), n (%)	
bardzo ciężka	39 (60)
umiarkowania	26 (40)
lekka	0 (0)
Charakterystyka opiekunów chorych (N=65)	

Charakterystyka osób w badaniu Jensen 2022	
Wiek, średnia (zakres; SD)	48,2 (31,0-72,9; 9,5)
Płeć męska, n (%)	10 (15)
Płeć żeńska, n (%)	55 (85)
Mieszkanie z małżonkiem lub partnerem, n (%)	
tak	57 (88)
nie	8 (12)
Poziom edukacji, n (%)	
szkoła średnia/zawodowa lub technikum	3 (5)
ukończenie szkoły pomaturalnej (ang. <i>AA degree</i>)	13 (20)
absolwent studiów wyższych (tytuł licencjata)	29 (45)
wyższy stopień uniwersytecki (magister/doktor)	20 (31)
Status zatrudnienia, n (%)	
zatrudniony	37 (57)
niezatrudniony, na emeryturze	5 (8)
prowadzenie gospodarstwa domowego	23 (35)

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

Tab. 8. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu Strzelczyk 2021.

Charakterystyka pacjentów w badaniu Strzelczyk 2021	N=78
Płeć męska, n (%)	37 (47)
Płeć żeńska, n (%)	41 (53)
Wiek w chwili wystąpienia epilepsji, miesiące	
średnia (SD)	6,1 (3,9)
mediana (zakres)	5,8 (2,0;30,0)
Wiek w chwili rozpoczęcia terapii FF, lata	
średnia (SD)	10,9 (9,4)
mediana (zakres)	8,0 (2,1-46,0)
Masa ciała, kg, średnia (SD)	33,9 (20,0)
Obecność mutacji <i>SCN1A</i> , n (%)	73 (94)
Dotychczas stosowane ASMs	
Wcześniej stosowane ASMs, n, mediana (zakres)	3,0 (0-13)
Jednocześnie stosowane ASM, n, mediana (zakres)	3,0 (1-5)
Liczba jednocześnie stosowanych ASMs, n (%)	
1	8 (10)
2	17 (22)
3	34 (44)
4	17 (22)
5	2 (3)
Najczęściej stosowane jednocześnie ASMs, n (%)	
VPA	48 (62)
CLB	45 (58)

Charakterystyka pacjentów w badaniu Strzelczyk 2021	N=78
STP	38 (49)
Br	35 (45)
TPM	17 (22)
CBD	10 (13)
BRV	6 (8)
LEV	5 (6)
Typy drgawek występujące w ciągu 6 mies. przed rozpoczęciem leczenia FF, n (%)	
GTCS	76 (97)
miokloniczne	42 (54)
ogniskowe	42 (54)
brak	34 (44)
napady prowadzące do upadku	33 (42)
Liczba napadów w miesiącu	
średnia (SD)	13.0 (9.2)
mediana (zakres)	10.0 (5-30)
Stan padaczkowy w ciągu 6 mies. przed rozpoczęciem leczenia FF, n (%)	
Stan padaczkowy w ciągu całego życia, n (%)	65 (83)
Zaburzenia kognitywne	
ciężkie	16 (21)
umiarkowane	27 (35)

ASMs - leki przeciwpadaczkowe (ang. *anti-seizure medications*); Br -bromek; BRV - brywaracetam ; CBD - kannabidiol; CLB- klobazam; FF - fenfluramina; GTCS - uogólnione toniczno-kloniczne (ang. *generalized tonic-clonic*); LEV - lewetyracetam; SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); STP - styrypentol; TPM - topiramam; VPA - kwas walproinowy.

2.7 Uwaga 7

Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane. (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. e Rozporządzenia).

Uzasadnienie:

Nie spełniono dla badań włączonych do AKL (m.in. Lagae 2019, badania skuteczności praktycznej).

Odpowiedź:

W poniższej tabeli uwzględniono charakterystykę procedur, którym zostały poddane osoby badane w badaniu Lagae 2019 oraz w badaniach dotyczących skuteczności praktycznej.

Tab. 9. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane w badaniach: Lagae 2019 i badaniach skuteczności praktycznej.

Badanie	Opis procedur w przebiegu badania
Skuteczność kliniczna - zespół Dravet	
Lagae 2019	<ul style="list-style-type: none"> 6-tygodniowy okres wstępny, po którym chorzy spełniający kryteria włączenia zostali poddani randomizacji w stosunku 1:1:1, odpowiednio do

Badanie	Opis procedur w przebiegu badania
	<p>grupy fenfluraminy 0,2 mg/kg/d, fenfluraminy 0,7 mg/kg/d (maksymalna dawka fenfluraminy wynosiła 26 mg/d) lub grupy placebo, stosowanych w terapiach dodanych do aktualnie stosowanego leczenia, nieobejmującego styrypentolu;</p> <ul style="list-style-type: none"> • podczas okresu wstępnego, po 6 tygodniach leczenia i po 14 tygodniach leczenia na koniec okresu podtrzymującego (ang. <i>maintenance period</i>, M) przeprowadzono konwencjonalne, dwuwymiarowe badanie Dopplera, echokardiografię Dopplerowską oraz 12-odprowadzeniową elektrokardiografię; • fenfluramina była podawana 2 razy dziennie w postaci doustnego roztworu chlorowodorku fenfluraminy o stężeniu 2,2 mg/ml - pierwsza dawka rano, a druga 12 godzin później; • w czasie pierwszych 2 tygodni (okres zwiększania dawki, ang. <i>titration period</i>, T) - chorzy w grupie FF_{0,7} zwiększali dawkę począwszy od 0,2 mg/kg/d przez 4 dni, następnie 0,4 mg/kg/d przez kolejne 4 dni, dalej osiągając dawkę docelową; w pozostałych grupach przeprowadzono fikcyjne miareczkowanie; • w kolejnym etapie uczestnicy otrzymywali dawkę docelową przez 12 tygodnie (okres M); • po 14 tygodniach terapii, chorzy którzy zdecydowali się na udział w badaniu dotyczącym przedłużonej obserwacji (ang. <i>open-label extension study</i>, OLE) przechodzili zaślepiony 2-tygodniowy okres przejściowy; • u chorych, którzy nie przechodzili do badania Sullivan 2020, zmniejszano dawkę leku w ciągu 2-tygodni oraz 3-6 miesięcy po podaniu dawki leku (w zależności od czasu ekspozycji) przeprowadzano ocenę bezpieczeństwa; • bezpieczeństwo oceniano u wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę fenfluraminy.
Skuteczność praktyczna - zespół Dravet	
EU EAP	<ul style="list-style-type: none"> • W celu ustalenia bazowej, miesięcznej MCSF, FF dodawano do schematu ASMs po 28-dniowym okresie wstępnym; • dawka FF była dobierana indywidualnie przez lekarza prowadzącego i stopniowo zwiększana w oparciu o wyniki skuteczności i tolerancji; • maksymalna dawka FF wynosiła 0,7 mg/kg/dzień (max. 26 mg/doba) u pacjentów nieprzyjmujących styrypentolu lub 0,4 mg/kg/dzień (max. 17 mg/doba) u pacjentów przyjmujących styrypentol; • FF podawano w dwóch jednakowych dawkach co 12 godzin; • w czasie przebiegu badania opiekunowie odnotowywali częstość występowania wszystkich napadów w przeznaczonym do tego dzienniczku; • wizyty kontrolne odbywały się co 3 lub 6 miesięcy; podczas wizyt opiekunowie pytani byli o występujące zdarzenia niepożądane; • echokardiogramy przeprowadzono przed rozpoczęciem stosowania FF i co najmniej co 6 miesięcy w celu oceny funkcjonowania zastawki serca oraz oceny ciśnienia w tętnicy płucnej.
Specchio 2020 (EAP - Włochy)	<ul style="list-style-type: none"> • badanie składało się z 28-dniowego okresu wstępnego, po którym następował etap zwiększania dawki, a następnie etap właściwy; • w trakcie etapu wstępnego opiekunowie/rodzice prowadzili dzienniczek, dotyczący wszystkich policzalnych typów napadów; • po etapie wstępnym chorym dwa razy dziennie podawano FF (2,5 mg/ml) w postaci roztworu doustnego w stopniowo rosnącej dawce od 0,2 do 0,7 mg/kg/dzień, do maksymalnej dawki 26 mg/d (lub 17 mg/dzień w przypadku jednoczesnego stosowania styrypentolu);

Badanie	Opis procedur w przebiegu badania
	<ul style="list-style-type: none"> • długość trwania okresu zwiększania dawki oraz maksymalną wielkość dawki ustalał lekarz w oparciu o odpowiedź kliniczną; • na etapie terapii właściwej zmiany dawki FF oraz innych ASMs były dozwolone i dokumentowane; • ocena kliniczna, obejmująca odnotowywanie liczby występujących napadów oraz zdarzeń niepożądanych odbywała się co 3 miesiące; • echokardiogram Dopplerowski przeprowadzano na początku badania oraz co 6 miesięcy (lub co 3 mies. w zależności od decyzji lekarza).
Jensen 2022	<ul style="list-style-type: none"> • Od 17 czerwca 2020 r. do 29 marca 2021 r. przeprowadzano wywiady, trwające 30-45 min.; wywiady prowadzone były w formie rozmowy telefonicznej lub za pośrednictwem platformy Zoom bez użycia wideo; • w wywiadach opiekunów lub/oraz osoby chore na DS. pytano w zakresach dotyczących domen: związanej z napadami oraz dotyczącej jakości życia; • opiekunowie za udział w badaniu otrzymywali karty podarunkowe Amazon o wartości \$50; • do udziału w badaniu wymagana była pisemna zgoda wszystkich jego uczestników przed rozpoczęciem zbierania danych.
Strzelczyk 2021	<ul style="list-style-type: none"> • W badaniu udział wzięli chorzy, którzy rozpoczęli leczenie FF (tj. przyjęci co najmniej 1 dawkę FF) pomiędzy marcem 2019 r. a listopadem 2020 r.; • dane uwzględnione w badaniu pochodziły z indywidualnych dzienników pacjentów; • chorzy byli pytani o występowanie zdarzeń niepożądanych na każdej wizycie kontrolnej, która odbywała się co 3-6 miesięcy; • echokardiogramy przeprowadzano co 6 miesięcy; • początkowa dawka FF mieściła się w zakresie 0,03-0,28 mg/kg/dzień; • docelowa dawka FF była zwiększana do max 0,7 mg/kg/dzień (max 25 mg/dzień) w przypadku pacjentów nieprzyjmujących jednocześnie styrypentolu oraz 0,4 mg/kg/dzień (max 17 mg/dzień) w przypadku jednoczesnego stosowania styrypentolu.

ASMs - leki przeciwpadaczkowe (ang. *anti-seizures medications*); FF - fenfluramina; MCSF - miesięczna częstość występowania napadów drgawkowych (ang. *monthly convulsive seizure frequency*).

2.8 Uwaga 8

Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia).

Uzasadnienie:

Nie spełniono dla badań skuteczności praktycznej włączonych do AKL. W tabelarycznej charakterystyce badania Nabbout 2020 nie uwzględniono m.in. liczby dni bez napadów drgawkowych, które zostały wskazane w protokole badania.

Istnieje konieczność weryfikacji wymogu dla wszystkich badań włączonych w ramach przeglądu.

Odpowiedź:

Tabelaryczne przedstawienie parametrów ocenianych w badaniach pierwotnych, włączonych do AKL dla fenfluraminy wraz z odpowiednim uzupełnieniem zostało przedstawione w poniższej tabeli.

Tab. 10. Tabela zestawienia parametrów ocenianych w badaniach efektywności praktycznej.

Badanie	Oceniane punkty końcowe
Efektywność kliniczna - LGS	
Knupp 2022	<p><u>Pierwsza część badania - ocena skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena zmiany częstości napadów prowadzących do upadku w okresie od początku badania do czasu T+M w grupie otrzymującej ZX008 w dawce 0,7 mg/kg/dziennie vs placebo <p><u>Druga część badania - ocena skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana wobec stanu początkowego w częstości napadów toniczno-atonicznych (TA); • zmiana wobec stanu początkowego w częstości wszystkich napadów ruchowych (GTCS, TS, CS, AS, TA, FS, MS z upadkiem); <p>zmiana wobec stanu początkowego w częstości wszystkich policzalnych napadów.</p> <p><u>Pierwsza część badania - ocena skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Drugorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> ○ zmiana względem początkowej częstości napadów toniczno-atonicznych w okresie T+M w grupie otrzymującej ZX008 w dawce 0,2 mg/kg/dziennie w porównaniu z placebo; ○ odsetki pacjentów, którzy uzyskali $\geq 50\%$ spadek względem stanu początkowego częstości napadów toniczno-atonicznych porównywane niezależnie w grupach leczonych ZX008 w dawce 0,7 mg/kg/dobę i 0,2 mg/kg/dobę vs placebo; ○ odsetki pacjentów, którzy osiągnęli poprawę (minimalną, dużą, bardzo dużą) w ogólnej ocenie klinicznej mierzącej poziom poprawy stanu zdrowia, ocenianej przez głównego badacza porównywane niezależnie w grupach otrzymujących ZX008 w dawce 0,7 mg/kg/dobę i 0,2 mg/kg/dobę vs placebo. • dodatkowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> ○ grupy otrzymujące ZX008 w dawce 0,7 mg/kg/dobę i 0,2 mg/kg/dobę porównano niezależnie z placebo w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> ○ zmiany wobec stanu początkowego w częstości wszystkich policzalnych napadów ruchowych w okresie T+M <ul style="list-style-type: none"> ▪ napady policzalne obejmują: GTCS, TS, CS, AS, TA, FS i MS z upadkami; ○ zmiany wobec stanu początkowego w częstości policzalnych napadów toniczno-atonicznych; ○ zmiany wobec stanu początkowego w częstości napadów toniczno-atonicznych od włączenia do badania do okresu podawania stałej dawki (M); ○ zmiany wobec stanu początkowego w częstości policzalnych napadów bez upadków; ○ odsetków pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie względem stanu początkowego (tj. spadek $\leq 0\%$) lub spadek $>0\%$, $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, 100%, oraz stan bliski wolnemu od napadów (ang. <i>near seizure freedom</i>) (tj. 0 lub 1 napad) od rozpoczęcia badania do okresu T+M i od rozpoczęcia badania do okresu M dla wszystkich policzalnych napadów ruchowych, dla wszystkich policzalnych napadów, dla wszystkich policzalnych napadach ruchowych bez upadków; we wszystkich policzalnych napadach; we wszystkich policzalnych napadach bez upadków i dla wszystkich napadów z upadkami;

Badanie	Oceniane punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> ○ liczby dni wolnych od napadów przed rozpoczęciem badania, w okresie M i T+M, zdefiniowanych jako 1) dni bez policzalnych napadów oraz 2) dni bez napadów z upadkami; ○ najdłuższego przedziału (w dniach) między napadami toniczno-atonicznymi niezależnie dla grup otrzymujących ZX008 w dawce 0,7 mg/kg/dobę i 0,2 mg/kg/dobę vs placebo; ○ ogólnej oceny klinicznej mierzącej poprawę stanu zdrowia - ocenianej przez rodzica/opiekuna. <p><u>Druga część badania - ocena skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetki pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie względem stanu początkowego (tj. spadek $\leq 0\%$) lub spadek $>0\%$, $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, 100% oraz stan bliski wolnemu od napadów (tj. 0 lub 1 napad) od rozpoczęcia badania dla wszystkich policzalnych napadów z upadkami; dla wszystkich policzalnych napadów ruchowych bez upadków; dla wszystkich policzalnych napadów ruchowych; dla wszystkich policzalnych napadów, oraz dla wszystkich policzalnych napadów bez upadków; • liczba dni wolnych od napadów zdefiniowanych jako 1) dni bez policzalnych napadów oraz 2) dni bez napadów z upadkami; • najdłuższego przedziału między napadami z upadkami; • ogólna ocena kliniczna- ocena poprawy stanu zdrowia przez głównego badacza; • ogólna ocena kliniczna - ocena poprawy stanu zdrowia przez rodzica/opiekuna. <p><u>Pierwsza i druga część badania - ocena bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane; • badania laboratoryjne (hematologia, chemia, badanie moczu); • parametry życiowe (ciśnienie krwi, puls, temperatura i częstotliwość oddechu); • masa ciała i BMI; • badanie fizykalne; • badanie neurologiczne; • kwestionariusz BRIEF do oceny funkcji wykonawczych do pomiaru zmian funkcjonowania poznawczego pacjenta; • skala oceny myśli i zachowań samobójczych C-SSRS; • 12-odprowadzeniowe EKG; • ECHO Doppler; • prześwietlenia klatki piersiowej (tylko u pacjentów zrekrutowanych we Francji i Holandii); • EEG (tylko u pacjentów zrekrutowanych we Włoszech) <p><u>Pierwsza i druga część badania - dodatkowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • częstość udzielania świadczeń medycznych w celu leczenia napadów; • częstość występowania stanu padaczkowego; • częstość stosowania leków w ramach czynności ratunkowych; • liczba dni stosowania leków w ramach czynności ratunkowych; • zmiana względem stanu początkowego w zachowaniu mierzona przy użyciu skali zachowań adaptacyjnych VABS (tylko część 1); • zmiana względem stanu początkowego w jakości życia przy użyciu QOLCE; • zmiana względem stanu początkowego obciążenia opiekuna przy użyciu narzędzia Zarit Caregiver Burden Inventory;

Badanie	Oceniane punkty końcowe
	zmiana względem stanu początkowego w natężeniu objawów afektywnych rodzica/opiekuna przy użyciu skali HADSs.
Efektywność kliniczna - DS	
Lagae 2019	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana (okres T+M) średniej miesięcznej (28 dni) częstości napadów padaczkowych (MCSF), skorygowana względem wartości początkowych u chorych leczonych fenfluraminą 0,7 mg/kg/d; <p><u>Główne drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana średniej miesięcznej (28 dni) częstości napadów padaczkowych (MCSF), skorygowana względem wartości początkowych u chorych leczonych fenfluraminą 0,2 mg/kg/d; • Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli $\geq 50\%$ redukcję MCSF w stosunku do wartości początkowej; • Najdłuższy okres bez napadów; • Ocena bezpieczeństwa. <p><u>Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli $\geq 25\%$, $\geq 75\%$ lub 100% redukcję średniej MCSF; • Liczba dni, w których stosowano doraźne leki ratunkowe w okresie leczenia; • Pacjenci, którzy nie doświadczyli bądź doświadczyli jednego napadu padaczkowego w okresie leczenia; • Ocena jakości życia w skali CGI-I w opinii badacza i rodzica/opiekuna; • Ocena jakości życia wg skali QLCES i PQLI; • Zmiana częstości występowania innych typów napadów tj. napady niedrgawkowe, napady ogniskowe bez wyraźnie zauważalnych objawów motorycznych, napady nieświadomości, atypowe napady nieświadomości, napady miokloniczne, atoniczne i inne nieklasyfikowalne; • zmiana masy ciała.
Nabbout 2020	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana (okres T+M) średniej miesięcznej częstości napadów padaczkowych (MCSF), skorygowana względem wartości początkowych; <p><u>Główne drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana średniej miesięcznej (28 dni) częstości napadów padaczkowych (MCSF), skorygowana względem wartości początkowych u chorych leczonych fenfluraminą 0,2 mg/kg/d; • Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli $\geq 50\%$ redukcję MCSF w stosunku do wartości początkowej; • Najdłuższy okres bez napadów; • ocena bezpieczeństwa. <p><u>Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli $\geq 25\%$, $\geq 75\%$ lub 100% redukcję średniej MCSF; • Liczba dni wolnych od napadów; • Liczba dni bez użycia leków ratunkowych w przeliczeniu na 28 dni w okresie leczenia; • Pacjenci, którzy nie doświadczyli bądź doświadczyli jednego napadu padaczkowego w okresie leczenia; • Ocena jakości życia w skali CGI-I w opinii badacza i rodzica/opiekuna;

Badanie	Oceniane punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> Ocena jakości życia wg skali QLCEs i PQLI.
Efektywność praktyczna - DS	
EU EAP	<ul style="list-style-type: none"> częstość występowania napadów drgawkowych; odsetek chorych z redukcją MCSF odpowiednio >75%, >50, >25% i 100%; zmiana liczby stosowanych dodatkowo ASMs; jakość życia wg skali CGI-I; bezpieczeństwo (m.in. sAEs, AEs, zgony); zmiany w stosowanych schematach terapeutycznych; ECHO.
Specchio 2020 (EAP - Włochy)	<ul style="list-style-type: none"> redukcja CSF w stos. do wyjściowej częstości (również w subpopulacjach uwzględniających wiek chorych); odsetki chorych, u których wystąpiła odpowiednio $\geq 0\%$ i <25% oraz $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ i 100% redukcja 28-dniowej CSF vs baseline; odsetek chorych bez napadów lub z 1 napadem drgawkowym w ciągu ostatnich 6 mies.; bezpieczeństwo (w tym ocena stanu sercowo-naczyniowego); ocena jakości życia według skali CGI.
Jensen 2022	<ul style="list-style-type: none"> ocena dotycząca chorych z DS: <ul style="list-style-type: none"> co najmniej 1 korzyść związana z napadami drgawkowymi w ocenie opiekunów; co najmniej 1 korzyść w zakresie QoL u dziecka - opinia rodzica/opiekuna; co najmniej 1 korzyść w zakresie QoL odnotowana przez chorego; poprawa relacji chorego z rodzeństwem; ocena dotycząca rodziców/ opiekunów chorych z DS: <ul style="list-style-type: none"> zmniejszone poczucie przytłoczenia; redukcja stresu; mniejszy lęk i depresja; poprawa jakości snu; poprawa relacji z partnerem/partnerką; opuszczanie mniejszej liczby dni w pracy.
Strzelczyk 2021	<ul style="list-style-type: none"> zmiana częstości napadów; odsetki chorych, u których wystąpiła odpowiednio $\geq 0\%$ i <25% oraz $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ i 100% redukcja częstości napadów po 12. mies. terapii; zmiana częstości GTCS; odsetki chorych, u których wystąpiła odpowiednio $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ i 100% redukcja częstości GTCS; liczba dni, w których występowały napady w ciągu 3. mies. przed terapią; ocena bezpieczeństwa (m.in. AEs, zgony); wpływ FF na zużycie pozostałych ASMs.
Dodatkowe dowody naukowe - LGS	
Knupp 2022 - ocena OLE	<ul style="list-style-type: none"> ocena zmiany częstości napadów prowadzących do upadku; odsetki chorych, u których wystąpiło odpowiednio $\geq 75\%$, $\geq 50\%$, $\geq 25\%$, zmniejszenie częstości napadów DSs;

Badanie	Oceniane punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> ocena zmiany częstości występowania wszystkich napadów nieprowadzących do upadku; ocena zmiany częstości pozostałych typów napadów m.in. GTCS, TS, AS i TA; liczba dni wolnych od napadów DSs; jakość życia oceniana według kwestionariusza CGI; ocena bezpieczeństwa.
Lagae 2018	<ul style="list-style-type: none"> liczba osób, u których uzyskano redukcję napadów drgawkowych na poziomie $\geq 50\%$ oraz $\geq 75\%$ w odniesieniu do częstości wyjściowej; ocena zmiany częstości napadów; ocena bezpieczeństwa.
Dodatkowe dowody naukowe - DS	
Sullivan 2020	<ul style="list-style-type: none"> ocena zmiany CSF; odsetki osób, u których uzyskano redukcję napadów drgawkowych na poziomie odpowiednio $\geq 25\%$, $\geq 50\%$ oraz $\geq 75\%$ w odniesieniu do częstości wyjściowej; liczba dni, w których chory doświadczył redukcji napadów na danym poziomie w całym przebiegu badania; liczba dni, w czasie których stosowano doraźne leki ratunkowe; jakość życia według kwestionariusza CGI-I; ocena bezpieczeństwa.

AEs - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse-events*); AS - drgawki atoniczne (ang. *atonic seizures*); ASMs - leki przeciwpadaczkowe (ang. *anti-seizures medications*); CGI-I - skala oceny jakości życia (ang. *Clinical Global Impression-Improvement*); CS - drgawki kloniczne (ang. *clonic seizures*); CSF - częstość występowania napadów drgawkowych (ang. *convulsive seizures frequency*); C-SSRS - kwestionariuszu oceny ciężkości ryzyka samobójstwa *Columbia-Suicide Severity Rating Scale*; DS - zespół Dravet (ang. *Dravet Syndrome*); DSs - napady prowadzące do upadku (ang. *drop seizures*); ECHO - echokardiogram; EEG - elektroencefalografia; EKG - elektrokardiogram; FS - napady ogniskowe (ang. *focal seizures*); FF - fenfluramina; GTCS - uogólnione napady toniczno-kloniczne (ang. *generalized tonic-clonic*); GTS - uogólnione napady toniczne (ang. *generalized tonic seizures*); HADSs - szpitalna skala oceny lęku i depresji (ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale*); LGS - zespół Lennox-Gastaura (ang. *Lennox-Gastaut Syndrome*); M - okres zachowania stałej dawki leki (ang. *maintenance period*); MCSF - miesięczna częstość występowania napadów drgawkowych (ang. *monthly convulsive seizure frequency*); MS - drgawki miokloniczne (ang. *myoclonic seizures*); QoL - jakość życia (ang. *quality of life*); QOLCE - kwestionariusz oceny jakości życia dzieci z padaczkami (ang. *Quality of Life in Childhood Epilepsy*); sAEs - poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse-events*); TA - napady toniczne/atoniczne (ang. *tonic/atonic seizure*); TS - drgawki toniczne (ang. *tonic seizures*); VABS - skala zachowań adaptacyjnych (ang. *Vineland Adaptive Behavior Scale*); ZX008 - chlorowodorek fenfluraminy.

2.9 Uwaga 9

Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. g Rozporządzenia).

Uzasadnienie:

Nie spełniono dla badań skuteczności praktycznej włączonych do AKL.

Odpowiedź:

Tabelaryczne zestawienie informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniach włączonych w ramach oceny skuteczności praktycznej fenfluraminy przed ich zakończeniem przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 11. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach włączonych do analizy w ramach oceny skuteczności praktycznej fenfluraminy.

Terapia	ITT, N	Ukończ. leczenia, n (%)	Przerwanie leczenia, n (%)	Przyczyny przerwania badania			
				AEs, n (%)	brak skuteczności, N (%)	Wzrost częstości napadów, n (%)	Stan padaczkowy oporny na leczenie, n (%)
DS							
EU-AP	149	131 (88)	18 (12)	3 (2)	13 (9)		
Specchio 2020	52	48 (92)	4 (8)		1 (2)	2 (4)	1 (2)
Jensen 2022	Żadna z osób włączonych do udziału w badaniu nie przerwała udziału w nim.						
Strzelczyk 2021	78	66 (85)	12 (15)	4 (5)	8 (10)		

2.10 Uwaga 10

Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia wskazania źródeł finansowania badania (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. h Rozporządzenia).

Uzasadnienie:

Nie spełniono dla badań skuteczności praktycznej włączonych do AKL.

Odpowiedź:

W poniższej tabeli zebrano źródła finansowania badań skuteczności praktycznej włączonych do AKL Fintepla.

Tab. 12. Źródła finansowania badań skuteczności praktycznej włączonych do AKL.

Badanie	Źródła finansowania
DS	
EU EAP	Zogenix
Specchio 2020 (EAP - Włochy)	Zogenix
Jensen 2022	Zogenix, Inc.
Strzelczyk 2021	Zogenix, datki i granty osobowe od: Arvelle Therapeutics, Desitin Arzneimittel, Eisai, GW Pharmaceuticals, Marinus Pharma, Medtronic, UCB, i Zogenix, Desitin Arzneimittel, Novartis International, PTC Therapeutics, Roche, Sanofi Genzyme, Takeda.

2.11 Uwaga 11

Przeгляд systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej. (§ 4. ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).

Uzasadnienie:

Nie przedstawiono w postaci tabelarycznej wyników punktów końcowych dot. oceny skuteczności w ramach badań dodatkowych.

Istnieje konieczność weryfikacji pod kątem spełnienia tego przepisu dla wszystkich badań i punktów końcowych uwzględnionych w ramach przeglądu.

Odpowiedź:

W poniższej tabeli przedstawiono w postaci tabelarycznej wyniki wszystkich badań włączonych do AKL.

Tab. 13. Wyniki badań włączonych

Punkt końcowy	Wynik
Analiza skuteczności - zespół Lennox-Gastauta	
Napady prowadzące do upadku	<ul style="list-style-type: none"> ○ mediana częstości występowania: <ul style="list-style-type: none"> ▪ dla okresu T+M istotnie statystycznie większą skuteczność fenfluraminy w zakresie redukcji mediany (-26,5% vs -7,6%): MD=-19,9% [95%CI: -31,0; -8,7], p=0,001; ▪ dla okresu M istotnie statystycznie większą skuteczność fenfluraminy w zakresie redukcji mediany (-27% vs -7%): MD=-20,3% [95%CI: -31,6; -8,9], p=0,001; ○ odsetek chorych, który uzyskali: <ul style="list-style-type: none"> ▪ dla okresu T+M: <ul style="list-style-type: none"> • ≥75% redukcję napadów prowadzących do upadku: był porównywalny w obydwu grupach (8% vs 3%): OR=2,45 [95%CI: 0,61; 9,80], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,02; 0,11], p=ns; NNT_{14 tyg.}=na; • ≥50% redukcję napadów prowadzących do upadku: był istotnie statystycznie większy w grupie fenfluraminy (25% vs 10%): OR=2,93 [95%CI: 1,26; 6,81], p=0,01; RD=0,15 [95%CI: 0,04; 0,26], p=0,009; NNT_{14 tyg.}=7 [95%CI: 4; 26]; • ≥25% redukcję napadów prowadzących do upadku: był istotnie statystycznie większy w grupie fenfluraminy (52% vs 31%): OR=2,38 [95%CI: 1,28; 4,42], p=0,006; RD=0,21 [95%CI: 0,06; 0,35], p=0,005; NNT_{14 tyg.}=5 [95%CI: 3; 16]. • odsetek chorych, u których nie wystąpiły napady prowadzące do upadku¹ był zbliżony w obydwu grupach (1% vs 2%): OR=0,49 [95%CI: 0,04; 5,55], p=ns; RD=0,21 [95%CI: 0,06; 0,35], p=ns; NNT_{14 tyg.}=na. ▪ dla okresu M odsetek chorych, którzy uzyskali redukcję napadów prowadzących do upadku na wszystkich ocenianych poziomach był istotnie statystycznie większy w grupie fenfluraminy: <ul style="list-style-type: none"> • ≥75% redukcja napadów prowadzących do upadku (14% vs 3%): OR=4,48 [95%CI: 1,22; 16,49], p=0,02; RD=0,10 [95%CI: 0,02; 0,19], p=0,01; NNT_{12 tyg.}=10 [95%CI: 6; 47];

¹ Obejmuje również chorych u których wystąpił 1 napad prowadzący do upadku - w obydwu grupach był to 1 pacjent.

Punkt końcowy	Wynik
	<ul style="list-style-type: none"> • ≥50% redukcja napadów prowadzących do upadku (31% vs 13%): OR=4,48 [95%CI: 1,22; 16,49], p=0,004; RD=0,18 [95%CI: 0,06; 0,30], p=0,003; NNT_{12 tyg.}= 6 [95%CI: 4; 16]; • ≥25% redukcja napadów prowadzących do upadku (54% vs 33%): OR=4,48 [95%CI: 1,22; 16,49], p=0,01; RD=0,20 [95%CI: 0,05; 0,34], p=0,008; NNT_{12 tyg.}=6 [95%CI: 3; 20]. <ul style="list-style-type: none"> ○ większą procentową redukcję mediany częstości występowania napadów prowadzących do upadku vs <i>baseline</i> u chorych przyjmujących fenfluraminę w porównaniu z placebo: <ul style="list-style-type: none"> ▪ w populacji chorych w wieku (≥18-35 lat): odpowiednio o 36,3% i 17,8%; ▪ w populacji chorych w wieku (2-17 lat): odpowiednio o 20,3% i 4,8%.
Policzalne napady ruchowe	<ul style="list-style-type: none"> ○ mediana częstości występowania: <ul style="list-style-type: none"> ▪ dla okresu T+M zaobserwowano istotnie statystycznie większą redukcję w grupie fenfluraminy vs placebo (-26,3% vs -8,4%): MD=-18,2% [95%CI: -28,2; -8,2], p=0,001; ▪ dla okresu M redukcja mediany była istotnie statystycznie większa w grupie fenfluraminy (-28,3% vs -10,2%): MD=-18,2% [95%CI: -28,9; -7,4], p=0,001.
uogólnione napady toniczno-kloniczne	<ul style="list-style-type: none"> ○ mediana częstości występowania: <ul style="list-style-type: none"> ▪ dla okresu T+M: istotnie statystycznie większą skuteczność fenfluraminy (-45,7% vs 3,7%): MD=-50,3% [95%CI: -76,7; -23,8], p=0,001; ▪ dla okresu M: istotną statystycznie różnicę na korzyść FF_{0,7} (-52,6% vs 2,6%): MD=-52,8% [95%CI: -80,3; -25,3], p=0,001.
napady toniczne	<ul style="list-style-type: none"> ○ mediana częstości występowania: <ul style="list-style-type: none"> ▪ dla okresu T+M: porównywalną redukcję w obydwu grupach (-31,3% vs -13,3%): MD=-16,9% [95%CI: -34,1; 0,4], p=ns; ▪ dla okresu M: zbliżoną skuteczność FF_{0,7} vs PLA (37% vs 11%): MD=-52,8% [95%CI: -80,3; -25,3], p=0,001.
napady atoniczne:	<ul style="list-style-type: none"> ○ mediana częstości występowania: <ul style="list-style-type: none"> ▪ dla okresu T+M: brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami (-34,4% vs -27,7%): MD=-5,3% [95%CI: -39,9; 29,4], p=ns; ▪ dla okresu M: zbliżone obniżenie analizowanego parametru w obydwu grupach FF_{0,7} vs PLA (37% vs 11%): MD=-10,2% [95%CI: -42,9; 22,5], p=ns.
napady toniczne i atoniczne	<ul style="list-style-type: none"> ○ mediana częstości występowania: <ul style="list-style-type: none"> ▪ dla okresu T+M: istotnie statystycznie większą skuteczność fenfluraminy w porównaniu do placebo (-46,7% vs -6,8%): MD=-31,5% [95%CI: -61,1; -2,0], p=0,046; ▪ dla okresu M redukcja mediany była istotnie statystycznie większa w grupie fenfluraminy (49,6% vs 10,5%): MD=-35,1% [95%CI: -67,1; -3,1], p=0,036.
jakość życia	<ul style="list-style-type: none"> ○ ocena badaczy wg skali CGI:

Punkt końcowy	Wynik
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ klinicznie istotną poprawę jakości życia odnotowano u istotnie statystycznie większego odsetka chorych leczonych fenfluraminą (26% vs 6%): OR=5,34 [95%CI: 1,90; 15,00], p=0,001; RD=0,20 [95%CI: 0,09; 0,31], p=0,0004; NNT_{14 tyg.}=5 [95%CI: 4;12]; ▪ jakkolwiek poprawę jakości życia zaobserwowano u zbliżonego odsetka chorych w obydwu grupach (49% vs 34%): OR=1,87 [95%CI: 0,99; 3,53], p=ns; RD=0,15 [95%CI: -0,0008; 0,30], p=ns; NNT_{14 tyg.}=na; ○ ocena opiekunów wg skali CGI: <ul style="list-style-type: none"> ▪ klinicznie istotną poprawę jakości życia odnotowano u istotnie statystycznie większego odsetka chorych leczonych fenfluraminą (34% vs 5%): OR=9,81 [95%CI: 3,24; 29,66], p<0,0001; RD=0,29 [95%CI: 0,17; 0,40], p<0,00001; NNT_{14 tyg.}=4 [95%CI: 3; 6] ▪ jakkolwiek poprawa jakości życia wystąpiła u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie fenfluraminy (61% vs 37%): OR=2,69 [95%CI: 1,42; 5,08], p=0,002; RD=0,24 [95%CI: 0,09; 0,39], p=0,002; NNT_{14 tyg.}=5 [95%CI: 3;11]. ○ ocena wg skali BRIEF: <ul style="list-style-type: none"> ▪ porównywalną poprawę jakości życia w obydwu grupach w zakresie wszystkich ocenianych domen skali BRIEF - osiągnięte wyniki wskazywały jednak na wyraźne tendencje przemawiające za większą skutecznością stosowania fenfluraminy w porównaniu do placebo: <ul style="list-style-type: none"> • BRI: 29,8% vs 13,3%, p=ns (p<0,08); • CRI: 27,7% vs 13,3%, p=bd; • GEC: 25,5% vs 11,1%, p=bd.
Analiza skuteczności - zespół Dravet	
całkowita częstość napadów	<ul style="list-style-type: none"> • całkowita częstość napadów uległa istotnie statystycznie większej redukcji w grupie fenfluraminy: <ul style="list-style-type: none"> ○ badanie Lagae 2019: w grupie fenfluraminy procentowa zmiana mediany=-68,3% (zakres: -100-35,6) oraz w grupie placebo procentowa zmiana mediany=-16,2% (zakres: -77,6-601); dla porównania fenfluramina vs placebo p<0,0001; ○ badanie Nabbout 2020: w grupie fenfluraminy procentowa zmiana mediany=-41,1% (zakres: -100-133,2) oraz w grupie placebo procentowa zmiana mediany=-5,9% (zakres:-73,8-375,6) dla porównania fenfluramina vs placebo p=0,003;
średnia miesięczna częstość napadów	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana średniej miesięcznej częstości napadów padaczkowych była istotnie statystycznie większa na korzyść stosowania fenfluraminy w obydwu badaniach: <ul style="list-style-type: none"> ○ Lagae 2019: eMD=-62,3% [95%CI: -47,7; -72,8], p<0,0001; procentowa zmiana mediany: -74,9% (zakres: -100-196,4) w grupie fenfluraminy oraz -19,2% (zakres: -76,1-51,8) w grupie placebo; ○ Nabbout 2020: eMD dla redukcji=54,0% [95%CI: 35,6; 67,2]%, p<0,001; mediana: 63,1% (zakres: -100-115,0) w grupie fenfluraminy oraz 1,1% (zakres: -82,8-435,1) w grupie placebo;

Punkt końcowy	Wynik
	<ul style="list-style-type: none"> • redukcja średniej miesięcznej częstości napadów padaczkowych na poszczególnych poziomach: fenfluramina okazała się istotnie statystycznie skuteczniejsza w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> ○ ≥25% redukcji średniej miesięcznej częstości napadów padaczkowych (80% vs 31%) - <u>metaanaliza</u>: OR=9,12 [95%CI: 4,41; 18,87], p<0,00001; RD=0,48 [95%CI: 0,36; 0,61], p<0,00001; NNT_{14-15 tyg.}= 3 [95%CI: 2; 3]: <ul style="list-style-type: none"> ▪ badanie Lagae 2019: w grupie fenfluraminy odnotowano istotną statystycznie większą redukcję ww. parametru (90% vs 35%): OR=16,71 [95%CI: 4,93; 56,63], p<0,00001; RD=0,55 [95%CI: 0,38; 0,72], p<0,00001; NNT_{14 tyg.}= 2 [95%CI: 2; 3]; ▪ badanie Nabbout 2020: istotnie statystycznie większa redukcja ww. parametru została osiągnięta w grupie fenfluraminy (70% vs 27%): OR=6,15 [95%CI: 2,43; 15,59], p<0,0001; RD=0,42 [95%CI: 0,23; 0,62], p<0,00001; NNT_{15 tyg.}= 3 [95%CI: 2; 4]; ○ ≥50% redukcji średniej miesięcznej częstości napadów padaczkowych (60% vs 8%) - <u>metaanaliza</u>: OR=18,01 [95%CI: 7,19; 45,11], p<0,00001; RD=0,52 [95%CI: 0,40; 0,64], p<0,00001; NNT_{14-15 tyg.}= 2 [95%CI: 2; 3]: <ul style="list-style-type: none"> ▪ badanie Lagae 2019: w grupie fenfluraminy odnotowano istotną statystycznie większą redukcję ww. parametru (68% vs 12%): OR=14,54 [95%CI: 4,62; 45,78], p<0,00001; RD=0,55 [95%CI: 0,37; 0,73], p<0,00001; NNT_{14 tyg.}= 2 [95%CI: 2; 3]; ▪ badanie Nabbout 2020: istotnie statystycznie większa redukcja ww. parametru została osiągnięta w grupie fenfluraminy (54% vs 5%): OR=24,15 [95%CI: 5,18; 112,64], p<0,0001; RD=0,49 [95%CI: 0,33; 0,65], p<0,00001; NNT_{15 tyg.}= 3 [95%CI: 2; 4]; ○ ≥75% redukcji średniej miesięcznej częstości napadów padaczkowych (42% vs 2%) - <u>metaanaliza</u>: OR=30,02 [95%CI: 6,91; 130,38], p<0,00001; RD=0,40 [95%CI: 0,29; 0,51], p<0,00001; NNT_{14-15 tyg.}= 3 [95%CI: 2; 4]: <ul style="list-style-type: none"> ▪ badanie Lagae 2019: w grupie fenfluraminy występowała istotnie statystycznie większa redukcja (50% vs 2%): OR=39,00 [95%CI: 4,87; 312,00], p=0,0006; RD=0,47 [95%CI: 0,31; 0,64], p<0,00001; NNT_{14 tyg.}= 3 [95%CI: 2; 4]; ▪ badanie Nabbout 2020: istotnie statystycznie większa redukcja występowała w grupie fenfluraminy (35% vs 2%): OR=23,04 [95%CI: 2,88; 184,29], p=0,003; RD=0,33 [95%CI: 0,18; 0,48], p<0,0001; NNT_{15 tyg.}= 4 [95%CI: 3; 6]; ○ blisko 100% redukcji średniej miesięcznej częstości napadów padaczkowych (13% vs 0%) - <u>metaanaliza</u>: OR=13,97 [95%CI: 1,78; 109,68], p=0,01; RD=0,13 [95%CI: 0,05; 0,21], p=0,001; NNT_{14-15 tyg.}= 8 [95%CI: 5; 19]: <ul style="list-style-type: none"> ▪ badanie Lagae 2019: w grupie fenfluraminy odnotowano większą redukcję ww. parametru, jednakże różnica nie osiągnęła istotności statystycznej (8% vs 0%): OR=7,56 [95%CI: 0,38; 151,28], p=ns; RD=0,07 [95%CI: -0,02; 0,17], p=ns; NNT_{14 tyg.}=na; ▪ badanie Nabbout 2020: zbliżony w obydwu grupach odsetek chorych doświadczył blisko 100% redukcji ww. parametru (2% vs 0%): OR=3,14 [95%CI: 0,12; 79,26], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,04; 0,09], p=ns; NNT_{15 tyg.}=na;

Punkt końcowy	Wynik
	<ul style="list-style-type: none"> W przypadku całkowitej (100%) redukcji średniej miesięcznej częstości napadów padaczkowych, jedynie w grupie fenfluraminy odnotowano 4 takie przypadki, co było niewystarczające do otrzymania istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami (5% vs 0%): OR=5,30 [95%CI: 0,61; 46,28], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,01; 0,10], p=ns; NNT_{14-15 tyg.}=na;
najdłuższy okres bez napadów drgawkowych	<ul style="list-style-type: none"> <u>metaanaliza</u>: chorzy z grupy fenfluraminy cieszyli się istotnie statystycznie dłuższymi średnimi okresami bez napadów drgawkowych w odniesieniu do chorych z grupy placebo: MD=19,21 dni [95%CI: 13,14; 25,28], p<0,00001: średnia najdłuższa liczba dni bez napadów w badaniu: <ul style="list-style-type: none"> badaniu Lagae 2019 była istotnie statystycznie większa w grupie fenfluraminy: MD=22,30 dni [95%CI: 13,58; 31,02], p<0,00001; w badaniu Nabbout 2020 wskazywała na istotnie statystycznie większą skuteczność fenfluraminy: MD=16,30 dni [95%CI: 7,84; 24,76], p=0,0002; <p>mediana najdłuższego okresu bez napadów:</p> <ul style="list-style-type: none"> w badaniu Lagae 2019 wynosiła 25,0 dni (zakres 2-97) w grupie fenfluraminy i 9,5 dnia (zakres 2-23) w grupie placebo - oszacowana w publikacji pełnotekstowej różnica median wynosiła 15,5 dni [95%CI: 6; 25], p=0,0001 - co wskazuje na istotnie statystycznie większą skuteczność fenfluraminy; w badaniu Nabbout 2020 wynosiła 22,0 dni (zakres: 3,0-105,0) w grupie fenfluraminy oraz 13,0 dnia (zakres: 1,0-40,0) w grupie placebo (p=0,004²) - co także potwierdzało istotnie statystycznie większą skuteczność fenfluraminy w zakresie ocenianego punktu końcowego;
liczba dni wolnych od napadów	<ul style="list-style-type: none"> w badaniu Nabbout 2020 wynosiła 24,4 dni (zakres: 1,9-28,0) w grupie fenfluraminy oraz 20,3 dni (zakres: 0,0-26,4) w grupie placebo. Autorzy publikacji oszacowali, że różnica była istotnie statystycznie większa na korzyść stosowania fenfluraminy (p=0,001);
napady niedrgawkowe	<ul style="list-style-type: none"> w badaniu Lagae 2019 częstość napadów niedrgawkowych³ została istotnie statystycznie bardziej zredukowana w grupie fenfluraminy (redukcja o 76,0%) w porównaniu z placebo (redukcja o 55,6%) - oszacowana w badaniu wartość p<0,035 dla porównania fenfluramina vs placebo, z czego częstość występowania napadów nieświadomości dla porównania została zredukowana o odpowiednio 78,6% vs 54,8%; W badaniu Nabbout 2020 procentowa zmiana mediany częstości występowania napadów niedrgawkowych w odniesieniu do częstości wyjściowych wynosiła -0,5% (zakres: -100,0-611,2) w grupie fenfluraminy oraz -49,7% (zakres: -100,0-529,4) w grupie placebo (p=ns);
inne typy napadów	<ul style="list-style-type: none"> mediana częstości występowania innych typów napadów uległa istotnie statystycznie (p=0,0458) większej redukcji w grupie fenfluraminy (zmiana=-76,0% ; zakres:-100-69,2) w porównaniu z placebo (zmiana=-55,6% ; zakres:-100-723,6). W przypadku analizy poszczególnych typów napadów procentowa zmiana mediany częstości występowania:

² Wartość p pochodzi z publikacji pełnotekstowej, dotyczącej badania Nabbout 2020.

³ Mediana z 28 dni.

Punkt końcowy	Wynik
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ napadów mioklonicznych była większa w grupie fenfluraminy (-64,0% vs -34,8%); ▪ napadów tonicznych była istotnie statystycznie większa w grupie fenfluraminy (-70,1% vs -13,1%; p<0,001).
dni, w których stosowano doraźne leki ratunkowe:	<ul style="list-style-type: none"> ○ na końcu badania Lagae 2019 oszacowano, że: <ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana liczby dni⁴, w ciągu których pacjenci stosowali doraźne leki ratunkowe, wynosiła 0 dni (zakres: 0-8) w grupie fenfluraminy oraz 1,7 dni (zakres: 0-24) w grupie placebo; ▪ średnia liczba dni, w ciągu których pacjenci stosowali doraźne leki ratunkowe była istotnie statystycznie mniejsza w grupie fenfluraminy: MD=-2,20 dni [95%CI: -3,74; -0,66], p=0,005; ○ w badaniu Nabbout 2020: <ul style="list-style-type: none"> ▪ chorzy przyjmowali doraźne leki ratunkowe przez porównywalną liczbę dni w miesiącu w obydwu grupach: MD=0,20 dni [95%CI: -0,81; 1,21], p=ns; ▪ średnia zmiana liczby dni, w których stosowano doraźne leki ratunkowe na początku vs na końcu badania była zbliżona: MD=0,50 dni [95%CI: -0,94; 1,94], p=ns;
masa ciała	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana masy ciała (w stosunku do masy wyjściowej) w przebiegu badania Lagae 2019 wynosiła: <ul style="list-style-type: none"> ○ w grupie wiekowej 2-4 lat: 0,4 kg (zakres:-1,5-1,1) w grupie fenfluraminy oraz 1,1 kg (zakres:-0,2-1,4) w grupie placebo; ○ w grupie wiekowej 5-15 lat: -0,9 kg (zakres: -5,9-0,8) w grupie fenfluraminy oraz 1,0 kg (zakres: -1,1-3,6) w grupie placebo; ○ w grupie wiekowej 13-18 lat: -2,6 kg (zakres: -4,5-1,6) w grupie fenfluraminy oraz 0,2 kg (zakres: -0,6-7,6) w grupie placebo;
jakość życia	<ul style="list-style-type: none"> ○ ocena badaczy wg skali CGI: <ul style="list-style-type: none"> ▪ stosowanie fenfluraminy istotnie statystycznie częściej wiązało się z klinicznie istotną poprawą (1 lub 2 pkt.) jakości życia chorych wg oceny CGI-I w porównaniu do placebo (47% vs 15%) - metaanaliza: OR=6,35 [95%CI: 2,96; 13,61], p<0,00001; RD=0,36 [95%CI: 0,23; 0,49], p<0,00001; NNT_{14-15 tyg.}=3 [95%CI: 3; 5], co potwierdzały wyniki poszczególnych badań: <ul style="list-style-type: none"> • Lagae 2019 (55% vs 10%): OR=11,00 [95%CI: 3,29; 36,75], p<0,0001; RD=0,45 [95%CI: 0,27; 0,63], p<0,00001; NNT_{14 tyg.}=3 [95%CI: 2; 4]; • Nabbout 2020 (44% vs 16%): OR=4,18 [95%CI: 1,53; 11,46], p=0,005; RD=0,28 [95%CI: 0,10; 0,47], p=0,002; NNT_{15 tyg.}=4 [95%CI: 3; 11]; ▪ jakkolwiek poprawa stanu zdrowia występowała istotnie statystycznie częściej w grupie fenfluraminy (72% vs 32%) - metaanaliza: OR=5,54 [95%CI: 2,21; 13,89], p=0,0003; RD=0,40 [95%CI: 0,21; 0,59], p<0,0001; NNT_{15 tyg.}= 3 [95%CI: 2; 5], w tym w badaniu: ○ ocena opiekunów wg skali CGI: <ul style="list-style-type: none"> ▪ bardzo duża lub duża poprawa stanu zdrowia:

⁴ Na 28 dni.

Punkt końcowy	Wynik
	<ul style="list-style-type: none"> • w badaniu Lagae 2019 uzyskano istotnie statystycznie większe korzyści w przypadku stosowania fenfluraminy w zakresie ocenianego parametru (62% vs 10%): OR=15,00 [95%CI: 4,45; 50,57], p<0,0001; RD=0,53 [95%CI: 0,35; 0,70], p<0,00001; NNT_{14 tyg}=2 [95%CI: 2; 3]; • w badaniu Nabbout 2020 jakakolwiek poprawa stanu zdrowia odnotowano u zbliżonego odsetka chorych w obydwu grupach (33% vs 21%): OR=41,88 [95%CI: 0,71; 4,96], p=ns; RD=0,40 [95%CI: 0,21; 0,59], p=ns; NNT_{15 tyg}=na; <ul style="list-style-type: none"> ▪ jakakolwiek poprawa stanu zdrowia występowała istotnie statystycznie częściej w grupie fenfluraminy w badaniu Nabbout 2020 (61% vs 36%): OR=2,68 [95%CI: 1,13; 6,37], p=0,03; RD=0,24 [95%CI: 0,04; 0,44], p=0,02; NNT_{15 tyg}= 5 [95%CI: 3; 27]. ○ ocena wg skali QoLCE: <ul style="list-style-type: none"> ▪ odnotowano zbliżoną w obydwu grupach poprawę jakości życia zgodnie z oceną QoLCE: MD=4,30 pkt. [95%CI: -0,22; 8,82], p=ns. ○ ocena wg skali PedsQL: <ul style="list-style-type: none"> ▪ stosowanie fenfluraminy wiązało się z istotnie statystycznie większą poprawą jakości życia chorych w porównaniu z placebo: MD=7,50 pkt. [95%CI: 1,82; 13,18], p=0,01. ○ ocena wg skali BRIEF: <p>W badaniu Lagae 2019 raportowano istotnie statystycznie większą poprawę jakości życia chorych stosujących fenfluraminy w porównaniu z placebo, w zakresie ocenianych domen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ocena BRI: MD=-7,40 pkt. [95%CI: -11,63; -3,17], p=0,0006; ▪ ocena MI: MD=-12,50 pkt. [95%CI: -21,23; -3,77], p=0,005; ▪ ocena GEC: MD=-19,90 pkt. [95%CI: -31,77; -8,03], p=0,001.
Analiza profilu bezpieczeństwa - zespół Lennox-Gastauta	
poważne zdarzenia niepożądane	<ul style="list-style-type: none"> • poważne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupach fenfluraminy oraz placebo: OR=2,69 [95%CI: 0,81; 8,95], p=ns; RD=0,07 [95%CI: -0,01; 0,15], p=ns; NNH_{14 tyg}=na;
zdarzenia niepożądane	<ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane łącznie występowały istotnie statystycznie częściej w grupie fenfluraminy w porównaniu do placebo (90% vs 75%): OR=2,93 [95%CI: 1,26; 6,81], p=0,01; RD=0,15 [95%CI: 0,04; 0,26], p=0,009; NNH_{14 tyg}=6 [95%CI: 3; 26]; <ul style="list-style-type: none"> ○ Spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych, z istotnie statystycznie większą częstością występował jedynie spadek apetytu (36% vs 11%): OR=4,26 [95%CI: 1,93; 9,41], p=0,0003; RD=0,24 [95%CI: 0,12; 0,36], p<0,0001; NNH_{14 tyg}=4 [95%CI: 2; 8]; <p>Z czego z porównywalną częstością w obydwu grupach występowały:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ senność (17% vs 10%): OR=1,81 [95%CI: 0,74; 4,38], p=ns; RD=0,07 [95%CI: -0,03; 0,17], p=ns; NNH_{14 tyg}=na; ○ wycieńczenie (18% vs 10%): OR=1,95 [95%CI: 0,81; 4,70], p=ns; RD=0,08 [95%CI: -0,02; 0,18], p=ns; NNH_{14 tyg}=na;

Punkt końcowy	Wynik
	<ul style="list-style-type: none"> ○ gorączka (8% vs 11%): OR=0,67 [95%CI: 0,24; 1,86], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,12; 0,05], p=ns; NNH_{14 tyg.}=na; ○ biegunka (13% vs 5%): OR=3,00 [95%CI: 0,92; 9,83], p=ns; RD=0,08 [95%CI: -0,002; 0,16], p=ns; NNH_{14 tyg.}=na; ○ wymioty (8% vs 6%): OR=1,44 [95%CI: 0,44; 4,71], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,05; 0,10], p=ns; NNH_{14 tyg.}=na.
redukcja masy ciała ≥7% masy początkowej	<ul style="list-style-type: none"> • redukcja masy ciała ≥7% masy początkowej dotyczyła zbliżonego odsetka chorych w grupie fenfluraminy oraz placebo: OR=3,72 [95%CI: 0,75; 18,43], p=ns; RD=0,06 [95%CI: -0,01; 0,12], p=ns; NNH_{14 tyg.}=na.
stan padaczkowy	<ul style="list-style-type: none"> • stan padaczkowy zaobserwowano u porównywalnego odsetka pacjentów w grupie fenfluraminy oraz placebo: OR=3,07 [95%CI: 0,31; 30,12], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,02; 0,07], p=ns.
Analiza profilu bezpieczeństwa - zespół Dravet	
poważne zdarzenia niepożądane	<ul style="list-style-type: none"> • poważne zdarzenia niepożądane występowały u zbliżonego odsetka chorych w grupie fenfluraminy oraz placebo w badaniu Lagae 2019 (13% vs 10%): OR=1,29 [95%CI: 0,32; 5,19], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,11; 0,16], p=ns; NNH_{14 tyg.}=na: <ul style="list-style-type: none"> ○ hospitalizacja z powodu stanu padaczkowego występowała u porównywalnego odsetka chorych w obydwu ocenianych grupach (5% vs 5%): OR=1,00 [95%CI: 0,13; 7,47], p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,10; 0,10], p=ns; NNH_{14 tyg.}=na.
niekardiologiczne zdarzenia niepożądane	<ul style="list-style-type: none"> • raportowane w badaniu Lagae 2019, niekardiologiczne zdarzenia niepożądane łącznie występowały u istotnie statystycznie większego odsetka chorych leczonych fenfluraminą (95% vs 65%): OR=10,23 [95%CI: 2,14; 48,85], p=0,004; RD=0,30 [95%CI: 0,14; 0,46], p=0,0003; NNH_{14 tyg.}=3 [95%CI: 2; 7]. <ul style="list-style-type: none"> ○ następujące, poszczególne niekardiologiczne zdarzenia niepożądane występowały ze zbliżoną częstością w obydwu grupach: <ul style="list-style-type: none"> ▪ senność (10% vs 10%): OR=1,00 [95%CI: 0,23; 4,31], p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,13; 0,13], p=ns; NNH_{14 tyg.}=na; ▪ wycieńczenie (10% vs 2%): OR=4,33 [95%CI: 0,46; 40,61], p=ns; RD=0,08 [95%CI: -0,03; 0,18], p=ns; NNH_{14 tyg.}=na; ▪ biegunka (18% vs 8%): OR=2,62 [95%CI: 0,63; 10,95], p=ns; RD=0,10 [95%CI: -0,04; 0,24], p=ns; NNH_{14 tyg.}=na; ▪ wymioty (8% vs 10%): OR=0,73 [95%CI: 0,15; 3,49], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,15; 0,10], p=ns; NNH_{14 tyg.}=na; ▪ upadki (0 vs 5%): OR=0,19 [95%CI: 0,01; 4,09], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,13; 0,03], p=ns; NNH_{14 tyg.}=na; ▪ letarg (18% vs 5%): OR=4,03 [95%CI: 0,78; 20,76], p=ns; RD=0,12 [95%CI: -0,01; 0,26], p=ns; NNH_{14 tyg.}=na; ▪ zapalenie nosogardła (18% vs 5%): OR=4,03 [95%CI: 0,78; 20,76], p=ns; RD=0,12 [95%CI: -0,01; 0,26], p=ns; NNH_{14 tyg.}=na; ▪ drgawki (8% vs 12%): OR=0,57 [95%CI: 0,13; 2,55], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,18; 0,08], p=ns; NNH_{14 tyg.}=na;

Punkt końcowy	Wynik
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ spadek masy ciała (5% vs 0): OR=5,26 [95%CI: 0,24; 113,11], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,03; 0,13], p=ns; NNH_{14 tyg.}=na. ○ istotnie statystycznie częściej w grupie fenfluraminy w porównaniu do placebo występowały: <ul style="list-style-type: none"> ▪ zdarzenia niepożądane o łagodnej lub umiarkowanej ciężkości (88% vs 60%): OR=4,67 [95%CI: 1,51; 14,45], p=0,008; RD=0,28 [95%CI: 0,09; 0,46], p=0,003; NNH_{14 tyg.}=3 [95%CI: 2; 10]; ▪ gorączka⁵ (5% vs 20%): OR=0,21 [95%CI: 0,04; 1,06], p=ns; RD=-0,15 [95%CI: -0,29; -0,01], p=0,04; NNH_{14 tyg.}=na); ▪ infekcje górnych dróg oddechowych (0% vs 12%): OR=0,08 [95%CI: 0,004; 1,49], p=ns; RD=-0,13 [95%CI: -0,23; -0,02], p=0,03; NNH_{14 tyg.}=na); ▪ spadek apetytu (38% vs 5%): OR=11,40 [95%CI: 2,40; 54,22], p=0,002; RD=0,33 [95%CI: 0,16; 0,49], p=0,0001; NNH_{14 tyg.}=3 [95%CI: 2; 6].
poważne niekardiologiczne zdarzenia niepożądane	<ul style="list-style-type: none"> • poważne niekardiologiczne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupach fenfluraminy oraz placebo w badaniu Nabbout 2020 (14% vs 16%): OR=0,86 [95%CI: 0,26; 2,79], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,17; 0,13], p=ns; NNH_{15 tyg.}=na.
niekardiologiczne zdarzenia niepożądane (TEAE)	<ul style="list-style-type: none"> • niekardiologiczne zdarzenia niepożądane łącznie występowały z porównywalną częstością w obydwu grupach badania Nabbout 2020 (98% vs 96%): OR=2,00 [95%CI: 0,17; 22,91], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,05; 0,10], p=ns; NNH_{15 tyg.}=na; <p>Ze zbliżoną częstością w obydwu grupach występowały następujące poszczególne zdarzenia niepożądane:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ letarg (14% vs 5%): OR=3,41 [95%CI: 0,65; 17,91], p=ns; RD=0,09 [95%CI: -0,03; 0,21], p=ns; NNH_{15 tyg.}=na; ○ zapalenie nosogardła (16% vs 34%): OR=0,38 [95%CI: 0,14; 1,04], p=ns; RD=-0,18 [95%CI: -0,36; 0,0002], p=ns; NNH_{15 tyg.}=na; ○ drgawki (5% vs 16%): OR=0,26 [95%CI: 0,05; 1,32], p=ns; RD=-0,11 [95%CI: -0,24; 0,01], p=ns; NNH_{15 tyg.}=na; ○ spadek poziomu glukozy we krwi (14% vs 5%): OR=3,41 [95%CI: 0,65; 17,91], p=ns; RD=0,09 [95%CI: -0,03; 0,21], p=ns; NNH_{15 tyg.}=na; ○ zapalenie oskrzeli (12% vs 5%): OR=2,76 [95%CI: 0,51; 15,09], p=ns; RD=0,07 [95%CI: -0,04; 0,18], p=ns; NNH_{15 tyg.}=na. <p>Spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych z istotnie statystycznie większą częstością w grupie fenfluraminy odnotowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ spadek apetytu (44% vs 11%): OR=6,17 [95%CI: 2,04; 18,71], p=0,001; RD=0,33 [95%CI: 0,15; 0,50], p=0,0002; NNH_{15 tyg.}=3 [95%CI: 1;6]; ○ wycieńczenie (26% vs 5%): OR=7,22 [95%CI: 1,49; 34,88], p=0,01; RD=0,21 [95%CI: 0,07; 0,35], p=0,004; NNH_{15 tyg.}=4 [95%CI: 2; 15]; ○ gorączkę (26% vs 9%) - różnica była istotna statystycznie jedynie w zakresie parametru bezwzględnego: OR=3,44 [95%CI: 1,00; 11,82], p=ns; RD=0,16 [95%CI: 0,01; 0,32], p=0,04; NNH_{15 tyg.}=na;

⁵ Wynik osiągnął istotność statystyczną jedynie w zakresie parametru bezwzględnego.

Punkt końcowy	Wynik
	<ul style="list-style-type: none"> ○ biegunkę (23% vs 75): OR=4,14 [95%CI: 1,05; 16,29], p=0,04; RD=0,16 [95%CI: 0,02; 0,31], p=0,03; NNH_{15 tyg.}=6 [95%CI: 3; 56];
spadek masy ciała ≥7% masy początkowej	<ul style="list-style-type: none"> • <u>metaanaliza</u>: spadek masy ciała ≥7% masy początkowej występował istotnie statystycznie częściej w grupie fenfluraminy (21% vs 4%): OR=6,98 [95%CI: 1,96; 24,89], p=0,003; RD=0,17 [95%CI: 0,07; 0,26], p=0,0005; NNH_{14-15 tyg.}=5 [95%CI: 3; 23].
Opracowania wtórne	
<p>Włączone do niniejszego raportu opracowanie wtórne Balagura 2020 (obejmujące m. in. badanie Knupp 2022 i włączone w ramach dodatkowych dowodów naukowych badanie Lagae 2018) również przedstawia korzyści wynikające ze stosowania fenfluraminy. Według jego autorów dostępne dane literaturowe wskazują na bardzo dobrą skuteczność zarówno w zespole Lennox-Gastauta jak i Dravet w zakresie redukcji obciążenia chorego napadami oraz dłuższego okresu bez napadów, oraz korzystny profil bezpieczeństwa fenfluraminy. Autorzy drugiego z włączonych przeglądów systematycznych - Tabae Damavandi 2023 (obejmujący m.in. badanie Knupp 2022) także dowodzą, że fenfluramina zmniejsza częstość napadów drgawkowych zarówno u pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta (m.in. redukcja częstości występowania napadów prowadzących do upadku ≥50%: RR=2,44 [95%CI: 1,19; 5,00]) jak i z zespołem Dravet (m.in. ≥50% redukcja częstości napadów dla porównania fenfluraminy z placebo (66% vs 18%): OR=17,42 [95%CI: 6,94; 43,72], p<0,05; ≥75% redukcja częstości napadów dla fenfluraminy vs placebo (42% vs 4%): OR=29,97 [95%CI: 6,89; 130,41], p=0,01). Pozostałe przeglądy systematyczne i metaanalizy przeprowadzone już wyłącznie w populacji chorych z zespołem Dravet również wykazały wysoką skuteczność fenfluraminy m.in. w zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • istotnej statystycznie większej redukcji miesięcznej częstości wszystkich napadów w grupie fenfluraminy w porównaniu z placebo: MD=-39,69 [95%CI: -46,71; -32,68]%, p<0,00001 (badanie Sharawat 2021); • istotnie statystycznie większego odsetka chorych, u których (fenfluramina niezależnie od dawki vs placebo) wystąpiła (badanie Wu 2022): <ul style="list-style-type: none"> ○ ≥50% redukcja napadów drgawkowych (53% vs 16%): RR=5,61 [95%CI: 2,73; 11,54], p<0,05; ○ blisko 100% redukcja napadów drgawkowych (9% vs 0,38%): RR=8,65 [95%CI: 1,15; 65,26], p<0,05; • istotnie statystycznie większego odsetka chorych ze 100% redukcją miesięczną częstością występowania napadów drgawkowych : RR=5,75 [95%CI: 1,03; 32,07], p<0,05 (badanie Zhang 2021); • istotnie statystycznie większej poprawy jakości życia wg skali CGI-I - w ocenie opiekunów: OR=3,14 [95%CI: 1,74; 5,68], p<0,05 (badanie Lattanzi 2023). 	
Ocena efektywności praktycznej	
<p>W ramach oceny efektywności praktycznej fenfluraminy w populacji chorych z zespołem Dravet włączono badania 4 jednoramienne, w tym 3 badania prospektywne: EU EAP, Specchio 2020, Jensen 2022 i 1 badanie retrospektywne: Strzelczyk 2021.</p> <p>W przebiegu badania EU EAP odnotowano redukcję częstości napadów drgawkowych, a u ponad połowy pacjentów wystąpiła pogłębiona redukcja miesięcznej częstości występowania napadów drgawkowych. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 47% pacjentów. Najczęstszymi były: utrata apetytu (21%), senność (16%) i psychiatryczne/behawioralne zdarzenia niepożądane (9%).</p> <p>W badaniu Specchio 2020, chorzy doświadczyli średnio 57,1% (SD=54,4) redukcji częstości napadów drgawkowych (mediana=77,4% (zakres: 53,6-93,6), a ponadto <25% redukcja częstości napadów drgawkowych dotyczyła 17,8% chorych, ≥25% - 82,2%, ≥50% aż 75,6% chorych. U 55,6% oraz 11,1% pacjentów odnotowano odpowiednio ≥75% i 100% redukcję częstości wspomnianych napadów. W zakresie oceny bezpieczeństwa, najczęściej obserwowano spadek apetytu (13%).</p>	

Punkt końcowy	Wynik
	<p>W badaniu Jensen 2022 oceniano jakość życia opiekunów/rodziców oraz chorych na zespół Dravet. W opinii opiekunów/rodziców, u 92% chorych odnotowano co najmniej 1 korzyść związaną z napadami drgawkowymi tj. zmniejszenie częstości występowania napadów padaczkowych (91%), ograniczenie liczby czynników wywołujących napady (66%), krótszy czas rekonwalescencji po napadzie (51%) oraz poprawa funkcjonowania po napadzie drgawkowym (49%). 86% rodziców/opiekunów stwierdziło, że u chorego wystąpiła co najmniej 1 korzyść w zakresie jakości życia, co potwierdziło 86% chorych. Dodatkowo 52% rodziców/opiekunów uznało, że dzięki zastosowanej terapii, poprawie uległy relacje pacjenta z rodzeństwem. Rodzice/opiekunowie raportowali także zauważalne korzyści terapii w swoim życiu tj. zmniejszone poczucie przytłoczenia (72%), redukcję stresu (69%), zmniejszenie uczucia lęku i depresji (69%), poprawę jakości snu (74%), poprawę relacji z partnerem/partnerką (46%) oraz opuszczanie mniejszej liczby dni w pracy (62%).</p> <p>W badaniu Strzelczyk 2021, redukcja częstości napadów na poziomach $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ i $\geq 100\%$ po 12 miesiącach terapii występowała odpowiednio u 70%, 63%, 37% i 9% pacjentów włączonych do badania. W przypadku redukcji częstości uogólnionych napadów toniczno-klonicznych wymienione poziomy redukcji odnotowano odpowiednio u 63%, 54%, 37% i 12% chorych. Średnia liczba dni, w których występowały napady w ciągu 3 miesięcy przed terapią wynosiła 12,9 dni (SD=9,2), a mediana 10,0 dni (zakres: 0,5-30). Średnia liczba dni, w których napady występowały z kolei w ciągu ostatnich 3 miesięcy terapii wynosiła 7,1 dnia (SD=9,1) - mediana=3,0 dni (zakres: 0-30). W przebiegu badania zdarzenia niepożądane pojawiły się u 56% pacjentów, z czego najpopularniejszymi były: senność (36%) oraz spadek apetytu (22%). W badaniu Strzelczyk 2021 wykazano również, 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).</p>
Dodatkowe dowody naukowe - zespół Lennox-Gastauta	
<p>Badanie Knupp 2022 - ocena OLE - napady prowadzące do upadku</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana częstości napadów prowadzących do upadku w przebiegu całego badania została zredukowana o 28,6% ($p < 0,0001$); ▪ zmiana mediany częstości występowania napadów prowadzących do upadku była porównywalna w obydwu ocenianych grupach wiekowych: <ul style="list-style-type: none"> • -25,6% w grupie wiekowej 2 - <18 lat ($p < 0,0037$); • -39,0% w grupie wiekowej ≥ 18 - 35 lat ($p < 0,0001$); ▪ redukcja mediany, u chorych, przyjmujących fenfluraminę w dawce 26 mg/d była porównywalna w populacji pacjentów o masie <37,5 kg (28%) oraz $\geq 37,5$ kg (29,0%); ▪ odnotowano istotną statystycznie redukcję częstości napadów prowadzących do upadku w porównaniu ze stanem wyjściowym na poszczególnych poziomach: <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 75\%$ redukcja częstości napadów prowadzących do upadku wystąpiła u 11,6% pacjentów (wskaźnik odpowiedzi ResR [95%CI: 7,9%; 16,4%], $p < 0,05$); • $\geq 50\%$ zmniejszenie częstości napadów prowadzących do upadku wystąpiło u 31,1% chorych (ResR [95%CI: 25,3%; 37,4%], $p < 0,05$); • $\geq 25\%$ redukcja napadów prowadzących do upadku dotyczyła 54,8% chorych; • u 1,2% chorych odnotowano brak lub wystąpienie 1 napadu prowadzącego do upadku; ▪ po roku terapii, istotna statystycznie redukcja częstości napadów prowadzących do upadku w porównaniu ze stanem wyjściowym obejmowała <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 75\%$ redukcja napadów prowadzących do upadku: 25,3% chorych; • $\geq 55\%$ redukcja napadów prowadzących do upadku: 51,2% chorych;

Punkt końcowy	Wynik
	<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 25\%$ redukcja napadów prowadzących do upadku: 70,6% chorych; • u 6,5% pacjentów odnotowano brak lub wystąpienie 1 napadu prowadzącego do upadku.
Badanie Knupp 2022 - ocena OLE - napady nieprowadzące do upadku	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zmiana mediany częstości występowania napadów nieprowadzących do upadku w przebiegu badania OLE wynosiła -45,9% ($p=0,0038$); ▪ zmiana mediany częstości występowania napadów nieprowadzących do upadku była porównywalna w obydwu ocenianych grupach wiekowych: <ul style="list-style-type: none"> • -43,8% w grupie wiekowej 2 - <18 lat ($p=ns$); • -54,9% w grupie wiekowej ≥ 18 - 35 lat ($p=0,0029$).
Badanie Knupp 2022 - ocena OLE - pozostałe typy napadów	<ul style="list-style-type: none"> ○ zmiana mediany częstości występowania: <ul style="list-style-type: none"> ▪ uogólnionych napadów toniczno-klonicznych wynosiła -48,8% (IQR: -14,9%; -83,7%, $p<0,0001$); ▪ napadów tonicznych wynosiła -35,8% (IQR: -65,9%;13,4%, $p<,0001$); ▪ napadów atonicznych wynosiła -33,3% (IQR:-78.1%; 44.8%; $p=ns$); ▪ napadów tonicznych i atonicznych wynosiła -29,9% (IQR: -66,8%; 25,5%; $p=ns$).
Badanie Knupp 2022 - ocena OLE - liczba dni wolnych od napadów	<ul style="list-style-type: none"> ▪ fenfluramina przyczyniła się do zwiększenia liczby dni wolnych od napadów prowadzących do upadku o 41,6% (w odniesieniu do początku etapu <i>core study</i>); bezwzględna zmiana mediany wynosiła 1,93 dnia na 28 dni ($p<0,0001$); ▪ mediana najdłuższego czasu wolnego od napadów prowadzących do upadku wzrosła z 2,0 dni (zakres: 1-17 dni) do 6,0 dni (zakres: 1-365 dni).
Badanie Knupp 2022 - ocena OLE - jakość życia wg skali CGI	<ul style="list-style-type: none"> ▪ w całym przebiegu OLE: <ul style="list-style-type: none"> • w ocenie badaczy klinicznie istotna poprawa (duża poprawa lub bardzo duża poprawa) została odnotowana u 37,6% chorych oraz jakakolwiek poprawa - u 56,5% chorych; • w ocenie opiekunów klinicznie istotna poprawa wystąpiła u 35,2% pacjentów, a jakakolwiek poprawa u 59,1% chorych; ▪ po 1. roku terapii fenfluraminą: <ul style="list-style-type: none"> • w ocenie badaczy, występowanie klinicznie istotnej poprawy (duża poprawa lub bardzo duża poprawa) zaobserwowano u 49,2% chorych oraz jakiejkolwiek poprawy - u 73,5% chorych; • w ocenie opiekunów klinicznie istotna poprawa wystąpiła u 48,8% pacjentów, a jakakolwiek poprawa u 76,7% chorych.
Badanie Knupp 2022 - ocena OLE - ocena bezpieczeństwa	<ul style="list-style-type: none"> ○ zdarzenia niepożądane wystąpiły u większości chorych z czego w większości przypadków miały one charakter łagodny lub umiarkowany (76,1%); najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym był spadek apetytu (16%), pozostałe występujące z częstością $\geq 10\%$ to: wycieńczenie (13%), zapalenie nosogardła (13%), drgawki (11%). ○ ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 16% pacjentów. ○ u 12 (4,9%) chorych wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

Punkt końcowy	Wynik
	<ul style="list-style-type: none"> ○ redukcja masy ciała $\geq 7\%$ masy początkowej wystąpiła u 17,0% chorych 33,3% z tych pacjentów przybrało na wadze do czasu zakończenia badania. ○ w przebiegu OLE odnotowano 1 zgon, który był niezwiązany z badanym leczeniem.
Lagae 2018 - ocena skuteczności	<ul style="list-style-type: none"> ○ odnotowano 53% redukcję mediany częstości napadów drgawkowych (w odniesieniu do stanu wyjściowego). ○ zaobserwowano 60% redukcję mediany częstości napadów drgawkowych (w odniesieniu do stanu wyjściowego) w populacji chorych, którzy ukończyli 20-tygodniowe leczenie fenfluraminą. ○ w pierwszej części badania $\geq 50\%$ redukcja mediany częstości napadów wystąpiła u 62% chorych; ○ w drugiej części badania $\geq 50\%$ redukcję mediany częstości napadów odnotowano u 58% pacjentów; ○ w 15. miesiącu <i>extension study</i> (w odniesieniu do częstości wyjściowej), u 66,7% chorych zaobserwowano $\geq 50\%$ redukcję mediany częstości napadów, a u 33,3% pacjentów $\geq 75\%$ redukcję wspomnianej mediany.
Lagae 2018 - ocena bezpieczeństwa	<ul style="list-style-type: none"> • w ramach oceny bezpieczeństwa zaobserwowano, że częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych były porównywalne na obydwu etapach badania; najczęstszym zdarzeniem niepożądanym był spadek apetytu (n=3), który powrócił do normy u 2 pacjentów, którzy kontynuowali udział w drugim etapie badania; u dwóch chorych, spadek apetytu spowodował redukcję dawki fenfluraminy, żaden z pacjentów nie oświadczył klinicznie lub echokardiograficznie znaczących objawów wskazujących na problemy z zastawkami serca czy nadciśnienie płucne; pozostałe zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w przebiegu badania to: zmniejszona czujność (15%), problemy ze snem (8%), wycieńczenie (8%), zmęczenie (8%), senność (8%).
Dodatkowe dowody naukowe - zespół Dravet	
częstość napadów drgawkowych	<ul style="list-style-type: none"> ○ 70,6% (mediana) redukcja częstości napadów drgawkowych, utrzymująca się przez cały okres trwania terapii (mediana=256 dni; zakres: 57-634 dni); ○ mediana procentowej redukcji częstości napadów drgawkowych była zbliżona u pacjentów w wieku <6 lat (75,7%) i ≥ 6 lat (64,7%); ○ redukcja częstości napadów drgawkowych (osiągnięta w każdym ocenianym punkcie czasowym) na poszczególnych poziomach została uzyskana u następujących odsetków chorych: <ul style="list-style-type: none"> ▪ $\geq 25\%$ redukcja częstości napadów drgawkowych: 77,8% chorych; ▪ $\geq 50\%$ redukcja częstości napadów drgawkowych: 64,4% chorych; ▪ $\geq 75\%$ redukcja częstości napadów drgawkowych: 41,2% chorych. ○ liczba dni, w ciągu których u chorego występowała redukcja częstości napadów drgawkowych na poszczególnych poziomach: <ul style="list-style-type: none"> ▪ $\geq 50\%$ redukcja częstości napadów drgawkowych występowała przez 80% czasu trwania badania; ▪ $\geq 75\%$ redukcja częstości napadów drgawkowych występowała przez 68% dni;

Punkt końcowy	Wynik
	<ul style="list-style-type: none"> ○ u 2,8% nie wystąpił ani jeden napad drgawkowy w czasie całego czasu obserwacji (zakres: 62-545 dni);
doraźne leki ratunkowe	<ul style="list-style-type: none"> • doraźne leki ratunkowe stosowano przez 0,3 dnia w miesiącu (mediana); 34,9% chorych nie stosowało żadnych doraźnych leków ratunkowych w całym przebiegu badania;
ocena jakości życia	<ul style="list-style-type: none"> ○ porównywalny odsetek chorych uzyskał dużą lub bardzo dużą poprawę jakości życia wg skali CGI-I w najaktualniejszej ocenie opiekunów (61,1%) oraz badaczy (65,9%).
Ocena bezpieczeństwa	<p>W ramach oceny bezpieczeństwa w badaniu Sullivan 2020, w publikacji pełnotekstowej raportowano zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u $\geq 10\%$ chorych. U większości pacjentów odnotowano występowania wspomnianych zdarzeń niepożądanych (89,7%). Najczęściej była to gorączka (22%), zapalenie nosogardła (19%) oraz spadek apetytu (16%).</p>

3 Analiza ekonomiczna (AE)

3.1 Uwaga 1

Analiza nie zawiera tabelarycznych wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt Rozporządzenia (§ 5 ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia)

Uzasadnienie:

W analizie ekonomicznej stwierdzono rozbieżności względem raportowanych wartości oraz opisami tabel a także parametryzacją modelu ekonomicznego. Poniżej przedstawiono wybrane elementy rozbieżne:

- W opisach tabel w rozdziale 8 opisy nie odpowiadają zawartości tabel - np. w tabeli 8 przedstawiono - zgodnie z opisem tabeli - medianę i IQR liczby napadów padaczkowych prowadzących do upadku na 28 dni, natomiast w publikacji nie przedstawiono takich wartości; w tabeli 11 opis wskazuje na Odsetek pacjentów przerywających leczenie dla T+M vs SoC natomiast dane i przedział ufności wskazują wartości o niezrozumiałej interpretacji (w kohorcie dot. fenfluraminy 6,65 osoby? 95%CI od 0,95 do 189,5?);
- w tabeli 66. przedstawiono dane dot. błędu standardowego będącego wynikiem analizy regresji użyteczności pacjentów, który nie jest uwzględniony w modelu elektronicznym (patrz - arkusze Utility inputs, Inputs wiersze 732-739, Input conversion wiersze 858-869 skoroszytu 12_3a_CEA_Fintepla_DS_BIA_31.10.2023 [model dla wskazania zespół Dravet]). Podobnie rozbieżności stwierdzono dla danych w tabeli 67 - błąd standardowy dla współczynnika SFD na cykl nie zawiera tożsamej wartości względem danych w komórce 'Utility inputs'!E29 natomiast błąd standardowy w komórce E28 nie jest zależny od przyjętego parametru wartości średniej (wartość stała 2,276E-17, niezależnie od wariantu).

Proszę o weryfikację treści analiz, przedstawienie właściwych opisów tabel i implementację poprawnych danych w całej analizie i dokumencie elektronicznym.

Odpowiedź:

Poniżej przedstawiono poprawione tabele 8 i 11 Analizy ekonomicznej.

Tab. 8. 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)	██████████	Knupp 2022 (dane Wnioskodawcy)
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	██████████	
6-11 lat	██████████	
12-17 lat	██████████	
>=18 lat	██████████	
Rozkład jednocześnie stosowanych AED **, % (n/N)		Knupp 2022
Walproinian	██████████	
Klobazam	██████████	
Lamotrygina	██████████	
Leweturacetam	██████████	
Rufinamid	██████████	

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).

Tab. 11. Przerwanie leczenia z powodu AE na etapie T+M.

Kohorty	Odsetek pacjentów przerywających leczenie dla T+M vs SoC, RR (95% CI)	Średni odsetek osób przerywających leczenie w T+M*	Źródło
Fenfluramina (0,7 mg/kg/dzień)	6,651 (0,950; 189,500)	7,3%	Badanie rejestracyjne FFA (Knupp 2022)
SoC, % (n/N)	1	1,1% (1/87)	

Model ekonomiczny (plik Excel) dla zespołu Dravet dostosowano do wartości uwzględnionych w dokumencie tekstowym w zakresie błędu standardowego oraz poprawiono uwzględnienie błędów standardowych. Wyniki probabilistycznej analizy progowej po korekcie przedstawiono poniżej.

██████████

■

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

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 stosuje się wiele leków przeciwpadaczkowych, w większości 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.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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 stosuje się wiele leków przeciwpadaczkowych, w większości 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.

[Redacted]

[Redacted]

3.2 Uwaga 2

Dokument elektroniczny nie pozwala na przeprowadzenie oszacowań i kalkulacji po modyfikacji dowolnej z wprowadzonych wartości oraz dowolnego z powiązań (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia)

Uzasadnienie:

Dokument elektroniczny o nazwie 12_2a_CEA_Fintepla_LGS_31.10.2023 (model dla wskazania zespół Lennox-Gastaut) nie pozwala na przeprowadzenie modyfikacji i uzyskanie nowych oszacowań dla probabilistycznej analizy wrażliwości w przypadku wyłączenia opcji uwzględnienia użyteczności opiekuna pacjenta. Należy wskazać, iż zmiana tego parametru w analizie deterministycznej znacząco zmienia wnioskowanie dotyczące efektywności kosztowej technologii - ocena rozrzutu wyników na płaszczyźnie opłacalności (arkusze PSA Results oraz ICEP) z pominięciem ww. parametru ma istotne znaczenie dla wnioskowania z AE.

Proszę o weryfikację skoroszytu modelu i jego walidację w celu możliwości uwzględnienia alternatywnych parametrów z arkusza Model Settings w analizach probabilistycznych.

W skoroszycie 12_3a_CEA_Fintepla_DS_BIA_31.10.2023 w arkuszu Inputs stwierdzono liczne formuły zawierające składnię 'JEŻELI.BŁĄD', która przyjmuje wartość deterministyczną dla parametrów stochastycznych, np. w komórkach J670:L690 oraz L743:L747 lub błędy '#DZIEL/0'. Proszę o weryfikację zasadności i uzasadnienie stosowania ww. składni oraz wprowadzenie odpowiednich modyfikacji/danych negujących pojawianie się błędów obliczeniowych.

Odpowiedź:

Model ekonomiczny (plik Excel) dla zespołu Lennox-Gastauta uzupełniono o możliwość przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości w przypadku wyłączenia opcji uwzględnienia użyteczności opiekuna pacjenta.

W modelu ekonomicznym (plik Excel) dla zespołu Dravet w arkuszu Inputs poprawiono błędy '#DZIEL/0'. Błędy te wynikały z braku wartości SE, m.in. dla zużycia zasobów w warunkach polskich. Na potrzeby przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości przyjęto arbitralnie wartości SE na poziomie 30% wartości średniej.

Obserwowana wartość deterministyczna dla parametrów stochastycznych wynika z ustawienia analizy stochastycznej jako „FAŁSZ” (arkusz *Inputs*, komórka C3). W momencie przyjęcia wartości jako „PRAWDA”, komórki dla analizy stochastycznej (kolumna L) przyjmują wartości losowe.

4 Analiza wpływu na budżet (BIA)

4.1 Uwaga 1

BIA nie zawiera wskazania dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy w związku z wnioskowanym utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej (§ 6. ust. 5 Rozporządzenia)

Uzasadnienie:

Wnioskodawca nie powołał się w uzasadnieniu na zapisy ustawowe zdefiniowane w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.

Odpowiedź:

W ramach wnioskowanego wskazania refundacyjnego dla fenfluraminy refundowane w Polsce, w ramach refundacji aptecznej, są: briwaracetam (treść wskazania **pozarejestryjnego** objętego refundacją: „Terapia dodana po co najmniej trzech nieudanych próbach leczenia u dzieci powyżej 4 r.ż. i młodzieży poniżej 16. roku życia z encefalopatiami padaczkowymi pod postacią zespołu Lennox-Gastaut, Zespołu Dravet, zespołu Westa i innych rzadkich genetycznie uwarunkowanych encefalopatii padaczkowych”) oraz styrypentol (treść wskazania objętego refundacją: „Terapia wspomagająca (w skojarzeniu z klobazamem [nierefundowany, zarejestrowany u chorych od 6 r.ż.] i walproinianem) u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (zespół Dravet) z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem”). Pozostałe leki stosowane w leczeniu zespołu Dravet i zespołu Lennox-Gastaut są finansowane ze środków publicznych, w ramach refundacji aptecznej, w różnych wskazaniach refundacyjnych, dotyczących leczenia padaczki. Nie są to jednak leki dedykowane do leczenia napadów padaczkowych związanych z konkretnymi rzadkimi zespołami padaczkowymi (zespół Dravet, zespół Lennox-Gastaut). Kannabidiol nie był refundowany na dzień złożenia wniosku.

Zgodnie z praktyką kliniczną w Polsce wszystkie leki stosowane w leczeniu padaczki są finansowane w ramach osobnych grup limitowych. Ze względu na specyfikę schorzenia i zróżnicowaną odpowiedź na leczenie konkretnymi lekami oraz często różny mechanizm działania, odpowiedź na leczenie danym lekiem może być różna u różnych pacjentów. Stąd praktyka i rekomendacje kliniczne wskazują na konieczność poszukiwania właściwych połączeń i sekwencji leczenia. Również sposób finansowania leków przeciwpadaczkowych w Polsce i osobne grupy limitowe dla każdego z leków stosowanych w padaczce (w tym kannabidiolu) wskazują, że nie jest uzasadnione łączenie leków w zunifikowane grupy refundacyjne. Co więcej, mechanizm działania fenfluraminy jest unikatowy spośród dostępnych w Polsce leków przeciwpadaczkowych. Omawiana substancja wykazuje podwójną aktywność farmakologiczną, polegającą na wzmacnianiu swoistej aktywności receptorów serotonergicznym oraz pozytywnej modulacji receptorów σ -1, prawdopodobnie obniżając aktywność napadową poprzez przywrócenie równowagi pomiędzy hamującym działaniem neuroprzekaźnika GABA, a pobudzeniem glutaminergicznym (ChPL Fintepla, Martin 2020, Sourbron 2017, Martin 2021). Z tego względu wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej dla fenfluraminy w leczeniu chorych w wieku od 2 lat z napadami padaczkowymi związanymi z zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastaut.

4.2 Uwaga 2

BIA nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6. ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia)

Uzasadnienie:

Arkusze BIM zawierają liczne błędy typu '#DZIEL/0'. Proszę o eliminację wszelkich błędów w modelu oraz jego modyfikację umożliwiającą prawidłową prezentację wyników.

Odpowiedź:

W arkuszu BIM poprawiono błędy typu '#DZIEL/0'. Błędy te wynikały z braku wartości SE, m.in. dla zużycia zasobów w warunkach polskich. Na potrzeby przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości przyjęto arbitralnie wartości SE na poziomie 30% wartości średniej.

5 Wskazanie źródeł danych

5.1 Uwaga 1

W analizach nie przedstawiono pełnej bibliografii z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację dokumentu (§ 8 pkt 1 Rozporządzenia).

Uzasadnienie:

W bibliografii AKL/APD uwzględniono odwołania bibliograficzne, do których prowadzą niefunkcjonujące linki np. ZN 2023, Orphanet; dla publikacji Amrutkar 2021 (AKL) nie podano danych z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację.

Odpowiedź:

Poniżej przedstawiono uzupełnienie opisu bibliografii.

Amrutkar 2021 (Amrutkar 2022)	Amrutkar C, Riel-Romero RM. Lennox Gastaut Syndrome. 2022 Aug 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 30422560. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532965/ [dostęp: 16.06.2023 r.]
Orphanet	Orphanet. Zespół Lennox i Gastauta. https://www.orpha.net/pl/disease/detail/2382?name=lennox&mode=name [dostęp: 24.05.2024 r.] Orphanet. Zespół Dravet. https://www.orpha.net/pl/disease/detail/33069?name=dravet&mode=name [dostęp: 24.05.2024 r.]
ZN 2023	Zorginstituut Nederland (ZN). https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2023/08/31/gv-s-advies-fenfluramine-fintepla-voor-de-behandeling-van-epileptische-aanvallen-bij-het-dravetsyndroom-of-lennox-gastautsyndroom [dostęp: 24.05.2024 r.]

6 Dodatkowe uwagi

6.1 Uwaga 1

Dodatkowo proszę również o uwzględnienie:

- w analizie klinicznej, publikacji opublikowanych po dacie złożenia wniosku refundacyjnego:
 - 1) Guerrini, R., Chiron, C., Vandame, D., Linley, W., & Toward, T. (2024). Comparative efficacy and safety of stiripentol, cannabidiol and fenfluramine as first-line add-on therapies for seizures in Dravet syndrome: A network meta-analysis (CN-02668298). <https://doi.org/10.1002/epi4.12923>
 - 2) Tong J, Ji T, Liu T, Liu J, Chen Y, Li Z, Lu N, & Li Q. (2024). Efficacy and safety of six new antiseizure medications for adjunctive treatment of focal epilepsy and epileptic syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *Epilepsy Behav*, 152, 109653. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2024.109653>
 - 3) Valls Carbó A, Beltrán Á, Sánchez-Miranda Román I, Cabal B, Gómez-Porro P, Aledo-Serrano Á, López Sobrino G, Ayuga F, Gómez Eguilaz M, & Gil-Nagel A. (2024). What have we learned from the real-world efficacy of FFA in DS and LGS? A post-marketing study in clinical practice. *Epilepsy Behav*, 151, 109620. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2024.109620>
 - 4) Xia D, Zhang P, Chen Y, & Liu X. (2024). Efficacy of pharmacological treatments for Dravet syndrome: Systematic review and network meta-analysis. *Seizure*, 117, 90-97. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2024.02.004>
 - 5) Xu, Y., Chen, D., & Liu, L. (2024). Optimal dose of fenfluramine in adjuvant treatment of drug-resistant epilepsy: Evidence from randomized controlled trials (CN-02686463). *Epilepsy Behav*, 15, 1371704. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1371704>
- w analizie problemu decyzyjnego:
 - 1) rekomendacji NICE dotyczącej zastosowania fenfluraminy w zespole Lennox-Gastaut - <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10653> (planowana data publikacji 22.05.2024 r.);
 - 2) rekomendacji SMC dotyczącej zastosowania fenfluraminy w zespole Dravet - <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/fenfluramine-fintepla-full><https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/fenfluramine-fintepla-full-smc2569/smc2569/>

Odpowiedź:

Poniżej uwzględniono wskazane publikacje/rekomendacje.

Tab. 16. Charakterystyka włączonych dodatkowo opracowań wtórnych.

Badanie	Metoda badania, cel	Bazy danych, data odcięcia	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Wnioski autorów
Guerrini 2024	Przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa (NMA), oceniające terapie dodane stosowane w leczeniu DS	PubMed, Embase; data odcięcia 12 grudnia 2022 + aktualizacja 30 czerwca 2023	Opublikowane randomizowane, kontrolowane badania kliniczne	Chorzy z zespołem Dravet	Fenfluramina, styrypentol, kannabidiol	Na podstawie przeprowadzonej NMA wykazano, że styrypentol stosowany w terapii dodanej pierwszego rzutu jest co najmniej tak samo skuteczny jak fenfluramina, a obydwa leki są skuteczniejsze w porównaniu do kannabidiolu w zakresie redukcji napadów drgawkowych. Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania SAEs pomiędzy ocenianymi interwencjami. Zaobserwowano jednak, że stosowanie styrypentolu może wiązać się z niższym ryzykiem przerwania leczenia z powodu AEs.
Tong 2024	Przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa (NMA), oceniające skuteczność i bezpieczeństwo 6 nowych leków przeciwpadaczkowych stosowanych w leczeniu wspomagającym dorosłych chorych z padaczką ogniskową, młodzieży z DS, LGS lub TSC	PubMed, Medline, Embase, and Cochrane; data odcięcia: październik 2023	Randomizowane, kontrolowane badania	Dorosłych chorych z padaczką ogniskową, młodzieży z DS, LGS lub TSC	Fenfluramina, brywaracetam, cenobamat, kannabidiol, ewerolimus, sotiklestat	Metaanaliza sieciowa wykazała, że najskuteczniejsze strategie leczenia padaczki ogniskowej, DS, LGS i TSC obejmują stosowanie: cenobamatu 300 mg, fenfluraminy, kannabidiolu i ewerolimusu.
Xia 2024	Przegląd systematyczny i NMA, których celem była kompleksowa analiza skuteczności leków przeciwpadaczkowych u pacjentów z DS, zwłaszcza u pacjentów bez napadów po leczeniu	PubMed, EMBASE, the Cochrane Library, and the Chinese National Knowledge Infrastructure	Randomizowane, kontrolowane badania	Chorzy z zespołem Dravet	Fenfluramina, styrypentol, kannabidiol, sotiklestat	Styrypentol może być rekomendowany jako lek pierwszego rzutu w celu redukcji napadów u chorych z DS, podczas gdy fenfluramina 0,4 mg/kg/dzień może być rozważona jako lek drugiego rzutu. Styrypentol, fenfluramina 0,4 i 0,7 mg/kg/dzień mogą być skuteczne u większości pacjentów z DS, podczas gdy pozostałe oceniane schematy leczenia mogą wykazywać różną skuteczność w zależności od zmienności międzyosobniczej.
Xu 2024	Przegląd systematyczny i metaanaliza, oceniające słusność tezy klinicznej, zgodnie z którą fenfluramina	PubMed, Embase (via Ovid), Web of Science	Randomizowane, kontrolowane badania	Chorzy z padaczką oporną na leczenie w postaci DS i	Fenfluramina w różnych dawkach (0,2; 0,4 i 0,7 mg/kg/dzień),	W ramach niniejszej analizy wykazano, że wyższa dawka fenfluraminy pozwalała na uzyskanie lepszych wyników w zakresie skuteczności oraz zadowalających w zakresie bezpieczeństwa w leczeniu DS. i LGS.

Badanie	Metoda badania, cel	Bazy danych, data odcięcia	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Wnioski autorów
	jest skuteczna w leczeniu DS. i LGS			LGS, bez VHD lub PAH przed rozpoczęciem badania	placebo jako grupa kontrolna	Zmniejszony apetyt i utrata masy ciała wydają się być niezależne od wielkości dawki. Nawet podczas stosowania najwyższej dawki fenfluraminy nie zaobserwowano VHD ani PAH.

AEs - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); DS - zespół Dravet (ang. Dravet Syndrome); LGS - zespół Lennox-Gastauta (ang. Lennox-Gastaut syndrome); NMA - metaanaliza sieciowa (ang. *network meta-analysis*); PAH - nadciśnienie tętnicze (ang. *pulmonary hypertension*); TSC - zespół stwardnienia guzowatego (ang. *tuberous sclerosis complex*); SAEs - poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*); VHD - zastawkowa choroba serca (ang. *valvular heart disease*).

Tab. 17. Główne wyniki włączonych opracowań wtórnych.

Badanie	Włączone do AKL badania, uwzględnione w ramach ocenianego przeglądu sys./metaanalizy	Interwencje	Skuteczność	Bezpieczeństwo
Zespół Lennox-Gastauta				
Tong 2024	Knupp 2022	FF 0,2 mg vs PLA	<ul style="list-style-type: none"> 50% redukcja częstości napadów: RR=2,87 [95%CI: 1,55; 5,29], p<0,05. 	<ul style="list-style-type: none"> SAEs: RR=1,63 [95%CI: 0,69; 3,85], p=ns.
		FF 0,7 mg vs PLA	<ul style="list-style-type: none"> 50% redukcja częstości napadów: RR=3,05 [95%CI: 1,68; 5,54], p<0,05. 	<ul style="list-style-type: none"> SAEs: RR=3,52 [95%CI: 1,53; 8,07], p<0,05.
Xu 2024	Knupp 2022	FF 0,7 mg vs PLA	<ul style="list-style-type: none"> 50% redukcja MCSF: RR=2,44 [95%CI: 1,19; 5,00], p<0,05; 75% redukcja MCSF: RR=4,00 [95%CI: 1,17; 13,68], p<0,05; wystąpienie ≤1 napadu MCSF: RR=1,00 [95%CI: 0,06; 15,73], p<0,05; brak napadów MCSF: RR=0,33 [95%CI: 0,01; 8,07], p=ns. 	
		FF 0,2 mg vs PLA	<ul style="list-style-type: none"> 50% redukcja MCSF: RR=2,72 [95%CI: 1,35; 5,48], p<0,05; 75% redukcja MCSF: RR=3,26 [95%CI: 0,93; 11,44], p=ns; wystąpienie ≤1 napadu MCSF: RR=1,96 [95%CI: 0,18; 21,17], p<0,05; brak napadów MCSF: RR=0,98 [95%CI: 0,06; 15,38], p=ns. 	
Zespół Dravet				
Guerrini 2024	Lagae 2019	FF 0,7 vs PLA	<ul style="list-style-type: none"> ≥50% redukcja MCSF: RD=0,62 [95%CI: 0,51; 0,74], p<0,05; ≥75% redukcja MCSF: RD=0,46 [95%CI: 0,35; 0,57], p<0,05; 	<ul style="list-style-type: none"> SAEs: RD=0,02 [95%CI: -0,05; 0,10], p=ns;

Badanie	Włączone do AKL badania, uwzględnione w ramach ocenianego przeglądu sys./metaanalizy	Interwencje	Skuteczność	Bezpieczeństwo
			<ul style="list-style-type: none"> 100% redukcja MCSF: RD=0,10 [95%CI: 0,03; 0,16], p<0,05. 	<ul style="list-style-type: none"> przerwanie leczenia z powodu AEs: RD=0,05 [95%CI: -0,01; 0,11], p=ns.
Tong 2024	Lagae 2019, Nabbout 2020 Sullivan 2023	FF 0,7 mg vs PLA	<ul style="list-style-type: none"> 50% redukcja częstości napadów: RR=22,07 [95%CI: 9,28; 52,48], p<0,05; 	<ul style="list-style-type: none"> SAEs: RR=1,53 [95%CI: 0,47; 5,01], p=ns.
		FF 0,4 mg vs PLA	<ul style="list-style-type: none"> 50% redukcja częstości napadów: RR=24,15 [95%CI: 5,18; 112,64], p<0,05. 	<ul style="list-style-type: none"> SAEs: RR=0,86 [95%CI: 0,26; 2,79], p=ns.
		FF 0,2 mg vs PLA	<ul style="list-style-type: none"> 50% redukcja częstości napadów: RR=6,81 [95%CI: 2,90; 15,99], p<0,05; 	<ul style="list-style-type: none"> SAEs: RR=1,63 [95%CI: 0,49; 5,41], p=ns.
Xia 2024	Lagae 2019, Nabbout 2020	FF 0,2 mg vs PLA	<ul style="list-style-type: none"> zmiana miesięcznej częstości MCSF: SMD=-0,10 [95%CI: -0,54; 0,34], p<0,05; 50% redukcja częstości CSF: OR=4,37 [95%CI: 1,40; 13,65], p<0,05; 75% redukcja CSF: OR=11,70 [95%CI: 1,40; 97,48], p<0,05. 	
		FF 0,4 mg vs PLA	<ul style="list-style-type: none"> zmiana miesięcznej częstości MCSF: SMD=-0,90 [95%CI: -1,34; -0,45], p<0,05; 50% redukcja częstości CSF: OR=24,15 [95%CI: 5,18; 112,64], p<0,05; 75% redukcja CSF: OR=23,04 [95%CI: 2,88; 184,29], p<0,05. 	
		FF 0,7 mg vs PLA	<ul style="list-style-type: none"> zmiana miesięcznej częstości MCSF: SMD=-0,55 [95%CI: -0,54; 0,34], p=ns; 50% redukcja częstości CSF: OR=14,54 [95%CI: 4,62; 45,78], p<0,05; 75% redukcja CSF: OR=39,00 [95%CI: 4,87; 312,00], p<0,05. 	
Xu 2024	Lagae 2019, Nabbout 2020	FF 0,2 mg vs PLA	<ul style="list-style-type: none"> 50% redukcja MCSF: RR=3,08 [95%CI: 1,24; 7,65], p<0,05; 75% redukcja MCSF: RR=9,23 [95%CI: 1,23; 69,47], p<0,05; wystąpienie ≤1 napadu MCSF: RR=11,28 [95%CI: 0,64; 197,29], p=ns; brak napadów MCSF: RR=7,18 [95%CI: 0,38; 134,50], p=ns. 	
		FF 0,4 mg vs PLA	<ul style="list-style-type: none"> 50% redukcja MCSF: RR=11,77 [95%CI: 2,95; 46,89], p<0,05; 75% redukcja MCSF: RR=15,35 [95%CI: 2,12; 111,18], p<0,05; wystąpienie ≤1 napadu MCSF: RR=11,25 [95%CI: 0,64; 197,44], p=ns; 	

Badanie	Włączone do AKL badania, uwzględnione w ramach ocenianego przeglądu sys./metaanalizy	Interwencje	Skuteczność	Bezpieczeństwo
			<ul style="list-style-type: none"> • brak napadów MCSF: RR=3,07 [95%CI: 0,13; 73,30], p=ns. 	
		FF 0,7 mg vs PLA	<ul style="list-style-type: none"> • 50% redukcja MCSF: RR=5,40 [95%CI: 2,32; 12,60], p<0,05; • 75% redukcja MCSF: RR=20,00 [95%CI: 2,82; 141,98], p<0,05; • wystąpienie ≤1 napadu MCSF: RR=21,00 [95%CI: 1,27; 346,66]. p<0,05; • brak napadów MCSF: RR=7,00 [95%CI: 0,37; 131,28], p=ns. 	
Zespół Lennox-Gastaut i Dravet - metaanaliza				
Xu 2024	Knupp 2022 Lagae 2019, Sullivan 2023	FF 0,2 mg vs PLA	<ul style="list-style-type: none"> • 50% redukcja MCSF: RR=3,44 [95%CI: 2,04; 5,82], p<0,05; • 75% redukcja MCSF: RR=5,40 [95%CI: 2,32; 12,55], p<0,05 • wystąpienie ≤1 napadu MCSF: RR=4,00 [95%CI: 0,64; 24,99], p=ns; • brak napadów MCSF: RR=3,01 [95%CI: 0,49; 18,61], p=ns. 	
		FF 0,7 mg vs PLA	<ul style="list-style-type: none"> • 50% redukcja MCSF: RR=4,95 [95%CI: 2,09; 11,72], p<0,05; • 75% redukcja MCSF: RR=9,17 [95%CI: 4,05; 20,74], p<0,05 • wystąpienie ≤1 napadu MCSF: RR=6,96 [95%CI: 1,00; 48,33], p=ns; • brak napadów MCSF: RR=4,20 [95%CI: 1,07; 16,48], p<0,05. 	

AEs - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse-events*); CSF - częstość występowania napadów drgawkowych (ang. *convulsive seizures frequency*); FF -fenfluramina; MCSF - miesięczna częstość występowania napadów drgawkowych (ang. *monthly convulsive seizure frequency*); PLA - placebo.

Tab. 18. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu efektywności praktycznej Valls Carbo 2024.

Charakterystyka pacjentów w badaniu Valls Carbo 2024		N=68
Płeć męska, n (%)		38* (56)
Płeć żeńska, n (%)		30* (44)
Wiek w chwili włączenia do badania, lata, mediana (zakres)		12 (2,3-51)
Liczba lat z padaczką, mediana (IQR)		11,5 (6-17)
Niepełnosprawność umysłowa, n (%)		64 (94)
Ciężka niepełnosprawność umysłowa, n (%)		33 (52)
Zespół Dravet lub inna genetyczna encefalopatia rozwojowa, n (%)		54 (79)
	mutacja <i>SCN1A</i> , n (%)	42 (62)
	mutacja <i>SCN8A</i> , n (%)	3 (4)
	mutacja <i>SCN2A</i> , n (%)	2 (3)
	mutacja <i>NAA10</i> , <i>SCN9A</i> , <i>CACNA1A</i> , <i>PIGA</i> , genu kodującego biotynidazę, n (%)	1 (1)
Zespół Lennox-Gastaut, n (%)		14 (21)
	o podłożu genetycznym, n (%)	6 (9)
	o podłożu strukturalnym, n (%)	5 (7)
	o nieznanym podłożu, n (%)	5 (7)
	o podłożu infekcyjnym, n (%)	1 (1)

IQR - rozstęp międzykwartyłowy (ang. *interquartile range*).

* Obliczono na podstawie podanych wartości procentowych.

Tab. 19. Charakterystyka dodatkowo włączonego badania RWE w ramach oceny badań efektywności praktycznej dla fenfluraminy w leczeniu zespołów Lennox-Gastauta i Dravet.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji, N	Czas obserwacji	Populacja	Interwencje	
Valls Carbo 2024	RWE	retro-spektywne	Szpital Ruber Internacional w Madrycie (Hiszpania)	68 chorych	Chorzy będący pod obserwacją pomiędzy 2018 a 2022 r.	chorzy ze z zespołem Dravet lub innymi rozwojowymi i genetycznymi encefalopatiami padaczkowymi oraz zespołem Lennox-Gastauta.	Fenfluramina (mediana dawki=0,4 [IQR: 0,3-0,6])	
Kryteria włączenia					Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> Chorzy ze zdiagnozowanym zespołem Dravet, Lennox Gastauta lub innymi rozwojowymi, genetycznymi encefalopatiami genetycznymi*. 					bd			

bd - brak danych;) ; IQR - rozstęp międzykwartyłowy (ang. *interquartile range*).

* Zaprezentowane w publikacji wyniki zostały ograniczone wyłącznie do populacji chorych z zespołem Dravet lub Lennox-Gastauta.

Tab. 20. Wyniki skuteczności, raportowane w badaniu Valls Carbo 2024.

Wszyscy pacjenci włączeni do badania									
Typ napadów*	Redukcja częstości napadów, mediana [IQR]			≥50% redukcja częstości napadów, n (%)			100% redukcja częstości napadów, n (%)		
	3 mies.	6 mies.	12 mies.	3 mies.	6 mies.	12 mies.	3 mies.	6 mies.	12 mies.
Wszystkie typy napadów, N=56, 51, 50	0,50 [0,15; 0,78]	0,50 [0,27; 0,77]	0,57 [0,40; 0,85]	27 (48)	22 (43)	29 (58)	8 (14)	6 (12)	5 (10)
GTCS, N=33, 32, 33	0,67 [0,36; 0,88]	0,68 [0,41; 0,89]	0,69 [0,46; 0,89]	21 (64)	19 (59)	22 (67)	6 (18)	7 (22)	7 (21)
Napady toniczne, N=13, 13, 12	0,28 [0,03; 0,40]	0,36 [0,26; 0,50]	0,51 [0,41; 0,61]	2 (15)	3 (23)	6 (50)	13 (100)	13 (100)	12 (100)
Napady atoniczne, N=2, 3, 3	0,72 [0,59; 0,85]	1,00 [0,77; 1,00]	1,00 [0,76; 1,00]	1 (50)	3 (100)	3 (100)	2 (100)	2 (67)	2 (67)

Wszyscy pacjenci włączeni do badania									
Napady nieświadomości, N=6, 8, 8	0,50 [0,00; 1,00]	1,00 [0,25; 1,00]	1,00 [0,53; 1,00]	3 (50)	5 (63)	6 (75)	3 (50)	5 (63)	5 (63)
Napady miokloniczne, N=5	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	5 (100)	1 (20,0)	1 (20)	5 (100)	1 (20)	1 (20)
	zespół Dravet			zespół Lennox-Gastauta					
Typ napadów	Redukcja częstości napadów, mediana [IQR]	≥50% redukcja częstości napadów, n (%)	100% redukcja częstości napadów, n (%)	Redukcja częstości napadów, mediana [IQR]	≥50% redukcja częstości napadów, n (%)	100% redukcja częstości napadów, n (%)			
Wszystkie typy napadów, N=50	0,62 [0,36; 0,85]	23 (61)	4 (11)	0,51 [0,45; 0,79]	6 (50)	1 (8)			
GTCS, N=33	0,69 [0,46; 0,89]	20 (69)	5 (17)	0,75 [0,47; 1,00]	2 (50)	2 (50)			
Napady toniczne, N=12	0,40 [0,32; 0,47]	1 (50)	2 (100)	0,51 [0,43; 0,70]	5 (50)	10 (100)			
Napady atoniczne, N=3	1,00 [1,00; 1,00]	1 (100)	1 (100)	0,76 [0,64; 0,88]	2 (100)	1 (50)			
Napady nieświadomości, N=8	1,00 [1,00; 1,00]	5 (100)	4 (80)	0,12 [-0,05; 0,56]	1 (33)	1 (33)			
Napady miokloniczne, N=5	0,00 [0,00; 0,00]	1 (20)	1 (20)	na	na	na			

GTCS - uogólnione napady toniczno-kloniczne (ang. *generalized tonic-clonic seizures*); IQR - rozstęp międzykwartyłowy (ang. *interquartile range*).

* Po typie napadów uwzględniono N=liczbę pacjentów ocenianych po kolejno: 3, 6 i 12 mies. trwania badania; ** po typie napadów uwzględniono N=liczbę pacjentów ocenianych po 12 mies. trwania badania.

Tab. 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa raportowane w badaniu Valls Carbo 2024.

Punkt końcowy	FF (N=68)
Ciężkie zdarzenia niepożądane§, n (%)	1 (1)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem^, n (%)	37 (60)
Spadek apetytu, n (%)	24* (36)
Senność, n (%)	11* (16)
Drażliwość, n (%)	11* (16)
Zawroty głowy, n (%)	4* (6)
Biegunka, n (%)	3* (5)
Nudności, n (%)	3* (5)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, n (%)	4 (7)
Wady zastawek serca^^, n (%)	4 (7)

§ - U chorego rozwinęła się kardiomiopatia rozstrzeniowa, niezwiązana z leczeniem fenfluraminą; pacjent zmarł z powody choroby genetycznej, dotyczącej mutacji PIGA; ^ 43% zdarzeń niepożądanych ustąpiło samoczynnie, 27% ustąpiło po redukcji dawki FF, 86,5% wszystkich zdarzeń niepożądanych zostało uznanych jako związanych z leczeniem FF; ^^ zostały uznane jako niezwiązane z leczeniem.

Wnioski z badania Valls Carbo 2024

Badanie przyczynia się do powiększenia materiału dowodowego, świadczącego o skuteczności terapii fenfluraminą u chorych z zespołami Lennox-Gastauta i Dravet w warunkach rzeczywistej praktyki medycznej. Fenfluramina pozwoliła uzyskać znaczącą i trwałą redukcję częstości napadów, co wskazuje na jej wysoki potencjał jako opcji terapeutycznej. Ważna jest odpowiednia selekcja pacjentów podczas ich kwalifikacji do leczenia. Generalnie profil bezpieczeństwa fenfluraminy wykazany w ramach niniejszego badania jest zgodny z wcześniej zgłaszanym w różnych badaniach RCT oraz OLE.

Ocena jakości badania Valls Carbo 2024

Oceniania zgodnie z kwestionariuszem NICE jakość jednoramiennego badania Valls Carbo 2024 okazała się niska z uwagi na to, iż było ono jednośrodkowe, nie obejmowało grupowania wyników, w publikacji dotyczącej badania nie opisano szczegółowych kryteriów włączenia i wykluczenia chorych oraz nie zidentyfikowano informacji o tym, czy pacjenci byli rekrutowani kolejno, a ponadto badanie było retrospektywne. W związku z powyższymi argumentami zostało ocenione na 3/8 pkt.

Tab. 22. Arkusz oceny badań jednoramiennych wg NICE - ocena jakości badania Valls Carbo 2024.

Pytanie	Ocena TAK=1/ NIE=0
Badanie	Valls Carbo 2024
> 1 ośrodek	0
Hipoteza/ cel badania	1
Kryteria włączenia/ wykluczenia	0

Pytanie	Ocena TAK=1/ NIE=0
Badanie	Valls Carbo 2024
Definicja punktów końcowych	1
Dane zbierane prospektywnie	0
Pacjenci rekrutowani kolejno	0
Główne wnioski z badania	1
Grupowanie wyników	0
Suma	3
Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT	IID

Tab. 23. Uzupelnienie wskazanych rekomendacji refundacyjnych dla preparatu Fintepla.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2024	Leczenie zespołu Lennox-Gastauta u chorych w wieku ≥ 2 lat	Ocena w toku. Brak opublikowania rekomendacji pomimo upływu wyznaczonej daty 22.05.2024 r. Dostępny jest jedynie projekt rekomendacji, zgodnie z którą nie zaleca się stosowania fenfluraminy w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta jako dodatku do innych leków przeciwpadaczkowych u chorych w wieku ≥ 2 lat. Powyższa rekomendacja nie ma wpływu na leczenie fenfluraminą, które rozpoczęło się przed jej opublikowaniem. Decyzja NICE pozostaje projektem i obecnie rozpatrywane jest odwołanie. Ostateczna decyzja w sprawie stosowania fenfluraminy w LGS w Wielkiej Brytanii zapadnie dopiero po zakończeniu procesu odwoławczego i może ulec zmianie.
SMC 2023	Leczenie napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet - terapia dodana do innych leków przeciwpadaczkowych u pacjentów w wieku ≥ 2 lat	Fenfluramina została zaakceptowana do stosowania we wskazanej populacji chorych z zastrzeżeniem stosowania wyłącznie w przypadku nieskuteczności ≥ 2 leków przeciwpadaczkowych.

6.2 Uwaga 2

Dodatkowo proszę o zaktualizowanie danych w analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet o najnowsze dostępne dane kosztowe (m.in. pod kątem aktualnego Obwieszczenia MZ) oraz parametrów śmiertelności ogólnej zgodnie z tablicami trwania życia za rok 2022

(<https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2022-roku,2,17.html>, opublikowane 28.07.2023 r.).

Odpowiedź:

Ceny z Obwieszczenia MZ uwzględniono w zakresie:

- terapii standardowej (ang. *standard of care*, SoC), do której fenfluramina jest dodawana,
- terapii diazepamem i midazolamem w ramach opieki wtórnej (w przypadku zaostrzenia choroby).

Z uwagi na dodawanie fenfluraminy do terapii standardowej, można przyjąć, że zmiana kosztów terapii standardowej będzie miała marginalny wpływ na wyniki analizy. Dodatkowo w zespole Lennox-Gastaut różnica kosztów terapii standardowej dla ramienia FFA+SoC vs SoC stanowi [REDAKTOWANE], natomiast w zespole Dravet - [REDAKTOWANE].

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 leków refundowanych o 10%. Fenfluramina stanowi terapię dodaną do aktualnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych i zgodnie z założeniami modelu ekonomicznego jej dodanie nie powoduje modyfikacji terapii bazowej, a zatem koszt leków przeciwpadaczkowych stosowanych w ramach SoC ma niewielki wpływ na wyniki analiz. Uwzględnienie wzrostu oszacowanego kosztu leków refundowanych o 10% związane było ze zmianą ICUR o [REDAKTOWANE] zarówno w populacji chorych z zespołem Lennox-Gastaut, jak i z zespołem Dravet.

Wyniki badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują jednak na redukcję zużycia leków przeciwpadaczkowych stosowanych w ramach terapii standardowej podczas terapii fenfluraminą (Strzelczyk 2021), co nie zostało uwzględnione w modelach ekonomicznych. 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).

W poniższej tabeli przedstawiono zmiany cen leków dla diazepamu i midazolamu.

Tab. 24. Porównanie kosztów diazepam i midazolamu.

Preparat	Obwieszczenie MZ z dnia 30 sierpnia 2023 r.		Obwieszczenie MZ z dnia 20 października 2023 r.		Różnica vs Obwieszczenie z dn. 30 sierpnia 2023 r., %		Obwieszczenie MZ z dnia 18 marca 2024 r.		Różnica vs Obwieszczenie z dn. 30 sierpnia 2023 r., %	
	Koszt NFZ/mg, PLN	Koszt łączny/mg, PLN	Koszt NFZ/mg, PLN	Koszt łączny/mg, PLN	Koszt NFZ/mg, PLN	Koszt łączny/mg, PLN	Koszt NFZ/mg, PLN	Koszt łączny/mg, PLN	Koszt NFZ/mg, PLN	Koszt łączny/mg, PLN
Diazepam										
Relsed, mikrowlewka doodbytnicza, roztwór, 2 mg/ml	0,5280	1,0440	0,5508	1,0736	4,3%	2,8%	0,6032	1,0736	14,2%	2,8%
Relsed, mikrowlewka doodbytnicza, roztwór, 4 mg/ml	0,5918	0,6558	0,6146	0,6786	3,9%	3,5%	0,6210	0,6786	4,9%	3,5%
Midazolam										
Buccolam, roztwór do stosowania w jamie ustnej, 10 mg/2ml	10,6938	10,7738	6,7868	10,8020	-36,5%	0,3%	6,7868	10,8020	-36,5%	0,3%
Buccolam, roztwór do stosowania w jamie ustnej, 2.5 mg/0,5 ml	42,7750	43,0950	27,1470	43,2080	-36,5%	0,3%	27,1470	43,2080	-36,5%	0,3%
Buccolam, roztwór do stosowania w jamie ustnej, 5 mg/1 ml	21,3875	21,5475	13,5735	21,6040	-36,5%	0,3%	13,5735	21,6040	-36,5%	0,3%

Preparat	Obwieszczenie MZ z dnia 30 sierpnia 2023 r.		Obwieszczenie MZ z dnia 20 października 2023 r.		Różnica vs Obwieszczenie z dn. 30 sierpnia 2023 r., %		Obwieszczenie MZ z dnia 18 marca 2024 r.		Różnica vs Obwieszczenie z dn. 30 sierpnia 2023 r., %	
	Koszt NFZ/mg, PLN	Koszt łączny/mg, PLN	Koszt NFZ/mg, PLN	Koszt łączny/mg, PLN	Koszt NFZ/mg, PLN	Koszt łączny/mg, PLN	Koszt NFZ/mg, PLN	Koszt łączny/mg, PLN	Koszt NFZ/mg, PLN	Koszt łączny/mg, PLN
Buccolam, roztwór do stosowania w jamie ustnej, 7.5 mg/1,5 ml	14,2583	14,3650	9,0490	14,4027	-36,5%	0,3%	9,0490	14,4027	-36,5%	0,3%
Soloxelam, roztwór do stosowania w jamie ustnej, 10 mg/2ml	-	-	6,7868	6,8668	-	-	6,7868	6,8668	-	-
Soloxelam, roztwór do stosowania w jamie ustnej, 2.5 mg/0,5 ml	-	-	27,1470	27,4670	-	-	27,1470	27,4670	-	-
Soloxelam, roztwór do stosowania w jamie ustnej, 5 mg/1 ml	-	-	13,5735	13,7335	-	-	13,5735	13,7335	-	-
Soloxelam, roztwór do stosowania w jamie ustnej, 7.5 mg/1,5 ml	-	-	9,0490	9,1557	-	-	9,0490	9,1557	-	-

Zgodnie z wynikami badania ankietowego midazolam stosowany jest u [REDACTED] chorych z zespołem Lennoxa-Gastauta oraz [REDACTED] chorych z zespołem Dravet, jako terapia ratunkowa (w przypadku zaostrzenia choroby).

W zakresie terapii diazepamem i midazolamem w ramach opieki wtórnej (w przypadku zaostrzenia choroby), zmiana cen leków będzie miała [REDACTED]

[REDACTED]. Co więcej, uwzględnienie wzrostu oszacowanego kosztu leków refundowanych o 10% przeprowadzone w ramach analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej związane było ze zmianą ICUR o [REDACTED] zarówno w populacji chorych z zespołem Lennoxa-Gastauta, jak i z zespołem Dravet, natomiast w analizie wpływu na budżet - ze zmianą kosztów inkrementalnych o [REDACTED] zarówno w I, jak i w II roku analizy.

Uwzględnienie nowych tablic trwania życia powoduje [REDACTED].

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

W związku z niewielkim wpływem uwzględnienia najnowszych dostępnych danych kosztowych oraz parametrów śmiertelności ogólnej na wyniki końcowe, nie przedstawiono aktualizacji analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet.

6.3 Uwaga 3

Ponadto, proszę o uwzględnienie w analizach porównania fenfluraminy z kannabidiolem (produkt leczniczy Epidyolex), który jest refundowany od 01.01.2024 r. w ramach programu lekowego B.154.FM.

Odpowiedź:

Kannabidiol nie był refundowany na dzień złożenia wniosku i w związku z tym nie został uwzględniony w analizach jako komparator dla fenfluraminy. Z uwagi na fakt, iż fenfluramina będzie stanowić terapię dodaną do aktualnie stosowanego leczenia standardowego, złożonego z kilku leków przeciwpadaczkowych, jako komparator w analizach przyjęto leczenie standardowe (placebo dodane do leczenia standardowego), dopasowane indywidualnie do potrzeb pacjenta.

Zgodnie z Analizą weryfikacyjną dla kannabidiolu z 2023 roku: „Odpowiedź na leczenie w padaczce lekoopornej jest kwestią indywidualną, co stanowiło uzasadnienie, aby jako alternatywną opcję terapeutyczną dla kannabidiolu we wskazaniu padaczka lekooporna przyjąć najlepsze leczenie wspomagające. Ekspert wskazał, że nie istnieje jedna technologia alternatywna dla kannabidiolu, gdyż każda farmakoterapia może być zastąpiona przez kannabidiol. Kannabidiol jest terapią dodaną/wspomagającą. **Nie istnieje jedna ani nawet kilka głównych, zalecanych ścieżek terapeutycznych w leczeniu wspomagającym (tj. w jednoczesnym skojarzonym stosowaniu dwóch lub więcej leków).** Leczenie jest oparte na całej gamie dostępnych farmakoterapii” (AOTMiT 2023). Z uwagi na fakt, iż fenfluramina również stanowi terapię dodaną/wspomagającą, uzasadnionym jest zatem wybór terapii standardowej (SoC) jako komparatora. Podejście to zostało pozytywnie zaopiniowane przez AOTMiT (AOTMiT 2023).

Poniżej przedstawiono wnioski z analizy klinicznej pod kątem porównania fenfluraminy z kontynuacją dotychczasowej terapii standardowej.

Wnioski z analizy klinicznej

Zespół Lennox-Gastauta i zespół Dravet to encefalopatie padaczkowe i/lub rozwojowe o szerokim zakresie etiologii. Spośród znanych zespołów padaczkowych wieku dziecięcego zespoły Lennox-Gastauta i Dravet należą do zespołów o najcięższym przebiegu i charakteryzują się zwiększoną śmiertelnością. Napady padaczkowe o zróżnicowanej morfologii są lekooporne, a upośledzenie umysłowe, jak i zaburzenia zachowania, mają charakter postępujący (AOTMiT 2021). U większości chorych lekooporne napady utrzymują się do wieku dorosłego (Cross 2017, Resnick 2017, SRP 83/2023).

Mechanizm działania fenfluraminy jest unikatowy spośród dostępnych w Polsce leków przeciwpadaczkowych. Omawiana substancja wykazuje podwójną aktywność farmakologiczną, polegającą na wzmacnianiu swoistej aktywności receptorów serotonergicznym oraz pozytywnej modulacji receptorów σ -1, prawdopodobnie obniżając aktywność napadową poprzez przywrócenie równowagi pomiędzy hamującym działaniem neuroprzekaźnika GABA, a pobudzeniem glutaminergicznym (ChPL Fintepla, Martin 2020, Sourbron 2017, Martin 2021).

Stosowanie fenfluraminy dodanej do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi u chorych z zespołem Dravet związane jest m.in. z istotnie statystycznie większą redukcją całkowitej i średniej miesięcznej częstości występowania wszystkich napadów (odpowiednio o 68,3% i 74,9% u chorych niestosujących styrypentolu oraz 41,4% i 54,0% u chorych stosujących styrypentol), oraz z uzyskaniem istotnie statystycznie większych odsetków chorych osiagających poszczególne poziomy redukcji napadów drgawkowych ($\geq 75\%$, $\geq 50\%$ i $\geq 25\%$), w porównaniu ze stosowaniem placebo dodanego do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi, przy profilu bezpieczeństwa zbliżonym do placebo. U chorych leczonych fenfluraminą obserwowano także dłuższy okres bez napadów drgawkowych oraz istotnie statystycznie częstsze występowanie istotnej klinicznie poprawy jakości życia.

Dodanie fenfluraminy do leczenia standardowego w populacji chorych z zespołem Lennox-Gastauta związane jest z istotnie statystycznie większą redukcją częstości napadów padaczkowych (prowadzących do upadku o 19,9%, policzalnych napadów ruchowych o 18,2%, uogólnionych napadów toniczno-klonicznych o 50,3% oraz napadów tonicznych

i atonicznych o 31,5%) oraz uzyskaniem istotnie statystycznie większych odsetków chorych osiągających poszczególne poziomy redukcji napadów prowadzących do upadku ($\geq 50\%$ i $\geq 25\%$) w porównaniu do placebo dodawanego do leczenia standardowego, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa (w tym bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego). Należy zaznaczyć, iż napadom padaczkowym prowadzącym do upadku towarzyszy **duże prawdopodobieństwo przypadkowych obrażeń, w tym wstrząsu mózgu, złamania szczęki, kończyny lub zęba** (Fitzgerald 2021, Mastrangelo 2017). Pacjenci często muszą korzystać ze sprzętu ochronnego (np. wózka inwalidzkiego, kasku, osłony twarzy), aby zminimalizować fizyczne skutki napadów (Cross 2017). Stosowanie fenfluraminy związane jest także z **istotnie statystycznie częstszym występowaniem istotnej klinicznie poprawy jakości życia chorych**.

Na podstawie odnalezionych jednoramiennych badań klinicznych można dodatkowo wnioskować o **długoterminowych, utrzymujących się w czasie korzyściach** (m.in. w zakresie redukcji częstości: napadów drgawkowych, zarówno prowadzących jak i nieprowadzących do upadku, zwiększenia liczby dni wolnych od napadów czy też poprawy jakości życia chorych) wynikających ze stosowania fenfluraminy u chorych z zespołem Lennox-Gastauta i zespołem Dravet (Knupp 2023, Sullivan 2020, Scheffer 2024). U 1 na 2 chorych z zespołem Lennox-Gastauta w dłuższej perspektywie wystąpi co najmniej 50% redukcja napadów padaczkowych (Knupp 2023). W połączeniu z utrzymującą się skutecznością i tolerancją w czasie, **stosunkowo wysoki wskaźnik utrzymania leczenia w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdza korzystny stosunek ryzyka do korzyści w przypadku leczenia fenfluraminą w dłuższej perspektywie** (Schad 2022).

Co ważne, stosowanie fenfluraminy w leczeniu chorych z zespołem Dravet w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej związane jest ze **zmniejszeniem liczby lub dawki jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych u 68% pacjentów** (Strzelczyk 2021).

Badanie epidemiologiczne, prowadzone w populacji chorych z zespołem Dravet, wykazało **redukcję ryzyka SUDEP u pacjentów przyjmujących fenfluraminę** (ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny i wskaźnik SUDEP=1,7/1000 pacjento-lat vs wcześniejsze doniesienia: ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny=15,8/1000 pacjento-lat, z powodu SUDEP=9,3/1000 pacjento-lat (Cross 2021, Cooper 2016). Udowodniona redukcja częstości występowania napadów toniczno-klonicznych przez fenfluraminę może przełożyć się na **redukcję częstości występowania SUDEP także w populacji chorych z zespołem Lennox-Gastauta** (Sullivan 2020).

W Polsce lekiem pierwszego rzutu w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołami Lennox-Gastauta i Dravet jest kwas walproinowy, nie ma natomiast ustalonego postępowania terapeutycznego, które odnosiłoby się do kolejnych etapów terapii (po nieskuteczności leczenia pierwszej linii). W wytycznych 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 nieznaną oraz wieloczynnikową, 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.

Wychodząc na przeciw prośbie analityków AOTMiT poniżej przedstawiono dodatkowe porównanie fenfluraminy z kannabidiolem.

Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa - fenfluramina vs kannabidiol

W zakresie porównania fenfluraminy z kannabidiolem (CBD) w skojarzeniu z klobazamem (CLB) nie odnaleziono badań randomizowanych bezpośrednio porównujących obie terapie. Poniżej przedstawiono porównanie fenfluraminy z kannabidiolem w skojarzeniu z klobazamem na podstawie porównania pośredniego (LGS) oraz najnowszych opracowań wtórnych (DS). Uwzględniono dawki obu leków zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych - fenfluramina 0,7 mg/d w przypadku terapii bez styrypentolu lub 0,4 mg w przypadku dodania do styrypentolu, oraz kannabidiol 10 mg/d (ChPL Fintepla, ChPL Epidyolex), jako dawki uwzględnione w badaniach randomizowanych, na podstawie których oba leki zostały zarejestrowane w analizowanym wskazaniu.

[Redacted text]

Zespół Lennox-Gastauta

[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]

Zespół Dravet

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa fenfluraminy w porównaniu z kannabidiolem w skojarzeniu z klobazamem przedstawiono na podstawie 2 opracowań wtórnych - Linley 2022 oraz Guerrini 2024 (Linley 2022, Guerrini 2024).

W analizie skuteczności dla punktów końcowych związanych z redukcją częstości napadów drgawkowych wykazano istotną statystycznie przewagę fenfluraminy nad kannabidiolem. Bezpieczeństwo analizowanych terapii było porównywalne.

Tab. 32. Analiza skuteczności na podstawie metaanaliz sieciowych: FFA vs CBD+CLB. Redukcja miesięcznej częstości występowania napadów drgawkowych.

Opracowanie wtórne, porównanie	MD [95%CI], p
Linley 2022	
FFA 0,7 mg/kg (bez STP) vs CBD 10 mg/kg+CLB	37,2% [2,0; 59,7], p<0,05
FFA 0,4 mg/kg (ze STP) vs CBD 10 mg/kg+CLB	23,5% [-20,2; 51,3], p=ns

STP - styrypentol

Tab. 33. Analiza skuteczności na podstawie metaanaliz sieciowych: FFA vs CBD+CLB. 100% redukcja miesięcznej częstości występowania napadów drgawkowych.

Opracowanie wtórne, porównanie	OR [95%CI], p	RD [95%CI], p
Guerrini 2024		
FFA 0,7 mg/kg (bez STP) vs CBD 10 mg/kg+CLB	-	-0,07 [-0,17; 0,03], p=0,17

STP - styrypentol

Tab. 34. Analiza skuteczności na podstawie metaanaliz sieciowych: FFA vs CBD+CLB. ≥75% redukcja miesięcznej częstości występowania napadów drgawkowych.

Opracowanie wtórne, porównanie	OR [95%CI], p	RD [95%CI], p
Guerrini 2024		
FFA 0,7 mg/kg (bez STP) vs CBD 10 mg/kg+CLB	-	-0,21 [-0,40; -0,01], p=0,0345
Linley 2022		
FFA 0,7 mg/kg (bez STP) vs CBD 10 mg/kg+CLB	11,93 [1,35; 359,72], p<0,05	-
FFA 0,4 mg/kg (ze STP) vs CBD 10 mg/kg+CLB	7,01 [0,79; 228,15], p=ns	-

STP - styrypentol

Tab. 35. Analiza skuteczności na podstawie metaanaliz sieciowych: FFA vs CBD+CLB. ≥50% redukcja miesięcznej częstości występowania napadów drgawkowych.

Opracowanie wtórne, porównanie	OR [95%CI], p	RD [95%CI], p
Guerrini 2024		
FFA 0,7 mg/kg (bez STP) vs CBD 10 mg/kg+CLB	-	-0,44 [-0,66; -0,22], p=0,0001

Opracowanie wtórne, porównanie	OR [95%CI], p	RD [95%CI], p
Linley 2022		
FFA 0,7 mg/kg (bez STP) vs CBD 10 mg/kg+CLB	7,22 [1,81; 32,10], p<0,05	-
FFA 0,4 mg/kg (ze STP) vs CBD 10 mg/kg+CLB	13,21 [2,52; 115,03], p<0,05	-

STP - styrypentol

Tab. 36. Analiza skuteczności na podstawie metaanaliz sieciowych: FFA vs CBD+CLB. $\geq 25\%$ redukcja miesięcznej częstości występowania napadów drgawkowych.

Opracowanie wtórne, porównanie	OR [95%CI], p	RD [95%CI], p
Linley 2022		
FFA 0,7 mg/kg (bez STP) vs CBD 10 mg/kg+CLB	13,02 [3,07; 65,36], p<0,05	-
FFA 0,4 mg/kg (ze STP) vs CBD 10 mg/kg+CLB	4,48 [1,27; 16,10], p<0,05	-

STP - styrypentol

Tab. 37. Analiza bezpieczeństwa na podstawie metaanaliz sieciowych: FFA vs CBD+CLB. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

Opracowanie wtórne, porównanie	OR [95%CI], p	RD [95%CI], p
Guerrini 2024		
FFA 0,7 mg/kg (bez STP) vs CBD 10 mg/kg+CLB	-	0,05 [-0,02; 0,12], p=0,16

STP - styrypentol

Tab. 38. Analiza bezpieczeństwa na podstawie metaanaliz sieciowych: FFA vs CBD+CLB. Ciężkie zdarzenia niepożądane.

Opracowanie wtórne, porównanie	OR [95%CI], p	RD [95%CI], p
Guerrini 2024		
FFA 0,7 mg/kg (bez STP) vs CBD 10 mg/kg+CLB	-	0,06 [-0,12; 0,23]. P=0,51

STP - styrypentol

Wnioski

Na podstawie porównania pośredniego oraz przeglądu opracowań wtórnych można wnioskować o **większej skuteczności fenfluraminy w zakresie redukcji częstości napadów drgawkowych w porównaniu do kannabidiolu w skojarzeniu z klobazamem w populacji chorych z zespołem Dravet oraz [REDAKTOWANE] w populacji chorych z zespołem Lennox-Gastauta.** Zespół Lennox-Gastauta to zespół bardzo heterogeniczny, o różnej etiologii, w którym różne mechanizmy działania leków okazują się być różnie skuteczne u różnych pacjentów.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDACTED]

Bezpieczeństwo obu terapii jest zbliżone zarówno w populacji chorych z zespołem Dravet, jak i populacji chorych z zespołem Lennox-Gastauta.

Fenfluramina jest ogólnie dobrze tolerowana i można ją dołączać do terapii innymi lekami przeciwpadaczkowymi ze względu na małe ryzyko interakcji międzylekowych (Lagae 2019, Nabbout 2020, ChPL Fintepla), podczas gdy farmakokinetyka kannabidiolu jest złożona i może powodować interakcje u pacjentów przyjmujących w skojarzeniu inne leki przeciwpadaczkowe (ChPL Epidyolex).

Porównanie kosztów terapii - fenfluramina vs kannabidiol

Pomimo wykazanej wyższej skuteczności fenfluraminy w zakresie częstości redukcji napadów drgawkowych porównaniu do kannabidiolu w populacji chorych z zespołem Dravet, przyjęto konserwatywne zbliżoną skuteczność obu terapii zarówno w populacji chorych z zespołem Lennox-Gastauta, jak i w populacji chorych z zespołem Dravet.

Mając na uwadze przyjętą konserwatywnie potencjalnie równą skuteczność, poniżej przedstawiono zestawienie kosztów terapii, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Parametry

Zestawienie kosztów przedstawiono dla 30-dniowej terapii.

Masę ciała przyjęto jako średnia ważona liczebnością populacji na podstawie publikacji Gunning 2021 (średnia masa ciała u chorych z LGS i DS) i opinii ekspertów (liczba chorych z LGS i DS w Polsce oszacowana na podstawie ankiet - [REDACTED]

- patrz BIA Fintepla). Średnią masę ciała przyjęto na poziomie [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 text block]

[Redacted text block]

Wyniki

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie kosztów terapii fenfluraminą i kannabidiolem.

[Redacted text block]

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

Wnioski

Stosowanie fenfluraminy związane jest z większą skutecznością niż stosowanie kannabidiolu w zakresie redukcji częstości napadów drgawkowych w populacji chorych z DS oraz [redacted] w populacji chorych z LGS. Bezpieczeństwo obu terapii jest zbliżone zarówno w populacji chorych z zespołem Dravet, jak i populacji chorych z zespołem Lennox-Gastauta.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

6.4 Uwaga 4

Proszę również o weryfikację rozbieżności między wynikami analizy deterministycznej i probabilistycznej dla wskazania „zespół Dravet”. Wyniki ICUR podsumowane w tabelach 73-75 wskazują na przyjęcie zbyt optymistycznych parametrów wejściowych dla analizy podstawowej względem rozrzutu niepewności i uzyskanych oszacowań w probabilistycznej analizie wrażliwości (istotna różnica QALY i kosztów w ramieniu FFA+SoC).

Odpowiedź:

W populacji chorych z zespołem Dravet, [REDACTED]

[REDACTED]. Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na poziomie [REDACTED]. [REDACTED]

[REDACTED] Na podstawie wyników analiz złożonych do NICE fenfluramina jest rekomendowana do stosowania w terapii dodanej do stosowanych leków przeciwpadaczkowych w leczeniu napadów związanych z zespołem Dravet u chorych w wieku od 2 lat (NICE FFA DS guidance 2022).

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości dla zespołu Dravet, oszacowany współczynnik przyrostu kosztów do użyteczności wyniósł [REDACTED]

7 Aneks

7.1 Arkusz oceny badania wg skali NICE

Arkusz oceny jakości badań jednoramiennych (w tym opisowych, seria przypadków) wg NICE składa się z 8 pytań, na które można odpowiedzieć tak (1 pkt) lub nie (0 pkt). Możliwe do uzyskania punkty mieszczą się w zakresie od 0 (niska jakość) do 8 (wysoka jakość, przy czym należy pamiętać o opisowym charakterze badań, które z definicji są znacznie niższej jakości w porównaniu do badań kontrolowanych, zwłaszcza randomizowanych).

Tab. 41. Ocena jakości badań jednoramiennych - skala NICE.

Pytanie	Odpowiedź	Punktacja
Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Tak/Nie	0/1
Czy hipoteza/cel badania zostały jasno opisane?	Tak/Nie	0/1
Czy kryteria włączenia i wyłączenia (definicja przypadku) zostały jasno przedstawione?	Tak/Nie	0/1
Czy zostały jasno zdefiniowane raportowane punkty końcowe?	Tak/Nie	0/1
Czy dane były zbierane prospektywnie?	Tak/Nie	0/1
Czy wyraźnie stwierdzono, że pacjenci byli rekrutowani kolejno?	Tak/Nie	0/1
Czy główne wnioski z badania zostały jasno opisane?	Tak/Nie	0/1
Czy wyniki badania zostały pogrupowane (m.in. według stopnia zaawansowania choroby, nieprawidłowości w wynikach badań, charakterystyki pacjentów)?	Tak/Nie	0/1

Spis tabel

Tab. 1. Porównanie kosztów diazepamu i midazolamu.	5
Tab. 2. Arkusz oceny badań jednoramiennych wg NICE - badania włączone w ramach dodatkowych dowodów naukowych (NICE 2005).	8
Tab. 3. Charakterystyka dodatkowych dowodów naukowych włączonych do AKL Fintepla, cz.1.	13
Tab. 4. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.	14
Tab. 5. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu EU-AP.	15
Tab. 6. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu Specchio 2020.	15
Tab. 7. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu Jensen 2022.	16
Tab. 8. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu Strzelczyk 2021.	17
Tab. 9. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane w badaniach: Lagae 2019 i badaniach skuteczności praktycznej.	18
Tab. 10. Tabelaryczne zestawienie parametrów ocenianych w badaniach efektywności praktycznej.	21
Tab. 11. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach włączonych do analizy w ramach oceny skuteczności praktycznej fenfluraminy.	26
Tab. 12. Źródła finansowania badań skuteczności praktycznej włączonych do AKL.	26
Tab. 13. Wyniki badań włączonych.	27
.....	43
.....	44
Tab. 16. Charakterystyka włączonych dodatkowo opracowań wtórnych.	51
Tab. 17. Główne wyniki włączonych opracowań wtórnych.	52
Tab. 18. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu efektywności praktycznej Valls Carbo 2024.	55
Tab. 19. Charakterystyka dodatkowo włączonego badania RWE w ramach oceny badań efektywności praktycznej dla fenfluraminy w leczeniu zespołów Lennox-Gastauta i Dravet.	56
Tab. 20. Wyniki skuteczności, raportowane w badaniu Valls Carbo 2024.	56
Tab. 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa raportowane w badaniu Valls Carbo 2024.	58
Tab. 22. Arkusz oceny badań jednoramiennych wg NICE - ocena jakości badania Valls Carbo 2024.	58
Tab. 23. Uzupelnienie wskazanych rekomendacji refundacyjnych dla preparatu Fintepla.	59
Tab. 24. Porównanie kosztów diazepamu i midazolamu.	61
.....	63
Tab. 26. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: FFA vs CBD+CLB. Procentowa redukcja częstości występowania napadów prowadzących do upadku.	66

Tab. 27. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: FFA vs CBD+CLB. $\geq 75\%$ redukcja napadów prowadzących do upadku.	67
Tab. 28. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: FFA vs CBD+CLB. $\geq 50\%$ redukcja napadów prowadzących do upadku.	67
Tab. 29. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: FFA vs CBD+CLB. $\geq 25\%$ redukcja napadów prowadzących do upadku.	67
Tab. 30. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: FFA vs CBD+CLB. Zdarzenia niepożądane łącznie.	67
Tab. 31. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: FFA vs CBD+CLB. Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie.	67
Tab. 32. Analiza skuteczności na podstawie metaanaliz sieciowych: FFA vs CBD+CLB. Redukcja miesięcznej częstości występowania napadów drgawkowych.	68
Tab. 33. Analiza skuteczności na podstawie metaanaliz sieciowych: FFA vs CBD+CLB. 100% redukcja miesięcznej częstości występowania napadów drgawkowych.	68
Tab. 34. Analiza skuteczności na podstawie metaanaliz sieciowych: FFA vs CBD+CLB. $\geq 75\%$ redukcja miesięcznej częstości występowania napadów drgawkowych.	68
Tab. 35. Analiza skuteczności na podstawie metaanaliz sieciowych: FFA vs CBD+CLB. $\geq 50\%$ redukcja miesięcznej częstości występowania napadów drgawkowych.	68
Tab. 36. Analiza skuteczności na podstawie metaanaliz sieciowych: FFA vs CBD+CLB. $\geq 25\%$ redukcja miesięcznej częstości występowania napadów drgawkowych.	69
Tab. 37. Analiza bezpieczeństwa na podstawie metaanaliz sieciowych: FFA vs CBD+CLB. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.	69
Tab. 38. Analiza bezpieczeństwa na podstawie metaanaliz sieciowych: FFA vs CBD+CLB. Ciężkie zdarzenia niepożądane.	69
.....	71
.....	71
Tab. 41. Ocena jakości badań jednoramiennych - skala NICE.	74

Spis rycin

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla fenfluraminy w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta (diagram PRISMA).	10
Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla fenfluraminy w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet (diagram PRISMA).	11

Bibliografia

- AOTMiT 2023** Agencja Oceny technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Wniosek o objęcie refundacją leku Epidyolex (kannabidiol) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta lub z zespołem Dravet (ICD-10: G40.4)”. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Epidyolex (kannabidiol) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta lub z zespołem Dravet (ICD-10: G40.4)”.
- Berg 2024** Berg AT, Dixon-Salazar T, Meskis MA, Danese SR, Le NMD, Perry MS. Caregiver-reported outcomes with real-world use of cannabidiol in Lennox-Gastaut syndrome and Dravet syndrome from the BECOME survey. *Epilepsy Res.* 2024 Feb;200:107280.
- BIA Fintepla** ██████████ Fenfluramina (Fintepla®) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastauta. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2023.
- ChPL Epidyolex** Epidyolex. ChPL. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 05.06.2024 r.]
- ChPL Fintepla** Fintepla. ChPL. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/fintepla-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 05.06.2024 r.]
- Cooper 2016** Cooper MS, McIntosh A, Crompton DE, McMahon JM, Schneider A, Farrell K, et al. Mortality in Dravet syndrome. *Epilepsy Res.* 2016;128:43-7.
- Cross 2017** Cross, J. H., Auvin, S., Falip, M., Striano, P., & Arzimanoglou, A. (2017). Expert Opinion on the Management of Lennox-Gastaut Syndrome: Treatment Algorithms and Practical Considerations. *Frontiers in neurology*, 8, 505. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00505>
- Cross 2021** Cross JH, Galer BS, Gil-Nagel A, et al. Impact of fenfluramine on the expected SUDEP mortality rates in patients with Dravet syndrome. *Seizure.* 2021;93:154-159. doi:10.1016/j.seizure.2021.10.024
- Fitzgerald 2021** Fitzgerald, M. P., Kaufman, M. C., Massey, S. L., Fridinger, S., Prelack, M., Ellis, C., Ortiz-Gonzalez, X., Fried, L. E., DiGiovine, M. P., CHOP Pediatric Epilepsy Program Collaborative, Melamed, S., Malcolm, M., Banwell, B., Stephenson, D., Witzman, S. M., Gonzalez, A., Dlugos, D., Kessler, S. K., Goldberg, E. M., Abend, N. S., ... Helbig, I. (2021). Assessing seizure burden in pediatric epilepsy using an electronic medical record-based tool through a common data element approach. *Epilepsia*, 62(7), 1617-1628. <https://doi.org/10.1111/epi.16934>
- Georgieva 2023** Georgieva D, Langley J, Hartkopf K, Hawk L, Margolis A, Struck A, Felton E, Hsu D, Gidal BE. Real-world, long-term evaluation of the tolerability and therapy retention of Epidiolex® (cannabidiol) in patients with refractory epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2023 Apr;141:109159.
- Guerrini 2024** Guerrini R, Chiron C, Vandame D, Linley W, Toward T. Comparative efficacy and safety of stiripentol, cannabidiol and fenfluramine as first-line add-on

- therapies for seizures in Dravet syndrome: A network meta-analysis. *Epilepsia Open*. 2024 Apr;9(2):689-703.
- Gunning 2021** Gunning B, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Chin RFM, Bhathal H, Nortvedt C, Dunayevich E, Checketts D. Cannabidiol in conjunction with clobazam: analysis of four randomized controlled trials. *Acta Neurol Scand*. 2021 Feb;143(2):154-163.
- Knupp 2023** 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.
- Lagae 2019** Lagae L, Sullivan J, Knupp K, Laux L, Polster T, Nikanorova M, Devinsky O, Cross JH, Guerrini R, Talwar D, Miller I, Farfel G, Galer BS, Gammaitoni A, Mistry A, Morrison G, Lock M, Agarwal A, Lai WW, Ceulemans B; FAiRE DS Study Group. Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019 Dec 21;394(10216):2243-2254.
- Laux 2019** Laux LC, Bebin EM, Checketts D, Chez M, Flamini R, Marsh ED, Miller I, Nichol K, Park Y, Segal E, Seltzer L, Szaflarski JP, Thiele EA, Weinstock A; CBD EAP study group. Long-term safety and efficacy of cannabidiol in children and adults with treatment resistant Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome: Expanded access program results. *Epilepsy Res*. 2019 Aug;154:13-20.
- Linley 2022** Linley W, Schwenkglens M, Hawkins N, Toward T. Comparative effectiveness of fenfluramine versus cannabidiol in their licensed indications for the treatment of seizures in Dravet Syndrome: a systematic review and network meta-analysis. Posted July 02, 2022. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.07.01.22277155>
- Liu 2023** Liu S, He Z, Li J. Long-term efficacy and adverse effects of cannabidiol in adjuvant treatment of drug-resistant epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2023 Oct 30;16:17562864231207755. doi: 10.1177/17562864231207755.
- Martin 2020** Martin P, de Witte PAM, Maurice T, Gammaitoni A, Farfel G, Galer B. Fenfluramine acts as a positive modulator of sigma-1 receptors. *Epilepsy Behav*. 2020;105:106989. doi:10.1016/j.yebeh.2020.106989
- Martin 2021** Martin P, Reeder T, Sourbron J, de Witte PAM, Gammaitoni AR, Galer BS. An emerging role for sigma-1 receptors in the treatment of developmental and epileptic encephalopathies. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):8416. doi:10.3390/ijms22168416
- Mastrangelo 2017** Mastrangelo M. (2017). Lennox-Gastaut Syndrome: A State of the Art Review. *Neuropediatrics*, 48(3), 143-151. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1601324>
- Nabbout 2020** Nabbout R, Mistry A, Zuberi S, Villeneuve N, Gil-Nagel A, Sanchez-Carpintero R, Stephani U, Laux L, Wirrell E, Knupp K, Chiron C, Farfel G, Galer BS, Morrison G, Lock M, Agarwal A, Auvin S; FAiRE, DS Study Group. Fenfluramine for Treatment-Resistant Seizures in Patients With Dravet Syndrome Receiving

	Stiripentol-Inclusive Regimens: A Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Neurol.</i> 2020 Mar 1;77(3):300-308.
NICE 2005	Dalziel K, Round A, Stein K, Garside R, Castelnuovo E, Payne L. Do the findings of case series studies vary significantly according to methodological characteristics? <i>Health Technol Assess.</i> 2005 Jan;9(2):iii-iv, 1-146.
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 FFA LGS 2024	NICE. Fenfluramine for treating seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome in people 2 years and over [ID1651]. https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10653/documents/674 [dostęp 05.06.2024 r.]
NICE FFA LGS 2024 Committee papers	https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10653/documents/committee-papers-2 [dostęp 11.06.2024 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.]
Patel 2021	Patel AD, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Chin RF, Gil-Nagel A, Gunning B, Halford JJ, Mitchell W, Scott Perry M, Thiele EA, Weinstock A, Dunayevich E, Checketts D, Devinsky O. Long-term safety and efficacy of add-on cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. <i>Epilepsia.</i> 2021 Sep;62(9):2228-2239.
Resnick 2017	Resnick, T., & Sheth, R. D. (2017). Early Diagnosis and Treatment of Lennox-Gastaut Syndrome. <i>Journal of child neurology</i> , 32(11), 947-955. https://doi.org/10.1177/0883073817714394
Schad 2022	Real-World Analysis of Fenfluramine Discontinuation Rates in Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome. Abstract number : 3.417. 2022. https://aesnet.org/abstractslisting/real-world-analysis-of-fenfluramine-discontinuation-rates-in-dravet-syndrome-and-lennox-gastaut-syndrome [dostęp 07.06.2024 r.]
Scheffer 2024	Scheffer I.E., Nabbout R., Lagae L., Devinsky O., Auvin S. et al. Safety and Effectiveness of Adjunctive Fenfluramine in an Open-Label Extension Study of Children (Under 6 Years Old) With Dravet Syndrome; 2024 EP0212 - ZX008-1503. 18th International Child Neurology Congress (ICNC), May 06-10, 2024; Cape Town, South Africa. https://icnapedia.org/e posters/2024-667 [dostęp 07.06.2024 r.]
Sourbron 2017	Schad C. et al. Sourbron J, Smolders I, de Witte P, Lagae L. Pharmacological analysis of the anti-epileptic mechanisms of fenfluramine in scn1a mutant zebrafish. <i>Front Pharmacol.</i> 2017;8:191. doi:10.3389/fphar.2017.00191
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.
SRP 83/2023	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 83/2023 z dnia 31 lipca 2023 roku w sprawie oceny leku Epidyolex (kannabidiol) w ramach program lekowego

„Leczenie pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta lub z zespołem Dravet (ICD-10: G40.4)”.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/045/SRP/U_30_215_31072023_s_83_Epidyolex_cannabidiolum_LG_w%20ref_zacz.pdf
[dostęp 17.10.2023 r.]

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. *Epilepsia*, 2021. 62(10): p. 2518-2527.

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. *Epilepsia*, 2020. 61(11): p. 2396-2404.

Thiele 2017 Thiele E. et al. Cannabidiol (CBD) Treatment Responders Analysis in Patients with Lennox-Gastaut Syndrome (LGS) On and Off Clobazam (CLB). 2017. Abstract number : 1.436. [https://aesnet.org/abstractslisting/cannabidiol-\(cbd\)-treatment-responders-analysis-in-patients-with-lennox-gastaut-syndrome-\(lgs\)-on-and-off-clobazam-\(clb\)](https://aesnet.org/abstractslisting/cannabidiol-(cbd)-treatment-responders-analysis-in-patients-with-lennox-gastaut-syndrome-(lgs)-on-and-off-clobazam-(clb)) [dostęp 06.06.2024 r.]

Thiele 2019 Thiele E, Marsh E, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Halford JJ, Gunning B, Devinsky O, Checketts D, Roberts C. Cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. *Epilepsia*. 2019 Mar;60(3):419-428.

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.