



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Fintepla (fenfluramina)
w programie lekowym:**

B.154.FM. Leczenie pacjentów z Zespołem
Lennoxa-Gastauta lub z Zespołem Dravet (ICD-10: G40.4)

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.20.2024

Data ukończenia: 11 lipca 2024

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy VEDIM Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: VEDIM Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Wykaz wybranych skrótów

ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
ADRs	działania niepożądane (ang. <i>adverse drug reactions</i>)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
APD	analiza problemu decyzyjnego
AR	analiza racjonalizacyjna
AS	Drgawki atoniczne (atonic seizures)
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BID	ang. <i>twice daily</i> – dwa razy dziennie
BIW	ang. <i>twice a week</i> – dwa razy w tygodniu
BMI	ang. <i>body mass index</i> – wskaźnik masy ciała
BRI	umiejętność dostosowywania zachowania w skali BRIEF (ang. Behavior Regulation Index)
BRIEF	ocena zachowania funkcji poznawczych (ang. the Behavior Rating Inventory of Executive Function)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CBD	kannabidiol
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CGI-I	skala oceny jakości życia (ang. Clinical Global Impression-Improvement)
CH	cena hurtowa netto
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost minimization analysis</i>)
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – centrum recenzji i rozpowszechniania
CRI	umiejętność dostosowywania funkcji poznawczych w skali BRIEF (ang. Cognitive Regulation Index)
CrI	przedział wiarygodności (ang. <i>credibility interval</i>)
CRP	ang. <i>C-reactive protein</i> – białko C-reaktywne
CS	Napady drgawkowe (convulsive seizures)
CSF	częstość napadów drgawkowych (ang. <i>convulsive seizure frequency</i>)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. <i>cost utility analysis</i>)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>cost utility ratio</i>)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. <i>defined daily dose</i>)
DS	Zespół Dravet
DSs	Napady prowadzące do upadku (drop seizures)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EQ-5D	ang. <i>EuroQoL-5 Dimension Questionnaire</i> – europejski kwestionariusz służący do oceny jakości życia
FAS	ang. <i>full analysis set</i> – pełny zestaw danych do analizy
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FF/FFA	fenfluramina
FS	Napady ogniskowe (focal seizures)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GKS	glikokortykosteroidy
GTCS	Napady uogólnione (generalized tonic-clonic seizures)
GUS	Główny Urząd Statystyczny

HAS	Haute Autorité de Santé
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HR	iloraz hazardów (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
i.v.	ang. <i>intravenous</i> – dożylnie
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>incremental cost utility ratio</i>)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LD	ang. <i>loading dose</i> – dawka inicjująca
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
LGS	Zespół Lennox-Gastaut
LMPCh	leki modyfikujące przebieg choroby
Ln	logarytm naturalny
LY	lata życia (ang. <i>life years</i>)
M	okres zachowania stałej dawki leku (ang. <i>maintenance period</i>)
MCID	ang. <i>minimal clinically important difference</i> – minimalna klinicznie istotna różnica
MCSF	Miesięczna częstość napadów drgawkowych (monthly convulsive seizures frequency)
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
MI	domena skali BRIEF, dotycząca oceny zdolności do planowania, organizowania oraz samodzielnego radzenia sobie z zadaniami (ang. <i>Metacognition Index</i>)
MI	ang. <i>multiple imputation</i> – technika wielokrotnych imputacji
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	całkowita liczba chorych w grupie
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIH	ang. <i>National Institutes of Health</i> – amerykański narodowy instytut zdrowia
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NMA	ang. <i>network meta-analysis</i> – metaanaliza sieciowa
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
NOS	ang. <i>not otherwise specified</i> – nieokreślony
NRI	ang. <i>non-responder imputation</i> – imputacja braku odpowiedzi
NRS	ang. <i>Numerical Rating Scale</i> – skala numeryczna
ns	Nieistotne statystycznie
OBS	okres obserwacji
OC	ang. <i>observed case</i> – metoda oceny analizowanych przypadków
OLE	(Open-Label Extension)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PASS	ang. <i>post-authorisation safety study</i> – długoterminowe badanie dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego przeprowadzane po wydaniu pozwolenia
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PCS	ang. <i>physical component summary</i> – komponent fizyczny
PedsQL	pediatryczny kwestionariusz oceny jakości życia (ang. <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>)

PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKB	produkt krajowy brutto
PLA	placebo
PO	poziom odpłatności
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PRO	wynik raportowany przez chorych (ang. <i>patient reported outcomes</i>)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTND	Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych
PY	pacjentolata
Q2W	ang. <i>every 2 weeks</i> – co 2 tygodnie
Q4W	ang. <i>every 4 weeks</i> – co 4 tygodnie
Q6W	ang. <i>every 6 weeks</i> – co 6 tygodni
Q8W	ang. <i>every 8 weeks</i> – co 8 tygodni
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
QD	ang. <i>once a day</i> – raz dziennie
QOLCE	kwestionariusz oceny jakości życia dzieci z padaczkami (ang. <i>Quality of Life in Childhood Epilepsy</i>)
QW	ang. <i>every week</i> – co tydzień
RB	korzyść względna (ang. <i>relative benefit</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
ResR	wskaźnik odpowiedzi (ang. <i>responder rate</i>)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2023 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2023 poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk, risk ratio</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
RTG	rentgen
RWD	ang. <i>real-world data</i> – dane rzeczywiste
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podanie podskórne
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SF-36	ang. <i>Short Form 36 Health Survey</i> – krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia
SFP	Najdłuższy okres bez napadów (seizure-free period)
SLR	ang. <i>systematic literature review</i> – przegląd systematyczny
SMC	Scottish Medicines Consortium
SoC	Terapia standardowa
sTEAEs	poważne zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious Treatment-Emergent Adverse Events</i>)
SUCRA	ang. <i>surface under the cumulative ranking</i> – pole powierzchni pod skumulowaną krzywą rankującą
SUDEP	Nagła nieoczekiwana śmierć w padaczce (sudden unexpected death in epilepsy)
T	okres dostosowywania dawki w badaniu Knupp 2022 (ang. <i>titration period</i>)
TAS	Napady toniczne/atoniczne (tonic/atonic seizures)
TEAE	ang. <i>treatment emergent adverse event</i> – zdarzenie niepożądane powstałe w czasie leczenia
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TK	tomografia komputerowa
TS	Drgawki toniczne (tonic seizures)
UCZ	urzędowa cena zbytu

URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285, z późn. zm.)
VAS	ang. <i>Visual Analog Scale</i> – wizualna skala analogowa
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Upssala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upsali)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	7
1. Informacje o wniosku	10
2. Przedmiot i historia zlecenia	11
2.1. Korespondencja w sprawie	11
2.2. Kompletność dokumentacji	11
3. Problem decyzyjny	12
3.1. Technologia wnioskowana	12
3.1.1. Informacje podstawowe	12
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	12
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	13
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	15
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	15
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	20
3.5. Refundowane technologie medyczne	24
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	26
4. Ocena analizy klinicznej	27
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	27
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	34
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	34
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	34
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	34
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	49
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	54
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	54
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	54

4.3.	Komentarz Agencji	55
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	57
5.1.	Ocena analizy ekonomicznej – zespół Lennox-Gastaut	57
5.1.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	57
5.1.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	57
5.1.1.2.	Dane wejściowe do modelu	59
5.1.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	64
5.1.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	64
5.1.2.2.	Wyniki analizy progowej.....	65
5.1.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	65
5.1.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	68
5.1.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	68
5.1.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu.....	71
5.1.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	73
5.1.3.4.	Obliczenia własne Agencji	74
5.2.	Ocena analizy ekonomicznej – zespół Dravet	77
5.2.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	77
5.2.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	77
5.2.1.2.	Dane wejściowe do modelu	78
5.2.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	83
5.2.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	83
5.2.2.2.	Wyniki analizy progowej.....	84
5.2.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	84
5.2.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	87
5.2.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	87
5.2.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu.....	89
5.2.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	91
5.2.3.4.	Obliczenia własne Agencji	96
5.3.	Podsumowanie i komentarz Agencji	96
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	99
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	99
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	99
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	99
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	101
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	103
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	103
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	104
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	106
6.4.	Komentarz Agencji	106
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	107

8. Uwagi do zapisów programu lekowego	108
9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	109
10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach	111
11. Kluczowe informacje i wnioski	113
12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	119
13. Źródła.....	120
14. Załączniki.....	122

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 25.03.2024 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2354.2023.16.JWI

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Fintepla, Fenfluraminum, Roztwór doustny, 2,2 mg/ml, 120, ml, GTIN: 05413787222018
- Wnioskowane wskazanie:
Program lekowy: B.154.FM. Leczenie pacjentów z Zespołem Lennox-Gastauta lub z Zespołem Dravet (ICD-10: G40.4)

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

—

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

—

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna

Podmiot odpowiedzialny

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgia

Wnioskodawca

VEDIM Sp. z o.o.
ul. Kruczkowskiego 8
00-380 Warszawa
Polska

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Fintepla, Fenfluraminum, roztwór doustny, 2,2 mg/ml, 120 ml, GTIN: 05413787222018
Kod ATC	N03AX26
Substancja czynna	Fenfluramina
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Fenfluramina jest lekiem powodującym uwolnienie serotoniny, w wyniku czego pobudza wiele podtypów receptora 5-HT poprzez uwalnianie serotoniny. Fenfluramina może zmniejszać napady padaczkowe, działając jako agonista określonych receptorów serotoninowych w mózgu, w tym receptorów 5-HT1D, 5-HT2A i 5-HT2C, a także oddziałując na receptor sigma-1. Dokładny mechanizm działania fenfluraminy w przypadku zespołu Dravet i zespołu Lennox-Gastauta jest nieznan.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie pacjentów z Zespołem Lennox-Gastauta lub z Zespołem Dravet (ICD-10: G40.4)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[Redacted]
Czas leczenia w programie	[Redacted]
Zmiana terapii w ramach programu lekowego	[Redacted]
Kryteria wyłączenia z programu	[Redacted]

Ocena skuteczności leczenia	

Źródło: wniosek refundacyjny, ChPL Fintepla

Oprócz wnioskowanego produktu dopuszczone do obrotu są również inne opakowania leku w tej samej dawce (2,2 mg/ml) o pojemnościach: 60 ml, 250 ml i 360 ml.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA, 18.12.2020 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastauta jako dodatek do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat.
Status leku sierocego	TAK Z. Dravet – 18.12.2013 r. Z. Lennox-Gastauta – 27.02.2017 r. Encefalopatia padaczkowa związana z CDKL5 – 20.03.2023 r.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

Źródło: ChPL Fintepla, EMA

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Fintepla (fenfluramina) był dotychczas dwukrotnie przedmiotem oceny w AOTMiT. Poniżej zamieszczono podsumowanie rekomendacji Agencji dotyczących Fintepli.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21.02.2022 r. ws. technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim	Rada Przejrzystości rekomenduje uwzględnienie w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności następujących pozycji, spośród przedstawionych przez Agencję do oceny Rady: w drugiej kolejności (kategoria A/B): 2. Fintepla (fenfluramina (fenfluraminy chlorowodorek)) we wskazaniu: napady padaczkowe związane z zespołem Dravet, jako dodatek do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat. <u>Uzasadnienie</u>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
poziomie innowacyjności¹	<p>Dokonując wyboru technologii spośród zakwalifikowanych przez AOTMiT do oceny w ramach opracowania wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, w zakresie chorób onkologicznych i chorób rzadkich,</p> <p>Rada Przejrzystości kierowała się następującymi kryteriami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Istotność schorzenia (lub wskazania szczegółowego), na które składają się: ciężkość skutków i występowanie w Polsce. • Zaspokojenie potrzeby zdrowotnej - dostępność w Polsce i skuteczność dostępnych technologii lekowych w tym schorzeniu. • Siła wnioskowanej interwencji, uwzględniając jej skuteczność i bezpieczeństwo (działania niepożądane) w rozpatrywanym wskazaniu. • Istotność najważniejszego punktu końcowego. • Jakość dostępnych dowodów naukowych. <p>Rada przyznawała wagi poszczególnym kryteriom, w zależności od rodzaju wskazań oraz charakterystyki danych klinicznych.</p> <p>Wyboru dokonywano spośród technologii przedstawionych w raporcie AOTMiT, które Europejska Agencja Leków zarejestrowała jako leki służące do terapii chorób nowotworowych lub określonych jako sieroce w okresie od 27 listopada 2020 r. do 26 listopada 2021 r.</p> <p>Technologie rekomendowane podzielono na 3 kategorie – A (rekomendowane w pierwszej kolejności), A/B (rekomendowane w drugiej kolejności) i B (rekomendowane w trzeciej kolejności). Technologie, które uzyskały najniższą ocenę w opinii Rady uznano za nierekomendowane.</p>
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 102/2022 z dnia 14.11.2022 r. ws. zasadności wydawania zgód na refundację leku Fintepla (fenfluraminum) we wskazaniach: padaczka; padaczka lekooporna, zespół Dravet u pacjentów powyżej 2. roku życia²	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Fintepla (fenfluramina) we wskazaniu: zespół Dravet u pacjentów powyżej 2. roku życia.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Fintepla (fenfluramina) we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna w ramach importu docelowego.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u></p> <p>Dostępne dane kliniczne wskazują na dobrą skuteczność leku w terapii napadów padaczkowych u pacjentów z zespołem Dravet. Profil bezpieczeństwa jest zadowalający. Według opinii ekspertów finansowanie fenfluraminy u pacjentów z zespołem Dravet i padaczką jest zasadne. Rekomendacje refundacyjne są pozytywne.</p> <p>Należy zauważyć, że w badaniach klinicznych nie brali udziału pacjenci z innych populacji pacjentów z padaczką i padaczką lekooporną. W chwili obecnej brak jest danych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo leku także w szerszej populacji pacjentów z padaczką.</p>
Rekomendacja nr 105/2022 z dnia 14.12.2022 r. Prezesa AOTMiT ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Fintepla (fenfluramina) we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, zespół Dravet u pacjentów powyżej 2. r.ż.³	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Fintepla (fenfluramina) we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna, zespół Dravet u pacjentów powyżej 2. r.ż. w na podstawie art. 39 ust o ref.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>W wyniku przeprowadzonej analizy odnaleziono dowody naukowe i wytyczne kliniczne obejmujące leczenie fenfluraminą (FFA) jednak tylko w zakresie wskazania zespół Dravet.</p> <p>Warto zwrócić uwagę, że wytyczne kliniczne w przypadku terapii pacjenta z padaczką lekooporną wskazują na konieczność stosowania indywidualnego podejścia. Zalecają, by z uwagi na mnogość dostępnych terapii, podstawą wyboru leku przeciwpadaczkowego była znajomość jego profilu farmakologicznego, mechanizmu działania oraz występowania potencjalnych objawów niepożądanych.</p> <p>Odnaleziono dwa badania pierwotne: Lagae 2019 i Nabbout 2020 oraz trzy przeglądy systematyczne: Linley 2022; Wu 2022, Devi 2021, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo FFA w zespole Dravet.</p> <p>Podsumowując wyniki w zakresie skuteczności stwierdzono, że stosowanie FFA u pacjentów z zespołem Dravet wiąże się z istotną statystycznie redukcją miesięcznej częstości napadów padaczkowych o 74,9% (-100; 196,4) dla dawki FFA 0,7 mg/kg (Lagae 2019) i o 54,0% (35,6%-67,2%) w przypadku dawki FFA 0,4 mg/kg (Nabbout 2020 – w tym badaniu FFA stosowano w skojarzeniu z styrypentolem). Wynik w tym punkcie końcowym dla dawki FFA 0,2 mg/kg nie był istotny statystycznie. Odsetek pacjentów z ≥50% zmniejszeniem miesięcznej częstości napadów padaczkowych wyniósł dla FFA przy dawce 0,2 mg/kg - 38%, 0,7 mg/kg - 68%, dla PLC 5% (Lagae 2019), a dla FFA dawka 0,4 mg/kg - 53,5% w grupie kontrolnej 4,5% (Nabbout 2020).</p> <p>W przypadku punktu końcowego jakość życia w badaniu Lagae 2019 wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej, zaś w Nabbout 2020 nie były jednoznaczne.</p> <p>Z analizy dostępnych danych wynika, że produkt Fintepla posiada akceptowalny profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów z zespołem Dravet. W badaniach nie stwierdzono występowania zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (ang. adverse events of special interest, AESI) takich jak choroba zastawkowa serca czy nadciśnienie płucne.</p>

¹ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf

² https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/068/SRP/U_45_286_14112022_s_102_Fintepla_fenfluraminum_import_REOPTR.pdf

³ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/068/REK/2022_12_14_BP_Rekomendacja_nr_105_2022_Fintepla_publicacja_BIP.pdf

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Niemniej jednak nie można wykluczyć pojawienia się takich działań ubocznych przy długim okresie leczenia, a także występowania niebezpiecznych interakcji z innymi lekami. Warto zauważyć, iż w latach siedemdziesiątych dwudziestego wieku FFA używano w wysokich dawkach 60-120 mg/dzień jako lek wspomagający leczenie otyłości. Po dwudziestu latach lek został wycofany z powodu pojawiania się doniesień, że jego stosowanie jest związane z pojawianiem się choroby zastawkowej serca.</p> <p>Na niepewność wnioskowania o skuteczności klinicznej w padaczce lekoopornej wpływa brak dowodów w zakresie stosowania FFA w leczeniu padaczki i padaczki odpornej na leczenie.</p> <p>Ponadto do najważniejszych ograniczeń odnalezionych badań można zaliczyć krótki czas obserwacji, brak możliwości oceny odległych efektów leczenia (w perspektywie kilku lat), niewielkie grupy pacjentów biorących udział w badaniach randomizowanych, a dodatkowo występują różnice w charakterystyce grup interwencji/placebo (różne liczby napadów, różnice w stosowanych dotychczas terapiach).</p> <p>W zależności od przyjętych źródeł danych (dawkowania oraz cen) roczny koszt stosowania FFA u jednego pacjenta będzie wynosił od 107 422,24 zł. do 375 977,84 zł., natomiast w prognozowanej populacji (1005 osób) od 107 do 377 mln zł. Ograniczeniem analizy jest przede wszystkim niepewność w zakresie wielkości populacji docelowej, rzeczywistej ceny leku oraz czasu leczenia.</p> <p>Odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje refundacyjne dla FFA: brytyjską (NICE 2022), francuską (HAS 2021), niemiecką (G-BA 2021), jednak dotyczą one tylko leczenia napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet u pacjentów od 2. roku życia jako terapia wspomagająca dla innych leków przeciwpadaczkowych.</p> <p>Odnosząc się do oceny wpływu refundacji na organizację leczenia ww. technologią lekową, należy zauważyć, że stosowanie i finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii wiąże się z szeregiem niepewności wynikających z badań naukowych, dawkowania i kosztów leczenia oraz diagnozą zespołu Dravet i wielkością populacji docelowej.</p> <p>Natomiast potencjalne korzyści wynikające z zastosowania leku oraz ich wpływ na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną był wzięty pod uwagę przy tworzeniu Wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, w którym lek został ujęty i który optymalnie odpowiada na wszystkie wątpliwości związane z finansowaniem leku ze środków publicznych.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego
Poziomą odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	nowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

Agencja nie zgłasza uwag w zakresie pozostałych wnioskowanych warunków objęcia refundacją.

3.2. Problem zdrowotny

Zespół Lennox-Gastauta (ICD-10 G40.4)

Zespół Lennox i Gastauta jest encefalopatią rozwojową i padaczkową spowodowaną szerokim zakresem przyczyn. Uwarunkowany jest synchroniczną aktywnością o wysokiej częstotliwości w obrębie sieci nerwowych w obu półkulach mózgu, pojawiającą się w wieku podatności w okresie dziecięcym. Zespół ten cechuje się występowaniem:

- (1) licznych typów napadów lekoopornych o początku w wieku ≤ 18 lat (jednym z nich muszą być napady toniczne),
- (2) zaburzeń poznawczych i często behawioralnych (nie muszą występować w chwili zachorowania) oraz
- (3) rozlanymi wolnymi wyładowaniami iglica-fala i uogólnioną napadową czynnością szybką w zapisie EEG

Wielu lekarzy używa terminu „zespół Lennox i Gastauta” dla nazwania każdej ciężkiej padaczki o wczesnym początku przebiegającej z napadami lekoopornymi prowadzącymi do upadków. Takie podejście jest jednak niewłaściwe, ponieważ pomija swoiste cechy zespołu Lennox i Gastauta i nie pozwala odróżnić go od EMATs, która często ma lepsze rokowanie, ani innych ciężkich padaczek o początku w wieku dziecięcym. Pełny zestaw cech klinicznych i zmian EEG rozwija się z czasem i często nie obserwuje się go we wczesnym okresie choroby. Dzieci, które mają charakterystyczne typy napadów, ale nie wykazują wszystkich cech zespołu Lennox i Gastauta, wymagają ścisłej obserwacji pod kątem dalszej ewolucji zaburzeń w kierunku tego zespołu. Przemianie w zespół Lennox i Gastauta ulegają często niektóre zespoły ciężkiej padaczki niemowlęcej, takie jak zespół napadów zgięciowych u niemowląt, wczesna niemowlęca encefalopatia rozwojowa i padaczkowa oraz padaczka niemowląt z migrującymi napadami ogniskowymi. Powtarzana ocena kryteriów rozpoznania zespołu Lennox i Gastauta może pomóc w uzyskaniu dostępu do leków przeciwpadaczkowych zarejestrowanych do stosowania w leczeniu tego zespołu.

Źródło: *Specchio 2022*

Epidemiologia

Zespół Lennox i Gastauta odpowiada za około 1–2% wszystkich przypadków padaczki. U dzieci rzadko jest rozpoznawany po wystąpieniu pierwszych napadów (0,6%). Często ewoluuje z innego ciężkiego zespołu padaczkowego lub przyczyny padaczki u niemowląt. W ok. 20% przypadków rozwija się z zespołu napadów zgięciowych u niemowląt. Ewolucji do zespołu Lennox i Gastauta ulega ostatecznie 3,6% wszystkich przypadków padaczki u dzieci oraz 19% przypadków padaczki dziecięcej o początku w wieku niemowlęcym.

Źródło: *Specchio 2022*

Rokowanie

Pośród zespołów padaczkowych wieku dziecięcego zespół LGS należy do zespołów o najcięższym przebiegu. Ze względu na lekooporność, rokowanie, zarówno co do ustąpienia napadów, jak i rozwoju dziecka, jest niepomyślne. Śmiertelność w tym zespole waha się od 3 do 7%. Większość pacjentów (90%) ma napady w ciągu całego życia, ponieważ leki nie kontrolują w pełni napadów, a kłopoty intelektualno-behawioralne wymagają stałej opieki nad chorym. Współistniejące choroby neurologiczne, w tym przedłużające się napady padaczkowe i stan padaczkowy, są skorelowane ze śmiertelnością, a zwłaszcza nagłą nieoczekiwaną śmiercią w padaczkę.

Źródło: *AWA OT.423.1.19.2023*

Zespół Dravet (ICD-10 G40.4)

Zespół Dravet (określany wcześniej jako ciężka padaczka miokloniczna niemowląt [severe myoclonic epilepsy of infancy]) ujawnia się w 1. roku życia u zdrowego dotychczas dziecka napadami ogniskowymi klonicznymi (często połowicznymi) lub uogólnionymi klonicznymi w czasie gorączki lub bez gorączki. Inne typy napadów, w tym miokloniczne i atypowe napady nieświadomości, pojawiają się w wieku 1–4 lat. Napady są zwykle odporne na leczenie, a od 2. roku życia chore dzieci wykazują zaburzenia poznawcze i behawioralne. Zaburzenia chodu, w tym charakterystyczny chód kucający, rozwijają się zwykle do późnego wieku dziecięcego. Rozpoznanie kliniczne potwierdza wykrycie wariantu patogenicznego genu SCN1A kodującego podjednostkę kanału sodowego (w >80% przypadków).

Źródło: *Zuberi 2024*

Epidemiologia

Zespół Dravet występuje z częstością ~6,5/100 000 żywych urodzeń

Źródło: *Zuberi 2024*

Rokowanie

Rokowanie w DS jest złe. Napady utrzymują się, występują także zmiany w badaniu neurologicznym (uogólniona niezgrabność, drżenie, niekiedy ataksja i objawy piramidowe) oraz ciężkie upośledzenie umysłowe w 50% przypadków. DS ma przebieg progresywny, zarówno co do częstości napadów, jak i objawów neurologicznych, prowadząc do zgonu. Leczenie przeciwdrgawkowe jest mało skuteczne.

Źródło: *AWA OT.423.1.19.2023*

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdziale 3. analizy problemu decyzyjnego wnioskodawcy.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące liczebności populacji na podstawie danych NFZ.

W okresie 2014 – I poł. 2023 r., kod ICD-10: G40.4 (z wyłączeniem rozpoznania Q85.1) rozpoznano u 46 451 pacjentów w wieku ≥ 2 lat, z czego w 2022 r. było to 8 239 pacjentów. Biorąc pod uwagę liczebność pacjentów przyjmujących brywaracetam lub styrypentol można założyć, że populacja docelowa nie powinna przekroczyć kilkuset pacjentów/rok.

Trzeba mieć na uwadze fakt, że kod G40.4 zawiera dane dot. łącznej populacji (tj. DS i LGS), a ponadto kod ten obejmuje inne wskazania, takie jak zespół Westa.

W tabeli zamieszczono również dane dla kodu ICD-10 G40.3. Dane te należy traktować jako dodatkowe, gdyż kod ten nie figuruje w nazwie programu lekowego, jednak z analizy literatury wynika, że zespołowi Dravet można również przypisać kod G40.3

Tabela 5. Liczba pacjentów z rozpoznaniem „inne postacie uogólnionej padaczki i zespołów padaczkowych (ICD-10: G40.4)” oraz „uogólniona samoistna padaczka i zespoły padaczkowe (ICD-10: G40.3)” oraz z wyłączeniem pacjentów ze stwardnieniem guzowatym (ICD-10: Q85.1) w okresie 2014 r. – I poł. 2023 r. (źródło: baza SWIAD, baza LEK)

Pacjenci (unikalne numery id)	Wiek	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	I poł. 2023	2014 – I poł. 2023
ICD-10: G40.4 (z wyłączeniem rozpoznania Q85.1)	<2 lat	166	169	222	229	234	193	223	246	189	120	1 510
	2-17 lat	1 860	1 831	1 821	1 583	1 561	1 581	1 442	1 685	1 747	1 191	8 607
	≥ 18 lat	6 997	7 360	7 045	7 182	7 149	6 960	5 939	6 823	6 492	4 260	37 844
ICD-10: G40.4 (z wyłączeniem rozpoznania Q85.1) oraz stosowanie substancji czynnej brivaracetamum ^{*^^}	<2 lat	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2-17 lat	0	0	0	0	0	10	23	37	100	128	205
	≥ 18 lat	0	0	0	0	0	103	209	296	330	342	528
ICD-10: G40.4 (z wyłączeniem rozpoznania Q85.1) oraz stosowanie substancji czynnej stiripentolum ^{**^}	<2 lat	1	0	2	4	3	3	6	6	9	4	28
	2-17 lat	27	30	40	63	74	79	89	92	105	102	154
	≥ 18 lat	1	2	3	9	11	13	18	19	26	27	32
ICD-10: G40.3 (z wyłączeniem rozpoznania Q85.1)	<2 lat	243	212	231	219	268	224	174	183	147	81	1 649
	2-17 lat	4 616	4 656	4 563	4 374	4 228	4 163	3 761	3 888	3 827	2 809	17 311
	≥ 18 lat	9 536	9 457	9 261	8 776	8 319	8 597	7 403	7 221	7 166	5 038	38 338
ICD-10: G40.3 (z wyłączeniem rozpoznania Q85.1) oraz stosowanie substancji czynnej brivaracetamum ^{*^}	<2 lat	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2
	2-17 lat	0	0	0	0	0	10	19	31	91	110	179
	≥ 18 lat	0	0	0	0	0	87	183	243	310	342	509
ICD-10: G40.3 (z wyłączeniem rozpoznania Q85.1) oraz stosowanie substancji czynnej stiripentolum ^{**^}	<2 lat	0	0	1	1	2	1	3	2	2	1	10
	2-17 lat	15	16	24	39	49	53	58	63	72	66	102
	≥ 18 lat	0	0	2	3	4	6	7	9	14	14	18

* kod GTIN: 05909991272234, 05909991272333

** kod GTIN: 05909990017294, 05909990017232, 05909990017331, 05909990017263

^ Do bazy LEK dopasowano pacjentów z bazy SWIAD, u których sprawozdano kod G40.3 (główny lub współwystępujący) z wyłączeniem pacjentów z rozpoznaniem Q85.1. Dopasowanie przeprowadzono z wykorzystaniem id pacjentów.

^^ Do bazy LEK dopasowano pacjentów z bazy SWIAD, u których sprawozdano kod G40.4 (główny lub współwystępujący) z wyłączeniem pacjentów z rozpoznaniem Q85.1. Dopasowanie przeprowadzono z wykorzystaniem id pacjentów.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące liczebności populacji z opinii ekspertów klinicznych.

Tabela 6. Wielkość populacji aktualnej i w której technologia byłaby refundowana wg. ekspertów klinicznych

Epidemiologia	Prof. Agnieszka Słowik Konsultantka krajowa w dz. neurologii	Prof. Justyna Paprocka Konsultantka krajowa w dziedzinie neurologii dziecięcej
Obecna liczba chorych w Polsce	LGS 1 100 DS 400	LGS Brak takich danych/ rejestru w Polsce Pośrednie informacje: Częstość występowania 0,7-3,1% padaczek (średnio 1-2% padaczek), 20% ewoluuje z zespołu niemowlęcych napadów zgięciowych (zespołu Westa), ewolucja do LGS u 3,6% dzieci z padaczką, u 19% dzieci z napadami rozpoczynającymi się w niemowlęctwie Częstość występowania zespołu wynosi 1 mln/ rok, rozpowszechnienie -15/100 tys. Wg innych danych: częstość występowania zespołu Lennox- Gastauta: 0,26/1000 lub 1,5/10 000 DS Brak takich danych/ rejestru w Polsce Pośrednie informacje: Częstość występowania zespołu Dravet 1:16 000–1:40 000
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	LGS Ok. 40/rok DS Ok. 12/rok	LGS Zespół Lennox- Gastauta 1:50 000 dzieci w wieku od 0 do 14 lat w ciągu roku, 20 na 100 tys. urodzeń. W Polsce łączna liczba pacjentów z zespołem Lennox- Gastauta może wynosić 1 145 osób (wg. ekspertów od 916 do 1 140 pacjentów)-dane z 2023 r. DS Zespół Dravet 5 na 100 tys. urodzeń
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	LGS W 1. roku refundacji 100 chorych, w 2. – ok. 200 - 250 DS W 1. roku refundacji 50 - 100 chorych, w 2. – ok. 150	LGS Okolo 100-150 chorych na rok DS Okolo 50-100 chorych na rok
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Szacunki własne	Owen Pickrell 2022 Chin 2021 Raport Modern Healthcare Institutei Szacunki własne

Wnioskodawca oparł swoje oszacowania populacyjne na danych epidemiologicznych z UK i opiniach ekspertów klinicznych. Zestawiając oszacowania wnioskodawcy z danymi ekspertów ankietowanych przez Agencję, można uznać, że wartości dotyczące populacji docelowej są zbliżone i oscylują wokół [] pacjentów w horyzoncie 2 lat.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- International League Against Epilepsy - www.ilae.org
- The National Institute for Health and Care Excellence - www.nice.org.uk
- Polskie Towarzystwo Neurologiczne – www.ptneuro.pl
- Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych – www.ptnd.pl

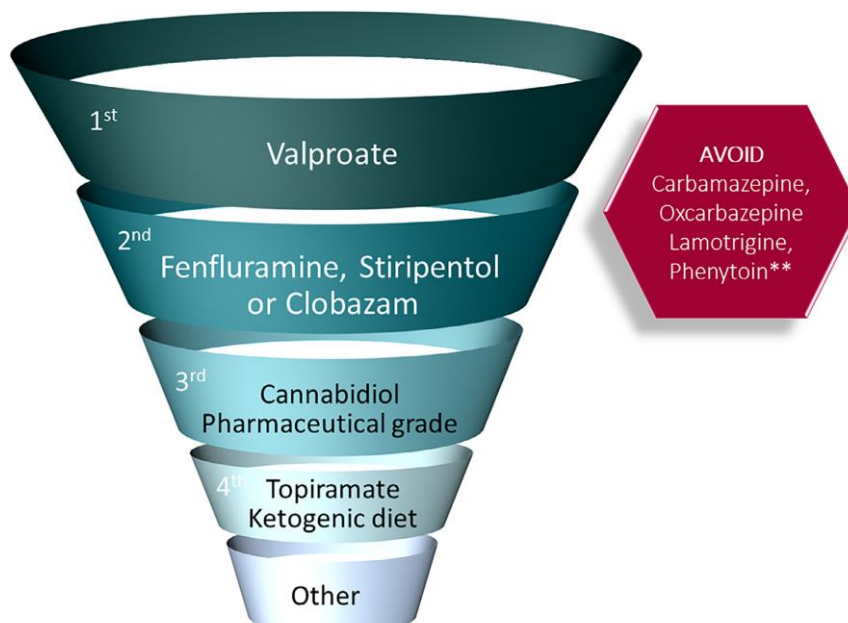
Wyszukiwanie przeprowadzono w 07.06.2024. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych w ciągu ostatnich 3 lat. Odnaleziono 3 wytyczne: polskie (PTN 2022), międzynarodowe (IDSC 2022) i brytyjskie (NICE 2022). Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTN 2022 (Polska)</p>	<p>Zespół Lennox-Gastauta W przypadku zespołu Lennox-Gastauta lekiem 1. rzutu są walproiny. W dalszej kolejności zalecane jest stosowanie lamotryginy, topiramatu, klobazepamu, lewetyracetamu, rufinamidu, briwaracetamu, kannabidiolu, steroidów.</p> <p>Zespół Dravet W przypadku zespołu Dravet lekiem 1. rzutu są walproiny. W dalszej kolejności zalecane jest stosowanie fenfluraminy, styrypentolu, kannabidiolu, topiramatu, klobazamu, fenobarbitalu, etosuksymidu, lewetyracetamu.</p> <p>Powyższe listy opisują jedynie wybór leku przeciwpadaczkowego w zależności od rodzaju zespołu padaczkowego, nie mają charakteru zaleceń.</p>
<p>NICE 2022 (Anglia, Walia)</p>	<p>Zespół Lennox-Gastauta Wytyczne NICE 2022 w pierwszej linii leczenia zespołu Lennox-Gastauta zalecają stosowanie walproinianu sodu. Przed jego zastosowaniem, szczególnie u kobiet i dziewcząt w wieku rozrodczym zalecane jest dokładne przedyskutowanie korzyści i ryzyka (w tym także dla potencjalnie nienarodzonego dziecka) związanych z wdrożeniem terapii. Po nieskuteczności pierwszej linii leczenia rekomendowane jest rozważenie lamotryginy w monoterapii lub terapii dodanej do dotychczas stosowanego walproinianu. W trzeciej linii leczenia zalecane jest dodanie do dotychczasowego leczenia: kannabidiolu w połączeniu z klobazamem, klobazamu, rufinamidu, topiramatu. W przypadku rozpoczynania terapii uzupełniającej należy ostrożnie dostosowywać dawkę dodatkowego leku i monitorować przebieg leczenia, w tym występowanie działań niepożądanych. Jeśli trzecia linia leczenia nie przynosi oczekiwanych rezultatów rekomendowane jest dodatkowe wdrożenie diety ketogenicznej pod nadzorem odpowiedniego zespołu specjalistów. Jeśli i to zawiodło należy rozważyć dodanie felbamatu pod nadzorem neurologa, eksperta w zakresie epilepsji.</p> <p>Zespół Dravet W przypadku leczenia zespołu Dravet, w pierwszej linii leczenia zespołu Dravet zalecane jest stosowanie walproinianu sodu. Przed jego zastosowaniem, szczególnie u kobiet i dziewcząt w wieku rozrodczym zalecane jest dokładne przedyskutowanie korzyści i ryzyka (w tym także dla potencjalnie nienarodzonego dziecka) związanych z wdrożeniem terapii. Po nieskuteczności monoterapii w pierwszej linii leczenia zalecane jest rozważenie terapii potrójnej ze styrypentolem i klobazamem. W przypadku rozpoczynania terapii uzupełniającej należy ostrożnie dostosowywać dawkę dodatkowego leku i monitorować przebieg leczenia, w tym występowanie działań niepożądanych. Na dalszym etapie, po nieskuteczności co najmniej 2 leków przeciwpadaczkowych u chorych w wieku powyżej 2 lat rekomendowane jest dołączenie fenfluraminy. Jeśli terapia potrójna nie przynosi oczekiwanych rezultatów, należy rozważyć zastosowanie kannabidiolu z klobazamem. Autorzy rekomendacji podkreślają również, że zgodnie z wynikami badań klinicznych, fenfluramina w terapii dodanej redukuje liczbę napadów padaczkowych, a także może być skuteczniejsza w porównaniu do kannabidiolu w zakresie redukcji liczby napadów padaczkowych w terapii dodanej do 2 innych leków przeciwpadaczkowych. W przypadku dzieci poniżej 2 r.ż. bądź po nieskuteczności kannabidiolu z klobazamem należy rozważyć dołączenie jednej z wymienionych opcji terapeutycznych pod opieką odpowiednich specjalistów: diety ketogenicznej, lewetyracetamu, topiramatu. Jeśli dodanie którejś z powyższych terapii nie przynosi efektów należy rozważyć inne opcje terapii „add-on”. W przypadku, kiedy wszystkie zaproponowane strategie leczenia zawiodły rekomendowane jest rozważenie wdrożenia bromku potasu zgodnie z zaleceniami neurologów specjalizujących się w leczeniu epilepsji. Nie określano siły zaleceń.</p>
<p>IDSC 2022</p>	<p>Zespół Dravet W pierwszej kolejności w leczeniu zespołu Dravet rekomendowane jest zastosowanie kwasu walproinowego. Na etapie inicjacji terapii bądź w ramach pierwszej terapii dodanej można rozważyć również klobazam (konsensus: silny). W leczeniu 1. rzutu możliwe jest także zastosowanie fenfluraminy (konsensus wg lekarzy: silna) lub styrypentolu (konsensus wg lekarzy: umiarkowany). Autorzy rekomendacji sugerują także, że stosowanie fenfluraminy może być związane ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia SUDEP (istnieje potrzeba dalszych badań). Możliwe jest stosowanie klobazamu lub medycznego kannabidiolu w ramach pierwszej lub drugiej linii leczenia (brak konsensusu). Według schematu zamieszczonego w publikacji kannabidiol spożycjonowano na etapie 3. linii leczenia). Nie uzyskano konsensusu wśród lekarzy w sprawie stosowania topiramatu jako leku pierwszego, drugiego lub trzeciego rzutu. Według schematu zawartego w publikacji topiramatu oraz dieta ketogeniczna powinny być rozważone w chwili wdrażania terapii 4. rzutu. W przypadku nieskuteczności opisanych terapii, na dalszych etapach można wziąć pod uwagę stymulację nerwu błędnego, lewetyracetam, zonisamid, bromki, klonazepam czy etosuksymid.</p> <p>Konsensus określono jako silny, jeśli 80% lub więcej panelistów wydających opinię oceniło stwierdzenie jako 7 lub więcej i jako Umiarkowane, jeśli 67% lub więcej panelistów oceniło dane stwierdzenie na 7 lub więcej. Sprawozdania, które nie osiągnęły tego poziomu zgodności, zostały zinterpretowane jako „brak konsensusu”.</p>
<p>IDSC - International DS Consensus; NICE - The National Institute for Health and Care Excellence; PTN - Polskie Towarzystwo Neurologiczne SUDEP - nagła niespodziewana śmierć u chorych na padaczkę (ang. sudden unexpected death in Epilepsy).</p>	

Odnalezione wytyczne zagraniczne (NICE 2022, IDSC 2022) rekomendują stosowanie fenfluraminy w zespole Dravet, polskie wytyczne (PTN 2022) również wymieniają ją wśród leków stosowanych w tym wskazaniu.

W przypadku zespołu Lennox-Gastauta nie odnaleziono żadnych wytycznych, który wymieniałyby fenfluraminę w tym wskazaniu. Prawdopodobną przyczyną jest fakt, że fenfluramina została dopuszczona do obrotu przez EMA w leczeniu zespołu Lennox-Gastauta w UE dnia 24 stycznia 2023 r.

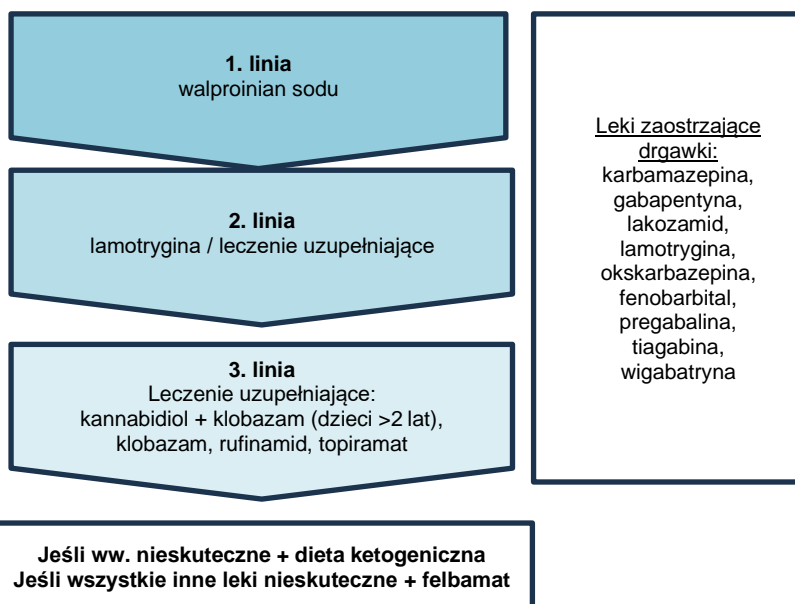


Rysunek 1. Algorytm leczenia w zespole Dravet wg międzynarodowego konsensusu ekspertów (źródło: IDSC 2022)

Konsensus co do stosowania kwasu walproinowego jako leczenia 1. rzutu i do stosowania klobazamu, fenfluraminy lub stiripentolu jako 1. lub 2. linii leczenia. Konsensus w sprawie leków przeciwwskazanych (karbamazepina, okskarbazepina, lamotrygina, fenytoina)

**Fenytoina może być pomocna w przypadku stanu padaczkowego.

„Inne” (other) obejmują: stymulację nerwu błędnego, lewetyracetam, zonisamid, bromki, klonazepam i etosuksymid (w przypadku napadów nieświadomości)



Rysunek 2. Algorytm leczenia w zespole Lennox-Gastauta wg wytycznych NICE – opracowanie własne (źródło: NICE 2022)

Algorytm leczenia nie obejmuje stosowania fenfluraminy, ale zgodnie z projektem rekomendacji NICE, nie jest ona rekomendowana do leczenia napadów w przebiegu LGS u chorych ≥ 2 lat.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do czterech ekspertów klinicznych i jednej organizacji pacjentów. Otrzymano trzy odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Opinie ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. Agnieszka Słowik Konsultantka krajowa w dz. neurologii	Prof. Justyna Paprocka Konsultantka krajowa w dziedzinie neurologii dziecięcej
<p>Istotne klinicznie punkty końcowe - Minimalna różnica odczuwalna przez chorego</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiana częstość napadów padaczkowych • $\geq 75\%$ redukcja częstości napadów padaczkowych • $\geq 50\%$ redukcja częstości napadów padaczkowych • $\geq 25\%$ redukcja częstości napadów padaczkowych • Liczba dni bez napadów padaczkowych • Działania niepożądane <p>Każda różnica w ww. zakresie powinna być traktowana jako istotna zmiana. Szacunki własne eksperta na podstawie badań klinicznych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Redukcja liczby napadów padaczkowych - 10-20%, każda redukcja liczby napadów jest istotna • Liczba dni bez napadów padaczkowych - o 1-2 dni bez napadów padaczkowych więcej w skali miesiąca • Liczba dni bez leków ratunkowych - zwiększenie liczby dni bez napadów padaczkowych • Tolerancja leczenia, czyli obecność objawów niepożądanych - minimalne objawy niepożądane, dobra tolerancja leczenia <p>Szacunki własne eksperta</p>
<p>Technologie opcjonalne Technologia (% pacj. aktualnie stosujących; % pacj. stosujących w przypadku refundacji FIN)</p>	<p>LGS Kwas walproinowy (85%; 85%) Klobazam (80%; 80%) Lamotrygina (60%; 60%) Topiramamat (35%; 35%) Rufinamid (15%; 15%) Kannabidiol (5%; 5%) Brywaracetam (15%; 15%) Wnioskowana technologia będzie lekiem dodanym do aktualnego leczenia. Zazwyczaj pacjenci leczeni są kilkoma lekami równocześnie, trudno wskazać technologię najskuteczniejszą. Technologia najtańsza – kwas walproinowy. Szacunki własne eksperta.</p> <p>DS Kwas walproinowy (90%; 90%) Styrypentol (80%; 80%) Klobazam (80%; 80%) Lewetyracetam (60%; 60%) Topiramamat (40%; 40%) Wnioskowana technologia będzie lekiem dodanym do aktualnego leczenia. Zazwyczaj pacjenci leczeni są kilkoma lekami równocześnie, trudno wskazać technologię najskuteczniejszą. Technologia najtańsza – kwas walproinowy.</p>	<p>LGS Leki przeciwnapadowe, sterydoterapia, najczęściej stosowany lek to kwas walproinowy [70-80%] (90%; 90%) Dieta ketogenna (40-50%; 40-50%) Stymulator nerwu błędnego (20-30%; 20-30%) Leczenie neurochirurgiczne (5%; 5%) Dane pozostają bez mian, ponieważ zastosowanie fenfluraminy jest terapią dodaną Nie wskazano technologii najtańszej i najskuteczniejszej. Szacunki własne eksperta.</p> <p>DS Farmakoterapia, z najczęściej stosowanym lekiem – kwasem walproinowym [90%] (90%; 90%) Dieta ketogenna (40-50%; 40-50%) Dane pozostają bez mian, ponieważ zastosowanie fenfluraminy jest terapią dodaną Nie wskazano technologii najtańszej i najskuteczniejszej. Szacunki własne eksperta.</p> <p>Komparatorem dla ocenianej technologii/ produktu są różne połączenia, odpowiednio dobranych (w stosunku do zespołu padaczkowego, dominującej semilogii napadów padaczkowych), dobrze tolerowanych przez pacjenta leków przeciwpadaczkowych. W przypadku LGS do leków należących do I linii leczenia należą: kwas walproinowy, lamotrygina, topiramamat. W dalszej kolejności w terapii przeciwpadaczkowej mogą być wykorzystane: lewetyracetam, klobazam, rufinamid, zonisamid. Fakt braku możliwości skutecznego leczenia w wielu</p>

Ekspert	Prof. Agnieszka Słowik Konsultantka krajowa w dz. neurologii	Prof. Justyna Paprocka Konsultantka krajowa w dziedzinie neurologii dziecięcej
		<p>padaczkach lekoopornych, zwłaszcza należących do grupy encefalopatii padaczkowych, może być punktem odniesienia dla ocenianej technologii.</p> <p>W przypadku DS do leków przeciwnapadowych I linii zaliczamy: kwas walproinowy, klobazam, następnie do II linii stripentol, topiramate, fenfluramina, kannabidiol, dieta ketogenna. Leki III linii to: clonazepam, levetiracetam, zonisamid, etosuksymid, fenobarbital.</p> <p>Dieta ketogenna, stymulator nerwu błędnego, większość leków przeciwnapadowych stanowią leczenie finansowane przez NFZ. Leki przeciwnapadowe, zaznaczone w tabeli jako najskuteczniejsze, w odniesieniu do ich działania przed zdiagnozowaniem lekooporności padaczki. Natomiast dieta ketogenna i stymulator nerwu błędnego zazwyczaj stosowane są po zdiagnozowaniu padaczki lekoopornej.</p>
Problemy z aktualnym leczeniem	<p>Pomimo dostępności wielu leków przeciwpadaczkowych, wciąż u wielu pacjentów nie udaje się osiągnąć kontroli napadów. W przypadku obu zespołów napady są odporne na leczenie i, pomimo zastosowania 2 lub więcej leków przeciwpadaczkowych, bardzo często napady nie są odpowiednio kontrolowane.</p> <p>Wiele z dostępnych leków przeciwpadaczkowych negatywnie wpływa na funkcje poznawcze.</p> <p>Potrzebne jest objęcie finansowaniem nowych opcji terapeutycznych korzystnie wpływających zarówno na redukcję napadów jak i zaburzenia poznawcze i zachowanie w celu indywidualizacji terapii dostosowanej do potrzeb danego pacjenta.</p>	<p>W wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z 2023r refundacją w Polsce we wskazaniu padaczka, padaczka lekooporna objętych jest aktualnie około 18 substancji czynnych, w 2024 dołączył kannabidiol. Pomimo stosowanych aktualnie dostępnych opcji leczenia nadal na tym samym poziomie pozostaje ryzyko wystąpienia SUDEP a współczynnik umieralności waha się pomiędzy 3 a 7%. A zatem dotychczasowe interwencje terapeutyczne są niewystarczające i należy objąć refundacją lek, którego pozytywny efekt opisano w randomizowanych kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem placebo, a mianowicie fenfluraminę.</p>
Rozwiązania systemowe mogące poprawić sytuację	<p>Objęcie refundacją nowoczesnych opcji terapeutycznych, które zostały uwzględnione w najnowszych wytycznych praktyki klinicznej (kannabidiol, fenfluramina) i które istotnie wpływają na zmniejszenie częstości napadów oraz na poprawę jakości życia zarówno pacjentów jak i opiekunów.</p> <p>Poprawa dostępu do diagnostyki genetycznej</p>	<p>Zastosowanie nowych metod terapii, pozwalających na redukcję napadów padaczkowych jest niezwykle cenne, także poprzez pośredni wpływ na schorzenia towarzyszące (niepełnosprawność intelektualna występująca w zależności od etiologii -u 43-76%, pacjentów, zaburzenia zachowania i emocji, zachowania opozycyjne, depresja, zaburzenia snu, SUDEP.</p>
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	Nie widzę potencjalnych problemów	<p>Wyniki randomizowanych badań klinicznych wskazują, iż fenfluramina jest lekiem bezpiecznym i dobrze tolerowanym. Objawy niepożądane związane ze stosowaniem fenfluraminy zaliczyć można do łagodnych lub co najwyżej umiarkowanych, jak zmniejszone łaknienie, zmęczenie, zakażenie górnych dróg oddechowych senność, biegunki.</p>
Możliwość nadużyć/niewłaściwego stosowania ocenianej technologii	Nie widzę możliwości takich nadużyć.	Nie widzę możliwości nadużyć.
Pacjenci, którzy mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	Wszyscy pacjenci z napadami padaczkowymi w przebiegu zespołu Dravet i zespołu Lennox-Gastaut spełniający kryteria włączenia do programu lekowego odniosą korzyść ze stosowania ocenianej technologii	Grupy pacjentów, które mogą najbardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii to pacjenci z zespołem Lennox-Gastaut i zespołem Dravet, spełniający kryteria włączenia do programu lekowego.
Pacjenci, którzy nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	Pacjenci z chorobą zastawki aortalnej lub mitralnej serca i tętniczym nadciśnieniem płucnym (zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego).	Myślę, że nie ma takiej grupy/subpopulacji pacjentów, która nie skorzysta ze stosowanej technologii, jeśli nie bierzemy pod uwagę przeciwwskazań do

Ekspert	Prof. Agnieszka Słowik Konsultantka krajowa w dz. neurologii	Prof. Justyna Paprocka Konsultantka krajowa w dziedzinie neurologii dziecięcej
		zastosowania fenfluraminy, czyli chorób zastawkowych serca i nadciśnienia płucnego.
Technologia medyczna, która w rzeczywistości praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Odpowiedź na leczenie w padaczkę lekoopornej jest kwestią indywidualną. Nie jest możliwe wskazanie jednej ani nawet kilku uniwersalnych, zalecanych ścieżek terapeutycznych w leczeniu wspomagającym (tj. w jednoczesnym skojarzonym stosowaniu dwóch lub więcej leków). Leczenie jest oparte na całej gamie dostępnych farmakoterapii. Nie jest możliwe zatem wskazanie technologii alternatywnej dla fenfluraminy, tym bardziej, że fenfluramina jest terapią dodaną/wspomagającą. Wynika to z zapisów Charakterystyki Produktu Leczniczego, badań klinicznych i praktyki klinicznej.	Nie dotyczy, ponieważ wnioskowana technologia stanowi terapię dodaną.
Kluczowe przyczyny, dla których technologia: a) powinna być finansowana ze środków publicznych a) nie powinna być finansowana ze środków publicznych	a) Zespół Dravet i zespół Lennox-Gastauta należą do najcięższych zespołów padaczkowych. Są to zespoły charakteryzujące się mnogością heterogennych i lekoopornych napadów padaczkowych. Towarzyszą im także objawy pozanapadowe, takie jak zaburzenia intelektualne, opóźnienie ruchowe i behawioralne, w tym autystyczne, opóźnienie rozwoju i rozumienia mowy, zaburzenia ze spektrum autyzmu, nadpobudliwość, dysfunkcje układu motorycznego. Ogromnym wyzwaniem i obciążeniem jest nagła niespodziewana śmierć w przebiegu padaczki (SUDEP). Ryzyko śmierci jest znacznie wyższe w przypadku pacjentów z zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastauta niż w populacji pacjentów chorujących na padaczkę. Pacjenci są także obciążeni wysokim ryzykiem wypadków i przedwczesnej śmierci z powodu śmiertelnego stanu padaczkowego. Chorzy leczeni są wieloma (często nawet kilkunastoma) lekami w swoim życiu, a mimo to u większości pacjentów nie uzyskuje się kontroli napadów. (Modern Healthcare Institute. Raport. Rzadkie zespoły padaczkowe. Zespół Dravet - Zespół Lennox-Gastauta. Opieka nad chorymi -potrzeby i możliwości. Warszawa, 2024). Wprowadzenie finansowania fenfluraminy w leczeniu chorych z zespołem Dravet lub zespołem Lennox- Gastauta umożliwi chorym z niezwykle ciężkimi i lekoopornymi zespołami padaczkowymi dostęp do dedykowanej technologii lekowej o udowodnionej w badaniach klinicznych skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Wpłynie to na możliwość lepszego doboru zindywidualizowanej terapii dla chorych b) nie dotyczy	a) Fenfluramina powinna być finansowana ze środków publicznych, ponieważ każdy lek, który posiada, na bazie badań klinicznych, potwierdzoną skuteczność działania w encefalopatiach padaczkowych i/lub rozwojowych jest nieoceniony. Fintepla stanowi lek przeciwnapadowy z unikatowym mechanizmem działania związanym z aktywnością wobec receptorów serotoninowych (5-HT) i receptora sigma-1. W związku z powyższym, poza redukcją częstości napadów padaczkowych, wykazuje także pozytywny efekt w zakresie poprawy funkcji poznawczych i behawioralnych. b) nie wskazano
Przewidywane przyszłe udziały ocenianej technologii po objęciu refundacją w populacji docelowej	Udziały fenfluraminy w rynku będą kształtować się na poziomie ok. 100 chorych w I roku refundacji i ok. 200- 250 chorych w II roku refundacji w populacji chorych z zespołem Lennox-Gastauta oraz ok. 50-100 chorych w 1 roku refundacji i ok. 150 chorych) w II roku refundacji w populacji chorych z zespołem Dravet - szacunki własne.	Prawdopodobna jest refundacja u 100-150 pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta rocznie oraz 50-100 pacjentów z zespołem Dravet rocznie.

Tabela 9. Opinia towarzystwa reprezentującego pacjentów

Pytanie	Jolanta Kuryło Wiceprezes Stowarzyszenia na rzecz osób z ciężką padaczką lekooporną Dravet.pl
Proszę określić najbardziej dotkliwe objawy ocenianego stanu klinicznego z punktu widzenia chorego.	Zespół chorobowy z objawami polimorficznych wyładowań padaczkowych. Napady w wyniku uszkodzenia genu kanału sodowego są lekooporne, nieprzewidywalne, chorzy upadają, podczas napadu są nieprzytomni, tracą saturację, w przypadkach stanów padaczkowych może dojść do zatrzymania czynności życiowych. W skrajnych przypadkach ryzyko śmierci w przebiegu ataku padaczkowego SUDEP ang. Sudden unexpected death in epilepsy. Uszkodzenia ciała przy upadkach w wyniku napadów padaczkowych. Afazja wielotypowa. Zachowania autystyczne, problemy ortopedyczne: chód kuczny- koślawość stóp i kolan. Problemy psychiatryczne.
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	Zespół Dravet oraz Zespół Lennox Gastaut to rzadkie zespoły padaczkowe cechujące się lekoopornością. Dostępne leki starej generacji są niewystarczające do zaopiekowania profilaktycznego. Mimo wysokich poziomów terapeutycznych oznaczanych z krwi chorego, leki te często nie działają na przebieg choroby. Obecne leki dostępne do leczenia DS i ZLG niosą za sobą ciężkie skutki uboczne np. jadłowstręt, niewydolność nerek czy wysoki poziom GGTP. Chorzy przejawiają zachowania afazji ruchowej, motorycznej czy/ i mowy. Są apatyczni i wykazują agresję lub autoagresję. Mimo stosowania leków dostępnych, nawet w zestawieniu kilku na raz, napady są częste, silne, lekooporne, choroba ma dalej przebieg katastroficzny.
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	Szybkie rozpoznanie już na poziomie przesiewu noworodka celem wdrożenia leków nowej generacji już przy pierwszym napadzie padaczkowym, aby rodzina była wyposażona w leki ratunkowe do przerywania napadów, ale żeby też nie przechodzili odysei diagnostycznej. Wtedy można by było wdrożyć lek nowej generacji zamiast szukać długotrwale poprawnego ustawienia wielu leków starej generacji, mogłoby to poprawić rozwój pacjenta, mając na uwadze, że nie przechodziłby ciężkich stanów padaczkowych w okresie niemowlęcym i dalej. W dalszym przebiegu mogłoby to wszystko uchronić przed koniecznością korzystania z wielospecjalistycznej opieki zdrowotnej. Potrzeba jest zaopiekowania się przejściem z systemu pediatrycznego na dorosły chorych na DS i ZLG, w tym dostęp do leków ratunkowych z substancją czynną Midazolamum. Jednocześnie należy zaznaczyć, że każdy chory ma inny przebieg choroby i reakcje związane ze stosowaniem dotychczasowych leków w danych dawkach, dlatego ważne jest, aby każdy pacjent miał dostęp do wszystkich zarejestrowanych leków do leczenia danego schorzenia.
Proszę wskazać, odnośnie których aspektów choroby pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii.	Skuteczność leku przeciwpadaczkowego określa się liczbą dni odstępu pomiędzy napadami padaczkowymi. Chorzy oraz ich opiekunowie liczą, iż wydłużą się okresy pomiędzy napadami padaczkowymi, które należy przerywać lekami zawierającymi benzodwiazepiny. Nadzieja jest również na poprawę obrazu EEG, co za tym idzie poprawa rozwoju psychofizycznego pacjenta.
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	Istnieje możliwość pojawienia się skutków ubocznych, jak w każdym leku. W skrajnych przypadkach dodanie omawianej technologii do już podawanych leków starej generacji może nastąpić zaostrenie objawów zespołu padaczkowego. Trzeba zwrócić uwagę, że z podawanych dotychczas leków ciężko jest zejść, a dodanie omawianej technologii jest nadzieją na wydłużenie czasu bez zagrażających życiu napadów.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r. (DZ. URZ. Min. Zdrow. 2024.19), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są we wnioskowanych wskazaniach:

- kannabidiol (produkt leczniczy Epidyolex) w ramach ocenianego programu lekowego.
- brywaracetam we wskazaniach pozarejestrycyjnych obejmujących m. in. z. Lennox-Gastauta i z. Dravet
- stiripentol w z. Dravet
- substancje stosowane w leczeniu padaczki: walproinian, lamotrygina (niezalecana w DS), topiramata, lewetyracetam.

Tabela 10. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanych wskazaniach

Nazwa, postać i dawka leku, opak.	Grupa limitowa	CZN	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
B. Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego										
Cannabidiolum										
Epidyolex, roztwór doustny, 100 mg/ml, 1 but. 100 ml	1294.0, Kannabidiol	4550,00	4914,00	5208,84	nd	5208,84	Program lekowy B.154.FM. Leczenie pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta lub z zespołem Dravet (ICD-10: G40.4)	nd	B	0
A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
Brivaracetamum										
Briviact, roztwór doustny, 10 mg/ml, 300 ml	249.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - brivaracetam	317,59	343,00	363,58	386,53	386,53	Terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej	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-Gastauta, Zespołu Dravet, zespołu Westa i innych rzadkich genetycznie uwarunkowanych encefalopatii padaczkowych	R	3,20
Briviact, tabl. powł., 50 mg, 56 szt.		296,42	320,13	339,35	361,63	361,63				
Stiripentolum										
Diacomit, proszek do sporz. zawiesiny doustnej, 250 mg, 60 sasz.	244.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - styrypentol	625,00	675,00	715,50	747,56	738,69	Terapia wspomagająca (w skojarzeniu z walproinianem) u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (zespół Dravet) z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem	złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt	R	12,07
Diacomit, kaps. twarde, 250 mg, 60 szt.		625,00	675,00	715,50	747,56	738,69		-	R	12,07
Diacomit, proszek do sporz. zawiesiny doustnej, 500 mg, 60 sasz.		1250,00	1350,00	1431,00	1477,37	1477,37		złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt	R	3,20
Diacomit, kaps. twarde, 500 mg, 60 szt.		1250,00	1350,00	1431,00	1477,37	1477,37		-	R	3,20
Skróty: B – bezpłatny, CD - Cena detaliczna, CHB - Cena hurtowa brutto, CZN - Cena zbytu netto, PO - Poziom odpłatności, R – ryczałt, UCZ - Urzędowa cena zbytu, WDŚ - Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, WLF - Wysokość limitu finansowania										

Z danych NFZ zamieszczonych w AWA Epidyolex wynika, że w 2022 roku pacjenci z padaczką lekooporną w rozpoznaniach określonych kodem ICD-10 G40.4 (a więc kodem obejmującym również analizowane wskazania) stosowali następujące substancje czynne z grupy AED: walproiniany (8604 pacjentów), levetiracetamum (5933), lamotryginum (3723), carbamazepinum (3317), diazepamum (2335), clonazepamum (1726), topiramatum (1718), oxcarbazepinum (1287), lacosamidum (1035), vigabatrinum (666), gabapentinum (541), brivaracetamum (387), midazolamum (244), phenobarbitalum (228), ethosuximidum (204), phenytoinum (194), stiripentolum (114), pregabalinum (76) i tiagabinum (75).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparatory	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
LGS i DS: kontynuacja dotychczasowej terapii standardowej (placebo dodawane do terapii standardowej)	Komparatory wyłoniono na podstawie analizy wytycznych klinicznych	Wybór zasadny Podmiot odpowiedzialny spełnił wymogi art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze ustawy o refundacji. Wybór komparatorów w poszczególnych analizach załączonych do wniosku jest spójny. Wskazany komparator zbieżny z opiniami ankietowanych przez Agencję ekspertów.

Należy mieć na uwadze, że od 1 stycznia 2024 refundowany jest w ramach analizowanego programu lekowego B.154. FM produkt leczniczy Epidyolex zawierający substancję czynną kannabidiol. Na dzień złożenia wniosku wybór komparatorów należy uznać za zasadny. W ramach uzupełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił również porównania z kannabidiolem.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przyjętym przez wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania fenfluraminy (Fintepla) w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastaut jako dodatek do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	chorzy w wieku od 2 lat, doświadczający napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastaut	<ul style="list-style-type: none"> • poglądowy i przeglądowy charakter publikacji, • badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków), • badania, dla których wyniki dostępne są jedynie w postaci doniesień konferencyjnych, a nie pełnotekstowej publikacji, • badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych, • badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia, • badania przeprowadzone w populacji zdrowych ochotników; • brak publikacji pełnotekstowej; • badania obserwacyjne przeprowadzone w populacji ≤ 25 chorych. 	–
Interwencja	Fenfluramina (Fintepla) w terapii dodanej do leczenia standardowego		–
Komparatory	placebo w terapii dodanej do leczenia standardowego		–
Punkty końcowe	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • miesięczna* częstość występowania napadów drgawkowych (ang. monthly convulsive seizure frequency, MCSF); • zmiany w częstościach występowania poszczególnych typów napadów (w porównaniu do stanu wyjściowego): napadów prowadzących do upadku (DSs), policzalnych napadów ruchowych, uogólnionych napadów toniczno-klonicznych (GTC), napadów tonicznych (TS), napadów atonicznych (AS); • odsetki chorych, którzy uzyskali redukcję MCSF na poszczególnych poziomach tj. $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, blisko $100\%^{**}$, 100%; • najdłuższy okres bez napadów drgawkowych; • dni wolne od napadów drgawkowych; • pacjenci z klinicznie istotną poprawą w ocenie badacza oraz opiekunów; • jakość życia według skali CGI-I w ocenie badacza oraz opiekunów; • odsetki chorych, u których wystąpiła bardzo duża lub duża oraz jakakolwiek poprawa jakości życia; • jakość życia według skali QoLCE, PedsQL oraz BRIEF. <p>* na 28 dni; **Chorzy u których wystąpił nie więcej niż 1 napad drgawkowy</p> <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • poważne zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>, sAEs); • niekardiologiczne zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>, AEs) łącznie oraz poszczególne; • poważne zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious treatment-emergent adverse events</i>, sTEAEs); • zdarzenia niepożądane (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>, TEAEs) łącznie i poszczególne; • spadek masy ciała $\geq 7\%$ masy początkowej; 		

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> sercowe AEs, w tym tętnicze nadciśnienie płucne oraz klinicznie istotne choroby układu krążenia (w tym m.in. choroby dotyczące zastawek serca). 		
Typ badań	<p>Do analizy efektywności klinicznej włączono badania pierwotne, które zostały określone jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> prospektywne, randomizowane, z grupą kontrolną. <p>W celu oceny efektywności praktycznej poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie fenfluraminy w analizowanej populacji chorych. Wykluczano badania, w których obserwacji poddano mniej niż 25 pacjentów, ze względu na ich niską wiarygodność. Nie wprowadzono żadnych kryteriów ograniczających ze względu na typ komparatora lub jego brak.</p> <p>Poszukiwano badania/opracowań wtórnych, wykazujących cechy przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowane pytanie kliniczne, przeszukiwanie prowadzone niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE i/lub <i>the Cochrane Library</i>), oraz raportów HTA/opracowań oceniających raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo fenfluraminy w analizowanej populacji chorych, zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych.</p>		–
Inne kryteria	Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).	–	–

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w bazach MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 26.09.2023 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie haseł (dot. analizowanych chorób i substancji czynnej) oraz sposobu ich łączenia. Wyszukiwania dla analizowanych chorób, tj. LGS i DS, przeprowadzono osobno.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach PubMed (Medline), Embase, Cochrane Library, z zastosowaniem haseł dotyczących analizowanych chorób i substancji czynnej. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 10.05.2024 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli badania opublikowane po dacie złożenia wniosku refundacyjnego:

- 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>
- 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>
- 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>
- 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>

- 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). 15, 1371704. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1371704>.

Wnioskodawca uwzględnił wskazane publikacje w aneksie o analiz HTA przekazanych w ramach uzupełnienia analiz.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono:

- dla zespołu Lennox-Gastaut:
 - jedno badanie pierwotne RCT Knupp 2022 – ocena fenfluraminy w dwóch dawkach vs placebo (dodanych do aktualnie stosowanej terapii),
 - dwa opracowania wtórne – Balagura 2020 i Tabae Damavandi 2023 (uwzględniają również w terapii dodanej do aktualnie stosowanej terapii populację chorych z DS),
 - ponadto w ramach dodatkowych dowodów uwzględniono dwa badania jednoramienne niespełniające kryteriów włączenia – Knupp 2022 OLE (ocena OLE dla badania RCT Knupp 2022) oraz Lagae 2018;
- dla zespołu Dravet:
 - w ramach oceny efektywności klinicznej – dwa badania RCT Lagae 2019 i Nabbout 2020 porównujące fenfluraminę vs placebo (dodane do terapii standardowej),
 - cztery badania efektywności praktycznej – EU-EAP, Jensen 2022, Specchio 2020 i Strzelczyk 2021,
 - siedem opracowań wtórnych – Balagura 2020, Devi 2021, Lattanzi 2023, Tabae Damavandi 2023, Sharawat 2021, Wu 2022 oraz Zhang 2021,
 - ponadto w ramach dodatkowych dowodów uwzględniono jedno badanie jednoramienne niespełniające kryteriów włączenia – Sullivan 2020, z udziałem chorych z ww. badań RCT.

Dodatkowe porównanie z kannabidiolem

Ze względu na to, że kannabidiol nie był refundowany na dzień złożenia wniosku nie został uwzględniony w głównych analizach jako komparator dla fenfluraminy. Na prośbę Agencji z uzupełnieniach analiz wnioskodawca przedstawił dodatkowe porównanie fenfluraminy z kannabidiolem.

W zakresie porównania fenfluraminy z kannabidiolem (CBD) w skojarzeniu z klobazamem (CLB) nie odnaleziono badań randomizowanych bezpośrednio porównujących obie terapie. 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. Dla zespołu Lennox-Gastaut porównanie pośrednie przeprowadzono na podstawie badań Knupp 2022 i GWPCARE3 (subpopulacja chorych leczonych klobazamem). Wyniki badania GWPCARE3 pochodzą z publikacji Gunning 2021 i abstraktu Thiele 2017. W zespole Dravet ocenę skuteczności i bezpieczeństwa fenfluraminy w porównaniu z kannabidiolem w skojarzeniu z klobazamem przedstawiono na podstawie dwóch opracowań wtórnych – Linley 2022 oraz Guerrini 2024 (Linley 2022, Guerrini 2024).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Zespół Lennox-Gastaut			
Knupp 2022 <u>Źródło finansowania:</u> Zogenix	<ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, okres obserwacji – 20 tygodni typu hipotezy: brak informacji, 	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci w wiek 2-35 r.ż. z LGS, u których występują napady z upadkiem nie kontrolowane przez aktualne leczenie (mężczyźni i kobiety niebędące w ciąży, nie karmiąca piersią) 	<u>Pierwszorzędowy:</u> ocena zmiany częstości napadów prowadzących do upadku w okresie od początku badania – T+M (leczenie + podtrzymanie) w grupie

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>- trójramienne, - interwencje: Grupa FF_{0,2}: fenfluramina 0,2 mg/kg/dz. Grupa FF_{0,7}: fenfluramina 0,7 mg/kg/dz. (dawka stopniowa zwiększana dawka od 0,2 w 1. dniu do 0,7 mg/kg/dz. w 9. dniu) Grupa PLA - placebo - inne – po ukończeniu etapu RCT pacjenci byli włączani do fazy OLE – otwartego jednoramiennego etapu trwającego 12 miesięcy</p>	<ul style="list-style-type: none"> • stosowanie stabilnego schematu leków • diagnoza LGS spełniająca kryteria: - wystąpienie napadów w wieku 11 lat lub wcześniej; - różne rodzaje napadów (muszą obejmować TS lub TA), łącznie z policzalnymi napadami ruchowymi z upadkami. Rodzaje policzalnych napadów ruchowych kwalifikujące się do włączenia to: GTCS, TS, CS, AS, FS z widocznymi objawami ruchowymi oraz MS z upadkiem; - nieprawidłowy rozwój poznawczy; - zapis EEG w historii leczenia wykazujący nieprawidłową aktywność podstawową z obecnością wzorca wolna iglica-fala (<2,5 Hz). <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Etiologię napadów u pacjenta stanowi choroba neurozwyrodnieniowa. - Pacjent ma historię napadów hemiklonicznych w pierwszym roku życia. - Pacjent ma tylko skupiska napadów toniczno-atonicznych, w przypadku których nie można wiarygodnie policzyć poszczególnych napadów. <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa FF_{0,2}: 89 pacj. Grupa FF_{0,7}: 87 pacj. Grupa PLA: 87 pacj.</p>	<p>otrzymującej lek w dawce 0,7 mg/kg/dz vs placebo <u>Pozostałe (wybrane):</u> - odsetki pacjentów, którzy uzyskali ≥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 CGI-I, 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.</p>
Zespół Dravet			
<p>Lagae 2019 <u>Źródło finansowania:</u> Zogenix</p>	<p>- wielośrodkowe, - randomizowane, - podwójnie zaślepienie, - okres obserwacji – 20 tygodni (6 tyg. obserwacji przed leczeniem, 2 tyg. ustalania dawki FF, 12 tyg. leczenia docelową dawką) - trójramienne, - hipoteza – superiority, - interwencje: Grupa FF_{0,2}: fenfluramina 0,2 mg/kg/dz. Grupa FF_{0,7}: fenfluramina 0,7 mg/kg/dz. Grupa PLA - placebo - inne – pacjenci po ukończeniu leczenia docelową dawką mogli przejść do badania OLE (Sullivan 2020)</p>	<p><u>Kluczowe kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku od 2 do 18 lat, nie będące w ciąży oraz w okresie karmienia; • Rozpoznanie kliniczne zespołu Dravet, w którym napady drgawkowe nie są w pełni kontrolowane przez obecne leki przeciwpadaczkowe; • Wystąpienie ≥ 4 napadów drgawkowych (toniczne, toniczno-atoniczne, toniczno-kloniczne lub kloniczne) w 4 tygodniowych okresie w ciągu ostatnich 12 tygodni przed badaniem przesiewowym; • Wszystkie leki lub interwencje stosowane w leczeniu padaczki (w tym dieta ketogeniczna i stymulator/stymulacja nerwu błędnego) były stabilne przez co najmniej 4 tygodnie przed badaniem przesiewowym i oczekiwano, że pozostaną stabilne przez cały czas trwania badania; • brak nieprawidłowości w funkcjonowaniu układu sercowo-naczyniowego lub krążeniowo-oddechowego na podstawie badania ECHO, EKG lub badania fizykalnego; • zdolność oraz wyrażenie chęci do prowadzenia dzienniczka, przestrzegania harmonogramu wizyt oraz przestrzegania zaleceń przez rodzica/opiekuna chorego. <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • naciśnienie płucne w wywiadzie; • przebyta choroba sercowo-naczyniowa lub choroba naczyń mózgowych; • aktualne leczenie środkami anorektycznymi działającymi ośrodkowo, inhibitorami monoaminooksydazy lub jakimkolwiek 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Zmiana (okres T+M) średniej miesięcznej (28 dni) częstości napadów padaczkowych (MCSF - Monthly convulsive seizure frequency); definiowane jako napady toniczne, kloniczne, toniczno-atoniczne, uogólnione toniczno-kloniczne i ogniskowe z wyraźnymi widocznymi objawami motorycznymi), względem wartości początkowych u chorych leczonych fenfluraminą 0,7 mg/kg/d. <u>Pozostałe (wybrane):</u> • Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ≥50% redukcję MCSF w stosunku do wartości początkowej; • Najdłuższy okres bez napadów; • Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ≥25%, ≥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;</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>środkiem działającym ośrodkowo o właściwościach agonisty lub antagonisty serotoniny;</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie styrypentolem w ciągu 21 dni przed badaniem przesiewowym; dodatni wynik testu moczu na obecność tetrahydrokanabinolu oraz pozytywny wynik badania krwi pełnej na obecność kannabidiolu podczas badania przesiewowego. <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa FF_{0,2}: 39 pacj. Grupa FF_{0,7}: 40 pacj. Grupa PLA: 40 pacj.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Ocena jakości życia w skali CGI-I w opinii badacza i rodzica/opiekuna; Ocena jakości życia wg skali QLCE i PQLI.
<p>Nabbout 2020</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Zogenix</p>	<ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, okres obserwacji – 21 tygodni (6 tyg. obserwacji przed leczeniem, 3 tyg. zwiększania dawki FF, 12 tyg. leczenia docelową dawką) dwuramiennie, hipoteza – superiority, interwencje: <p>Grupa FF: fenfluramina 0,4 mg/kg/dz. Grupa PLA - placebo</p> <p>- inne – pacjenci po ukończeniu leczenia docelową dawką mogli przejść do badania OLE</p>	<p><u>Kluczowe kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci w wieku od 2 do 18 lat, nie będące w ciąży oraz w okresie karmienia; Rozpoznanie kliniczne zespołu Dravet, w którym napady drgawkowe nie są w pełni kontrolowane przez obecne leki przeciwpadaczkowe; (na podstawie kryteriów zwalidowanych przez centralną komisję) Przyjmowania odpowiedniej, stałej dawki styrypentolu z klobazamem i/lub walproinianem przez co najmniej 4 tygodnie przed badaniem przesiewowym; brak nieprawidłowości w funkcjonowaniu układu sercowo-naczyniowego lub krążeniowo-oddechowego na podstawie badania ECHO, EKG lub badania fizykalnego. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> nadciśnienie płucne występująca obecnie lub w przeszłości choroba sercowo-naczyniowa lub choroba naczyniowo-mózgowa lub choroba naczyniowo-mózgowa jednoczesne leczenie modulatorami aktywności serotonergicznymi, lekami przeciwpadaczkowymi o działaniu antagonistycznym wobec kanałów sodowych lub produktami kannabinoidowymi dodatni wynik testu moczu na obecność tetrahydrokanabinolu oraz pozytywny wynik badania krwi pełnej na obecność kannabidiolu podczas badania przesiewowego. <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa FF: 43 pacj. Grupa PLA: 44 pacj.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Zmiana (okres T+M) średniej miesięcznej częstości napadów padaczkowych (MCSF), względem wartości początkowych.</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli $\geq 50\%$ zmniejszenie częstości napadów drgawkowych w stosunku do wartości początkowej; Najdłuższy okres bez napadów; Pacjenci, którzy nie doświadczyli bądź doświadczyli jednego napadu padaczkowego w okresie T+M; Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli $\geq 25\%$, $\geq 75\%$ lub 100% redukcję częstości napadów (w odniesieniu do stanu wyjściowego); Ocena jakości życia w skali CGI-I w opinii badacza i rodzica/opiekuna; Liczba dni w miesiącu (28 dni), w których stosowano doraźne leki ratunkowe; Częstość występowania napadów (w tym także napadów niedrgawkowych) w ciągu 28 dni; Ocena jakości życia wg skali QOLCE i PedsQL i BRIEF.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 4.2 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 8 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę jakości badań randomizowanych według skal Jadad oraz Cochrane.

Ocenę ryzyka błędu w skali Cochrane przedstawiono w tabeli poniżej. Wszystkie badania randomizowane w skali Jadad oceniono na 5 pkt (maksymalny wynik).

Szczegółowe analizy jakości badań znajdują się w rozdziałach 4.2.1.2 i 4.2.2.2 AKL.

Tabela 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań (Cochrane) wg wnioskodawcy

Badanie	Procedura randomizacji	Utajenie randomizacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Niepełna prezentacja wyników	Selektywna prezentacja wyników	Inne czynniki
Zespół Lennox-Gastaut							
Knupp 2022	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	nieznane	niskie
	Właściwa randomizacja	Interaktywny system odpowiedzi internetowej lub interaktywny system odpowiedzi głosowej.	Badanie podwójnie zaślepienie – pacjentów i osób zaangażowanych w prowadzenie badania (m.in. badaczy, personelu medycznego).	Zaślepienie personelu zajmującego się gromadzeniem i analizą wyników oraz głównej osoby monitorującej, a także sponsora badania.	Żaden z pacjentów nie został utracony z obserwacji.	nie przedstawiono wyników dla zdefiniowanej liczby dni wolnych od napadów	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędów
Zespół Dravet							
Lagae 2019	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
	-	Zastosowano interaktywny system odpowiedzi internetowej	-	-	-	-	-
Nabbout 2020	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
	-	-	-	-	-	-	-

Badania jednoramiennie oceniono wg skali NICE: badanie Specchio 2020 oceniono na 8 punktów; badania EU-EAP, Jensen 2022, Knupp 2022-OLE i Sullivan 2020 na 7 punktów; badania Lagae 2018 i Strzelczyk 2021 na 7 punktów.

Szczegółowe oceny badań jednoramiennych znajdują się w rozdziałach 7.1 AKL i 2.1 aneksu do AKL.

Ocena jakości badań wtórnych znajduje się w rozdziale 4.1.1 AKL. Badanie wtórne Wu 2022 oceniono na niskiej jakości, pozostałe oceniono na krytycznie niską jakość.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Analiza dla zespołu Lennox-Gastaut

- „Jednym z ograniczeń badania Knupp 2022 jest niespójność w wielkości dawki fenfluraminy. Niektóre dotyczące tego badania doniesienia wspominają o dawce 0,7 mg/kg/d (max dawka 26 mg/d), a inne o dawce 0,8 mg/kg/d (max dawka 30 mg/d). Biorąc pod uwagę to, że w głównej publikacji pełnotekstowej jest mowa o dawce 0,7 mg/kg/d, a także fakt, iż według ChPL Fintepla - wspomniana dawka jest dawką podtrzymującą, w niniejszych analizach przyjęto, że w badaniu Knupp 2022 stosowano dawkę 0,7 mg/kg/d (...)”

Komentarz Agencji: Warto zwrócić uwagę że, mimo tego że badania zostało zaprojektowane zgodnie ze standardami badań nad lekami przeciwpadaczkowymi, to pewne ograniczenia wynikają ze specyfiki samej choroby (pomiar punktu końcowego obarczony subiektywnością) oraz z niewielkiej częstości występowania tego schorzenia (mała populacja pacjentów kwalifikująca się do badania).

- Badanie Knupp 2022 – „(...) ryzyko wystąpienia błędu systematycznego jako niskie w zakresie wszystkich ocenianych w skali Cochrane domen z wyjątkiem domeny dotyczącej selektywnego raportowania wyników.”
- „Zidentyfikowanym ograniczeniem 1. części badania Knupp 2022 jest krótki czas jego trwania – łączenie 14 tygodni fazy randomizowanej. Z tego powodu w ramach dodatkowych dowodów naukowych włączono 2 jednoramiennie badania (w tym drugą część badania Knupp 2022), które pozwoliły na zaobserwowanie długoterminowych korzyści płynących ze stosowania fenfluraminy u chorych z dotychczas niewystarczająco kontrolowanymi napadami padaczkowymi, związanymi z zespołem Lennox-Gastauta.”

- Knupp 2022 OLE – „Najważniejszym ograniczeniem badania OLE był brak grupy kontrolnej. 22,3% chorych wycofało się z udziału w badaniu z uwagi na brak skuteczności, co mogło przyczynić się do zaburzenia wyników. Wycofanie się pacjentów (biorących udział w randomizowanej części badania) przed włączeniem do OLE, z powodu zdarzeń niepożądanych mogło prowadzić do zaniżenia liczby zdarzeń niepożądanych w czasie. Ograniczeniem badania OLE była ponadto pandemia COVID-19, która spowodowała opóźnienia w przebiegu badania – u 142 pacjentów wyniki raportowano poza przyjętym w protokole 12-miesięcznym czasem trwania badania, co przyczyniło się do zmniejszenia liczby pacjentów ocenianych w późniejszych punktach czasowych (Knupp 2022 – ocena OLE).”
- Lagae 2018 – „(...) głównymi ograniczeniami badania był brak grupy kontrolnej oraz niewielka liczebność populacji.”

Analiza dla zespołu Dravet

- „(...) ograniczeniem obydwu badań RCT tj. Lagae 2019 i Nabbout 2020 jest niespójność w wielkości dawki fenfluraminy. Niektóre doniesienia dotyczące badania Lagae 2019 wspominają o dawce 0,7 mg/kg/d (max dawka 26 mg/d), a inne o dawce 0,8 mg/kg/d (max dawka 30 mg/d). W przypadku dawki w badaniu Nabbout 2020 (w terapii dodanej do styrypentolu) w niektórych publikacjach jest mowa o dawce fenfluraminy wynoszącej 0,4 mg/kg/d, a w innych o dawce 0,5 mg/kg/d. W obydwu przypadkach przyjęto założenie spójne z tym dotyczącym badania Knupp 2022 – a więc przyjęto wielkość dawki zgodną z dawką podtrzymującą ChPL czyli odpowiednio 0,7 mg/kg/d (w przypadku nieprzyjmowania styrypentolu) oraz 0,4 mg/kg/d (w przypadku jednoczesnego stosowania styrypentolu).
- „W obydwu badaniach czas trwania terapii był stosunkowo krótki i wynosił 14 tyg. w badaniu Lagae 2019 i 15 tyg. w badaniu Nabbout, co może stanowić ograniczenie w szczególności w przypadku oceny bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego.”

Komentarz Agencji: Krótki okres obserwacji skutkuje również brakiem możliwości oceny odległych efektów leczenia oraz bezpieczeństwa stosowania.

- Sullivan 2020, badanie jednoramienne (populacja chorych, którzy uczestniczyli uprzednio w badaniu Lagae 2019 lub Nabbout 2020) – „Najważniejszym ograniczeniem omawianego badania był brak grupy kontrolnej.”

Badania efektywności praktycznej

- EU-EAP – „Głównym ograniczeniem badania był brak grupy kontrolnej. Jak nadmieniają autorzy publikacji, kolejne ograniczenie stanowił fakt, iż w praktyce klinicznej nie wszystkie ośrodki gromadziły dane dotyczące rodzajów napadów, a co za tym idzie niemożliwe było przeprowadzenie analizy częstości występowania poszczególnych typów napadów.”
- Specchio 2020 – „Do jego głównych ograniczeń należała mała liczebność ocenianej populacji, relatywnie krótka mediana czasu obserwacji, jego otwarty charakter oraz brak grupy kontrolnej.”
- Jensen 2022 – „Jednym z ograniczeń był brak statystycznej oceny wielkości wykazanych korzyści (opis jakościowy bez podania wartości liczbowych, na przykład: „wielu opiekunów odnotowało poprawę jakości snu zarówno u siebie, jak i u swojego dziecka”). Niektórzy z nich uznali poprawę za znaczącą – niemożliwe było więc jednoznaczne określenie skali tej poprawy. Ponadto lista ocenianych korzyści została opracowana na podstawie indywidualnego doświadczenia badaczy w pracy z pacjentami chorymi na zespół Dravet oraz ich rodzinami. Możliwa jest więc sytuacja, że w badaniu Jensen 2022 u chorych leczonych fenfluraminą wystąpiły inne korzyści, których lista nie obejmowała, a co za tym idzie nie odnotowywano jakie to były zdarzenia i jak często występowały. Kolejnym ograniczeniem jest fakt, iż w badaniu uczestniczyło jedynie 65 chorych i ich opiekunów, pozostałych 171 nie odpowiedziało na zaproszenie autorów badania, a więc uogólnianie otrzymanych wyników, w odniesieniu do całej populacji chorych z zespołem Dravet, którzy otrzymali terapię fenfluraminą oraz ich rodzin jest obarczone ryzykiem. Do badania Jensen 2022 włączano opiekunów chorych, którzy przyjmowali fenfluraminę przez co najmniej 3 miesiące bezpośrednio przed rozmową kwalifikacyjną. Wyklucza to osoby, które były wcześniej leczone fenfluraminą i zaprzestali przyjmowania terapii ze względu na brak skuteczności. Jednakże odsetek chorych, którzy przerwali leczenie fenfluraminą w poprzednim badaniu fazy III wynosił jedynie 9,5%, stąd wydaje się, że wspomniany fakt ma niewielkie znaczenie w kontekście całej analizy. Autorzy badania pytali ponadto jedynie o korzyści związane ze stosowaniem fenfluraminy, nie oceniano negatywnego wpływu fenfluraminy.”
- Strzelczyk 2021 – „największym ograniczeniem był brak grupy kontrolnej (...)” Ponadto wnioskodawca wskazuje jako ograniczenie retrospektywny charakter badania.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniach skuteczności klinicznej w zespole Dravet grupy posiadały małą liczbę pacjentów (Lagae 2019: 39-40 osób w grupie, Nabbout 2020: 43-44 osób w grupie).
- W badaniu Lagae 2019 autorzy zauważają, że potencjalnym ograniczeniem randomizacji jest występowanie działań niepożądanych, szczególnie tych, o których wiadomo, że są związane z aktywnym leczeniem (w przypadku leczenia fenfluraminą częstym działaniem jest utrata apetytu). Może to spowodować, że pacjent lub opiekun będzie podejrzewał, że otrzymał aktywne leczenie, a tym samym wpłynąć na zgłaszanie napadów. Podobny efekt może mieć zaobserwowana przez opiekuna lub pacjenta skuteczność redukcji napadów. Ograniczenie to dotyczy wszystkich zaślepionych badań włączonych do AKL.
- Wszystkie włączone do analizy klinicznej badania pierwotne sponsorowane były przez Zogenix (badanie Strzelczyk 2021 było finansowane również z innych źródeł).

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

Zespół Dravet

- „Głównym ograniczeniem metaanalizy jest różnica w schematach terapeutycznych stosowanych w obydwu badaniach: w badaniu Lagae 2019 chorzy przyjmowali fenfluraminę w dawce 0,7 mg/kg/d i nie przyjmowali styrypentolu, a w badaniu Nabbout 2020 fenfluramina była podawana w dawce 0,4 mg/kg/d i chorzy przyjmowali jednocześnie styrypentol. Obydwie wspomniane dawki, zgodnie z zapisami w charakterystyce produktu leczniczego Fintepla® są dawkami podtrzymującymi – dawka fenfluraminy 0,7 mg/kg/d bez jednoczesnego przyjmowania styrypentolu jest równoważna dawce 0,4 mg/kg/d w przypadku jednoczesnego przyjmowania styrypentolu. Z uwag na różnice w stosowanym leczeniu standardowym, do którego fenfluramina jest dodawana (bez styrypentolu vs ze styrypentolem), a tym samym różnice w jej dawkowaniu, w analizie przedstawiono także wyniki badań Lagae 2019 i Nabbout 2020 osobno.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

W kilku miejscach odnaleziono pomyłki w danych zaczerpniętych z publikacji źródłowych, które skutkowały błędnymi wynikami metaanaliz. Przedstawiono w tych miejscach obliczenia Agencji.

Nie przedstawiono pełnego przeglądu systematycznego dla porównania z kannabidiolem, ze względu na to że na dzień złożenia wniosku nie był on refundowany na dzień złożenia wniosku refundacyjnego.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa**4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy****4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności****A. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA****I. Zespół Lennox-Gastaut****Porównanie FF + SoC vs PLA + SoC**

Skuteczność kliniczną w zespole Lennox-Gastaut oceniano na podstawie randomizowanego badania klinicznego III fazy – Knupp 2022. W analizie klinicznej spośród dwóch grup chorych przyjmujących fenfluraminę w różnych dawkach uwzględniono jedynie wyniki grupy przyjmującej dawkę 0,7 mg/kg/d. W badaniu po okresie obserwacji początkowej trwającej 4 tyg. następowała randomizacja pacjentów, po której pacjenci wchodzili w okres „T” czyli 2-tygodniowe stopniowe zwiększanie dawki do wielkości docelowej (ang. *titration period*), a następnie 12-tyg. okres „M” stosowania docelowej dawki (ang. *maintenance period*).

Częstość występowania napadów prowadzących do upadku

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu Knupp 2022 była ocena procentowej redukcji mediany częstości występowania DSs (napadów prowadzących do upadku) w porównaniu z placebo.

Dla całego okresu stosowania fenfluraminy (T+M) redukcja częstości DSs wyrażonej przez medianę, w grupie interwencji wynosiła 26,5%, a w grupie placebo 7,6%. Oszacowana w badaniu różnica pomiędzy grupami FF vs PLA wynosiła -19,9% na korzyść fenfluraminy, a różnica ta była istotna statystycznie ($p=0,001$).

Redukcja częstości DSs na poszczególnych poziomach była istotnie statystycznie wyższa (korzystniejsza) dla fenfluraminy względem placebo dla redukcji częstości o $\geq 50\%$ (25% vs 10% pacjentów, OR=2,93, $p=0,01$; RD=0,15, $p=0,009$; NNT=7) oraz dla redukcji o $\geq 25\%$ (52% vs 31%, OR=2,38, $p=0,006$; RD=0,21, $p=0,005$; NNT=5). Podobna liczba pacjentów w obu grupach uzyskała redukcję na poziomie $\geq 75\%$ (FF – 8% vs PLA 3%) oraz doświadczyła najwyżej jednego napadu DSs (1% vs 2%).

Szczegółowe wyniki oraz analogiczne wyniki dla samego okresu podtrzymania dawki (M) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Analiza skuteczności w badaniu Knupp 2022, redukcja częstości napadów prowadzących do upadku (DSs) w LGS

Punkt końcowy	FF _{0,7} , n (%) (N=87)	PLA, n (%) (N=87)	OR [95%CI], p	RD [95%CI], p	NNT/NNH [95%CI]
Okres T+M					
$\geq 75\%$	7 (8)	3 (3)	2,45 [0,61; 9,80], ns	0,05 [-0,02; 0,11], ns	–
$\geq 50\%$	22 (25)	9 (10)	2,93 [1,26; 6,81], 0,01	0,15 [0,04; 0,26], 0,009	7 [4; 26]
$\geq 25\%$	45 (52)	27 (31)	2,38 [1,28; 4,42], 0,006	0,21 [0,06; 0,35], 0,005	5 [3; 16]
Chorzy bez napadów DSs [^]	1 (1)	2 (2)	0,49 [0,04; 5,55] ns	0,21 [0,06; 0,35] ns	–
procentowa redukcja mediany vs baseline	26,5%	7,6%	MD [95% CI] FF _{0,7} vs PLA: -19,9 [-31,0; -8,7], p=0,001		
Okres M					
$\geq 75\%$	12 (14)	3 (3)	4,48 [1,22; 16,49], 0,02	0,10 [0,02; 0,19], 0,01	10 [6; 47]
$\geq 50\%$	27 (31)	11 (13)	3,11 [1,43; 6,77], 0,004	0,18 [0,06; 0,30], 0,003	6 [4; 16]
$\geq 25\%$	46 (54)	29 (33)	2,24 [1,22; 4,14], 0,01	0,20 [0,05; 0,34], 0,008	6 [3; 20]
procentowa redukcja mediany vs baseline w	27% [N=86]	7%	MD [95%CI]: FF _{0,7} vs PLA -20,3 [-31,6; -8,9], p=0,001		
Skróty: DSs – napady prowadzące do upadku (ang. drop seizures); M – okres zachowania stałej dawki leku (ang. maintenance period); T – okres dostosowywania dawki (ang. titration period); [^] obejmuje również chorych u których wystąpił 1 napad prowadzący do upadku – w obydwu grupach był to 1 pacjent					

Częstości występowania poszczególnych typów napadów

Dla całego okresu stosowania fenfluraminy (T+M) redukcja częstości poszczególnych typów napadów względem wartości początkowej (*baseline*) była istotna statystycznie na korzyść fenfluraminy w przypadku (wyrażona różnicą median):

- policzalnych napadów ruchowych – 26,3% vs 8,4% (FF vs PLA), -18,2% [95%CI: -28,2; -8,2], $p=0,001$,
- uogólnionych napadów toniczno-klonicznych (GTCS) – 45,7% vs -3,7%, -50,3 [-76,7; -23,8], $p=0,001$,
- napadów tonicznych/atonicznych (TAS) – 46,7% vs 6,8%, -31,5% [95%CI: -61,1; -2,0], $p=0,046$.

Dla napadów tonicznych (TS) oraz atonicznych (AS) redukcja częstości nie osiągnęła istotności statystycznej.

Szczegółowe wyniki oraz wyniki dla samego okresu podtrzymania dawki (M) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Analiza skuteczności – redukcja mediany częstości występowania napadów poszczególnych typów porównaniu do wartości początkowej, Knupp 2022 (LGS)

Punkt końcowy	FF _{0,7}	N	PLA	N	FF _{0,7} vs PLA Różnica median (%) [95%CI], p
Redukcja częstości policzalnych napadów ruchowych (redukcja mediany, vs <i>baseline</i>)					
Okres T+M	26,3 %	87	8,4 %	87	-18,2 [-28,2; -8,2], p=0,001
Okres M	28,3%	86	10,2%	87	-18,2 [-28,9; -7,4], p=0,001

Punkt końcowy	FF _{0,7}	N	PLA	N	FF _{0,7} vs PLA Różnica median (%) [95%CI], p
Redukcja częstości napadów GTCS (redukcja mediany vs baseline)					
Okres T+M	45,7%	38	-3,7%	38	-50,3 [-76,7; -23,8], p=0,001
Okres M	52,6%	38	-2,6%	38	-52,8 [-80,3; -25,3], p=0,001
Redukcja częstości TS (redukcja mediany vs baseline)					
Okres T+M	31,3%	69	13,3%	70	-16,9 [-34,1; 0,4], p=ns
Okres M	37%	68	11%	70	-15,7 [-33,6; 2,3], p=ns
Redukcja częstości AS (redukcja mediany vs baseline)					
Okres T+M	34,4%	33	27,7%	29	-5,3 [-39,9; 29,4], p=ns
Okres M	52%	32	37%	29	-10,2 [-42,9; 22,5], p=ns
Redukcja częstości napadów TAS (redukcja mediany vs baseline)					
Okres T+M	46,7%	13	6,8%	20	-31,5 [-61,1; -2,0], p=0,046
Okres M	49,6%	13	10,5%	20	-35,1 [-67,1; -3,1], p=0,036
Skróty: AS – drgawki atoniczne (ang. <i>atonic seizures</i>); GTCS – uogólnione napady toniczno-kloniczne (ang. <i>generalized tonic clonic seizures</i>); M – okres zachowania stałej dawki leku (ang. <i>maintenance period</i>); T – okres dostosowywania dawki (ang. <i>titration period</i>); TAS – napady toniczne/atoniczne (ang. <i>tonic/atonic seizures</i>); TS – drgawki toniczne (ang. <i>tonic seizures</i>). MD – różnica mediany (ang. <i>median difference</i>)					

Ocena jakości życia

Odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą (dużą lub bardzo dużą poprawą) w ocenie badacza wg kwestionariusza CGI-I był istotnie wyższy w grupie fenfluraminy w porównaniu do kontroli i wynosił 26% w grupie interwencji i 6% w grupie kontrolnej (OR=5,34, p=0,001; RD=0,20, p=0,0004; NNT=5 [4; 12]). W zakresie jakiegokolwiek poprawy w ocenie badacza różnica między interwencjami nie była istotna.

Natomiast w ocenie opiekuna różnica była istotna zarówno dla klinicznie istotnej poprawy (34% vs 5%; OR=9,81, p<0,0001; RD=0,29, p<0,00001; NNT=4 [3; 6]) oraz jakiegokolwiek poprawy (61% vs 37%; OR=2,69; RD=0,24; NNT=5 [3; 11]; p=0,002). Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Analiza jakości życia w badaniu Knupp 2022, odsetek pacjentów, u których osiągnięto poprawę (LGS)

Punkt końcowy	FF _{0,7}	PLA	OR [95%CI], p	RD [95%CI], p	NNT/NNH [95%CI]
Jakość życia – skala CGI – ocena badaczy					
klinicznie istotna poprawa, n/N (%)	21/80 (26)	5/80 (6)	5,34 [1,90; 15,00], 0,001	0,20 [0,09; 0,31], 0,0004	5 [4; 12]
jakakolwiek poprawa, n/N (%)	39/80 (49)	27/80 (34)	1,87 [0,99; 3,53], ns	0,15 [-0,0008; 0,30], ns	-
Jakość życia – skala CGI – ocena opiekunów					
klinicznie istotna poprawa, n/N (%)	27/80 (34)	4/81 (5)	9,81 [3,24; 29,66], <0,0001	0,29 [0,17; 0,40], <0,00001	4 [3; 6]
jakakolwiek poprawa, n/N (%)	49/80 (61)	30/81 (37)	2,69 [1,42; 5,08], 0,002	0,24 [0,09; 0,39], 0,002	5 [3; 11]
Skala CGI - (ang. Clinical Global Impression) – ocena poziomu poprawy stanu zdrowia, ciężkość stanu pacjenta była oceniana na podstawie 7-punktowej skali - od 1 (bardzo duża poprawa) do 7 (bardzo duże pogorszenie)					

Wyniki wg kwestionariusza BRIEF, raportowane w badaniu w ramach bezpieczeństwa terapii, przedstawiono w analizie wnioskodawcy w rozdz. 5.1.7.2 str. 99 (ocena w tej skali nie należała do kluczowych punktów końcowych badania). Pozostałe punkty końcowe oraz szczegółowy opis wyników znajdują się w AKL wnioskodawcy w rozdz. 5.2.

Dodatkowe porównanie – FF vs CBD

Ze względu na to, że kannabidiol nie był refundowany na dzień złożenia wniosku nie został uwzględniony w głównych analizach jako komparator dla fenfluraminy. Na prośbę Agencji z uzupełnieniami analiz wnioskodawca przedstawił dodatkowe porównanie fenfluraminy z kannabidiolem, które zaprezentowano poniżej.

II. Zespół Dravet

Skuteczność kliniczną w zespole Dravet oceniano na podstawie dwóch badań klinicznych 3 fazy – Lagae 2019 oraz Nabbout 2020. W analizie klinicznej, z badania Lagae 2019 spośród grup chorych przyjmujących fenfluraminę uwzględniono jedynie wyniki raportowane dawki 0,7 mg/kg/d. W Nabbout 2020 stosowano dawkę 0,4 mg/kg/d fenfluraminy.

Porównanie FF + SoC vs PLA + SoC

Całkowita częstość wszystkich napadów

W obu badaniach osiągnięto istotną redukcję częstości wszystkich napadów w grupie stosującej fenfluraminę w porównaniu do grupy placebo, gdzie w badaniu Lagae 2019 redukcja mediany wyniosła 68,3% vs 16,2% ($p < 0,0001$) a w badaniu Nabbout 2020 41,1% vs 5,9% ($p = 0,003$).

Tabela 19. Analiza skuteczności FF vs PLA w zespole Dravet, całkowita częstość występowania napadów

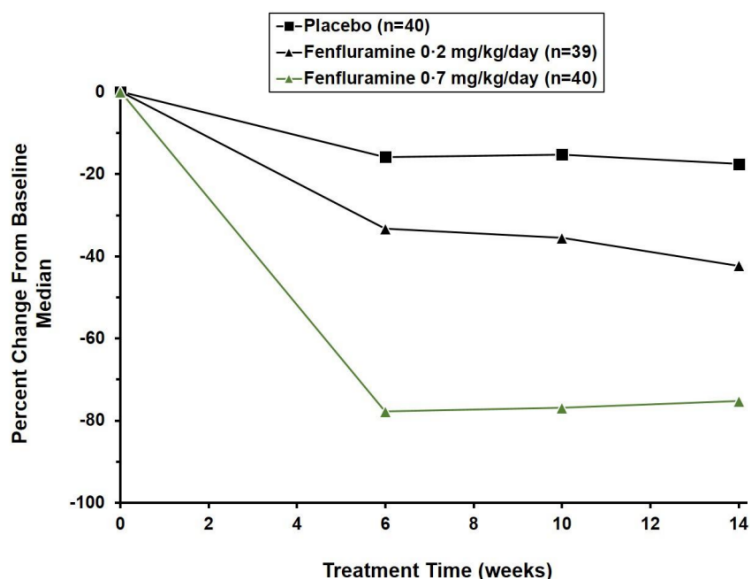
Punkt końcowy	Badanie	% zmiana od wart. wyjściowej, mediana (zakres)		p
		FF	PLA	
Całkowita częstość występowania napadów /28 dni	Lagae 2019	-68,3 (-100-35,6)	-16,2 (-77,6-601)	p<0,0001
	Nabbout 2020	-41,1 (-100-133,2)	-5,9 (-73,8-375,6)	p=0,003

Liczoność grup w analizach: Lagae 2019 – NFF=40, NPLA=40; Nabbout 2020 – NFF=43, NPLA=44

Zmiana MCSF

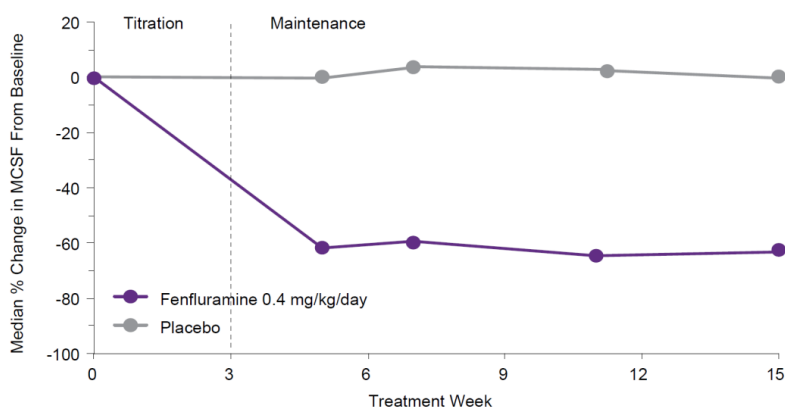
W obu badaniach pierwszorzędownym punktem końcowym była zmiana średniej MCSF (miesięczna częstość napadów padaczkowych, miesiąc liczony jako 28 dni) skorygowaną względem wartości początkowych (*baseline* – wyjściową częstość napadów określano w początkowym okresie wstępnym badania).

W badaniu Lagae 2019 w grupie FF osiągnięto zmniejszenie mediany MCSF o 74,9% (z wartości 20,7 napadów do 4,7 napadów w okresie 28 dni), a w grupie placebo spadek wynosił 19,2% (z 27,3 napadów na 22 napady/28 dni). Oszacowana średnia różnica między grupami w zakresie MCSF wyniosła -62,3% [95 CI: -47,7; -72,8], różnica ta była istotna statystycznie na korzyść fenfluraminy (tabela poniżej). Zmianę MCSF w czasie w tym badaniu obrazuje rysunek poniżej.



Rysunek 3. Zmiana MCSF w czasie u chorych przyjmujących fenfluraminę lub placebo w badaniu Lagae 2019.

W badaniu Nabbout 2020 zmniejszenie mediana MCSF względem wartości bazowej w grupie interwencji wyniosło 63,1%, natomiast w grupie kontrolnej mediana wzrosła o 1,1%. Oszacowana średnia różnica dla redukcji MCSF wyniosła 54,0% [95 CI, 35,6%-67,2%] co jest istotną statystycznie różnicą na korzyść fenfluraminy względem placebo (tabela poniżej). Zmianę MCSF w czasie w tym badaniu obrazuje rysunek poniżej.



Rysunek 4. Zmiana MCSF w czasie u chorych przyjmujących fenfluraminę lub placebo w badaniu Nabbout 2020.

Tabela 20. Analiza skuteczności FF vs PLA w zespole Dravet, zmiana MCSF

Badanie	Parametr	Zmiana, %		p
		FF	PLA	
Lagae 2019	procentowa zmiana od wartości wyjściowej, mediana (zakres)	-74,9 (-100-196,4)	-19,2 (-76,1-51,8)	-
	eMD: FF vs PLA [95%CI]	-62,3 [-47,7; -72,8]		p<0,0001
Nabbout 2020	procentowa zmiana od wartości wyjściowej, mediana (zakres)	-63,1 (-100-115,0)	1,1 (-82,8-435,1)	-
	eMD: FF vs PLA [95%CI]	eMD dla redukcji 54,0 [35,6; 67,2]		p<0,001
Liczebność grup w analizach: Lagae 2019 – N _{FF} =40, N _{PLA} =40; Nabbout 2020 – N _{FF} =43, N _{PLA} =44				

Redukcja MCSF na poszczególnych poziomach

W badaniu Lagae 2019 odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ zmniejszeniem miesięcznej częstości napadów padaczkowych przy dawce 0,7 mg/kg/dobę wyniosł 68% (27/40), a w przypadku placebo 12% (5/40). W badaniu Nabbout 2020 odsetek ten wyniosł w grupie interwencji 53,5% (23/43), a w grupie kontrolnej 4,5% (2/44). W obu badaniach różnice były istotne statystycznie. Metaanaliza obu badań również wykazała istotną różnicę, gdzie $\geq 50\%$ redukcji MCSF miała miejsce u 60% vs 8%, OR wyniosło 18,01 [95%CI: 7,19; 45,11], RD=0,52 [95%CI: 0,40; 0,64], a NNT wyniosło 2 [95%CI: 2; 3].

Podobnie w przypadku innych poszczególnych poziomów redukcji (z wyłączeniem całkowitej – 100% redukcji) metaanaliza wyników badań Lagae 2019 i Nabbout 2020 wykazały istotne statystycznie różnice na korzyść fenfluraminy w porównaniu do placebo w leczeniu zespołu Dravet (pogrubione wyniki w tabeli poniżej).

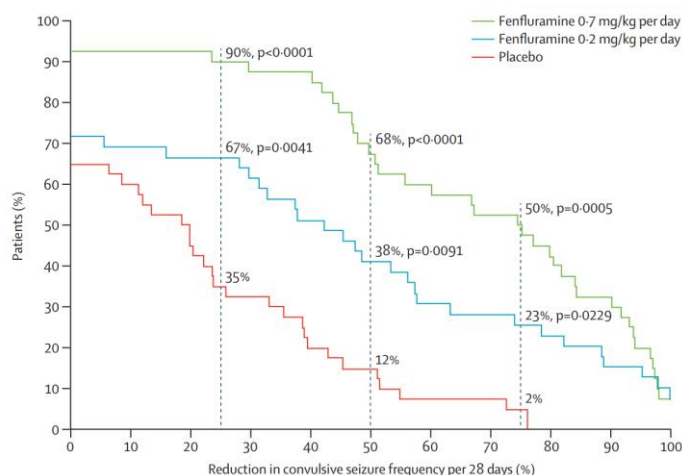
Tabela 21. Analiza skuteczności FF vs PLA w zespole Dravet, redukcja częstości napadów drgawkowych (MCSF)

Punkt końcowy	Badanie	FF (%)	PLA, n (%)	OR [95%CI], p	RD [95%CI], p	NNT/NNH [95%CI]
redukcja MCSF na poszczególnych poziomach						
≥25%	Lagae 2019	36 (90)	14 (35)	16,71 [4,93; 56,63], p<0,00001	0,55 [0,38; 0,72], p<0,00001	2 [2; 3]
	Nabbout 2020	30 (70)	12 (27)	6,15 [2,43; 15,59], p<0,0001	0,42 [0,23; 0,62], p<0,00001	3 [2; 4]
	Metaanaliza	66 (80)	26 (31)	9,12 [4,41; 18,87], p<0,00001	0,48 [0,36; 0,61], p<0,00001	3 [2; 3]
≥50%	Lagae 2019	27 (68)	5 (12)	14,54 [4,62; 45,78], p<0,00001	0,55 [0,37; 0,73], p<0,00001	2 [2; 3]
	Nabbout 2020	23 (54)	2 (5)	24,15 [5,18; 112,64], p<0,0001	0,49 [0,33; 0,65], p<0,00001	3 [2; 4]
	Metaanaliza	50 (60)	7 (8)	18,01 [7,19; 45,11], p<0,00001	0,52 [0,40; 0,64], p<0,00001	2 [2; 3]
≥75%	Lagae 2019	20 (50)	1 (2)	39,00 [4,87; 312,00], p=0,0006	0,47 [0,31; 0,64], p<0,00001	3 [2; 4]
	Nabbout 2020	15 (35)	1 (2)	23,04 [2,88; 184,29], p=0,003	0,33 [0,18; 0,48], p<0,0001	4 [3; 6]
	Metaanaliza	35 (42)	2 (2)	30,02 [6,91; 130,38], p<0,00001	0,40 [0,29; 0,51], p<0,00001	3 [2; 4]
Blisko 100%*	Lagae 2019	7 (18)	0 (0)	18,13 [1,00; 329,27], ns	0,17 [0,05; 0,30], p=0,005	6 [4; 20]
	Nabbout 2020	5 (12)^	0 (0)	12,71 [0,68; 237,40], ns	0,12 [0,01; 0,22], p=0,026	-
	Metaanaliza^	12 (14)	0 (0)	15,21 [1,94; 119,31], p=0,01	0,14 [0,06; 0,22], p<0,001	8 [5; 17]
100%	Lagae 2019	3 (8)	0 (0)	7,56 [0,38; 151,28], ns	0,07 [-0,02; 0,17], ns	-
	Nabbout 2020	1 (2)	0 (0)	3,14 [0,12; 79,26], ns	0,02 [-0,04; 0,09], ns	-
	metaanaliza	4 (5)	0 (0)	5,30 [0,61; 46,28], ns	0,05 [-0,01; 0,10], ns	-

Liczebność grup w analizach: Lagae 2019 – N_{FF}=40, N_{PLA}=40; Nabbout 2020 – N_{FF}=43, N_{PLA}=44; metaanaliza – N_{FF}=83, N_{PLA}=84

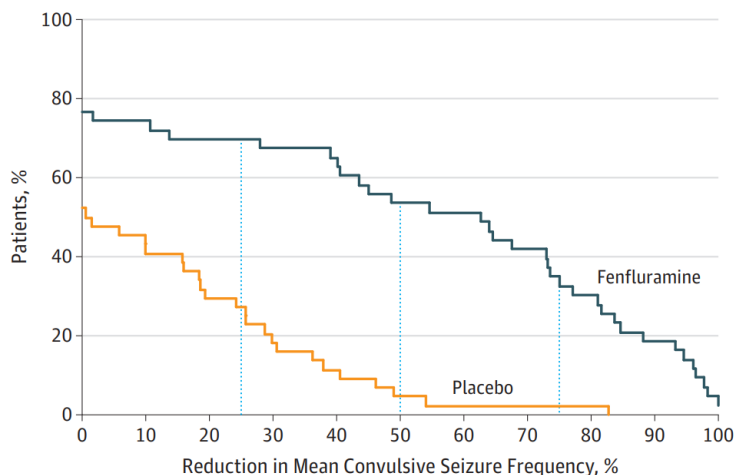
* pacjenci u których wystąpił maksymalnie 1 napad drgawkowy; ^ Wg publikacji Nabbout 2020 pacjentów z maksymalnie 1 napadem drgawkowym w grupie FF było 5, w analizie wnioskodawcy podano mylną liczbę 4 pacjentów. W tabeli przedstawiano obliczenia Agencji (Review Manager 5.4)

Dodatkowo, na rycinie poniżej przedstawiono wyniki redukcji częstości napadów drgawkowych w ciągu 28-dniowego okresu obserwacji (%). W odniesieniu do wyników, u istotnie większego odsetka pacjentów otrzymujących którąkolwiek z dawek fenfluraminy zaobserwowano zmniejszenie miesięcznej częstości napadów drgawkowych (MCSF) we wszystkich kategoriach (≥25%, ≥50% lub ≥75%) w porównaniu z grupą placebo.



Rysunek 5. Odsetki chorych, którzy uzyskali redukcję MCSF na poszczególnych poziomach w okresie T+M w badaniu Lagae 2019

Na rycinie poniżej przedstawiono wyniki redukcji częstości napadów drgawkowych z badania Nabbout 2020. Wyniki te odnoszą się do połączonych okresów miareczkowania i utrzymania dawki. Pionowe linie przerywane oznaczają 25%, 50% i 75% redukcję miesięcznej częstości napadów drgawkowych; procenty odpowiadają odsetkowi pacjentów w grupach fenfluraminy lub placebo, którzy osiągnęli lub przekroczyli każdy poziom odpowiedzi. Dwunastu z 44 pacjentów (27%) w grupie placebo i 30 z 43 (70%) w grupie fenfluraminy doświadczyło 25% lub więcej redukcji ($p < 0,001$); 2 z 44 pacjentów (5%) w grupie placebo i 23 z 43 (54%) w grupie fenfluraminy doświadczyło 50% lub więcej redukcji ($p < 0,001$); a 1 z 44 (2%) w grupie placebo i 15 z 43 (35%) w grupie fenfluraminy doświadczył 75% redukcji ($p = 0,003$).



Rysunek 6. Odsetki chorych, którzy uzyskali redukcję MCS na poszczególnych poziomach w okresie T+M w badaniu Nabbout 2020

Czas bez napadów drgawkowych

W badaniu Lagae 2019 mediana najdłuższego okresu bez napadów padaczkowych przy dawce 0,7 mg/kg/dzień wynosiła 25 dni (zakres: 2-97), a w grupie placebo 9,5 dnia (zakres: 2-23), a w badaniu Nabbout 2020 mediana najdłuższego okresu bez napadów padaczkowych wynosiła w grupie interwencji 22 dni (zakres: 3-105), a w grupie interwencji 13 dni (zakres: 1-40), $p=0,004$.

Metaanaliza obu badań w zakresie średniej liczby dni bez napadów drgawkowych (najdłuższy okres) wskazuje na istotnie większą liczbę dni bez napadów u pacjentów leczonych FF w porównaniu do grupy placebo, gdzie różnica wyniosła 19,21 (95% CI: 13,14; 25,28). Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Analizy skuteczności w zespole Dravet, czas bez napadów drgawkowych

Punkt końcowy	Badanie	FF	PLA	różnica, [95% CI]	p
Najdłuższy okres bez napadów drgawkowych					
Średnia, liczba dni (SD)	Lagae 2019	32,9 (27,5)	10,6 (6,0)	22,30 [13,58; 31,02],	<0,00001
	Nabbout 2020	29,7 (27,3)	13,4 (7,5)	16,30 [7,84; 24,76],	0,0002
	metaanaliza	-	-	19,21 [13,14; 25,28],	<0,00001
Mediana, dni (zakres)	Lagae 2019	25,0 (2-97)	9,5 (2-23)	15,5 [95%CI: 6; 25]*	0,0001
	Nabbout 2020	22,0 (3,0-105,0)	13,0 (1,0-40,0)	-	0,004
Liczba dni wolnych od napadów drgawkowych					
Mediana, dni (zakres)	Nabbout 2020	24,4 (1,9-28,0)	20,3 (0,0-26,4)	-	0,001
* oszacowana w publikacji różnica mediany Liczebność grup w analizach: Lagae 2019 – N _{FF} =40, N _{PLA} =40; Nabbout 2020 – N _{FF} =43, N _{PLA} =44; metaanaliza – N _{FF} =83, N _{PLA} =84					

Inne typy napadów

Częstość występowania napadów niedrgawkowych była istotnie mniejsza w grupie FF niż w grupie placebo w badaniu Lagae 2019, zmiana mediany od wartości wyjściowej wyniosła odpowiednio -75,1 vs -55,6, $p<0,035$ (w badaniu Nabbout 2020 wyniki grup nie różniły się istotnie).

Ponadto w badaniu Lagae 2019 w grupie FF w porównaniu do grupy placebo raportowano istotnie większą redukcję częstości innych napadów (-76,0 vs -55,6, $p=0,0458$), w tym napadów tonicznych (-70,1 vs -13,1,

$p < 0,001$). Jednak wyniki w zakresie napadów mioklonicznych, czy napadów nieświadomości nie różniły się znacząco między grupami. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Analiza skuteczności FF vs PLA w zespole Dravet, całkowita częstość występowania napadów

Punkt końcowy	Badanie	% zmiana od wart. wyjściowej, mediana (zakres)		p
		FF	PLA	
Częstość występowania napadów niedrgawkowych /28 dni, w tym:	Lagae 2019	-75,1	-55,6	<0,035
	Nabbout 2020	-0,5 [-100,0-611,2]**	-49,7 [-100,0-529,4]**	ns
napady nieświadomości	Lagae 2019	-78,6	-54,8	-
Częstość innych typów napadów*, w tym:	Lagae 2019	-76,0 (-100-69,2)	-55,6 (-100-723,6)	0,0458
napady miokloniczne (MS)	Lagae 2019	-64,0	-34,8	-
napady toniczne (TS)	Lagae 2019	-70,1	-13,1	<0,001

Liczebność grup w analizach: Lagae 2019 – $N_{FF}=40$, $N_{PLA}=40$; Nabbout 2020 – $N_{FF}=43$, $N_{PLA}=44$
 * pod pojęciem „inne typy napadów drgawkowych” rozumiano napady ogniskowe bez wyraźnie zauważalnych objawów motorycznych, napady nieświadomości, atypowe napady nieświadomości, napady miokloniczne, atoniczne i inne nieklasyfikowalne, ** nie u wszystkich pacjentów występowały napady niedrgawkowe – w grupie FF napady niedrgawkowe występowały u 17 (40%) chorych, a w grupie PLA u 22 (50%) chorych;

Jakość życia

Lagae 2019

Odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą w ocenie badacza w oparciu o skalę Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) wynosił 55% (22/40) dla interwencji i 10% (4/10) dla placebo, $p < 0,0001$. W ocenie opiekuna lub rodzica 62,5% (25/40) i 10% (4/40) w grupie placebo, $p < 0,0001$.

Nabbout 2020

Odsetek pacjentów z dużą lub bardzo dużą poprawą w ocenie badacza wg. Skali CGI-I wynosił 44,2% (19/43) w grupie interwencji i 15,8% (7/44) w grupie kontrolnej, $p = 0,0008$, a z jakąkolwiek poprawą w ocenie badacza 72% (31/43) vs 32% (14/44), $p < 0,001$. W ocenie opiekuna różnica nie była istotna dla dużej/bardzo dużej poprawy: 33% vs 21%, oraz istotna różnica w jakiegokolwiek poprawie 61% (26/43) vs 36% (16/44), $p = 0,009$.

Metaanaliza wyników z obu badań przeprowadzona przez Agencję dla bardzo dużej lub dużej poprawy w ocenie badacza wg kwestionariusza CGI-I wskazuje na istotną przewagę na korzyść fenfluraminy względem placebo, gdzie poprawę odnotowano u 53% vs 13% pacjentów, $OR = 7,56$ [2,17; 26,35], $RD = 0,41$ [0,17; 0,64], $NNT = 3$ [2; 6].

Tabela 24. Analiza jakości życia FF vs PLA w zespole Dravet, ocena w skali CGI-I

Poprawa w skali CGI-I	Badanie	FF, n (%)	PLA, n (%)	OR [95%CI], p	RD [95%CI], p	NNT/NNH [95%CI]
Bardzo duża lub duża poprawa w ocenie badaczy	Lagae 2019 ^	25 (62)	4 (10)	15,00 [4,45; 50,57], p<0,0001	0,53 [0,35; 0,70], p<0,00001	2 [2; 3]
	Nabbout 2020	19 (44)	7 (16)	4,18 [1,53; 11,46], p=0,005	0,28 [0,10; 0,47], p=0,002	4 [3; 11]
	Metaanaliza^	44 (53)	11 (13)	7,56 [2,17; 26,35], p=0,001	0,41 [0,17; 0,64], p<0,001	3 [2; 6]
Bardzo duża lub duża poprawa w ocenie rodziców lub opiekunów*	Lagae 2019 ^	22 (55)	4 (10)	11,00 [3,29; 36,75], p<0,0001	0,45 [0,27; 0,63], p<0,00001	3 [2; 4]
	Nabbout 2020	14 (33)	9 (21)	1,88 [0,71; 4,96], ns	0,12 [-0,06; 0,30], ns	-
Jakokolwiek poprawa w ocenie badaczy	Nabbout 2020	31 (72)	14 (32)	5,54 [2,21; 13,89], p=0,0003	0,40 [0,21; 0,59], p<0,0001	3 [2; 5]
Jakokolwiek poprawa w ocenie rodziców lub opiekunów	Nabbout 2020	26 (61)	16 (36)	2,68 [1,13; 6,37], p=0,03	0,24 [0,04; 0,44], p=0,02	5 [3; 27]

Liczebność grup w analizach: Lagae 2019 – $N_{FF}=40$, $N_{PLA}=40$; Nabbout 2020 – $N_{FF}=43$, $N_{PLA}=44$; metaanaliza – $N_{FF}=83$, $N_{PLA}=84$
 * Wyniki dotyczące ww. punktu końcowego nie zostały poddane metaanalizie z uwagi na wysoką heterogeniczność
 ^ w analizie wnioskodawcy błędnie zamieniono wartości w punktach Bardzo duża lub duża poprawa w ocenie badaczy z oceną rodziców lub opiekunów. Wyniki metaanalizy to obliczenia Agencji (Review Manager 5.4)

W badaniu Lagae 2019 prowadzono ocenę jakości życia również z użyciem kwestionariuszy Quality of Life in Childhood Epilepsy (QoLCE), PedsQL i BRIEF. W ocenie z użyciem skali QoLCE zmiana w jakości życia na była

na korzyść interwencji, jednak wynik jest nieistotny statystycznie. Natomiast ocena jakości życia wg skali PedsQL pokazała istotną różnicę z zmianie w stosunku do oceny wyjściowej FF 5,9 (SD: 15,1) vs PLA -1,6 (SD: 10,4), $p=0,01$. W skali BRIEF odnotowano istotną przewagę FF nad placebo w domenach – BRI (dostosowanie zachowania), MI (pilnowanie, organizacja i samodzielne wykonywanie zadań) i GEC (ocena łączna). Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Analiza jakości życia FF vs PLA w zespole Dravet, ocena wg pozostałych skal (Lagae 2019)

Skala	zmiana od oceny wyjściowej, średnia (SD), p		MD [95%CI], p FF vs PLA
	FF (N=40)	PLA (N=40)	
QoLCE*	5,8 (11,7), $p=0,2807$	1,5 (8,7)	4,30 [-0,22; 8,82], ns
PedsQL*	5,9 (15,1), $p=0,0198$	-1,6 (10,4)	7,50 [1,82; 13,18], 0,01
BRIEF[^]			
BRI	-4,4 (10,5) [95%CI: -8,34; -0,52], 0,0117	3,0 (8,7) [95%CI: -0,54; 6,62]	-7,40 [-11,63; -3,17], 0,0006
MI	-6,6 (20,7) [95%CI: -14,32; 1,12], 0,0925	5,9 (19,1) [95%CI: -2,02; 13,78]	-12,50 [-21,23; -3,77], 0,005
GEC	-11,0 (29,1) [95%CI: -21,91; -0,15], 0,0245	8,9 (24,9) [95%CI: -1,35; 19,19]	-19,90 [-31,77; -8,03], 0,001
BRI – umiejętność dostosowywania zachowania (ang. Behavior Regulation Index); MI – zdolności do planowania, organizowania oraz samodzielnego radzenia sobie z zadaniami (ang. Metacognition Index); GEC – ocena łączna (ang. Global Executive Composite); ns – nieistotne statystycznie;			
* wzrost wyniku całkowitego wskazuje na poprawę; [^] ujemny wynik wskazuje na poprawę			

Pozostałe punkty końcowe oraz szczegółowy opis wyników znajduje się w AKL wnioskodawcy w rozdz. 5.2.

Dodatkowe porównanie – FF vs CBD + CLB

W zespole 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.

W analizie skuteczności dla punktów końcowych związanych z redukcją częstości napadów drgawkowych wykazano istotną statystycznie przewagę fenfluraminy (w dawce 0,7 mg/kg) nad kannabidiolem w:

- redukcji MCSF – MD = 37,2% [2,0; 59,7], $p<0,05$ (Linley 2022);
- $\geq 75\%$ redukcji MCSF – RD = -0,21 [-0,40; -0,01] (Guerrini 2024), OR = 11,93 [1,35; 359,72] (Linley 2022);
- $\geq 50\%$ redukcji MCSF – RD = -0,44 [-0,66; -0,22] (Guerrini 2024), OR = 7,22 [1,81; 32,10] (Linley 2022);
- $\geq 25\%$ redukcji MCSF – OR = 13,02 [3,07; 65,36] (Linley 2022).

Różnica dla 100% redukcji MCSF nie była istotna między grupami. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 26. Analiza skuteczności w zespole Dravet, porównania pośrednie: FFA vs CBD+CLB

Punkt końcowy	Opracowanie wtórne	Porównanie	MD/OR/RD [95%CI]
Redukcja miesięcznej częstości występowania napadów drgawkowych (MCSF)	Linley 2022	FFA 0,7 mg/kg (bez STP) vs CBD 10 mg/kg+CLB	MD = 37,2% [2,0; 59,7], $p<0,05$
		FFA 0,4 mg/kg (ze STP) vs CBD 10 mg/kg+CLB	MD = 23,5% [-20,2; 51,3], $p=ns$
100% redukcja MCSF	Guerrini 2024	FFA 0,7 mg/kg (bez STP) vs CBD 10 mg/kg+CLB	RD = -0,07 [-0,17; 0,03], $p=0,17$
$\geq 75\%$ redukcja MCSF	Guerrini 2024	FFA 0,7 mg/kg (bez STP) vs CBD 10 mg/kg+CLB	RD = -0,21 [-0,40; -0,01], $p=0,0345$
	Linley 2022	FFA 0,7 mg/kg (bez STP) vs CBD 10 mg/kg+CLB	OR = 11,93 [1,35; 359,72], $p<0,05$
FFA 0,4 mg/kg (ze STP) vs CBD 10 mg/kg+CLB		OR = 7,01 [0,79; 228,15], $p=ns$	
$\geq 50\%$ redukcja MCSF	Guerrini 2024	FFA 0,7 mg/kg (bez STP) vs CBD 10 mg/kg+CLB	RD = -0,44 [-0,66; -0,22], $p=0,0001$
	Linley 2022	FFA 0,7 mg/kg (bez STP) vs CBD 10 mg/kg+CLB	OR = 7,22 [1,81; 32,10], $p<0,05$

Punkt końcowy	Opracowanie wtórne	Porównanie	MD/OR/RD [95%CI]
		FFA 0,4 mg/kg (ze STP) vs CBD 10 mg/kg+CLB	OR = 13,21 [2,52; 115,03], p<0,05
≥25% redukcja MCSF	Linley 2022	FFA 0,7 mg/kg (bez STP) vs CBD 10 mg/kg+CLB	OR = 13,02 [3,07; 65,36], p<0,05
		FFA 0,4 mg/kg (ze STP) vs CBD 10 mg/kg+CLB	OR = 4,48 [1,27; 16,10], p<0,05

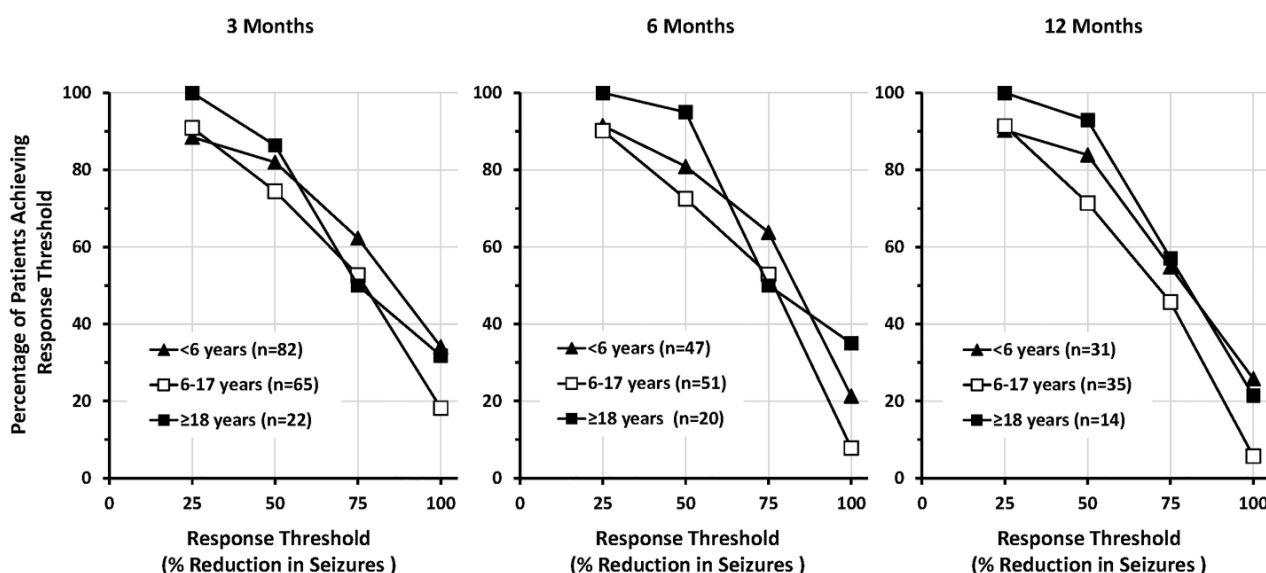
STP – styrypentol, MCSF – miesięczna częstość napadów drgawkowych

B. SKUTECZNOŚĆ PRAKTYCZNA

I. Zespół Dravet

EU-EAP, Specchio 2020, Jensen 2022, Strzelczyk 2021

Na poniższym rysunku przedstawiono wykres redukcji MCSF w badaniu EU-EAP. Autorzy wnioskują, że ponad połowa wszystkich pacjentów doświadczyła >75% zmniejszenia MCSF (profil odpowiedzi były podobne w każdej grupie wiekowej i w każdym punkcie czasowym leczenia).



Rysunek 7. Redukcja częstości występowania napadów drgawkowych odpowiednio w 3., 6. i 12. miesiącu terapii z uwzględnieniem przynależności do poszczególnych grup wiekowych w badaniu EU-EAP.

Ponadto w badaniu EU-EAP redukcja stosowanych leków przeciwdrgawkowych miała miejsce u 51% pacjentów, w tym u 30% odstawiono co najmniej jeden lek. Klinicznie istotną poprawę jakości życia w ocenie badaczy w skali CGI-I (bardzo duża lub duża poprawa) zaobserwowano u blisko 62% pacjentów.

W badaniach skuteczności praktycznej Specchio 2020 i Strzelczyk 2021 u ponad połowy pacjentów obserwowano co najmniej 50% redukcję napadów, odpowiednio u 34 pacjentów (75,6%) oraz 27 pacjentów (62,8%), w tym w badaniu Strzelczyk 2021 taka redukcja napadów toniczno-klinicznych była obserwowana u 23 pacjentów (53,5).

W badaniu Jensen 2022 badano korzyści dla jakości życia z perspektywy opiekuna osoby chorej z DS. Uzyskano co najmniej jedną korzyść: związana z napadami drgawkowymi u 60 pacjentów (92%); w zakresie jakości życia u dziecka zarówno w ocenie opiekuna i odnotowaną przez chorego w 56 (86%) przypadkach; orz poprawę relacji z rodzeństwem u 34 pacjentów (52%). Ponad połowa opiekunów/rodziców deklarowała zmniejszone poczucie przytłoczenia, redukcję stresu, mniejszy lęk i depresję, poprawę jakości snu, opuszczanie mniejszej liczby dni w pracy.

Szczegółowy opis wyników badań efektywności praktycznej znajduje się w tabeli poniżej oraz rozdz. 7 AKL wnioskodawcy.

Tabela 27. Analiza efektywności praktycznej w zespole Dravet

Punkt końcowy	Wynik
EU EAP (N=149)	
Redukcja stosowanych ASMs	51%
Odstawienie co najmniej 1. leku ASM	30%
Klinicznie istotna poprawę jakości życia (bardzo duża poprawa lub duża poprawa) w ocenie badaczy wg skali CGI-I	61,5%
Specchio 2020 (N=52)	
Redukcja CSF w stos. do wyjściowej częstości	Średnia: 57,1% (SD: 54,4); mediana: 77,4% (zakres: 53,6-93,6)
<25% redukcja CSF, n (%)	8 (17,8)
≥25% redukcja CSF, n (%)	37 (82,2)
≥50% redukcja CSF, n (%)	34 (75,6)
≥75% redukcja CSF, n (%)	25 (55,6)
100% redukcja CSF, n (%)	5 (11,1)
Brak napadów w ciągu 6 mies.	5 (11,1)
1 napad w ciągu 6 mies.	4 (8,9)
Jensen 2022 (N=65)	
Ocena chorych:	n (%)
co najmniej 1 korzyść związana z napadami drgawkowymi w ocenie opiekunów*	60 (92)
co najmniej 1 korzyść w zakresie QoL** u dziecka – opinia rodzica/ opiekuna	56 (86)
co najmniej 1 korzyść w zakresie QoL odnotowana przez chorego	56 (86)
poprawa relacji chorego z rodzeństwem	34 (52)
Ocena dotycząca rodziców/ opiekunów chorych z DS:	n (%)
zmniejszone poczucie przytłoczenia	47 (72)
redukcja stresu	45 (69)
mniejszy lęk i depresja	45 (69)
poprawa jakości snu	48 (74)
poprawa relacji z partnerem/partnerką	30 (46)
opuszczanie mniejszej liczby dni w pracy	40 (62)
Strzelczyk 2021 (N=78)	
Zmiana częstości napadów po 12. mies. terapii	n (%) / N
≥25% redukcja	30 (69,8)/ 43
≥50% redukcja	27 (62,8)/ 43
≥75% redukcja	16 (37,2)/ 43
100% redukcja	4 (9,3)/ 43
brak zmiany	3 (7,0)/ 43
wzrost częstości	1 (2,3)/ 43
Zmiana częstości GTCS po 12. mies. terapii	n (%)
≥25% redukcja	27 (62,7)
≥50% redukcja	23 (53,5)
≥75% redukcja	16 (37,2)
100% redukcja	5 (11,6)
brak zmiany	2 (4,7)
wzrost częstości	0 (0)
Liczba dni z napadami w ciągu 3. mies. przed terapią, dni/mies.	mediana 10,0 (zakres: 0,5-30), średnia: 12,9 (SD: 9,2)
Liczba dni napadami w ciągu ostatnich 3. mies. terapii, dni/mies.	mediana: 3,0 (zakres 0-30), Średnia: 7,1 (SD: 9,1)*
ASMs – leki przeciwdrgawkowe (ang. anti-seizures medications); CGI-I - skala oceny jakości życia (ang. Clinical Global Impression-Improvement); CSF – częstość występowania napadów drgawkowych (ang. convulsive seizures frequency); GTCS – uogólnione napady toniczno-kloniczne (ang. generalized tonic-clonic seizures); QoL – jakość życia (ang. quality of life).	
* p <0,001 dla średniej z pierwszych oraz ostatnich 3 mies. terapii	

II. Zespół Lennox-Gastaut i Zespół Dravet

Valls Carbo 2024

W badaniu Valls Carbo 2024 opisano wyniki efektywności stosowania fenfluraminy w grupach chorych z LGS oraz z DS. Dla wszystkich typów napadów $\geq 50\%$ redukcja częstości miała miejsce u 29 pacjentów (58%) wszystkich pacjentów, w tym u 23 (61%) z w grupie z DS i 6 (50%) pacjentów w grupie z LGS. Redukcja przynajmniej połowy napadów GTCS miała miejsce u odpowiednio 22 (67%), 20 (69%) i 2 (50%) pacjentów. 50% lub większa redukcja napadów tonicznych była obserwowano u 50% pacjentów we wszystkich grupach, a napadów atonicznych u wszystkich pacjentów. Całkowitą redukcję napadów mioklonicznych osiągnięto u jednego (20%) pacjenta z DS, a napadów nieświadomości u 5 (63%) pacjentów, w tym u czterech z DS i jednego z LGS.

Tabela 28. Analiza efektywności praktycznej w zespole Dravet i Zespole Lennox-Gastaut (Valls-Carbo 2024)

Punkt końcowy	Wynik		
	LGS+DS	DS	LGS
Typ napadów*, obserwacja 12 mies.			
<u>Wszystkie typy napadów (N=50)</u>			
Redukcja częstości napadów, mediana [IQR]	0,57 [0,40; 0,85]	0,62 [0,36; 0,85]	0,51 [0,45; 0,79]
$\geq 50\%$ redukcja częstości napadów, n (%)	29 (58)	23 (61)	6 (50)
100% redukcja częstości napadów, n (%)	5 (10)	4 (11)	1 (8)
<u>GTCS (N=33)</u>			
Redukcja częstości napadów, mediana [IQR]	0,69 [0,46; 0,89]	0,69 [0,46; 0,89]	0,75 [0,47; 1,00]
$\geq 50\%$ redukcja częstości napadów, n (%)	22 (67)	20 (69)	2 (50)
100% redukcja częstości napadów, n (%)	7 (21)	5 (17)	2 (50)
<u>Napady toniczne (N=12)</u>			
Redukcja częstości napadów, mediana [IQR]	0,51 [0,41; 0,61]	0,40 [0,32; 0,47]	0,51 [0,43; 0,70]
$\geq 50\%$ redukcja częstości napadów, n (%)	6 (50)	1 (50)	5 (50)
100% redukcja częstości napadów, n (%)	12 (100)	2 (100)	10 (100)
<u>Napady atoniczne (N=3)</u>			
Redukcja częstości napadów, mediana [IQR]	1,00 [0,76; 1,00]	1,00 [1,00; 1,00]	0,76 [0,64; 0,88]
$\geq 50\%$ redukcja częstości napadów, n (%)	3 (100)	1 (100)	2 (100)
100% redukcja częstości napadów, n (%)	2 (67)	1 (100)	1 (50)
<u>Napady nieświadomości (N=8)</u>			
Redukcja częstości napadów, mediana [IQR]	1,00 [0,53; 1,00]	1,00 [1,00; 1,00]	0,12 [-0,05; 0,56]
$\geq 50\%$ redukcja częstości napadów, n (%)	6 (75)	5 (100)	1 (33)
100% redukcja częstości napadów, n (%)	5 (63)	4 (80)	1 (33)
<u>Napady miokloniczne (N=5)</u>			
Redukcja częstości napadów, mediana [IQR]	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	-
$\geq 50\%$ redukcja częstości napadów, n (%)	1 (20)	1 (20)	-
100% redukcja częstości napadów, n (%)	1 (20)	1 (20)	-
AEs – zdarzenia niepożądane (ang. adverse-events); ASMs – leki przeciwdrgawkowe (ang. anti-seizures medications); GTCS – uogólnione napady toniczno-kloniczne (ang. generalized tonic-clonic seizures); * N=liczba pacjentów ocenianych po 12 mies. trwania badania populacji, całej populacji LGS+DS			

Szczegółowy opis wyników badań efektywności praktycznej znajduje się w rozdz. 6.1 aneksu do analiz wnioskodawcy.

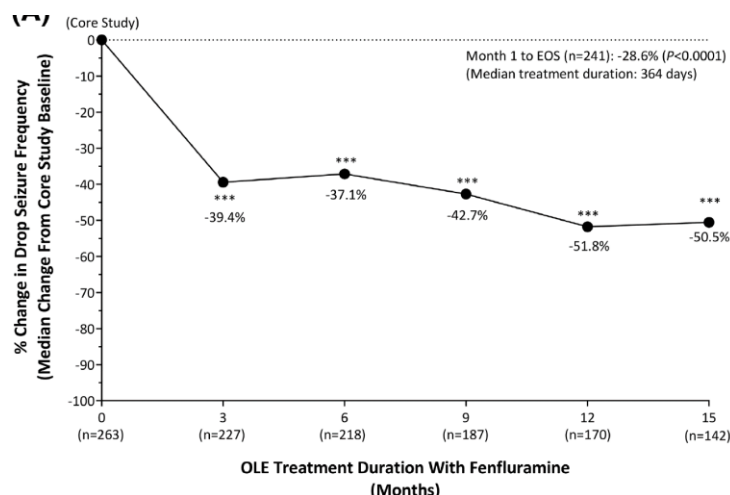
C. DODATKOWE BADANIA

I. Zespół Lennox-Gastaut

Knupp 2022 OLE

Badanie Knupp 2022 OLE to przedłużona, otwarta do 15 miesięcy obserwacja pacjentów z badania Knupp 2022 (ang. extension study) w której wszyscy przyjmowali fenfluraminę.

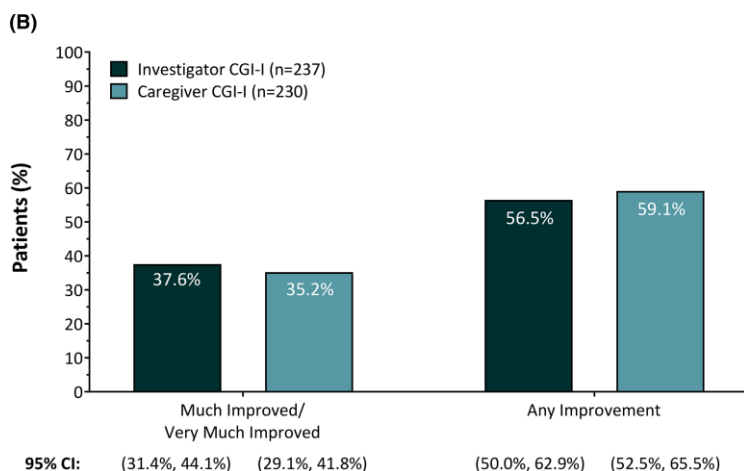
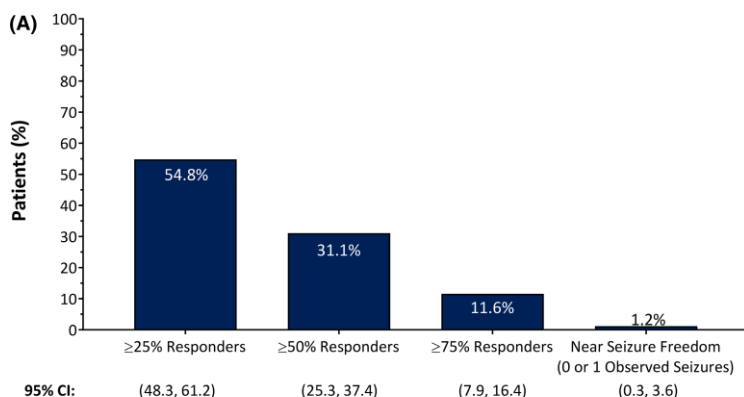
Dla całego okresu obserwacji w badaniu zmiana mediany częstości wyniosła -28,6% (dla 241 pacjentów) i była ona istotna statystycznie ($p < 0,0001$). Począwszy od 3 miesiąca obserwacji poprawa w zakresie redukcji DSs była istotna ($p < 0,001$, rysunek poniżej).



Rysunek 8. Zmiana częstości napadów DSs w kolejnych punktach czasowych (Knupp 2022 OLE). *** p<0,0001

Redukcję liczby napadów DSs o $\geq 50\%$ w całym okresie obserwacji raportowano u 31 (75%) pacjentów, w tym u 28 (11,6%) była to redukcja na poziomie $\geq 75\%$, a ponad połowa pacjentów (54,8%) doświadczyła redukcji o przynajmniej 25%. Całkowitą redukcję lub najwyżej 1 napad typu DSs odnotowano u 1,2% pacjentów. Leczenie FF przyczyniło się do istotnego zwiększenia liczby dni wolnych od DSs o 41,6% w odniesieniu do początku fazy RCT, zmiana mediany wyniosła 1,93 dnia/28 dni.

W zakresie częstości występowania napadów nieprzewodzących do upadku zmiana mediany wynosiła -45,9% (n=192, p=0,0038). Zmiana mediany częstości napadów względem stanu początkowego w innych typach napadów wyniosła: dla napadów GTCS -48,8% (n=106; p<0,0001), dla napadów tonicznych -35,8% (n=186; p<0,0001), dla napadów atonicznych: -33,3% (n=89; zmiana nieistotna), oraz dla napadów toniczno-atonicznych -29,9% (n=46; zmiana nieistotna). Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli oraz rysunku poniżej.



Rysunek 9. (A) Odsetek pacjentów z redukcją napadów DSs u chorych z LGS leczonych FF w całym badaniu OLE (n=241). (B) Poprawa wyniku wg CGI-I w ocenie badaczy (n=237) lub opiekunów (n=230) po leczeniu FF podczas ostatniej oceny (Knupp 2020 OLE)

Jakość życia wg kwestionariusza CGI-I w okresie całego badania OLE uległa istotnej klinicznie poprawie (duża lub bardzo duża poprawa) u 37,6% chorych w ocenie badacza oraz w ocenie opiekuna u 35,2% chorych. Jakakolwiek poprawa miała miejsce odpowiednio u 56,5% i 59,1% chorych.

Tabela 29. Analiza skuteczności w jednoramiennych badaniach dodatkowych, zespół Lennox-Gastaut

Punkt końcowy	Wynik
Knupp 2022 OLE (N=247)	
Zmiana częstości, mediana (okres całego badania OLE) [^]	
napadów DSs	-28,6%, p<0,0001
≥75% redukcja, n/N (%)	28/241 (11,6), [95%CI: 7,9%; 16,4%]
≥50% redukcja, n/N (%)	75/241 (31,1), [95%CI: 25,3%; 37,4%]
≥25% redukcja, (%)	(54,8) [95%CI: 48,3%; 61,2%]
≤1 napad DSs, (%)	(1,2) [95%CI: 0,3%; 3,6%]
napadów bez upadku	-45.9%, p=0,0038
GTCS	-48,8% (IQR: -14,9%; -83,7%, p<0,0001)
napadów tonicznych	-35,8% (IQR: -65,9%;13,4%, p<0,0001)
napadów atonicznych	-33,3% (IQR: -78.1%; 44.8%; p =ns)
napadów tonicznych i atonicznych	-29,9% (IQR: -66,8%; 25,5%; p=ns).
Liczba dni wolnych od DSs/28 dni, mediana (p), % zmiany	1,93 dnia (zakres: -23,0 to 27,5; p<0,0001), -41,6%
Jakość życia wg CGI-I (okres całego badania OLE)	
w ocenie badaczy klinicznie istotna poprawa (duża poprawa lub bardzo duża poprawa)	37,6%
w ocenie badaczy jakakolwiek poprawa	56,5%
w ocenie opiekunów klinicznie istotna poprawa (duża poprawa lub bardzo duża poprawa)	35,2%
w ocenie opiekunów jakakolwiek poprawa	59,1%
Lagae 2018 (N=13)	
Mediana częstości napadów drgawkowych w odniesieniu do stanu wyjściowego (populacja ITT – N=13):	-53%
- w populacji chorych, którzy ukończyli 20-tygodniowe leczenie fenfluraminą (N=10)	-60%
≥50% redukcja mediany częstości napadów: n/N (%)	
I. część badania (<i>core study</i>)	8/13 (62)
w 15. mies. (<i>extension study</i>)	6/9 (66,7)
DSs – napady prowadzące do upadku, GTCS – uogólnione napady toniczno-kloniczne	
[^] Mediana czasu trwania leczenia w badaniu Knupp 2022 –OLE wynosiła 364 dni. OLE to drugi etap badania, którego pierwszy etap (<i>core study</i>) stanowiło badanie RCT Knupp 2022, włączone do głównej części AKL	

Lagae 2018

W jednoośrodkowym otwartym badaniu Lagae 2018 celem było ustalenie dawki fenfluraminy w terapii dodanej u pacjentów z LGS. Badanie składało się z dwóch etapów: głównej części badania trwającej 20 tygodni, (*core study*) oraz obserwacji przedłużonej do 15 miesięcy (*extension study*). Mediana częstości napadów drgawkowych w odniesieniu do stanu wyjściowego zmniejszyła się o 53% (w populacji chorych włączonych do części głównej badania, a następnie drugiej części badania). Ponadto w 15 miesiącu, u 66,7% (n=6) chorych zaobserwowano ≥50% redukcję mediany częstości napadów, a u 33,3% (n=3) pacjentów ≥75% redukcję wspomnianej mediany.

Szczegółowy opis badań dodatkowych oraz ich wyników znajduje się w rozdz. 8.1 AKL wnioskodawcy.

II. Zespół Dravet

Sullivan 2020

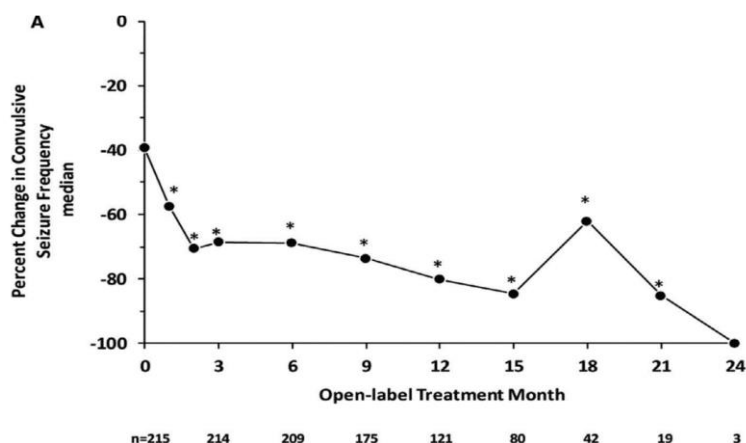
W badaniu Sullivan 2020 (otwarte typu OLE) prowadzonym po zakończeniu badań randomizowanych włączano chorych z zespołem Dravet, którzy ukończyli jedno z badań włączonych do części głównej niniejszej analizy – Lagae 2019 lub Nabbout 2020 – oraz spełniali odpowiednio zdefiniowane kryteria włączenia. W długookresowej obserwacji (mediana 256 dni) mediana obniżenia częstości napadów padaczkowych w miesiącu w relacji do wartości bazowej wynosiła 70,6%. Redukcję napadów o przynajmniej 75% uzyskało ok. 42% pacjentów,

a redukcję na poziomie przynajmniej 50% uzyskało prawie 65% pacjentów. W badaniu 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%). Wyniki przedstawiono w tabeli i rysunku poniżej.

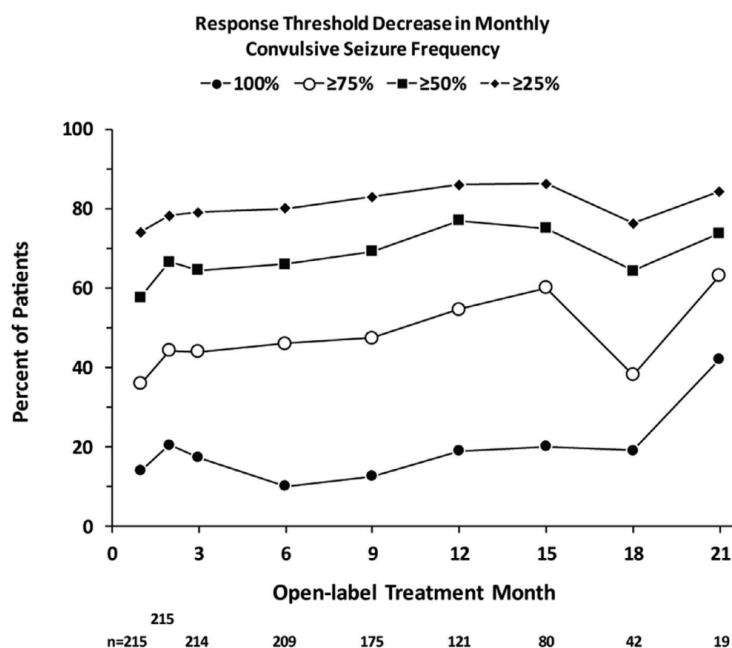
Tabela 30. Analiza skuteczności w jednoramiennym badaniu dodatkowym Sullivan 2020, zespół Dravet

Punkt końcowy	Wynik
Redukcja częstości napadów drgawkowych	
Mediana, %	70,6%
Mediana dni	256 dni (zakres: 57 – 634)
Odsetek pacjentów z redukcją na poziomie:	
≥75%	41,2%
≥50%	64,4%
≥25%	77,8%
Brak napadów (w całym okresie obserwacji – zakres: 62-545 dni)	6 (2,8%)
Duża lub bardzo duża poprawę jakości życia wg skali CGI-I (% chorych)	
W ocenie badacza	65,9%
W ocenie opiekunów	61,1%

Wyniki badania w publikacjach pełnotekstowych raportowano dla mediany czasu trwania leczenia wynoszącej: 23,9 mies. (zakres: 0,2-42,6 mies.), ok. 12 mies. oraz 256 dni ≈8,5 mies.



Rysunek 10. Procentowa zmiana mediany CSF od częstości wyjściowej w całej populacji chorych z zespołem Dravet (Sullivan 2020). * p<0,001



Rysunek 11. Odsetki chorych, którzy osiągnęli redukcję CSF na poszczególnych poziomach przez okres badania (Sullivan 2020)

Szczegółowy opis badania i jego wyników znajduje się w rozdz. 8.2 AKL wnioskodawcy.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

A. Badania RCT

I. Zespół Lennox-Gastaut

Porównanie FF + SoC vs PLA + SoC

Na podstawie badania Knupp 2022 w zespole Lennox-Gastaut w grupie leczonej fenfluraminą istotnie częściej występowały zdarzenia niepożądane łącznie (OR=2,93 [1,26; 6,81], RD=0,15 [0,04; 0,26], NNH=6 [3; 26]), w tym istotna różnica w spadku apetytu (OR=4,26 [1,93; 9,41], RD=0,24 [0,12; 0,36], NNH=4 [2; 8]) w porównaniu do grupy placebo. U chorych najczęściej występowały spadek apetytu, wycieńczenie, senność oraz gorączka.

Tabela 31. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Knupp 2022, LGS

Punkt końcowy	FF _{0,7} , n (%) (N=87)	PLA, n (%) (N=87)	OR [95%CI], p	RD [95%CI], p	NNT/NNH [95%CI]
sTEAEs	10* (11)	4 (5)	2,69 [0,81; 8,95], ns	0,07 [-0,01; 0,15], ns	-
TEAE łącznie, w tym [^] :	78 (90)	65 (75)	2,93 [1,26; 6,81], p=0,01	0,15 [0,04; 0,26], p=0,009	6 [3; 26]
Spadek apetytu	31 (36)	10 (11)	4,26 [1,93; 9,41], p=0,0003	0,24 [0,12; 0,36], p=<0,0001	4 [2; 8]
Wycieńczenie	16 (18)	9 (10)	1,95 [0,81; 4,70], ns	0,08 [-0,02; 0,18], ns	-
Senność	15 (17)	9 (10)	1,81 [0,74; 4,38], ns	0,07 [-0,03; 0,17], ns	-
Biegunka	11 (13)	4 (5)	3,00 [0,92; 9,83], ns	0,08 [-0,002; 0,16], ns	-
Gorączka	7 (8)	10 (11)	0,67 [0,24; 1,86], ns	-0,03 [-0,12; 0,05], ns	-
Spadek masy ciała ≥7% masy początkowej	7 (8)	2 (2)	3,72 [0,75; 18,43], ns	0,06 [-0,01; 0,12], ns	-
Stan padaczkowy	3 (3)	1 (1)	3,07 [0,31; 30,12], ns	0,02 [-0,02; 0,07], ns	-

* W tym 1 przypadek SUDEP, który nie był związany ze stosowaniem fenfluraminy; [^] Występujące u ≥10% chorych w co najmniej 1 z ocenianych grup.

FF – fenfluramina; PLA – placebo; TEAE – zdarzenia niepożądane (ang. treatment-emergent adverse events); sTEAE – poważne zdarzenia niepożądane (ang. serious treatment-emergent adverse events), ns – nieistotne statystycznie

Dodatkowe porównanie FF vs CBD + CLB



II. Zespół Dravet

Porównanie FF + SoC vs PLA + SoC

W badaniu Lagae 2019 zdarzenia niepożądane zgłoszono u 26 (65%) z 40 pacjentów w grupie placebo i 38 (95%) z 40 pacjentów w grupie FFA 0,7 mg/kg/dobę dziennie. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi nie związanymi z układem sercowo-naczyniowym u pacjentów leczonych fenfluraminą były zmniejszony apetyt, gorączka, biegunka, letarg i zapalenie nosogardła. U pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi innymi niż

sercowo-naczyniowe zdarzenia o nasileniu łagodnym do umiarkowanego raportowano u 35 (88%) w grupie otrzymującej fenfluraminę w dawce 0,7 mg/kg/dn i 24 (60%) w grupie placebo. Istotnie częstsze występowanie zdarzeń w grupie fenfluraminy obserwowano w zakresie niekardiologicznych zdarzeń łącznie (OR=10,23 [2,14; 48,85], RD=0,30 [0,14; 0,46]), w tym AEs łagodnych lub umiarkowanych (OR=4,67 [1,51; 14,45], RD=0,28 [0,09; 0,46]) oraz spadek apetytu (OR=11,40 [2,40; 54,22], RD=0,33 [0,16; 0,49]).

Tabela 33. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Lagae 2019, DS

Punkt końcowy	FF, n (%) (N=40)	PLA, n (%) (N=40)	OR [95%CI], p	RD [95%CI], p	NNT/NNH [95%CI]
sAEs łącznie	5 (13)	4 (10)	1,29 [0,32; 5,19], ns	0,02 [-0,11; 0,16], ns	-
Hospitalizacja z powodu stanu padaczkowego	2 (5)	2 (5)	1,00 [0,13; 7,47], ns	0,00 [-0,10; 0,10], ns	-
Niekardiologiczne AEs łącznie*	38 (95)	26 (65)	10,23 [2,14; 48,85], 0,004	0,30 [0,14; 0,46], 0,0003	3 [2; 7]
AEs o łagodnej lub umiarkowanej ciężkości łącznie	35 (88)	24 (60)	4,67 [1,51; 14,45], 0,008	0,28 [0,09; 0,46], 0,003	3 [2; 10]
Spadek apetytu	15 (38)	2 (5)	11,40 [2,40; 54,22], 0,002	0,33 [0,16; 0,49], 0,0001	3 [2; 6]
Gorączka	2 (5)	8 (20)	0,21 [0,04; 1,06], ns	-0,15 [-0,29; -0,01], 0,04	-
Biegunka	7 (18)	3 (8)	2,62 [0,63; 10,95], ns	0,10 [-0,04; 0,24], ns	-
Letarg	7 (18)	2 (5)	4,03 [0,78; 20,76], ns	0,12 [-0,01; 0,26], ns	-
Zapalenie nosogardła	7 (18)	2 (5)	4,03 [0,78; 20,76], ns	0,12 [-0,01; 0,26], ns	-
Drgawki	3 (8)	5 (12)	0,57 [0,13; 2,55], ns	-0,05 [-0,18; 0,08], ns	-
Infekcja górnych dróg oddechowych	0	5 (12)	0,08 [0,004; 1,49], ns	-0,13 [-0,23; -0,02], 0,03	-
Senność	4 (10)	4 (10)	1,00 [0,23; 4,31], ns	0,00 [-0,13; 0,13], ns	-
Wycieńczenie	4 (10)	1 (2)	4,33 [0,46; 40,61], ns	0,08 [-0,03; 0,18], ns	-
Wymioty	3 (8)	4 (10)	0,73 [0,15; 3,49], ns	-0,03 [-0,15; 0,10], ns	-
Zgon	0	0	-	-	-

* Występujące u ≥10% chorych w co najmniej 1 z ocenianych grup. ns – nieistotne statystycznie

Najczęstsze zdarzenia niepożądane w badaniu Nabbout 2020 pojawiające się podczas leczenia w grupie fenfluraminy obejmowały zmniejszenie apetytu, gorączkę, wycieńczenie, biegunkę i zapalenie nosogardła. Poważne zdarzenia niepożądane raportowano u podobnej liczby pacjentów w obu grupach, było to 6 (14%) pacjentów w grupie FF oraz u 7 (16%) przyjmujących placebo.

Istotne różnice między grupami na niekorzyść fenfluraminy odnotowano w przypadku spadku apetytu (OR=6,17 [2,04; 18,71], RD=0,33 [0,15; 0,50], NNH=3 [1; 6]), wycieńczenia (OR=7,22 [1,49; 34,88], RD=0,21 [0,07; 0,35], NNH=4 [2; 15]) oraz biegunki (OR=4,14 [1,05; 16,29], RD=0,16 [0,02; 0,31], NNH=6 [3; 56]). Szczegółowe wyniki znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 34. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Nabbout 2020, DS

Punkt końcowy	FF, n (%) (N=43)	PLA, n (%) (N=44)	OR [95%CI], p	RD [95%CI], p	NNT/NNH [95%CI]
Niekardiologiczne sTEAEs łącznie*	6 (14)	7 (16)	0,86 [0,26; 2,79], ns	-0,02 [-0,17; 0,13], ns	-
Niekardiologiczne TEAEs łącznie*	42 (98)	42 (96)	2,00 [0,17; 22,91], ns	0,02 [-0,05; 0,10], ns	-
Spadek apetytu	19 (44)	5 (11)	6,17 [2,04; 18,71], 0,001	0,33 [0,15; 0,50], 0,0002	3 [1; 6]
Zapalenie nosogardła	7 (16)	15 (34)	0,38 [0,14; 1,04], ns	-0,18 [-0,36; 0,0002], ns	-
Wycieńczenie	11 (26)	2 (5)	7,22 [1,49; 34,88], 0,01	0,21 [0,07; 0,35], 0,004	4 [2; 15]
Gorączka	11 (26)	4 (9)	3,44 [1,00; 11,82], ns	0,16 [0,01; 0,32], 0,04	-
Biegunka	10 (23)	3 (7)	4,14 [1,05; 16,29], 0,04	0,16 [0,02; 0,31], 0,03	6 [3; 56]
Drgawki	2 (5)	7 (16)	0,26 [0,05; 1,32], ns	-0,11 [-0,24; 0,01], ns	-

Punkt końcowy	FF, n (%) (N=43)	PLA, n (%) (N=44)	OR [95%CI], p	RD [95%CI], p	NNT/NNH [95%CI]
Letarg	6 (14)	2 (5)	3,41 [0,65; 17,91], ns	0,09 [-0,03; 0,21], ns	-
Spadek poziomu glukozy we krwi	6 (14)	2 (5)	3,41 [0,65; 17,91], ns	0,09 [-0,03; 0,21], ns	-
Zapalenie oskrzeli	5 (12)	2 (5)	2,76 [0,51; 15,09], ns	0,07 [-0,04; 0,18], ns	-

* Występujące u $\geq 10\%$ chorych w co najmniej 1 z ocenianych grup.

Metaanaliza z badań Lagae 2019 i Nabbout 2020 dla spadku masy ciała o $\geq 7\%$ (uznawany za klinicznie istotną zmianę) z obu badań wskazała, że istotnie statystycznie częściej występował on w grupie fenfluraminy w porównaniu z placebo (21% vs 4%): OR=6,98 [95%CI: 1,96; 24,89], RD=0,17 [95%CI: 0,07; 0,26], NNH=5 [95%CI: 3; 23]. Różnica była istotna również w każdym badaniu.

Tabela 35. Analiza bezpieczeństwa – spadek masy ciała $\geq 7\%$ od masy początkowej, DS

Badanie	FF, n/N (%)	PLA, n/N (%)	OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]
Lagae 2019	8/40 (20)	1/40 (3)	9,75 [1,16; 82,11]	0,18 [0,04; 0,31]	-
Nabbout 2020	9/43 (21)	2/44 (5)	5,56 [1,13; 27,46]	0,16 [0,03; 0,30]	-
metaanaliza	17/83 (21)	3/84 (4)	6,98 [95%CI: 1,96; 24,89], p=0,003	0,17 [95%CI: 0,07; 0,26], p=0,0005	5 [95%CI: 3; 23]

Dodatkowe porównanie FF vs CBD + CLB

W zespole 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. Bezpieczeństwo analizowanych terapii na podstawie porównania w zakresie AEs prowadzących do przerwania leczenia i ciężkich AEs było porównywalne.

Tabela 36. Analiza bezpieczeństwa w zespole Dravet, porównania pośrednie: FFA vs CBD+CLB

Punkt końcowy	Opracowanie wtórne	Porównanie	MD/OR/RD [95%CI], p
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	Guerrini 2024	FFA 0,7 mg/kg (bez STP) vs CBD 10 mg/kg+CLB	RD = 0,05 [-0,02; 0,12], p=0,16
Ciężkie zdarzenia niepożądane	Guerrini 2024	FFA 0,7 mg/kg (bez STP) vs CBD 10 mg/kg+CLB	RD = 0,06 [-0,12; 0,23], p=0,51

STP – styrypentol

B. Badania skuteczności praktycznej

W badaniach efektywności praktycznej dotyczących populacji chorych z zespołem Dravet zdarzeniami występującymi u przynajmniej 10% chorych były (% populacji z badania):

- EU-EAP: AEs ogółem (47%), utrata apetytu (21%), senność (16%);
- Specchio 2020: spadek apetytu u 7 pacjentów (13%);
- Strzelczyk 2021: AEs ogółem (56%), senność (36%), spadek apetytu (22%).

Poważne zdarzenie niepożądane wystąpiło u jednego pacjenta w badaniu EU-EAP.

W badaniu Valls-Carbo 2024 do którego włączano pacjentów z LGS lub DS, u jednego pacjenta wystąpiło ciężkie zdarzenie, natomiast do najczęściej występujących ($\geq 10\%$ populacji) należały zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (u 60% pacjentów), spadek apetytu (36%), senność (16%) oraz drażliwość (16%).

Tabela 37. Analiza bezpieczeństwa w badaniach efektywności praktycznej

Punkt końcowy	n (%)
Zespół Dravet	
<u>EU EAP</u> (N=149)	
sAEs	1 (<1)
AEs	70 (47)

Punkt końcowy	n (%)
Zespół Dravet	
Utrata apetytu	31 (21)
Senność	24 (16)
Psychiatryczne/ behawioralne AEs	13 (9)
Ataksja/ zaburzenia chodu	6 (4)
Zaburzenia snu	6 (4)
SUDEP, przedwczesny zgon	0
<u>Specchio 2020 (N=52)</u>	
Spadek apetytu	7 (13)
śródmiażdżowe zapalenie płuc (sAEs)	1 (2)
lekooporny stan padaczkowy	1 (2)
tymczasowa sinica okołopaznokciowa (umiarkowane AEs)	1 (2)
drgawki miokloniczne (wcześniej nie obserwowane; umiarkowane AEs)	1 (2)
wzrost częstości napadów	1 (2)
<u>Strzelczyk 2021 (N=78)</u>	
AEs	44 (56)
Senność	28 (36)
spadek apetytu	17 (22)
Ataksja	6 (8)
zwiększenie problemów behawioralnych	5 (6)
zachowania agresywne	3 (4)
zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2 (3)
obrzęk	1 (1)
choroby zastawek serca, nadciśnienie tętnicze	0
zgon	0
Zespół Lennox-Gastaut i Zespół Dravet	
<u>Valls-Carbo 2024 (N=68, w tym dla LGS N=14, dla DS N=54)</u>	
Ciężkie AEs	1 (1)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem [^]	37 (60)
Spadek apetytu	24 (36)
Senność	11 (16)
Drażliwość	11 (16)
Zawroty głowy	4 (6)
Biegunka	3 (5)
Nudności	3 (5)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwanie leczenia	4 (7)
Wady zastawek serca ^{^^}	4 (7)
[^] 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. AEs – zdarzenia niepożądane (ang. adverse-events); sAEs – poważne zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse-events)	

Szczegółowy opis wyników badań efektywności praktycznej znajduje się w rozdz. 7 AKL wnioskodawcy oraz w rozdz. 6.1 aneksu do analiz wnioskodawcy.

C. Dodatkowe badania jednoramienne

I. Zespół Lennox Gastaut

W jednoramiennym badaniu Knupp 2022 OLE u chorych z LGS leczonych fenfluraminą zdarzenia niepożądane wystąpiły u 203 pacjentów (82%), a poważne zdarzenia u 40 pacjentów (16%). Najczęściej występującymi zdarzeniami były spadek apetytu (u 40 chorych, 16%), wycieńczenie (33 chorych, 13%), zapalenie nosogardła (31 chorych, 13%) i drgawki (27 chorych, 11%). Redukcję masy ciała o przynajmniej 7 procent raportowano u 42 chorych (17%). Wystąpił jeden zgon uznany za niezwiązany z leczeniem.

W badaniu Lagae 2018 najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były spadek apetytu, który wystąpił u 4 pacjentów (31%) oraz zmniejszona czujność u 2 pacjentów (15%).

Tabela 38. Analiza bezpieczeństwa w jednoramiennych badaniach dodatkowych, zespół Lennox-Gastaut

Punkt końcowy	Wynik
Knupp 2022 OLE (N=247)	
Zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 10\%$ pacjentów, n (%)	
TEAEs,	203 (82)
sTEAEs	40 (16)
Spadek apetytu	40 (16)
Wycieńczenie	33 (13)
Zapalenie nosogardła	31 (13)
Drgawki	27 (11)
Prowadzące do przerwania leczenia	12 (4,9)
Redukcja masy ciała $\geq 7\%$ masy początkowej	42 (17,0)
Zgon	1 (niezwiązany z leczeniem)
Lagae 2018 (N=13)	
Zdarzenia niepożądane, n (%)	
Spadek apetytu	4 (31)
Zmniejszona czujność	2 (15)
Problemy ze snem	1 (8)
Wycieńczenie	1 (8)
Zmęczenie	1 (8)
Senność	1 (8)
Zaburzenia pracy serca	0
* badanie obejmowało 2 etapy: główną część badania (20 tygodni, <i>core study</i>) oraz obserwację przedłużoną (do 15 miesięcy, <i>extension study</i>). ^ Mediana czasu trwania leczenia w badaniu Knupp 2022 –OLE wynosiła 364 dni. OLE to drugi etap badania, którego pierwszy etap (<i>core study</i>) stanowiło badanie RCT Knupp 2022, włączone do głównej części AKL TEAEs – zdarzenia niepożądane (ang. treatment-emergent adverse events); sTEAEs – poważne zdarzenia niepożądane (ang. serious treatment-emergent adverse events).	

II. Zespół Dravet

Zdarzenia niepożądane w badaniu Sullivan 2020 badającym działanie fenfluraminy u chorych z DS zdarzeń niepożądanych doświadczyło niemal 90% pacjentów. Wystąpił jeden zgon uznany za niezwiązany z leczeniem, którego jako przyczynę wskazano SUDEP. Redukcję masy ciała o przynajmniej 7 procent raportowano u 31 chorych (ok. 13%).

Zdarzeniami występującymi u ponad 10% pacjentów badania były: zapalenie nosogardła (45 chorych, 19%), spadek apetytu (u 37 chorych, 16%), grypa (27 chorych, 12%), drgawki (26 chorych, 11%), biegunka (25 chorych, 11%) i infekcje górnych dróg oddechowych (24 chorych, 10%).

Tabela 39. Analiza bezpieczeństwa w jednoramiennym badaniu dodatkowym Sullivan 2020, zespół Dravet

Punkt końcowy	Wynik
Sullivan 2020 (N=232)	
Zdarzenia niepożądane, n (%)	
AEs	(89,7)
TEAEs:	
Gorączka	50 (22)
Zapalenie nosogardła,	45 (19)
Spadek apetytu	37 (16)
Grypa	27 (12)
Drgawki	26 (11)
Biegunka	25 (11)
Infekcje górnych dróg oddechowych	24 (10)
Zgon	1 *

Punkt końcowy	Wynik
Spadek masy ciała $\geq 7\%$ masy początkowej	31 (13,4)
Wyniki badania w publikacjach pełnotekstowych raportowano dla mediany czasu trwania leczenia wynoszącej: 23,9 mies. (zakres: 0,2-42,6 mies.), ok. 12 mies. oraz 256 dni $\approx 8,5$ mies.	
* przyczyna zgonu – SUDEP (nagła nieoczekiwana śmierć w padaczkę, ang. sudden unexpected death in epilepsy)	

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Dodatkowe badania odnalezione przez Agencję (wymienione w rozdz. 4.1.2. niniejszej analizy) zostały opisane przez wnioskodawcę w ramach uzupełnienia analiz, w rozdziale 6.1 aneksu do AKL wnioskodawcy.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Najczęściej występujące działania niepożądane wg ChPL Fintepla

Zespół Dravet

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są: zmniejszone łaknienie (34,7%), biegunka (19,9%), zakażenie górnych dróg oddechowych (18,1%), nieprawidłowości w wynikach badania echokardiograficznego (18,1%, obejmowały śladową i łagodną niedomykalność zastawki mitralnej oraz śladową niedomykalność zastawki aortalnej, które są uznawane za fizjologiczne), zmęczenie (18,1%), gorączka (17,6%), zmniejszenie stężenia glukozy we krwi (14,4%) oraz senność (13,0%).

Zespół Lennox-Gastaut

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są: zmniejszone łaknienie (27,8%), zmęczenie (18,8%), zakażenie górnych dróg oddechowych (15,9%), senność (13,6%), biegunka (11,9%) i wymioty (10,8%).

Najważniejsze ostrzeżenia

Choroba zastawki aortalnej lub mitralnej serca i tętnicze nadciśnienie płucne

Ze względu na zgłoszone przypadki choroby zastawkowej serca, która mogła być spowodowana przez fenfluraminę stosowaną w większych dawkach w leczeniu otyłości u osób dorosłych, należy wykonywać badania kontrolne serca z wykorzystaniem echokardiografii. Pacjenci z zastawkową chorobą serca lub tętniczym nadciśnieniem płucnym zostali wyłączeni z udziału w kontrolowanych badaniach klinicznych fenfluraminy w leczeniu zespołu Dravet i zespołu Lennox-Gastauta. Podczas tych badań nie obserwowano przypadków choroby zastawkowej serca.

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać u pacjentów badanie echokardiograficzne w celu oceny stanu wyjściowego i wykluczenia choroby zastawkowej serca lub nadciśnienia płucnego.

Kontrolne badania echokardiograficzne należy wykonywać co 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata, a następnie co rok. W przypadku stwierdzenia patologicznych zmian zastawki należy rozważyć wcześniejsze wykonanie badania kontrolnego, aby sprawdzić, czy nieprawidłowości się utrzymują. Jeśli w badaniu echokardiograficznym zostaną stwierdzone zmiany patologiczne, zaleca się ocenę we współpracy z lekarzem przepisującym, opiekunem i kardiologiem stosunku korzyści do ryzyka w przypadku dalszego leczenia fenfluraminą.

Po przerwaniu leczenia z dowolnego powodu końcowe badanie echokardiograficzne należy przeprowadzić 3 – 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki fenfluraminy.

Jeśli leczenie zostanie przerwane z powodu choroby zastawki aortalnej lub mitralnej serca, należy zapewnić odpowiednie monitorowanie i obserwację kontrolną zgodnie z miejscowymi wytycznymi w zakresie leczenia choroby zastawki aortalnej lub mitralnej serca.

Zgłaszano wcześniej, że stosowanie fenfluraminy w większych dawkach w leczeniu otyłości u osób dorosłych wiązało się z występowaniem tętniczego nadciśnienia płucnego. Nie było ono obserwowane w programie klinicznym, ale dane uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu wskazują, że może ono wystąpić również w przypadku dawek stosowanych w leczeniu padaczki.

Jeśli w badaniu echokardiograficznym pojawiają się przesłanki wskazujące na tętnicze nadciśnienie płucne, należy możliwie jak najszybciej — w okresie do 3 miesięcy — powtórzyć badanie, aby potwierdzić wyniki. (...)

Zmniejszone łaknienie i zmniejszenie masy ciała

Fenfluramina może powodować zmniejszenie łaknienia i zmniejszenie masy ciała. W przypadku skojarzenia fenfluraminy z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, np. styrypentolem, może wystąpić addytywny wpływ na zmniejszenie łaknienia. Wydaje się, że zmniejszenie masy ciała jest zależne od dawki. U większości pacjentów z czasem dochodziło do zwiększenia masy ciała w trakcie dalszego leczenia. Należy kontrolować masę ciała pacjenta. U pacjentów z jądłowstrętem psychicznym bądź żarłocznością psychiczną w wywiadzie należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka przed rozpoczęciem leczenia fenfluraminą.

Program kontrolowanego dostępu do produktu Fintepla powstał, aby: 1) zapobiegać stosowaniu produktu poza wskazaniami rejestracyjnymi do zmniejszania masy ciała u pacjentów otyłych oraz 2) zapewnić, że przepisujący lek lekarze zostali poinformowani o konieczności okresowej kontroli czynności serca u pacjentów przyjmujących produkt Fintepla.

Senność

Fenfluramina może powodować senność. Inne substancje działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, w tym alkohol, mogą nasilać wywoływanie senności przez fenfluraminę.

Zachowania i myśli samobójcze

Pacjenci, u których w różnych wskazaniach stosowano leki przeciwpadaczkowe, zgłaszali myśli i zachowania samobójcze. Metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych leków przeciwpadaczkowych, które nie obejmowały fenfluraminy, wykazała nieznacznie zwiększone ryzyko wystąpienia zachowań i myśli samobójczych. Nie jest znany mechanizm jego powstawania, ale dostępne dane nie wykluczają możliwości zwiększonego ryzyka także podczas stosowania fenfluraminy. Pacjentów oraz ich opiekunów należy poinformować, że w razie wystąpienia jakichkolwiek oznak myśli lub zachowań samobójczych powinni niezwłocznie zwrócić się po pomoc medyczną.

Zespół serotoninowy

Podobnie jak w przypadku innych leków serotonergicznych podczas leczenia fenfluraminą może wystąpić zespół serotoninowy (potencjalnie zagrażający życiu), zwłaszcza podczas jednoczesnego stosowania innych leków serotonergicznych (w tym z grupy SSRI, SNRI, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych lub tryptanów), leków wpływających na metabolizm serotoniny (takich jak IMAO) lub leków przeciwpsychotycznych, które mogą wpływać na układy neuroprzekazników serotonergicznych.

Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować: zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, omamy, śpiączkę), niestabilność układu autonomicznego (np. tachykardię, niestabilne ciśnienie krwi, hipertermię), zaburzenia nerwowo-mięśniowe (np. hiperrefleksję, niezborność) lub objawy żołądkowo-jelitowe (np. nudności, wymioty, biegunkę).

Jeśli jednoczesne przyjmowanie fenfluraminy i innych leków serotonergicznych, które mogą wpływać na układy serotonergiczne, jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważną obserwację pacjenta, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia i w czasie zwiększania dawki.

Zwiększona częstość napadów

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych podczas leczenia fenfluraminą może wystąpić istotne klinicznie zwiększenie częstości napadów, co może wymagać dostosowania dawki fenfluraminy i (lub) jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych bądź przerwania leczenia fenfluraminą, jeśli stosunek korzyści do ryzyka jest negatywny.

Komunikaty dot. bezpieczeństwa

Nie stronie EMA i URPL nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa, dotyczących innych zdarzeń niż wskazane w ChPL Fintepla.

4.3. Komentarz Agencji

Charakterystykę oraz wyniki badań wtórnych odnalezionych przez wnioskodawcę opisano w rozdz. 4.1 AKL wnioskodawcy. Dodatkowe przeglądy opublikowane po dacie złożenia wniosku opisano w rozdz. 6.1 aneksu do analizy HTA wnioskodawcy. Publikacje oceniono jako przeglądy o krytycznie niskiej lub niskiej jakości. Wszystkie badania dotyczyły populacji chorych z zespołem Dravet, dodatkowo dwa spośród nich uwzględniały również m.in. chorych z zespołem Lennox-Gastaut. W dużej mierze porównanie FF do placebo w badaniach wtórnych opierały się badania uwzględnionych w AKL wnioskodawcy (LGS – Knupp 2022, Lagae 2018; DS – Nabbout 2020, Lagae 2019). We wszystkich opisanych badaniach wtórnych autorzy wnioskują o skuteczności w zakresie redukcji częstości występowania napadów i bezpieczeństwie stosowania fenfluraminy w leczeniu DS i LGS, szczególnie w porównaniu do placebo. W jednym z przeglądów wnioskowano również o przewadze FF nad kannabidiolem

w leczeniu DS co pokrywa się z wynikami porównania pośredniego przedstawionego przez wnioskodawcę (z badań Linley 2022 i Guerrini 2024).

Interpretując wyniki badań należy mieć na uwadze ograniczenia z nimi związane, przede wszystkim stosunkowo niewielką licznosc populacji badanych, czy też krótki czas obserwacji, który skutkuje brakiem możliwości oceny odległych efektów leczenia oraz bezpieczeństwa stosowania. Warto zwrócić uwagę, że mimo tego, że badania zostały zaprojektowane poprawnie, to pewne ograniczenia wynikają ze specyfiki samej choroby (pomiar punktu końcowego obarczony subiektywnością) oraz z niewielkiej częstości występowania tego schorzenia (mała populacja pacjentów kwalifikująca się do badania). Poza badaniami RCT (Knupp 2022, Lagae 2019 i Nabbout 2020) wszystkie badania były jednoramienne.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

Ocenę analizy ekonomicznej, ze względu na różne schematy modelowania, zaczerpnięte dane wejściowe, przebieg chorób i modelowanych stanów zdrowia, podzielono na dwie części. W rozdziale 5.1. przedstawiono ocenę dla wskazania zespół Lennox-Gastauta, natomiast w rozdziale 5.2. – dla zespołu Dravet. W rozdziale 5.3. przedstawiono podsumowanie ocen i komentarz Agencji.

5.1. Ocena analizy ekonomicznej – zespół Lennox-Gastauta

5.1.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie efektywności kosztowej stosowania w Polsce produktu leczniczego Fintepla, preparatu zawierającego substancję czynną fenfluramina, w postaci roztworu doustnego, w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta (ang. *Lennox-Gastaut syndrome*) jako dodatek do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat.

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności.

Porównywane interwencje

Za komparator dla terapii lekiem Fintepla (FFA) uznano terapię standardową (SoC, ang. *standard of care*), złożony z koszyka terapii obejmującego klobazam, ewetyracetam, walproinian, lamotryginę, topiramam i rufinamid, co motywowano faktem, iż wnioskowany produkt jest terapią dodaną do innych leków przeciwpadaczkowych. W celu określenia różnic inkrementalnych w ramieniu komparatora przyjęto placebo (+SoC).

Komentarz Agencji

Od stycznia 2024 r. istnieje program lekowy B.154. FM. „Leczenie pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta lub z zespołem Dravet (ICD-10: G40.4), w którym refundowany jest kannabidiol. Związane z tym ograniczenia przedstawiono w rozdziale 5.1.3. niniejszej AWA.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz wspólnej (NFZ+pacjent).

Horyzont czasowy

Uwzględniono 86-letni (efektywnie dożywotni) horyzont czasowy analizy.

Ograniczenia dotyczące horyzontu czasowego analizy przedstawiono w rozdziale 5.1.3.1. niniejszej AWA.

Dyskontowanie

Przyjęto roczną stopę dyskontowania kosztów w wysokości 5% oraz stopę dyskontowania efektów zdrowotnych w wysokości 3,5%.

Model elektroniczny

Wnioskodawca dla celów oceny ekonomicznej wykorzystał model globalny stworzony *de novo* dla ocenianej technologii przed podmiot niezależny od wnioskodawcy (Cytel) zbudowany w środowisku Microsoft Excel z użyciem narzędzi VBA.

Do szacowania efektów zdrowotnych i kosztów wykorzystano model semi-Markowa, w którym efekty zdrowotne i koszty szacowane są zależnie od odpowiedzi na leczenie wyrażonej w postaci redukcji liczby napadów z upadkiem (w modelu nie uwzględniono napadów padaczkowych bez upadków)..

Przebieg modelu rozpoczyna się poprzez wejście do programu terapeutycznego w stanie po niepowodzeniu do dwóch linii leczenia i kontynuujących terapię standardową. Następnie w cyklu pierwszym (trwającym 2

tygodnie) następuje miareczkowanie dawki leku. Po zakończeniu cyklu miareczkowania chorzy przechodzą do stanów leczenia podtrzymującego, w zależności od osiągniętej redukcji liczby napadów z upadkiem:

- Stan 0 – brak odpowiedzi (<25% redukcja częstości występowania napadów z upadkiem);
- Stan 1 – odpowiedź z 25-50% redukcją częstości występowania napadów z upadkiem);
- Stan 2 – odpowiedź z 50-75% redukcją częstości występowania napadów z upadkiem);
- Stan 3 – odpowiedź z powyżej 75% redukcją częstości występowania napadów z upadkiem).

Przeptyw między stanami następuje w cyklach trwających 3 miesiące. Między cyklem 2 a 9 możliwe jest przechodzenie pacjentów między stanami 0-3, które określono na podstawie indywidualnych danych pacjentów (IPD) dla FFA. Założono, iż chorzy pozostają w stanie określonym dla cyklu 9 do czasu zgonu lub przerwania leczenia. Uwzględniono możliwość zanikania skuteczności terapii po cyklu 9, które w analizie podstawowej nie zostało zaimplementowane.

W każdym momencie modelu pacjenci mogą także przejść do dwóch stanów – przerwania leczenia oraz zgonu.

Przerwanie leczenia może nastąpić ze względu na:

- wystąpienie zdarzeń niepożądanych;
- brak skuteczności – przez pierwsze 6 miesięcy;
- regułę wykluczającą – po okresie ■ miesięcy, w przypadku chorych z odpowiedzią mniejszą niż ■%.

Chorzy, którzy przerywają leczenie kontynuują terapię standardową z założeniem powrotu do początkowej liczby napadów prowadzących do upadku (stan 0).

Stan zgonu kumuluje chorych zmarłych z powodu trzech typów śmiertelności:

- śmiertelności ogółem;
- nagły zgon w padaczce (SUDEP, ang. *sudden unexpected death in epileptic patients*);
- zgon z powodów innych niż SUDEP (stan padaczkowy [ang. *status epilepticus*] oraz z powodu wypadku).

Schemat modelu wnioskodawcy przedstawiono na poniższym rysunku.



Rysunek 12. Schemat modelu wnioskodawcy – LGS (AE wnioskodawcy)

Koszty i efekt kliniczny związany z wystąpieniem określonych stanów zdrowia wyznacza się w każdym cyklu modelu. Efekt kliniczny jest dodatkowo zależny od ilości dni wolnych od napadu padaczkowego.

Uwzględniono korektę połowy cyklu ze względu na możliwość występowania zdarzeń i przejść w dowolnym momencie cyklu.

Szczegółowy opis modelu przedstawiono w rozdziale 8.4. AE wnioskodawcy.

Ograniczenia dotyczące struktury modelu przedstawiono w rozdziale 5.3.1. niniejszej AWA.

5.1.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów

W analizie podstawowej charakterystykę początkową pacjentów określono głównie na podstawie badania rejestracyjnego dla fenfluraminy (Knupp 2022).

Tabela 40. Charakterystyka początkowa chorych w modelu ekonomicznym (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Wartość
Wiek, średnia (SE)	13,7 (2,7) lat
Odsetek mężczyzn, % (n/N)	55,5% (146/263)
Liczba napadów padaczkowych prowadzących do upadku w ciągu 28 dni, mediana (IQR)	[redacted]
Odsetek GTC, %	62%
Liczba równolegle przyjmowanych leków AED, średnia (SD)*	3
Odsetek chorych przyjmujących diazepam, % (n/N)	65% (86/139)
Rozkład liczby dni wolnych od napadów, % (n/N)*: <ul style="list-style-type: none"> <3 dni 3-15 dni >15 dni 	[redacted]
Rozkład wieku, % (n/N): <ul style="list-style-type: none"> 2-5 lat 6-11 lat 12-17 lat >=18 lat 	<ul style="list-style-type: none"> 14,4% (38/263) 27,4% (72/263) 29,3% (77/263) 28,9% 76/263)
Rozkład równolegle stosowanych AED**: <ul style="list-style-type: none"> walproinian klobazam lamotrygina leweturacetam rufinamid 	[redacted]
Średnia masa ciała, kg (SD): <ul style="list-style-type: none"> 2-5 lat 6-11 lat 12-17 lat 18-35 lat >35 lat*** 	[redacted]

* Dane z CSR badania rejestracyjnego dla FFA; ** przyjęto rozkład AED dla ramienia SoC; *** dane przyjęto na podstawie informacji o pacjentach z zespołem Dravet, SD stanowi 20% odchylenia od średniej.
Skróty: AED – leki przeciwpadaczkowe, CSR – raport z badania klinicznego, GTC – uogólniony napad toniczno-kloniczny, IQR – różnica między kwartylem trzecim i pierwszym (Q3-Q1), SD – odchylenie standardowe.

Ograniczenia dotyczące charakterystyki populacji przedstawiono w rozdziale 5.1.3.2. niniejszej AWA.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną określono na podstawie wyników przeprowadzonej analizy klinicznej, w szczególności badania 1601 (publikacja główna Knupp 2022, badanie randomizowane fazy 3 z fazą przedłużoną [OLE], w którym oceniano fenfluraminę jako terapię dodaną do leczenia standardowego LGS), m.in. w zakresie:

- względnej zmiany liczby napadów z upadkiem (rozumianych jako – GTC, wtórne GTC [ogniskowe lub obustronne toniczno-kloniczne], toniczne, atoniczne) w grupie stosującej dawkowanie 0,7 mg/kg/dzień vs placebo;
- względnej zmiany liczby napadów z upadkiem w grupie stosującej dawkowanie 0,2 mg/kg/dzień vs placebo;
- odsetek odpowiedzi ze zmniejszeniem liczby napadów o co najmniej 50%;
- zmiana wyniku w skali GCI-I (ang. *Clinical Global Impression-Improvement*) – ocena pacjenta i opiekuna.

Początkowy rozkład pacjentów oraz parametry względne przejść określono na podstawie stanów 0-3 (patrz – rozdział 5.1.1.1.) przed i po okresie miareczkowania i terapii podtrzymującej (cykl 1.). Prawdopodobieństwa przejść w cyklach 2-5 określono na podstawie wyników OLE. Skuteczność w cyklach 5-9 określono z zachowaniem ryzyka przejścia dla FFA z ostatniego cyklu badania OLE (z 4. na 5.). Dla SoC obciążenie przyjęto

jako takie samo co po cyklu 1. po 9. cyklu pacjenci pozostają w swoim stanie zdrowia do wystąpienia zdarzenia przerwania leczenia lub zgonu.

Istotne parametry dot. skuteczności zestawiono w tabelach poniżej.

Tabela 41. Liczba napadów padaczkowych prowadzących do upadku (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Wartość (mediana z ostatnich 28 dni przed rozpoczęciem terapii)	Odsetek pacjentów
Stan 0		
Stan 1		
Stan 2		
Stan 3		

Tabela 42. Ryzyko względne i odsetek odpowiedzi na leczenie po cyklu miareczkowania i utrzymania dawki (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	SoC, odsetek (n/N)	FFA - RR (95%CI) odpowiedzi na leczenie
>=25%		
>=50%		
>=75%		

Tabela 43. Odsetek pacjentów w kohorcie po pierwszym cyklu (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	SoC	FFA+SoC
Stan 0		
Stan 1		
Stan 2		
Stan 3		

Tabela 44. Macierz obłożenia stanów zdrowia w cyklach 2-9 (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	SoC				FFA+SoC			
	Stan 0	Stan 1	Stan 2	Stan 3	Stan 0	Stan 1	Stan 2	Stan 3
Cykl 2								
Cykl 3								
Cykl 4								
Cykl 5								
Cykl 6								
Cykl 7								
Cykl 8								
Cykl 9								

Tabela 45. Odsetek pacjentów z uogólnionym napadem toniczno-klonicznym (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Procentowa różnica między FFA0,7 a PLC	Odsetek pacjentów z napadami GTC
SoC		
FFA		

Tabela 46. Rozkład pacjentów w zależności od stanu i liczby dni bez napadów (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	<=3 dni bez napadu	>3 <=15 bez napadu	>15 dni bez napadu
SoC			
Stan 0*			
Stan 1			
Stan 2			
Stan 3			
FFA + SoC			
Stan 0*			
Stan 1			
Stan 2			
Stan 3			

* założono taki sam rozkład, jak dla stanu początkowego, przyjęto wartości dla SoC

Przerwanie leczenia w modelu występuje od cyklu 1. – z powodu zdarzeń niepożądanych lub braku skuteczności. Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności w okresie T+M (T – okres miareczkowania [2 tyg.] T+M – okres miareczkowania i podtrzymywania dawki [14 tyg.] określono jako % (w ramieniu SoC brak – założenie modelu). W cyklu 2. w modelu uwzględniono możliwość przerwania leczenia u chorych z

Od cyklu 3. do 9. uwzględniono zanikanie skuteczności leczenia na podstawie prawdopodobieństw z badania OLE. Po tym okresie założono, że chorzy pozostają w swoim stanie zdrowia, o ile nie nastąpi przerwanie leczenia lub zgon. W ramieniu SoC przyjęto brak zanikania skuteczności terapii.

Zdarzenia niepożądane

Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych określono głównie na podstawie badania rejestracyjnego i OLE dla fenfluraminy (Knupp 2022, Knupp 2022b).

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w cyklach 0-1, tj. okresie miareczkowania (T): % (w ramieniu SoC brak) natomiast przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w okresie T+M: % (RR vs SoC: %)

W kolejnych cyklach dla ramienia SoC przyjęto stałe ryzyko dyskontynuacji wynoszące % cykl (na podstawie danych z fazy głównej badania 1601). Dla FFA w cyklach 2-5 przyjęto dane na podstawie fazy OLE badania 1601, tj. wartości % odpowiednio dla cyklu 2., 3., 4. oraz 5. W kolejnych cyklach (powyżej 5.) przyjęto prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu AE wynoszące %

Ograniczenia dotyczące danych o skuteczności i bezpieczeństwie terapii przedstawiono w rozdziale 5.1.3.2. niniejszej AWA.

Śmiertelność

W modelu śmiertelność określono na podstawie czterech parametrów:

- śmiertelności ogólnej (w populacji generalnej) – tablice trwania życia (GUS 2022);
- śmiertelności SUDEP (NICE FFA DS 2022, Neuberger 2020);
- śmiertelność z powodu wystąpienia stanu padaczkowego (NICE FFA DS 2022);
- śmiertelność z powodu wypadku – jako iloczyn stałego współczynnika oraz sumy śmiertelności SUDEP i związanej z wystąpieniem stanu padaczkowego (Cooper 2016).

Podstawowa śmiertelność SUDEP została określona na podstawie danych o częstości występowania zdarzenia w populacji z zespołem Dravet – 9,32 zdarzeń/100 pacjentolat – co przeliczono na wartość 0,00225/cykl. Na podstawie tak zdefiniowanej wartości określono względną częstość występowania SUDEP w kontekście liczby napadów GTC z zastosowaniem podejścia z publikacji Neuberger 2020 dla punktów środkowych poszczególnych stanów. W tabeli zestawiono dane zaimplementowane w modelu.

Tabela 47. Ryzyko wystąpienia SUDEP w każdym cyklu modelu (model wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Śmiertelność podstawowa	Stan 0	Stan 1	Stan 2	Stan 3
Wskaźnik śmiertelności	0,00225	%	%	%	%
* w AE wnioskodawcy podano wartość tożsamą co dla śmiertelności podstawowej, co nie jest zgodne z implementacją w modelu					

Śmiertelność z powodu stanu padaczkowego określono na podstawie częstości występowania zdarzeń w populacji z zespołem Dravet – 0,03%/cykl.

Śmiertelność z powodu wypadku określono jako sumę ryzyka zgonu z powodu SUDEP i SE pomnożoną przez współczynnik określony na podstawie danych z publikacji Cooper 2016, tj. 24% (jako odsetek zgonów SE względem zgonów ogółem, tj. 4/17 – przyp. Analityka).

Ograniczenia związane z przyjętymi danymi dot. śmiertelności przedstawiono w rozdziale 5.1.3.2. niniejszej AWA.

Uwzględnione koszty

W ramach analizy, ze względu na zastosowaną technikę analityczną (CUA), uwzględniono następujące kategorie kosztów różniących:

- koszt interwencji – fenfluramina;
- koszt terapii standardowej (SoC);
- koszt podania leków;
- koszt monitorowania terapii fenfluraminą;
- koszt opieki rutynowej;
- koszt opieki wtórnej;
- koszt zdarzeń niepożądanych;
- koszt kolejnej linii leczenia;
- koszt opieki terminalnej.

Dawkowanie leków określono na podstawie odpowiednich ChPL dla interwencji wnioskowanej i technologii stanowiących SoC.

Szczegółowe informacje i oszacowania przedstawiono w rozdziale 8.5.7 AE wnioskodawcy, poniżej przedstawiono zestawienie najważniejszych informacji dla poszczególnych grup kosztowych.

Koszt interwencji

W ramach analizy ekonomicznej zastosowano cenę produktu Fintepla pozyskaną od podmiotu odpowiedzialnego

W poniższej tabeli przedstawiono informacje o cenach i maksymalnym dziennym koszcie leku uwzględnionym w oszacowaniach wnioskodawcy.

Tabela 48. Zestawienie kosztu produktu Fintepla, fenfluramina 2,2 mg/ml, 120 ml, (opracowanie Agencji na podstawie AE wnioskodawcy)

	Wyszczególnienie kosztu	CZN	UCZ*	CH	CHB	Koszt NFZ

* oszacowanie Agencji
 ^ w powyższym zestawieniu ujednotulono przedstawiony dzienny koszt terapii, przyjmując maksymalną dawkę dobową fenfluraminy 26 mg
 Skróty: CZN – cena zbytu netto, UCZ – CZN + VAT (8%), CH – cena hurtowa (CZN + marże 6%, marża maksymalna = 2 000 zł), CHB – cena hurtowa brutto (CH+VAT 8%), ND – nie dotyczy

Koszt schematu w pierwszym roku terapii składa się z kosztu okresu dostosowania dawki i leczenia podtrzymującego. Koszt schematu w kolejnych latach obejmuje koszt leczenia podtrzymującego. Dawkowanie średnie – 0,7 mg/kg/dzień, maksymalne – 26 mg/dzień.

Koszt terapii standardowej

Wnioskodawca w oszacowaniach uwzględnił koszt terapii standardowej określony na podstawie:

- informacji o strukturze użycia leków AED (na podstawie ramienia SoC w badaniu Knupp 2022)
- dawkowania leków (na podstawie charakterystyk produktów leczniczych);
- danych sprzedażowych – dla leków refundowanych (Komunikat DGL)
- informacji z agregatów internetowych – dla leków nierefundowanych (Indeks Leków Medycyny Praktycznej).

W poniższej tabeli przedstawiono dane uwzględnione w analizie wnioskodawcy dla ramienia SoC.

Tabela 49. Zużycie i koszt terapii standardowej uwzględniony w analizie podstawowej (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Udział (%)	Koszt za mg, perspektywa:		Zużycie wg. grupy wiekowej			
		NFZ	wspólna	2-5 lat	6-11 lat	12-17 lat	>18 lat
Klobazam	44%	0,00 zł	0,117 zł	0,65 mg/kg/d	0,65 mg/kg/d	0,65 mg/kg/d	25 mg/d
Lewetyracetam	23%	0,001 zł	0,001 zł	0	1000 mg	1000 mg	2000 mg
Walproinian	56%	0,001 zł	0,002 zł	20 mg/kg/d	25 mg/kg/d	25 mg/kg/d	25 mg/kg/d
Lamotrygina	33%	0,008 zł	0,010 zł	3 mg/kg/d max.200 mg/d	3 mg/kg/d max.200 mg/d	150 mg/d	150 mg/d
Rufinamid	21%	ND		10 mg/kg/d	400 mg/d max. 1500 mg/d	400 mg/d max. 1500 mg/d	400 mg/d max. 1500 mg/d
Topiramát	0%	0,01 zł	0,014 zł	7 mg/kg/d	7 mg/kg/d	7 mg/kg/d	300 mg/d

Koszt podania leków

W analizie przyjęto, że koszt podania fenfluraminy, związany z koniecznością wypisania recepty w trybie ambulatoryjnym, wynosi 108,16 zł i jest ponoszony raz na 3 miesiące.

Koszt podania leków z ramienia SoC nie występuje ze względu na możliwość samodzielnego podania leków przez pacjenta oraz ich dostępność w ramach refundacji aptecznej.

Koszt monitorowania terapii fenfluraminą

W celu monitorowania choroby zastawkowej serca lub nadciśnienia płucnego, a także w celu monitorowania parametrów określonych proponowanym brzmieniem programu lekowego określono koszt monitorowania terapii

z uwzględnieniem zarządzenia 57/2023/DSOZ, uwzględniając świadczenia specjalistyczne 2-go i 7- typu. Koszt określono na 179 zł, który naliczany jest:

- na początku terapii;
- co 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata, następnie co roku;
- na koniec leczenia (u pacjentów przerywających terapię).

Koszt opieki rutynowej

Koszt związany z wizytami specjalistycznymi i w ramach podstawowej opieki zdrowotnej, a także koszt leków ratunkowych (diazepam/midazolam), określony w zależności od grup częstości występowania napadów padaczkowych w miesiącu (0, <45, 45-110 i >110) oraz wieku pacjenta. Założono, że pacjent dorosły nie wymaga wizyt w poradni POZ w związku z napadami padaczkowymi.

Tabela 50. Roczne zapotrzebowanie na wizyty specjalistyczne/pediatryczne oraz krotność stosowania terapii ratunkowej (AE wnioskodawcy)

	0				<45				45-110				>110			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4

Koszt wizyty pediatrycznej przyjęto na 0 zł (ryczałt POZ – przyp. Analityka), natomiast koszt wizyty specjalistycznej u neurologa – 44 zł (świadczenie specjalistyczne 1-go typu, zgodnie z 57/2023/DSOZ).

Koszt leków stosowanych w terapii ratunkowej z perspektywy NFZ:

- diazepam: 0,575 zł/mg
- midazolam: 15,025 zł/mg

Odsetek stosujących leki w terapii ratunkowej przyjęto na [] odpowiednio dla diazepamu i midazolamu. Dawkowanie określono na podstawie charakterystyk odpowiednich produktów leczniczych.

Koszt opieki wtórnej (koszt stanu zdrowia)

Koszt określono na podstawie oszacowań wnioskodawcy – szczegóły na str. 47-50 AE wnioskodawcy.

Koszt zdarzeń niepożądanych

Przyjęto, że zdarzenia niepożądane leczone są w ramach POZ, zakładając zerowy koszt leczenia.

Koszt kolejnej linii leczenia

W analizie przyjęto, że pacjenci po niepowodzeniu terapii FFA kontynuują leczenie wyłącznie z zastosowaniem SoC, przyjmując identyczne zużycie leków jak w ramieniu SoC (przedstawione we wcześniejszej części AWA).

Koszt opieki terminalnej (końca życia)

Koszt określono jako średnia wartość hospitalizacji dorosłych i dzieci w ramach JGP P23, A66 i A67 – przyjęto wartość 3 068,4 zł.

Ograniczenia związane z przyjętymi danymi kosztowymi przedstawiono w rozdziale 5.1.3.2. niniejszej AWA.

Użyteczności stanów zdrowia

Przeprowadzony przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia (HSU, ang. *health state utility*) przedstawiono w rozdziale 16.2. AE wnioskodawcy (str. 148-150).

Dane dotyczące HSU użyte w analizie podstawowej pochodzą z publikacji Veridan 2008, w której przedstawiono wyniki HSU mierzone kwestionariuszem EQ-5D-3L, metodą handlowania czasem (TTO) oraz wyrażone w skali wizualnej VAS. W tabeli poniżej przedstawiono dane przyjęte w AE wnioskodawcy – wartości odnoszą się zarówno do pacjentów, jak i opiekunów chorych.

Tabela 51. Wybrane użyteczności stanów zdrowia zastosowane w analizie wnioskodawcy (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	EQ-5D, średnia	TTO, średnia
Stan 0	0,020	0,393
Stan 1	0,100	0,461
Stan 2	0,500	0,605
Stan 3	0,596	0,699

Ograniczenia związane z przyjętymi założeniami i wartościami przedstawiono w rozdziałach 5.1.3.1. i 5.1.3.2. niniejszej AWA.

5.1.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Komentarz Agencji

Wyniki dla porównania z kannabidiolem (dostępnym w programie lekowym B.154.FM od stycznia 2024 r.), przedstawiono w rozdziale 5.1.3.4. niniejszej AWA. Poniżej przedstawiono zweryfikowane przez Agencję wyniki oszacowane przez wnioskodawcę.

5.1.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki zdrowotne

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki zdrowotne uzyskane w drodze przeprowadzonego modelowania.

Tabela 52. Zestawienie wyników zdrowotnych uzyskanych w ramach modelowania (AE wnioskodawcy)

Miara	Interwencja (FFA+SoC)	Komparator (SoC)	Wartość inkrementalna
LY	██████████	██████████	██████████
QALY, w tym:	██████████	██████████	██████████
QALY - pacjent	██████████	██████████	██████████
QALY - opiekun	██████████	██████████	██████████

W wyniku przeprowadzonych oszacowań stwierdzono ██████████ długości życia (LY) oraz długości życia skorygowanego o jakość (QALY) względem przyjętego komparatora w dożywotnim horyzoncie modelowania. Równocześnie należy wskazać, iż głównym czynnikiem determinującym inkrementalną wartość QALY jest wartość otrzymana w dla opiekunów chorego.

Wyniki ekonomiczne

W poniższych tabelach przedstawiono główne wyniki ekonomiczne oraz różnice w koszcie dla ocenianej technologii i komparatorów w analizowanym problemie decyzyjnym z perspektywy NFZ ██████████ w dożywotnim horyzoncie analizy.

Tabela 53. Zestawienie kosztów związanych ze stosowaniem terapii z perspektywy NFZ ██████████ [w zł] (model wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Interwencja (FFA+SoC)	Komparator (SoC)	Wartość inkrementalna
Koszt interwencji (w tym: koszt podania)	██████████	██████████	██████████
Koszt SoC	██████████	██████████	██████████
Koszt kolejnej linii leczenia	██████████	██████████	██████████
Koszt monitorowania leczenia FFA	██████████	██████████	██████████
Koszt rutynowej opieki	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki wtórnej	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki terminalnej	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite	██████████	██████████	██████████

Tabela 54. Zestawienie kosztów związanych ze stosowaniem terapii z perspektywy NFZ ██████████ [w zł] (model wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Interwencja (FFA+SoC)	Komparator (SoC)	Wartość inkrementalna
Koszt interwencji (w tym: koszt podania)	██████████	██████████	██████████
Koszt SoC	██████████	██████████	██████████
Koszt kolejnej linii leczenia	██████████	██████████	██████████
Koszt monitorowania leczenia FFA	██████████	██████████	██████████
Koszt rutynowej opieki	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki wtórnej	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki terminalnej	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite	██████████	██████████	██████████

Tabela 55. Wyniki analizy efektywności kosztów - LGS (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Pacjent	Pacjent + opiekun
██████████	ICER (zł/LY)	██████████

	ICUR (zł/QALY)		
	ICER (zł/LY)		
	ICUR (zł/QALY)		

Stosowanie technologii wnioskowanej wiąże się z kosztami leczenia względem aktualnie dostępnych technologii, w szczególności różnice wynikają z wyższego kosztu technologii wnioskowanej w porównaniu z przyjętymi komparatorami.

Dodatkowe oszacowania przedstawiono w rozdziale 5.1.3.4. niniejszej AWA. Wyniki omówiono również w rozdziale 5.3. AWA

5.1.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z przedstawieniem badania RCT wykazującego przewagę w porównaniu z przyjętym komparatorem w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania ceny progowej zgodnie z §5 ust. 2 pkt 4 (kalkulacja względem progu opłacalności) Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych z perspektywy NFZ.

Tabela 56. Zestawienie progowych cen dla analizowanej technologii (oszacowanie Agencji na podstawie AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Progowa cena zbytu netto*	Progowa cena hurtowa brutto*
Pacjent**		
Pacjent + opiekun		

* Progowe ceny oszacowano z uwzględnieniem aktualnego progu opłacalności (190 360 zł/QALY)
 ** oszacowanie Agencji

Oszacowana przez wnioskodawcę progowa cena zbytu (rozdział 10.3, tab. 78, str. 111 AE wnioskodawcy) jest niż zaproponowana cena wnioskowanej technologii z uwzględnieniem założenia generowania efektu zdrowotnego zarówno przez pacjenta jak i opiekuna. W przypadku efektu generowanego wyłącznie przez pacjenta cena progowa jest niż wnioskowana.

5.1.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Założenia

W analizie scenariuszowej przedstawiono 18 alternatywnych wariantów oszacowań – opis przedstawiono w rozdziale 8.7.1. AE wnioskodawcy (tab. 46, str. 57-59).

Deterministyczna analiza jednokierunkowa nie została przeprowadzona.

W ramach analizy probabilistycznej przeprowadzono 1000 symulacji zgodnie z parametrami rozkładu:

[Redacted content]

W ramach walidacji założeń analitycy przeprowadzili 2000 symulacji – zgodnie z oceną konwergencji zaproponowana przez wnioskodawcę liczba 1000 jest wystarczająca dla oceny rozrzutu wyników.

Pełne wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 10 AE wnioskodawcy.

Ograniczenia dot. przyjętych rozkładów przedstawiono w rozdziale 5.1.3.2. niniejszej AWA.

Analiza scenariuszowa

Zgodnie z wynikami przedstawionymi przez wnioskodawcę najwyższą zmienność wyników stwierdzono w przypadku przyjęcia alternatywnych scenariuszy:



Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdziale 10.2 AE wnioskodawcy.

Deterministyczna analiza wrażliwości

Nie przeprowadzono.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Na poniższych wykresach przedstawiono rozrzut wyników na płaszczyźnie opłacalności oraz krzywe akceptowalności kosztów (CEAC, *cost-effectiveness acceptability curve*) [redacted]. Przedstawiono dodatkowo, w celu określenia siły oddziaływania parametru, wariant analizy bez uwzględnienia opiekunów pacjenta.

Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej są zgodne z wariantem analizy podstawowej – rozrzut wyników na płaszczyźnie opłacalności wskazuje na zachowanie efektywności kosztowej (rys. 3A). [redacted]

A)

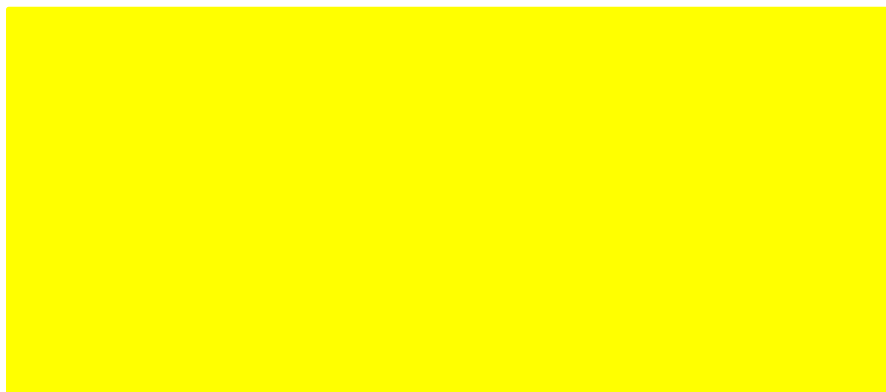


B)



Rysunek 13. Wykres A) rozrzut wyników na płaszczyźnie opłacalności oraz B) krzywe akceptowalności kosztów – wariant podstawowy (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)

A)



B)



Rysunek 14. Wykres A) rozrzut wyników na płaszczyźnie opłacalności oraz B) krzywe akceptowalności kosztów – wariant bez uwzględnienia opiekunów (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)

5.1.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 57. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Technologia powinna być oceniona, z uwzględnieniem metody analizy kosztów-użyteczności, z refundowanym kannabidiolem (przeprowadzono wyłącznie porównanie miesięcznych kosztów terapii).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	?	W analizie uwzględniono perspektywę NFZ i wspólną (NFZ+pacjent). Model uwzględnia równocześnie skutki generowane u opiekunów chorego, nie uwzględniając ich kosztów (w tym kosztów alternatywnych). W ocenie analityków zasadnym dla tego problemu zdrowotnego byłoby przedstawienie skalibrowanej perspektywy społecznej.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywni horyzont czasowy analizy. Główne różnice w koszcie determinowane są w horyzoncie długoterminowym przy założeniu stałości asortymentu i wielkości kosztów technologii lekowych, co jest wątpliwe. Oceniano również krótszy horyzont analizy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	NIE	Zaczerpnięto dane z abstraktu konferencyjnego, który został niewłaściwie zacytowany (powołano się na analizę ekonomiczną, w której dane nie zostały przedstawione). W przypadku opiekunów chorych przyjęto preferencje społeczne dot. stanu padaczkowego a nie stanu związanego z opieką nad chorym z padaczką.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	?	Przeprowadzono analizy: scenariuszową (wartości alternatywne) oraz probabilistyczną. Nie przeprowadzono analizy deterministycznej (wartości skrajnych).

5.1.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 12. AE wnioskodawcy):

- W celu uwzględnienia wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych, w analizie podstawowej przyjęto dożywni horyzont czasowy, co spowodowało konieczność ekstrapolacji wyników poza horyzont czasowy badań klinicznych. W analizie niezbędne było wykorzystanie modeli pozwalających na ocenę efektów stosowania terapii w okresie długofalowym.

Komentarz Agencji – należy podkreślić, iż okres obserwacji w badaniu wynosił 15 miesięcy, natomiast dożywni horyzont analizy związany jest z modelowaniem efektów i kosztów przez 86 lat.

- Przyjęcie jako komparatora kontynuacji dotychczasowego leczenia standardowego powoduje, że po stronie komparatora nie są modelowane specyficzne koszty związane ze stosowaniem jednej konkretnej

terapii. Leczenie standardowe, do którego dodawana jest fenfluramina, w obu modelowanych ramionach (interwencja, komparator) jest identyczne, co powoduje, że cały koszt terapii fenfluraminą w ramieniu interwencji jest kosztem dodatkowym. Takie podejście do porównania jest podejściem konserwatywnym, gdyż można domniemywać, że dzięki zastosowaniu fenfluraminy w praktyce klinicznej będzie następować zmiana struktury dotychczas stosowanej terapii standardowej (przerwanie stosowania lub zmniejszenie dawki dotychczas przyjmowanych leków) (Strzelczyk 2021), co może przełożyć się na redukcję kosztów w ramieniu interwencji.

- W niniejszej analizie uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, istotne z punktu widzenia płatnika i pacjenta. W analizie uwzględniono koszty fenfluraminy (koszt leku i koszt podania), leczenia standardowego, monitorowania leczenia fenfluraminą, rutynowej opieki, opieki wtórnej (w przypadku zaostrzenia choroby), leczenia zdarzeń niepożądanych, kolejnych terapii, a także opieki terminalnej. Nie uwzględniono kosztów pośrednich ze względu na dużą niepewność związaną z tymi parametrami. Uwzględniając wysoką skuteczność fenfluraminy w zakresie redukcji częstości napadów, jej stosowanie prawdopodobnie przełoży się na zmniejszenie kosztów pośrednich związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastauta, a co za tym idzie nieuwzględnienie w niniejszej analizie kosztów pośrednich stanowi założenie konserwatywne.
- Analizę przeprowadzono z uwzględnieniem skuteczności terapii (na podstawie randomizowanych badań klinicznych) oraz kosztów jednostkowych terapii, kosztów monitorowania leczenia fenfluraminą, kosztów rutynowej opieki, kosztów opieki wtórnej (w przypadku zaostrzenia choroby), **kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych (dla zespołu Lennox-Gastauta)**, a także kosztów opieki terminalnej (dla zespołu Lennox-Gastauta).

Komentarz Agencji – koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w LGS nie zostały uwzględnione (przyjęto wartość 0 zł), co wskazano dwa akapity wyżej (por. str. 130 AE wnioskodawcy, tj. W celu zachowania spójności pomiędzy modelami w modelu dla zespołu Lennox-Gastauta koszt zdarzeń niepożądanych przyjęto na 0 PLN.).

- Zgodnie z proponowanym programem lekowym kryteria wyłączenia chorych z programu lekowego obejmują brak odpowiedzi na leczenie ocenianej po 6 miesiącach leczenia w porównaniu z miesiącem przed pierwszym podaniem fenfluraminy. Odpowiedź na leczenie definiowana jest jako:
 - uzyskanie co najmniej 30% redukcji napadów padaczkowych w ciągu ostatniego miesiąca
 - lub
 - uzyskanie zwiększenia liczby dni wolnych od napadu w ciągu ostatniego miesiąca o co najmniej 1 dzień
 - lub
 - zmniejszenie zużycie leków ratunkowych o co najmniej 1 użycie w ciągu ostatniego miesiąca.

Z uwagi na brak oceny złożonego punktu końcowego w badaniach klinicznych, a tym samym brak możliwości implementacji odsetków chorych wykluczonych z programu na podstawie zdefiniowanej powyżej odpowiedzi na leczenie, w modelu jako kryterium wykluczenia przyjęto jedynie nieuzyskanie co najmniej 30% redukcji napadów padaczkowych.

Komentarz Agencji – treść powyższego akapitu nie pokrywa się z treścią programu lekowego. Należy zaznaczyć, iż wyłączenie z terapii z powodu braku skuteczności rozumianej jako obniżenie częstości występowania napadów >30% oceniane jest jednokrotnie po 6 miesiącach, a nie **po czwartym miesiącu** (jak przewiduje program lekowy). Dodatkowo – program lekowy przewiduje przerwanie leczenia także po **stwierdzeniu nieskuteczności mierzonej co 3 miesiące**, co nie zostało zaimplementowane w modelu.

Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez Agencję

- W ramach AE wnioskodawcy wskazano (rozdział 8.5.4.):

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

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

W obliczeniach nie uwzględniono jednak ww. założenia ('Model Settings!F73'=Excluded).

Dodatkowo – wskazane w tabeli wartości nie stanowią wartości procentowych (co sugeruje pierwsza kolumna), a odsetki częstości (np. biegunka = 5% chorych).

- **Założenie dotyczące zastosowanej jednolitej miary użyteczności stanów zdrowia zarówno u pacjenta jak i opiekuna jest wysoce wątpliwe.** Przyjmując, iż pomiar stanowi preferencję społeczną, tj. jak dany stan zdrowia wyceniany jest przez reprezentatywną grupę osób, należy podkreślić, iż **opieka nad pacjentem z epilepsją nie jest równoznaczną z przeżywaniem danego stanu.** Dodatkowy komentarz przedstawiono w rozdziale 5.1.3.2.
- W modelu przyjęto założenie, że aktywne leczenie generuje efekt kliniczny nie tylko u pacjenta, lecz również opiekuna/opiekunów chorego. W niniejszym wskazaniu określono, że na jednego pacjenta przypada 1,8 opiekunów (na podstawie wniosku złożonego w związku z oceną CBD w Wlk. Brytanii). Ze względu na strukturę modelu, która zakłada stałość opieki w horyzoncie dożywotnim przyjęte założenie w istotny sposób wpływa na ocenę efektywności kosztowej, szczególnie po okresie dojrzwania. W ramach dodatkowych oszacowań Agencji, równoległe do wyników analizy podstawowej, przedstawiono oszacowania z wykluczeniem efektu generowanego przez opiekunów.
- Istotnym ograniczeniem jest przyjęcie, iż efekt kliniczny (rozumiany jako inkrement QALY) generowany jest nie przez stan z określoną ilością napadów a przez stan ze zmniejszeniem ilości o określoną wartość procentową. Powyższe powoduje, że osoby z różną liczbą napadów w miesiącu znajdują się w tym samym stanie zdrowia, co w kontekście zróżnicowania ilości napadów w populacji chorych (por. zakres liczby napadów z upadkiem w populacji badania 1601, tj. od 7 do 1 803 [!] w ramieniu FFA [Knupp 2022]) stanowi istotne ograniczenie modelu – hipotetyczny pacjent rozpoczynający terapię z 1 000 napadów/miesiąc, u którego nastąpi redukcja o 75%, powinien mieć użyteczność zbliżoną do chorego, który rozpoczął terapię z 200 napadami, u którego nastąpiło zmniejszenie o 50%, natomiast model skupia ich w dwóch różnych stanach).
- Model uwzględnia wyłącznie redukcję liczby napadów z upadkiem, pomijając zdarzenia bez upadków, które również mogą mieć istotny wpływ na szacunki dotyczące jakości życia pacjenta z LGS (por. mediana wszystkich zarejestrowanych napadów w ramieniu FFA – 152 [zakres 10-5 472] [Knupp 2022])
- W modelu elektronicznym stwierdzono, iż koszt podania (wizyty ambulatoryjnej) jest naliczany zarówno na początku terapii (cykl 0) jak i w pierwszym cyklu po dostosowaniu dawki (cykl 1), tj. dwukrotnie w pierwszych 3 miesiącach terapii. Powyższe nie ma istotnego wpływu na oszacowania modelu.
- **Zanikanie skuteczności terapii:**
 - W analizie podstawowej wnioskodawcy przyjęto założenie o braku zanikania skuteczności leczenia po okresie dostępnych danych (27 miesięcy), tj. chorzy kontynuują leczenie z określonym stanem zdrowia do czasu przerwania leczenia lub zgonu (w zasadzie wyłącznie zgonu, ponieważ pozostałe parametry przerwania leczenia w ramieniu FFA nie funkcjonują poza horyzontem badania).
W analizie wrażliwości wnioskodawca przyjął, iż w kolejnych cyklach zanikanie skuteczności będzie miało miejsce u 5,2% kohorty pozostałej w poprzednim cyklu – równocześnie założono kontynuację stosowania leku (i ponoszenie pozostałych kosztów, współczynnik określono na podstawie ostatniego cyklu fazy OLE [12/164 chorych przerwało leczenie z powodu braku skuteczności]).
 - Przyjęcie takiego współczynnika liczby chorych z zanikaniem skuteczności leczenia wydaje się nieproporcjonalnie niskie względem praktyki klinicznej (w modelu pomija się również efekt *compliance* i *adherence* – przyp. analityka), na co wskazują m.in. eksperci NICE oceniający lek we wskazaniu LGS⁴ – w cyklu 10. modelu tak przyjęta wartość generuje zanik skuteczności dla ok. 0,58% pozostałej kohorty. Równocześnie wszelkie zmiany w strukturze parametru generują bardzo istotne zmiany we współczynniku inkrementalnych kosztów-użyteczności. W załączniku 3 przedstawiono przepływ (wykresy Markov trace) pacjentów między stanami zdrowia w modelu dla zadanych parametrów zanikania leczenia: 0%, 5,2%, 10%, 25%, 50%, 100% - w horyzoncie 10-letnim. W tabeli poniżej przedstawiono dodatkowo oszacowania ICUR dla odpowiednich parametrów.

Tabela 58. Oszacowania ICUR w zależności od odsetka kohorty z zanikającą skutecznością terapii (oszacowania Agencji)

Wyszczególnienie	ICUR pacjent	ICUR pacjent+opiekun
Zanikanie 0% (analiza podstawowa)		
Zanikanie 5,2% (AW wnioskodawcy)		
Zanikanie 10%		
Zanikanie 25%		
Zanikanie 50%		
Zanikanie 100%		

⁴ <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10653/documents/674> [dostęp: 26.06.2024 r.]

- o Analiza wykresów przepływu pacjentów między stanami sugeruje, iż w przypadku zastosowania wyższych wartości parametru zanikania (większej części kohorty) część pacjentów powinna przepływać do stanu przerwania (nieskutecznego) leczenia, podobnie jak w przypadku reguły stosowanej po początkowych sześciu miesiącach terapii, szczególnie w przypadku przyjęcia wartości parametru >10% kohorty. Nie jest jednak jasne, czy przerwanie leczenia podtrzymującego nie wiązałoby się ze wzrostem liczby napadów z upadkiem i napadów ogółem (należy podkreślić, że parametr skuteczności określono jako obniżenie procentowe liczby napadów a nie nominalnej liczby napadów). Potencjalnie możliwa jest sytuacja, w której następuje zmiana schematu leczenia substancjami SoC przy równoczesnej kontynuacji stosowania fenfluraminy. Również program lekowy określa czas leczenia w programie (...) *do momentu podjęcia przez lekarza decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia.*

Brak jest długoterminowych obserwacji pozwalających na określenie, jak założenie o zanikaniu skuteczności realizowałoby się w praktyce klinicznej, stąd wyniki oszacowań uzależnione od ww. parametru należy traktować z wyjątkową ostrożnością.

5.1.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia danych zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 12. AE wnioskodawcy):

- Koszty leków refundowanych przyjęto zgodnie z Obwieszczeniem MZ (Obwieszczenie MZ), jako średnia ważona liczbą sprzedanych mg, zgodnie z danymi sprzedażowymi DGL (Komunikat DGL). Koszty leków nierefundowanych przyjęto zgodnie z Indekssem Leków Medycyny Praktycznej (Indeks leków MP).
- Ze względu na to, że wszystkie leki refundowane w ramach leczenia standardowego dostępne są w refundacji aptecznej i są podawane doustnie założono, że z podaniem nie jest związany koszt. Założono podanie fenfluraminy w ramach programu lekowego co 3 miesiące.
- Zużycie zasobów w ramach rutynowej opieki oraz opieki wtórnej (w przypadku zaostrzenia choroby) oszacowano na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów klinicznych.
- Koszty monitorowania leczenia fenfluraminą oraz koszty rutynowej opieki i opieki wtórnej (w przypadku zaostrzenia choroby) przyjęto na podstawie odpowiednich Zarządzeń i Obwieszczenia MZ.
- Z uwagi na trudne do przewidzenia zmiany w obrębie grup limitowych z związku z wejściem w życie nowej Ustawy Refundacyjnej od 1 listopada 2023, w analizie wrażliwości ze względu na zmianę wysokości marży hurtowej z 5% na 6% przyjęto wzrost oszacowanego kosztu o 10%.
- W przeglądzie systematycznym analiz ekonomicznych nie zidentyfikowano publikacji dla fenfluraminy ocenianej u chorych z LGS. Wynika to z niedawnej rejestracji leku w tym wskazaniu, ale również dużej latencji w publikacji wyników analiz.

Ograniczenia danych zidentyfikowane przez Agencję

- W analizie przyjęto zerowy koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, argumentując iż ich leczenie będzie odbywało się w ramach ryczałtu POZ. W publikacji Knupp 2022b wskazano, że poważne AE (SAE) raportowano u 16,7% chorych – powyższe wskazuje, iż część chorych mogło wymagać ambulatoryjnej opieki specjalistycznej lub nawet hospitalizacji (w ww. publikacji wskazano przykładowo, iż dwoje pacjentów w wieku 9 i 14 lat wymagało hospitalizacji i karmienia przez cewnik podczas leczenia fenfluraminą z powodu utraty masy ciała).
- W przypadku kosztu opieki wtórnej stwierdzono rozbieżności i brak dostępu do źródła danych dot. liczby chorych z napadem GTC – wnioskodawca wskazał odwołanie Strzelczyk 2022b (prawdopodobnie abstrakt konferencyjny, brak pełnej bibliografii), natomiast w modelu elektronicznym wskazano odwołanie *aDelphi study (2022) – EPNS abstract*, - danych o współczynniku liczby GTC nie można było zweryfikować, w modelu i raporcie podano wartość 62% natomiast w obliczeniach (str. 48 AE) wskazano na zastosowanie odsetka wynoszącego 68%. Część danych modyfikowano (dane dla napadów GTC), natomiast dane dla napadów „nie-GTC” przyjęto na podstawie danych kwalifikowanych pod kodem ICD-9:345.8, a nie wszystkich dostępnych informacji w publikacji.

Przedstawione przez wnioskodawcę szacunki dostosowujące zużycie z publikacji Chin 2021 do pacjentów z LGS nie mają istotnego wpływu na wyniki przeprowadzonej analizy (różnica ok. [] zł/QALY, skumulowany koszt w horyzoncie dożywoć – [] zł i [] zł odpowiednio dla FFA i SoC), komplikując równocześnie wnioskowanie z AE – przykładowo przedstawione obliczenie $6,26 \cdot 68\% + 2,08 \cdot (100\% - 68\%) = 4,67$ jest błędne (poprawne dla wartości 62%). Wskazano dodatkowo (str. 48) na istnienie równań 3-5, które nie występują w raporcie.

W ramach pisma w sprawie wymagań minimalnych wskazano na konieczność weryfikacji treści analiz, przedstawienie właściwych opisów tabel i implementację poprawnych danych w całej analizie i dokumencie elektronicznym.

- Oszacowania dotyczące kosztocłonności procedur medycznych nie uwzględniają kosztów rzeczywiście ponoszonych przez płatnika, tj. nie uwzględniają cen jednostek sprawozdawczych – przykładowo w Mazowieckim OW NFZ w drugiej połowie 2023 roku średnia cena produktu kontraktowanego Świadczenia w zakresie neurologii w opiece ambulatoryjnej i leczeniu szpitalnym wynosiła 1,70 zł/pkt.⁵
- Koszt opieki terminalnej (końca życia) w analizowanym problemie decyzyjnym nie jest istotnym czynnikiem różnicującym, ponieważ po 10 latach w obu ramionach modelowane przeżycie kształtuje się powyżej █%, natomiast wartość kosztu w 10 roku wynosi █% kosztu ponoszonego w roku 0 (dyskonto 5%/rok).
- W raporcie występują odwołania do opinii ekspertów klinicznych – nie wskazano autorów opinii.
- Śmiertelność w modelu określono głównie na podstawie danych dla innego wskazania, tj. zespołu Dravet. Należy wskazać, iż profil zdarzeń prowadzących do zgonu dla LGS i DS może być odmienny, co powoduje ograniczenie w zastosowaniu przedstawionych danych dla wskazania LGS.
- **Użyteczności stanów zdrowia:**
 - W analizie jako źródłową publikację wskazano analizę kosztów-użyteczności Verdian 2010, jednakże dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Verdian 2008 – w abstrakcie nie przedstawiono szczegółowych informacji dot. populacji, w której przeprowadzono pomiar (w modelu elektronicznym odwołanie bibliograficzne jest poprawne).
 - Z informacji przedstawionych w abstrakcie wynika, że badanie było przeprowadzone na 119 osobach w populacji generalnej (czyli zasadniczo osób zdrowych, określono preferencje społeczne), w tym 48% badanych było rodzicami/opiekunami dzieci w wieku 4-18 lat (nie wskazano, czy to dzieci z zespołami padaczkowymi). Punkt odcięcia dla stanu HS-2 był rozumiany jako spadek częstości napadów o mniej niż 50%, natomiast w AE wnioskodawcy przyjęto, iż odpowiada on stanowi „odpowiedź na leczenie – 25-50% spadek częstości napadów.”.
 - Nie uwzględniono spadków użyteczności związanych ze zdarzeniami niepożądanymi określonymi w ramach ww. badania (które są istotnie wyższe niż parametry uwzględnione w modelu).
 - Nie zostały dostosowane do taryfy lokalnej (polskiej).
 - Co do zasady – nie są to użyteczności stanu zdrowia pacjentów i opiekunów – jak podkreślono wyżej, są to preferencje społeczne dot. zdefiniowanych stanów zdrowia określone w populacji osób dorosłych. W przypadku dzieci klasyczny kwestionariusz EQ-5D-3L (lub -5L) może przyjmować niewłaściwe parametry, dlatego stosuje się kwestionariusz EQ-5D-Y (lub EQ-5D-Y-3L), który w prostszy sposób pozwala określić dziecku jego stan funkcjonalności. Badanie TTO u dzieci jest wątpliwe etycznie, ponieważ wymaga się w nim wyceny fragmentu życia w pewnym stanie zdrowia, co do którego osoba w młodym wieku może nie mieć wystarczającej wiedzy (wymaga się m.in. racjonalności wyboru [teoria von Neumanna-Morgensterna), uzyskany wynik jest również zależny od czasu spędzonego w określonym stanie zdrowia (Lugnér 2020).
 - Należy również wskazać, iż przyjmowane wartości są bardzo wrażliwe na względny spadek częstości napadów, natomiast pomijają efekt bezwzględnej liczby napadów (co do zasady – ankietowani mieli odpowiedzieć na pytanie dot. względnej redukcji częstości występowania napadów od początkowej liczby od 21 do 28 w ciągu tygodnia, tj. dane nie uwzględniają ilości przekraczającej 100 napadów/miesiąc). Istotnie różnią się również wyniki określone kwestionariuszem EQ-5D-3L i VAS (szczególnie różnica między HS-1 a HS-2) oraz pomiar metodą TTO. Zastosowanie danych pozyskanych metodą handlowania czasem (scenariusz 8B analizy wrażliwości) w istotny sposób wpływa na efektywność kosztową terapii (ICUR █ zł/QALY).
 - Wartości HSU dla pacjenta i opiekuna – przyjęta liczba 1,8 opiekuna na pacjenta jest w warunkach polskich założeniem nierealistycznym. W szczególności efekt zdrowotny w warunkach rzeczywistych nie będzie generowany w sposób ciągły przez prawie dwóch opiekunów, a z wysokim prawdopodobieństwem – nie w tym samym stopniu nasilenia.
 - Brak różnicy między wartościami pacjenta i opiekuna również ogranicza wiarygodność przedstawionych oszacowań. Jak wskazano wcześniej, przeżywanie stanu padaczkowego bezpośrednio (przez pacjenta) będzie miało inny charakter niż obserwacja danego stanu (przez opiekuna) i opieka nad chorym. Podobnie obciążenie opiekuna wydaje się nie być istotnie zależne od redukcji ilości napadów (prawdopodobnie istotniejszym parametrem byłaby liczba dni wolnych od napadów oraz ich liczba

⁵ Informator o zawartych umowach NFZ ze świadczeniodawcami <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search> [dostęp: 21.06.2024 r.]

bezwzględna). Wątpliwe jest również przyjmowanie wartości parametru bliskiego śmierci (ok. 0,00) dla opiekuna (można w tym miejscu zadać pytanie walidujące założenie – Czy rodzic opiekujący się dwójką dzieci, w tym dzieckiem z LGS będzie miał użyteczność stanu zdrowia bliską odczuciu zgonu gdy stan zdrowia dziecka nie ulegnie poprawie?).

5.1.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w ramach analizy zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej i konwergencji.

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca zadeklarował (AE, str. 53):

Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów związanych z wprowadzeniem danych oraz strukturą modelu. Walidację przeprowadzono poprzez zmianę poszczególnych parametrów. Wszystkie testy wykazały zgodność z oczekiwanymi rezultatami, a zatem model przeszedł pozytywnie walidację.

W ocenie analityków Agencji kalkulator funkcjonuje poprawnie w ocenianym zakresie analizy, tj. generuje logiczne wyniki na podstawie zaimplementowanych danych. Struktura modelu jest skomplikowana (47 arkuszy), jednocześnie czytelna (oddzielono arkusze z danymi wejściowymi, silnikiem modelu, analizą wrażliwości). Część parametrów klinicznych umieszczono w arkuszach kosztowych (np. w arkuszu 'Calculations – Cost'), a kosztowych – w części klinicznej (np. w arkuszu 'Clinical Inputs').

Nie stwierdzono błędów w funkcjonowaniu modelu mających istotny wpływ na analizę. Stwierdzono drobne błędy w formułach, np. odejmowanie użyteczności stanów zdrowia będących dekrementami związanymi ze zdarzeniami niepożądanymi (komórki ET10:EX10 w arkuszach 'Markov Trace (SoC)' i 'Markov Trace (FFA)'). Problem z dekrementami HSU stwierdzono również w analizie probabilistycznej – przyjęto rozkład beta, powodujący wystąpienie błędu w przypadku modelowania wartości ujemnych, który zamaskowano funkcją 'JEŻELI.BŁĄD' (por. 'PSA Inputs\K372:K376'), która w przypadku wartości nieprawidłowej przyjmuje wartość 0. W ocenie analityka powyższe problemy rozwiązuje wprowadzenie wartości dodatnich w zakresie 'Clinical Inputs\B117:F117' (odejmowanie będzie działało we właściwym kierunku, a rozkłady będą generowane prawidłowo, bez konieczności stosowania składni 'JEŻELI.BŁĄD').

Walidacja konwergencji

W ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (rozdział 8.6.1. i 16.1. AE wnioskodawcy), nie odnaleziono publikacji pozwalających na ocenę konwergencji wyników.

W ramach wyszukiwania własnego Agencji odnaleziono dokument NICE 2024, będący oceną stosowania fenfluraminy u pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta. W opracowaniach (zarówno komitetu jak i External Assessment Group (EAG) wskazano na szereg problemów i ograniczeń (część zbliżonych do stwierdzonych niezależnie przez analityków Agencji) wynikających z modelu wnioskodawcy.

Zgodnie z przedstawionymi w raporcie oszacowaniami efektów zdrowotnych (koszty stanowią tajemnicę), w porównaniu z SoC (bez modyfikatora QALY):

- inkrement LY wyniósł 0,3 (w AE wnioskodawcy [redacted]),
- inkrement QALY pacjenta – 0,73 (w AE wnioskodawcy [redacted])
- inkrement QALY opiekuna – 1,33 (w AE wnioskodawcy [redacted])

Oszacowania, w ocenie Agencji, w istotny sposób odbiegają od wartości przedstawionych w modelu wnioskodawcy. Wśród prawdopodobnych powodów występujących różnic jest uwzględnienie alternatywnych założeń dot. przeżycia chorych oraz oceny stanu zdrowia.

Nie odnaleziono innych analiz pozwalających na ocenę konwergencji w populacji docelowej.

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca nie przedstawił walidacji zewnętrznej.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie niesystematyczne publikacji dotyczących długoterminowych obserwacji chorych z LGS, celem zestawienia danych wejściowych z założeniami wnioskodawcy. Odnaleziono publikację Sullivan 2024, w której podsumowano częstość występowania i prawdopodobieństwo zgonu pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta i zespołem Dravet.

W ramach publikacji wskazano, iż śmiertelność i ryzyko SUDEP w populacji chorych z zespołem Dravet jest prawdopodobnie wyższa niż u chorych z LGS – częstość zgonu na 1000 pacjentolat określono na 6,12 w przypadku LGS i 15,84 w przypadku DS (równocześnie nie odnaleziono badań dot. częstości SUDEP w populacji LGS)

5.1.3.4. Obliczenia własne Agencji

W poniższym rozdziale przedstawiono dodatkowe oszacowania, w tym analizę scenariusza, w którym uwzględniono wyłącznie jednego opiekuna z alternatywnym zestawem użyteczności opiekuna chorego. Przedstawiono również porównanie z kosztownością terapii z zastosowaniem kannabidiolu (CBD), który jest refundowany w ramach programu lekowego B.154.FM od stycznia 2024 r.

Scenariusz z jednym opiekunem i alternatywnym zestawem użyteczności opiekuna

W ramach scenariusza przedstawiono oszacowania, w których uwzględniono pojedynczego opiekuna osoby z zespołem Lennox-Gastuata o zestawie cech użyteczności stanów zdrowia określonych następująco:

- W arkuszu 'Model Settings' w komórce F71 wybrano *Lo et al. (2021) – TTO* – są to użyteczności opiekuna zależne od liczby napadów u chorego, mierzone metodą handlowania czasem;
- Zmieniono parametry wyceny w zakresie 'Caregiver Utility Inputs!D18:D23' w celu odwzorowania danych EQ-5D-3L w warunkach polskich:
 - dla opiekuna chorego bez napadów przyjęto wartość równą indeksowi dla osób w wieku 45-54 z publikacji Golicki 2015 (0,910);
 - dla każdej kolejnej grupy miesięcznej liczby napadów (<45, 45-110 i >110) przypisano spadek użyteczności względem wartości bez napadów o 0,2 (tj. odpowiednio 0,71, 0,51, 0,31);
 - parametry dodatkowo przeważono częstością występowania stanów (funkcja oryginalnie wbudowana w modelu dla danych Lo 2021), uwzględniając dodatkową zmienność indeksu o $\pm 0,1$ zależną od liczby dni wolnych od napadów, tj. – w grupie 45-110 u chorych >15 dni bez napadu wartość =0,61 natomiast u chorych <3 dni wolnych – 0,41.

Ograniczeniem ww. założeń jest ich arbitralność i brak (z wyjątkiem wartości bez napadów, przyjętej jako wartość typowa dla populacji) osadzenia wartości w literaturze.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy przedstawionego wyżej scenariusza

Tabela 59. Analiza kosztów-użyteczności dla scenariusza alternatywnego (obliczenia Agencji)

Wyszczególnienie	FFA+SoC	SoC	Wartość inkrementalna
Wyniki zdrowotne			
QALY, w tym:			
Pacjent			
opiekun			
Wyniki ekonomiczne			
Koszty całkowite (jak w scenariuszu podstawowym)			
Ocena efektywności kosztowej			
Współczynnik efektywności		Progowa cena zbytu netto	
ICUR			
ICUR – uwzględnienie 5,2% zanikania skuteczności leczenia			

Zgodnie z przedstawionym wyżej wariantem współczynnik ICUR wynosi zł/QALY a progowa CZN – zł/opak.. Dodatkowe uwzględnienie opcji zanikania skuteczności leczenia u 5,2% kohorty/cykl powoduje, iż współczynnik ICUR wynosi zł/QALY a progowa CZN – zł/opak. Pomimo zastosowania alternatywnych wartości HSU, które generują istotnie wyższe wyniki QALY w horyzoncie dożywotnim, realna różnica inkrementalna jest niższa (i mniejsza od pacjenta [w analizie wnioskodawcy], zgodnie z logiką poprawy głównie jakości życia pacjenta) niż przedstawiona w oszacowaniu wnioskodawcy. Ostatnia wartość, przyjmując kompromisowość założeń, w ocenie Agencji powinna stanowić podstawowy wynik oszacowania dla celów decyzyjnych w zespole Lennox-Gastaut dla porównania z SoC.

Na wykresach poniżej przedstawiono dodatkowo wyniki analizy probabilistycznej z ww. założeniami.

A)**B)**

Rysunek 15. Wykres A) rozrzut wyników na płaszczyźnie opłacalności oraz B) krzywe akceptowalności kosztów – scenariusz Agencji bez zanikania skuteczności terapii u 5,2% kohorty/cykl (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)

A)**B)**

Rysunek 16. Wykres A) rozrzut wyników na płaszczyźnie opłacalności oraz B) krzywe akceptowalności kosztów – scenariusz Agencji z zanikaniem skuteczności terapii u 5,2% kohorty/cykl (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)

Porównanie z kannabidiolem

W ramach pierwotnego wniosku wnioskodawca nie przedstawił porównania z kannabidiolem (CBD), refundowanym w ocenianym wskazaniu od stycznia 2024 r.

W ramach uzupełnienia analiz o wymagania minimalne wnioskodawca, na prośbę Agencji, przeprowadził dodatkowe, skrócone porównanie skuteczności i kosztocłonności terapii FFA vs CBD (z uwzględnieniem publikacji Knupp 2022, Gunning 2021 i Thiele 2017).

Na podstawie przedstawionych porównań pośrednich (przez placebo) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między technologiami dla głównych punktów końcowych, tj. względnej redukcji liczby napadów, a także bezpieczeństwa terapii. Na tej podstawie przyjęto wniosek o zbliżonej skuteczności FFA i CBD we wskazaniu LGS i przedstawiono porównanie kosztów obu terapii (analiza minimalizacji kosztów, która byłaby zgodna z metodyką, nie została przeprowadzona – przyp. analityka).

W porównaniu przyjęto średnią masę ciała przyjęto jako 38,7 kg. Nie przedstawiono źródła informacji o koszcie CBD, prawdopodobnie koszt przyjęto zgodnie z Obwieszczeniem MZ ws. listy leków refundowanych⁶. W obliczeniach wnioskodawcy przyjęto dawkowanie FFA ok/ [] mg/kg/d, przyjmując równocześnie zróżnicowane dawkowanie CBD – od [] do [] mg/kg/d. Przeprowadzono dodatkowo oszacowania z uwzględnieniem maksymalnej dawki przewidzianej w ChPL, tj. 26 mg/d dla FFA oraz 20 mg/kg/d. dla CBD.

Wyniki

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie miesięcznego kosztu terapii przedstawionych zgodnie z oszacowaniem wnioskodawcy []

Tabela 60. Zestawienie 30-dniowego kosztu terapii z perspektywy NFZ – [] [w zł] (aneks do analiz HTA wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Koszt FFA	Koszt CBD	Wartość inkrementalna
CBD 12 mg/kg/d	[]	7 263,14	[]
CBD 14 mg/kg/d	[]	8 473,66	[]
CBD 16 mg/kg/d	[]	9 684,18	[]
Maksymalne dawki obu leków	[]	12 105,23	[]

Zgodnie z przedstawionymi wynikami, technologia jest [] względem CBD w przypadku, gdy []

Obliczenia wnioskodawcy zweryfikowano stosując różne masy ciała chorego (25 kg, 40 kg, 60 kg, 80 kg), przyjmując dawkowanie [] mg/kg/d dla FFA, [] mg/kg/d dla CBD oraz dawki maksymalne. W poniższej tabeli przedstawiono oszacowania dla przyjętych założeń.

Tabela 61. Zestawienie 30-dniowego kosztu terapii z perspektywy NFZ – [] [w zł] (aneks do analiz HTA wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Koszt FFA	Koszt CBD	Wartość inkrementalna
Dawki: FFA - 0,413 mg/kg/d, CBD – 16 mg/kg/d			
25 kg	[]	6 250,61	[]
40 kg	[]	10 000,97	[]
60 kg	[]	15 001,46	[]
80 kg	[]	20 001,95	[]
Maksymalne dawki obu leków			
25 kg	[]	7 813,26	[]
40 kg	[]	12 501,22	[]
60 kg	[]	18 751,82	[]
80 kg	[]	25 002,43	[]

Zgodnie z przedstawionymi wynikami stosowanie fenfluraminy w dawce obserwowanej w praktyce klinicznej wiąże się z []

Należy równocześnie podkreślić, iż powyższe oszacowania wiążą się z istotnymi ograniczeniami, w szczególności nie uwzględnia się pozostałych kosztów leczenia, efektu zdrowotnego oraz leczenia działań niepożądanych.

⁶ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-marca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych> [dostęp: 27.06.2024 r.]

5.2. Ocena analizy ekonomicznej – zespół Dravet

5.2.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie efektywności kosztowej stosowania w Polsce produktu leczniczego Fintepla, preparatu zawierającego substancję czynną fenfluramina, w postaci roztworu doustnego, w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet (DS, ang. *Dravet syndrome*) jako dodatek do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat.

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności.

Porównywane interwencje

Za komparator dla terapii lekiem Fintepla (FEN) uznano terapię standardową (SoC, ang. *standard of care*), co motywowano faktem, iż wnioskowany produkt jest terapią dodaną do innych leków przeciwpadaczkowych. W celu określenia różnic inkrementalnych w ramieniu komparatora przyjęto placebo (+SoC).

Komentarz Agencji

Od stycznia 2024 r. istnieje program lekowy B.154. FM. „Leczenie pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta lub z zespołem Dravet (ICD-10: G40.4), w którym refundowany jest kannabidiol. Związane z tym ograniczenia przedstawiono w rozdziale 5.2.3. niniejszej AWA.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz wspólnej (NFZ+pacjent).

Horyzont czasowy

Uwzględniono 60-letni (efektywnie dożywotni) horyzont czasowy analizy.

Ograniczenia dotyczące horyzontu czasowego analizy przedstawiono w rozdziale 5.2.3.1. niniejszej AWA.

Dyskontowanie

Przyjęto roczną stopę dyskontowania kosztów w wysokości 5% oraz stopę dyskontowania efektów zdrowotnych w wysokości 3,5%.

Model elektroniczny

Wnioskodawca dla celów oceny ekonomicznej wykorzystał model globalny stworzony *de novo* dla ocenianej technologii przed podmiot niezależny od wnioskodawcy (Open Health) zbudowany w środowisku Microsoft Excel z użyciem narzędzi VBA.

Do szacowania efektów zdrowotnych i kosztów wykorzystano model mikrosymulacyjny, w którym efekty zdrowotne i koszty szacowane są na poziomie pacjenta, zależnie od charakterystyki początkowej chorego.

Przebieg modelu rozpoczyna się poprzez wylosowanie charakterystyki pacjenta, w tym: wieku, płci, początkowej masy ciała, chorób współistniejących (atakseja, ciężkie zaburzenia motoryczne), użycia styrypentolu, częstości napadów drgawkowych (CS, ang. *convulsive seizure*) [który stanowi bazę dla przypisania do grupy częstości dni z napadami – przyp. analityka] oraz prawdopodobieństwa zgonu i przerwania leczenia. Następnie dla każdego cyklu naliczane są efekty zdrowotne i koszty w zależności od macierzy przejść dla każdego parametru modelu. Równocześnie wskazano, iż charakterystyka nie wpływa na skuteczność leczenia a na wyniki (wpływ na zużycie zasobów oraz otrzymywane wyniki zdrowotne). Efekty zdrowotne w modelu, zgodnie ze schematem modelu, są dodatkowo korygowane o użyteczność stanu zdrowia generowaną przez opiekuna.

Powyższy proces powtarzany jest 1000 razy, następnie szacowane są wyniki średnie dla przeprowadzonych iteracji.

Schemat modelu wnioskodawcy przedstawiono na poniższym rysunku.



Rysunek 17. Schemat modelu wnioskodawcy – DS (AE wnioskodawcy)

Różowa strzałka – wpływ na użyteczność stanu zdrowia; granatowa strzałka – wpływ na koszty; niebieska strzałka – wpływ na śmiertelność; pomarańczowa strzałka – wpływ na liczbę dni bez napadu

Cykl w modelu trwa 28 dni.

Uwzględniono korektę połowy cyklu ze względu na możliwość występowania zdarzeń i przejść w dowolnym momencie cyklu.

Szczegółowy opis modelu przedstawiono w rozdziale 9.2. AE wnioskodawcy.

5.2.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów

W analizie podstawowej charakterystykę początkową pacjentów określono głównie na podstawie badań rejestracyjnych dla fenfluraminy we wskazaniu zespół Dravet (Lagae 2020, Nabbout 2019). W symulacji uwzględniono cechy wyjściowe dla ramienia placebo.

Tabela 62. Charakterystyka początkowa chorych w modelu ekonomicznym (Knupp 2022)

Wyszczególnienie	Wartości wejściowe	Źródło danych
Wiek	[Redacted]	Zestaw danych DISCUSS UK (Pagano 2019, dane wnioskodawcy)
Odsetek mężczyzn	55%	Lagae 2019, Nabbout 2019
Masa ciała	<ul style="list-style-type: none"> Średnia w wieku 2 lat: 13,7 kg; Δ: +3,8 kg/rok; Waga maksymalna: 78 kg 	GUS 2019
Zaburzenia ruchowe	<ul style="list-style-type: none"> Brak zaburzeń: 43,2%; Ataksja: 52,9%; Ciężkie zaburzenia motoryczne: 3,88% 	Lagae 2019, Nabbout 2019
Odsetek stosujących styrypentol	[Redacted]	Opinie ekspertów

Ograniczenia dotyczące charakterystyki populacji przedstawiono w rozdziale 5.2.3.2. niniejszej AWA.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną określono na podstawie wyników przeprowadzonej analizy klinicznej, w szczególności badań Lagae 2019 i Nabbout 2020) (badania randomizowane fazy 3, w którym oceniano fenfluraminę), między innymi w zakresie:

- Procentowego spadku średniej miesięcznej [wyrażonej jako 28 dni – przyp. Analityka] częstości napadów drgawkowych (MCSF, ang. *monthly convulsive seizure frequency*) tj. napadów hemiklonicznych, tonicznych, klonicznych, toniczno-atonicznych, toniczno-klonicznych, ogniskowych z widocznymi zmianami motorycznymi, względem średniego MCSF sprzed okresu badania – w analizie uwzględniono dawkowanie 0,4 mg/kg (badanie Nabbout 2020) i 0,7 mg/kg (badanie Lagae 2019);
- odsetka chorych z co najmniej 50% redukcją MCSF względem wartości początkowej;
- odsetek chorych bez napadów w okresie stosowania leku (Nabbout 2020);
- najdłuższy okresu bez napadów (Lagae 2019);

Tabela 63. Parametryzacja modelu DS - zmiana częstości napadów drgawkowych (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Procentowa zmiana częstości napadów drgawkowych vs placebo [95%CI]
FFA 0,4 mg/kg	-54 [35,6; 67,2]
FFA 0,7 mg/kg	-62,3 [47,7; 72,8]

Prawdopodobieństwo wystąpienia stanu padaczkowego (SE, łac. *status epilepticus*) określono, jak wskazano w raporcie, na podstawie danych z badań Lagae 2019 i Nabbout 2020 proporcjonalnie do częstości występowania napadów padaczkowych. Wartość określono jako 0,17% liczby napadów drgawkowych.

Liczbę dni bez napadów określono jako różnicę 28 dni i liczby dni z napadami we wskazanym horyzoncie. Uwzględniona dodatkowo analiza regresji wykazała spadek liczby dni z napadami drgawkowymi w ramieniu FFA w wysokości 75,8% vs ramię placebo.

W przypadku pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie przyjęto, iż odpowiedź utrzymuje się w okresie długoterminowym. Przyjęto, że skuteczność terapii nie zmienia się po ukończeniu 18 roku życia.

Przerywanie leczenia

W modelu przerwanie leczenia może nastąpić w przypadku:

- braku skuteczności (w cyklach 2-4);
- określonej *a priori* zasady przerywania leczenia po 6 miesiącach od rozpoczęcia – w przypadku niewystarczającej efektywności;
- z powodów innych niż skuteczność (w cyklach 1-4), rozumiane jako zdarzenia niepożądane, decyzja lekarza/pacjenta;
- z innych przyczyn – po okresie obserwacji w badaniu.

W przypadku przerywania leczenia interwencją pacjent powraca do profilu częstości napadów drgawkowych dla ramienia placebo.

W tabeli przedstawiono parametry przerywania leczenia uwzględnione w analizie podstawowe dla ramienia interwencji.

Tabela 64. Parametryzacja modelu - przerywanie leczenia (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Okres leczenia	Prawdopodobieństwo przerywania leczenia w przeliczeniu na cykl modelu / inne	Źródło
Brak skuteczności	Zwiększenie dawki		Lagae 2019, Nabbout 2020
	Utrzymanie dawki		
Zasada przerywania leczenia			Zgodnie z zaproponowanym brzmieniem programu lekowego
Inne	Zwiększenie dawki		Lagae 2019, Nabbout 2020
	Utrzymanie dawki		
	Poza fazą utrzymania dawki		CSR Study 1503

Bezpieczeństwo terapii

W modelu nie uwzględniono występowania zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 9.3.2. AE wnioskodawcy.

Ograniczenia dotyczące danych o skuteczności i bezpieczeństwie terapii przedstawiono w rozdziale 5.2.3.2. niniejszej AWA.

Śmiertelność

W modelu śmiertelność określono podstawie przeglądu literatury i danych statystycznych:

- śmiertelności ogółem – tablice trwania życia (GUS 2022);

- nagły zgon w padaczce (SUDEP, ang. *sudden unexpected death in epileptic patients*) – parametry względne (Nilsson 1999, Cooper 2016) ;
- zgon z powodów innych niż SUDEP:
 - (stan padaczkowy [SE, ang. *status epilepticus*] (Cooper 2016);
 - z powodu wypadku/utonięcia (UK Pathway, Cooper 2016).

Parametry dot. śmiertelności zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 65. Parametryzacja modelu DS - śmiertelność (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Wartość	Źródło
Śmiertelność ogółem	Macierz prawdopodobieństw przeżycia kolejnego roku w zależności od płci	GUS 2022
Śmiertelność SUDEP	Ryzyko względne w zależności od rocznej częstości napadów w padaczce: <ul style="list-style-type: none"> • 0-2 napady – RR = 1; • 3-12 napadów – RR = 7,21 (SE 0,54); • 13-50 napadów – RR = 8,64 (SE 0,56); • >50 napadów – RR = 10,16 (SE 0,63) 	Nilsson 1999
	Mnożnik dla populacji z DS - 8,38	Cooper 2016
Śmiertelność związana ze stanem padaczkowym	0,029%/cykl	Cooper 2016
Śmiertelność związana z wypadkami	0,24*(śmiertelność SUDEP + śmiertelność związana ze stanem padaczkowym)	Cooper 2016

Zgon chorego w modelu zaimplementowany jest z uwzględnieniem metody odwróconego prawdopodobieństwa (*inverse transform method*) – dla pacjenta losowane jest prawdopodobieństwo zgonu a następnie określa się, czy w danym cyklu skumulowane prawdopodobieństw zgonu jest wyższe niż liczba wylosowana – jeżeli tak, model imputuje zerowe efekty zdrowotne i koszty do końca horyzontu.

Ograniczenia związane z przyjętymi danymi dot. śmiertelności przedstawiono w rozdziale 5.2.3.2. niniejszej AWA.

Uwzględnione koszty

W ramach analizy, ze względu na zastosowaną technikę analityczną (CUA), uwzględniono następujące kategorie kosztów różniących:

- koszt interwencji – fenfluraminy;
- koszt komparatorów – SoC, stosowane również w ramieniu interwencji;
- koszt podania leków – w przypadku fenfluraminy;
- koszt monitorowania leczenia – w przypadku fenfluraminy;
- koszt opieki rutynowej;
- koszt opieki wtórnej;

Dawkowanie leków określono na podstawie odpowiednich ChPL dla interwencji wnioskowanej i technologii stanowiących SoC.

Szczegółowe informacje i oszacowania przedstawiono w rozdziale 9.3.3 AE wnioskodawcy, poniżej przedstawiono zestawienie najważniejszych informacji dla poszczególnych grup kosztowych.

Koszt interwencji

W ramach analizy ekonomicznej zastosowano cenę produktu Fintepla pozyskaną od podmiotu odpowiedzialnego

W poniższej tabeli przedstawiono informacje o cenach i maksymalnym dziennym koszcie leku uwzględnionym w oszacowaniach wnioskodawcy.

Tabela 66. Zestawienie kosztu produktu Fintepla, fenfluramina 2,2 mg/ml, 120 ml, (opracowanie Agencji na podstawie AE wnioskodawcy)

RSS	Wyszczególnienie kosztu	CZN	UCZ*	CH	CHB	Koszt NFZ

* oszacowanie Agencji
 ^ w powyższym zestawieniu ujednotlono przedstawiony dzienny koszt terapii, przyjmując maksymalną dawkę dobową fenfluraminy 26 mg

Skróty: CZN – cena zbytu netto, UCZ – CZN + VAT (8%), CH – cena hurtowa (CZN + marże 6%, marża maksymalna = 2 000 zł), CHB – cena hurtowa brutto (CH+VAT 8%), ND – nie dotyczy

Koszt schematu w pierwszym roku terapii składa się z kosztu okresu dostosowania dawki i leczenia podtrzymującego. Koszt schematu w kolejnych latach obejmuje koszt leczenia podtrzymującego. Dawkowanie średnie – 0,32 mg/kg/dzień i maksymalne – 17 mg/dzień w przypadku stosowania ze styrypentolem (STP), natomiast w przypadku braku równoczesnego stosowania STP – odpowiednio 0,44 mg/kg/dzień i 26 mg/dzień.

Koszt komparatorów

Wnioskodawca w oszacowaniach uwzględnił koszt terapii standardowej określony na podstawie:

- informacji o strukturze użycia leków AED (na podstawie ramienia SoC w badaniu Lagae 2019 i Nabbout 2020)
- dawkowania leków (na podstawie charakterystyk produktów leczniczych);
- danych sprzedażowych – dla leków refundowanych (Komunikat DGL)
- informacji z agregatów internetowych – dla leków nierefundowanych (Indeks Leków Medycyny Praktycznej).

W poniższej tabeli przedstawiono dane uwzględnione w analizie wnioskodawcy dla ramienia SoC.

Tabela 67. Zużycie i koszt terapii standardowej uwzględniony w analizie podstawowej (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Udział (%)		Koszt za mg, perspektywa:		Zużycie wg. grupy wiekowej			
	Bez STP	Z STP	NFZ	wspólna	2-5 lat	6-11 lat	12-17 lat	>18 lat
Styrypentol	87,5%	12,5%	0,049 zł	0,049 zł	50 mg/kg/d	50 mg/kg/d	50 mg/kg/d	50 mg/kg/d
Klobazam	60%	94%	0,00 zł	0,117 zł	0,5 mg/kg/d max 30 mg/d	0,65 mg/kg/d max 60 mg/d	0,65 mg/kg/d max 60 mg/d	25 mg/d max 60 mg/d
Lewetyracetam	24%	13%	0,001 zł	0,001 zł	40 mg/kg/d	40 mg/kg/d	40 mg/kg/d	2000 mg max 3000 mg
Topiramet	25%	24%	0,01 zł	0,014 zł	7 mg/kg/d max 400 mg/d	7 mg/kg/d max 400 mg/d	7 mg/kg/d max 400 mg/d	300 mg/d max 400 mg/d
Walproinian	48%	57%	0,001 zł	0,002 zł	27,5 mg/kg/d	27,5 mg/kg/d	1500 mg/d max 2500 mg	1500 mg/d max 2500 mg
Kwas walproinowy	15%	18%	0,001 zł	0,002 zł	27,5 mg/kg/d	27,5 mg/kg/d	1500 mg/d max 2500 mg	1500 mg/d max 2500 mg

Koszt podania leków

W analizie przyjęto, że koszt podania fenfluraminy, związany z koniecznością wypisania recepty w trybie ambulatoryjnym, wynosi 108,16 zł i jest ponoszony raz na 3 miesiące.

Koszt podania leków z ramienia SoC nie występuje ze względu na możliwość samodzielnego podania leków przez pacjenta oraz ich dostępność w ramach refundacji aptecznej.

Koszt monitorowania terapii fenfluraminą

W celu monitorowania choroby zastawkowej serca lub nadciśnienia płucnego, a także w celu monitorowania parametrów określonych proponowanym brzmieniem programu lekowego określono koszt monitorowania terapii z uwzględnieniem zarządzenia 57/2023/DSOZ, uwzględniając świadczenia specjalistyczne 2-go i 7- typu. Koszt określono na 179 zł, który naliczany jest:

- na początku terapii;
- co 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata, następnie co roku;
- na koniec leczenia (u pacjentów przerywających terapię).

Koszt opieki rutynowej

Koszt związany z wizytami specjalistycznymi i w ramach podstawowej opieki zdrowotnej, a także koszt leków ratunkowych (diazepam/midazolam), określony w zależności od grup częstości występowania napadów padaczkowych w miesiącu (<1,5, 1,5-7,33 i >7,33) oraz wieku pacjenta.

Tabela 68. Roczne zapotrzebowanie na wizyty specjalistyczne/pediatryczne oraz krotność stosowania terapii ratunkowej (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Chorzy <18 r.ż.			Chorzy >18 r.ż.		
	<1,5	1,5-7,33	>7,33	<1,5	1,5-7,33	>7,33
Wizyty u neurologa	■	■	■	■	■	■
Wizyty u pediatry/ w POZ	■	■	■	■	■	■

Koszt wizyty pediatrycznej/POZ przyjęto na 0 zł (ryczałt POZ – przyp. Analityka), natomiast koszt wizyty specjalistycznej u neurologa – 44 zł (świadczenie specjalistyczne 1-go typu, zgodnie z 57/2023/DSOZ).

Koszt opieki wtórnej (koszt stanu zdrowia)

Koszt określono na podstawie oszacowań wnioskodawcy – szczegóły na str. 80-83 AE wnioskodawcy. Nieco odmiennie niż dla wskazania LGS naliczono koszt leczenia ratunkowego. Koszt leków stosowanych w terapii ratunkowej z perspektywy NFZ:

- diazepam: 0,575 zł/mg
- midazolam: 15,025 zł/mg

Odsetek stosujących leki w terapii ratunkowej przyjęto na % odpowiednio dla diazepam i midazolamu. Dawkowanie określono na podstawie charakterystyk odpowiednich produktów leczniczych, leki ratunkowe w modelu stosowane są wyłącznie w przypadku wystąpienia stanu epileptycznego (SE).

Koszt zdarzeń niepożądanych

Nie zostały uwzględnione.

Koszt kolejnej linii leczenia

W analizie przyjęto, że pacjenci po niepowodzeniu terapii FFA kontynuują leczenie wyłącznie z zastosowaniem SoC, przyjmując identyczne zużycie leków jak w ramieniu SoC (przedstawione we wcześniejszej części AWA).

Koszt opieki terminalnej (końca życia)

Kosztu nie uwzględniono.

Ograniczenia związane z przyjętymi danymi kosztowymi przedstawiono w rozdziale 5.2.3.2. niniejszej AWA.

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej uwzględniono dane pozyskane w trakcie badań rejestracyjnych fenfluraminy w ocenianym wskazaniu, gromadzone z zastosowaniem kwestionariuszy:

- PedsQL-GCS – w przypadku dzieci;
- EQ-5D-5L – w przypadku opiekunów.

Przeprowadzony przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia (HSU, ang. *health state utility*) przedstawiono w rozdziale 16.4. AE wnioskodawcy (str. 155-157).

Dane dotyczące HSU użyte w analizie podstawowej zostały pozyskane w trakcie badań dla FFA w ocenianym wskazaniu (Lagae 2019, Nabbout 2020). W ramach analizy informacje z kwestionariusza PedsQL zostały zmapowane do użyteczności generycznych EQ-5D-Y z zastosowaniem funkcji mapującej przedstawionej w publikacji Khan 2014. Następnie przekształcone dane wykorzystano do określenia liniowego modelu regresji dla związku wyniku EQ-5D-Y z charakterystyką pacjentów i istotnymi klinicznie zmiennymi, do których zaliczono:

- grupę wiekową (<6 lat, 6-11 lat, >12 lat);
- 28-dniową częstotliwość dni bez napadu;
- występowanie zaburzeń ruchowych (brak, ataksja, ciężkie zaburzenia ruchowe);
- ID badania (równoznaczne ze stosowaniem styrypentolu).

W przypadku opiekunów chorych jedyną zmienną egzogeniczną (poza wyrazem wolnym) w opracowanym modelu regresji była liczba dni wolnych od napadów w cyklu.

W tabeli poniżej przedstawiono modele szacujące HSU dla pacjenta i opiekuna uwzględnione w analizie podstawowej wnioskodawcy.

Tabela 69. Modele regresji zastosowane w oszacowaniach HSU (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Pacjent	Opiekun
Wyraz wolny (użyteczność podstawowa)		
Liczba dni wolnych od napadu w cyklu		
Stosowanie styrypentolu		
Grupa wiekowa 6-11 lat		
Grupa wiekowa >12 lat		
Ataksja		
Ciężkie zaburzenia ruchowe		

Ograniczenia związane z przyjętymi założeniami i wartościami przedstawiono w rozdziałach 5.2.3.1. i 5.2.3.2. niniejszej AWA.

Stosowanie technologii wnioskowanej wiąże się z [redacted] kosztami leczenia względem aktualnie dostępnych technologii, w szczególności różnice wynikają z [redacted] kosztu technologii wnioskowanej w porównaniu z przyjętymi komparatorami.

Dodatkowe oszacowania przedstawiono w rozdziale 5.2.3.4. niniejszej AWA. Wyniki omówiono również w rozdziale 5.3. AWA.

5.2.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z przedstawieniem badania RCT wykazującego przewagę w porównaniu z przyjętym komparatorem w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania ceny progowej zgodnie z §5 ust. 2 pkt 4 (kalkulacja względem progu opłacalności) Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych z perspektywy NFZ.

Tabela 74. Zestawienie progowych cen dla analizowanej technologii (oszacowanie Agencji na podstawie AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Progowa cena zbytu netto*	Progowa cena hurtowa brutto*
Pacjent**	[redacted]	[redacted]
Pacjent + opiekun	[redacted]	[redacted]

* Progowe ceny oszacowano z uwzględnieniem aktualnego progu opłacalności (190 360 zł/QALY)
 ** oszacowanie Agencji, ewentualne rozbieżności między ceną oszacowaną [redacted] wynikają z udziału podania w koszcie leku, zastosowano formułę 'Koszty PL!L6*(1-(Outcomes!I67-WTP threshold*Outcomes!I68)/Outcomes!F33*(1-udział kosztu podania w koszcie leku))/1,08/1,06

Oszacowana przez wnioskodawcę, w ramach analizy deterministycznej, progowa cena zbytu (rozdział 10.3, tab. 79, str. 112 AE wnioskodawcy) jest [redacted] niż zaproponowana cena wnioskowanej technologii z uwzględnieniem założenia generowania efektu zdrowotnego zarówno przez pacjenta jak i opiekuna. W przypadku efektu generowanego wyłącznie przez pacjenta progowa cena zbytu netto wynosi [redacted]

5.2.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Założenia

W analizie scenariuszowej przedstawiono 17 alternatywnych wariantów oszacowań – opis przedstawiono w rozdziale 9.5.1. AE wnioskodawcy (tab. 69, str. 93-95).

Deterministyczna analiza jednokierunkowa nie została przeprowadzona.

W ramach analizy probabilistycznej przeprowadzono 500 symulacji na 100 pacjentach zgodnie z parametrami rozkładu:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]


W ramach walidacji założeń analitycy przeprowadzili 100 symulacji na 1000 profilach pacjenta – zgodnie z oceną konwergencji większa liczba profili pacjentów w pełniejszy sposób przedstawia rozrzut wyników w porównaniu z liczbą symulacji na tej samej liczbie chorych – losowanie z 84 profili napadów, tj. zmienność populacyjna jest mniejsza w porównaniu z większą liczbą symulacji.

Pełne wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 10 AE wnioskodawcy.

Ograniczenia dot. przyjętych rozkładów przedstawiono w rozdziale 5.2.3.2. niniejszej AWA.

Analiza scenariuszowa

Zgodnie z wynikami przedstawionymi przez wnioskodawcę najwyższą zmienność wyników stwierdzono w przypadku przyjęcia alternatywnych scenariuszy:




Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdziale 10.2 AE wnioskodawcy.

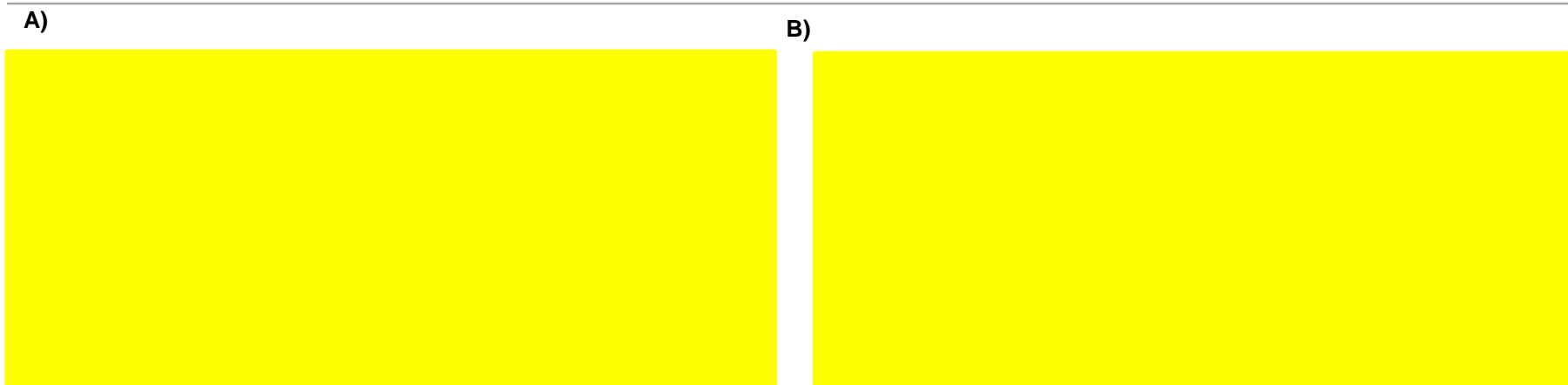
Deterministyczna analiza wrażliwości

Nie przeprowadzono.

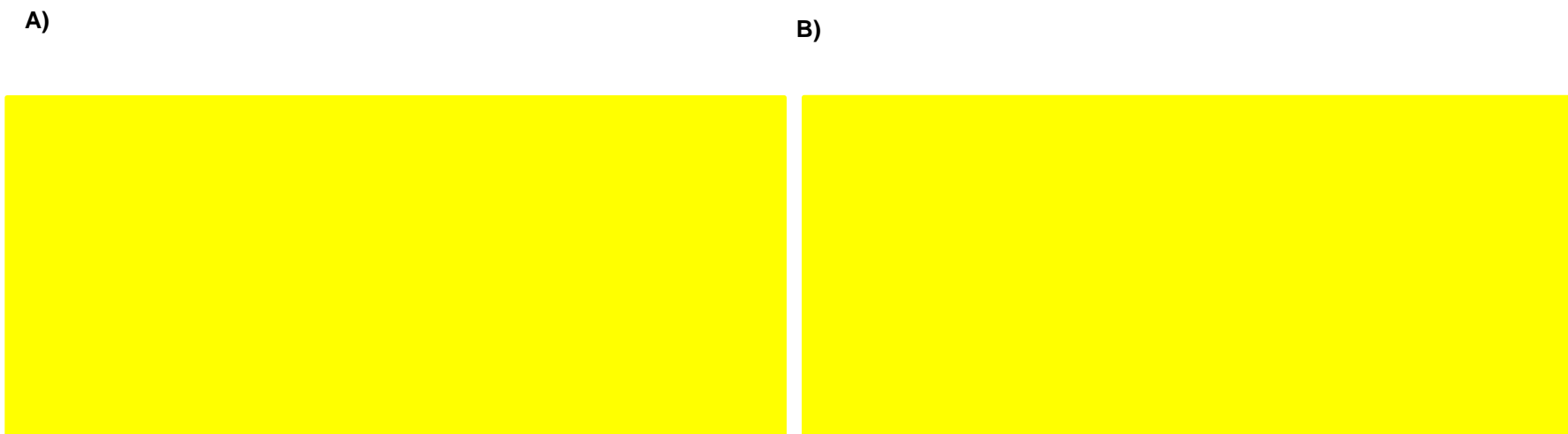
Probabilistyczna analiza wrażliwości

Na poniższych wykresach przedstawiono rozrzut wyników na płaszczyźnie opłacalności oraz krzywe akceptowalności kosztów (CEAC, *cost-effectiveness acceptability curve*)  Przedstawiono dodatkowo, w celu określenia siły oddziaływania parametru, wariant analizy bez uwzględnienia opiekunów pacjenta.

Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej nie są zgodne z wariantem analizy podstawowej – rozrzut wyników na płaszczyźnie opłacalności wskazuje na wzrost kosztów generowanych w modelu. Należy jednocześnie wskazać, iż w przypadku nieuwzględnienia opiekunów (rys 10A) następuje istotne przesunięcie i skumulowanie wyników zdrowotnych bez zmiany efektów kosztowych.



Rysunek 18. Wykres A) rozrzut wyników na płaszczyźnie opłacalności oraz B) krzywe akceptowalności kosztów – analiza podstawowa (model wnioskodawcy)



Rysunek 19. Wykres A) rozrzut wyników na płaszczyźnie opłacalności oraz B) krzywe akceptowalności kosztów – scenariusz podstawowy bez uwzględnienia opiekunów (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)

5.2.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 75. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Technologia powinna być oceniona, z uwzględnieniem metody analizy kosztów-użyteczności, z refundowanym kannabidiolem (przeprowadzono wyłącznie porównanie miesięcznych kosztów terapii).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	?	W analizie uwzględniono perspektywę NFZ i wspólną (NFZ+pacjent). Model uwzględnia równocześnie skutki generowane u opiekunów chorego, nie uwzględniając ich kosztów (w tym kosztów alternatywnych). W ocenie analityków zasadnym dla tego problemu zdrowotnego byłoby przedstawienie skalibrowanej perspektywy społecznej.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywny horyzont czasowy analizy. Główne różnice w koszcie determinowane są w horyzoncie długoterminowym przy założeniu stałości asortymentu i wielkości kosztów technologii lekowych, co jest wątpliwe. Oceniano również wpływ krótszego okresu horyzontu analizy na stabilność wyników.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	?	Wnioskodawca zastosował dane pochodzące z badania klinicznego, które w przypadku pacjentów dodatkowo zmapowano z zastosowaniem algorytmu o wątpliwym dopasowaniu współczynników dla gorszych stanów zdrowia. Dane nieopublikowane.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	?	Przeprowadzono analizy: scenariuszową (wartości alternatywne) oraz probabilistyczną. Nie przeprowadzono analizy deterministycznej (wartości skrajnych).

5.2.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 12. AE wnioskodawcy):

- *Przyjęcie jako komparatora kontynuacji dotychczasowego leczenia standardowego powoduje, że po stronie komparatora nie są modelowane specyficzne koszty związane ze stosowaniem jednej konkretnej terapii. Leczenie standardowe, do którego dodawana jest fenfluramina, w obu modelowanych ramionach (interwencja, komparator) jest identyczne, co powoduje, że cały koszt terapii fenfluraminą w ramieniu interwencji jest kosztem dodatkowym. Takie podejście do porównania jest podejściem konserwatywnym, gdyż można domniemywać, że dzięki zastosowaniu fenfluraminy w praktyce klinicznej będzie następować zmiana struktury dotychczas stosowanej terapii standardowej (przerwanie stosowania lub zmniejszenie*

dawki dotychczas przyjmowanych leków) (Strzelczyk 2021), co może przełożyć się na redukcję kosztów w ramieniu interwencji.

- W badaniach Lagae 2020 i Nabbout 2019 (kohorta 2) oceniano stosowanie fenfluraminy w porównaniu z placebo w terapii dodanej do aktualnie stosowanej terapii w populacji chorych z DS, u których stosowane leki przeciwpadaczkowe z wyłączeniem styrypentolu (Lagae 2020) lub razem ze styrypentolem (Nabbout 2019, kohorta 2) nie zapewniają odpowiedniej kontroli napadów. Okres obserwacji w badaniach wynosił 14 tygodni w badaniach Knupp 2022 i Lagae 2020 oraz 15 tygodni w badaniu Nabbout 2019 (fazy T+M). Po tym czasie chorzy mogli wziąć udział w przedłużonych otwartych obserwacjach badań (OLE; mediana czasu leczenia 364 dni dla badania Knupp 2022b oraz czas leczenia do 3 lat dla badania 1503).
- W celu uwzględnienia wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych, w analizie podstawowej przyjęto dożywotni horyzont czasowy, co spowodowało konieczność ekstrapolacji wyników poza horyzont czasowy badań klinicznych. W analizie niezbędne było wykorzystanie modeli pozwalających na ocenę efektów stosowania terapii w okresie długofalowym.
- W niniejszej analizie uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, istotne z punktu widzenia płatnika i pacjenta. W analizie uwzględniono koszty fenfluraminy (koszt leku i koszt podania), leczenia standardowego, monitorowania leczenia fenfluraminą, rutynowej opieki, opieki wtórnej (w przypadku zaostrzenia choroby), leczenia zdarzeń niepożądanych, kolejnych terapii, a także opieki terminalnej. Nie uwzględniono kosztów pośrednich ze względu na dużą niepewność związaną z tymi parametrami. Uwzględniając wysoką skuteczność fenfluraminy w zakresie redukcji częstości napadów, jej stosowanie prawdopodobnie przełoży się na zmniejszenie kosztów pośrednich związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastaut, a co za tym idzie nieuwzględnienie w niniejszej analizie kosztów pośrednich stanowi założenie konserwatywne.
- W modelu dla DS nie uwzględniono zdarzeń niepożądanych, pomimo faktu, iż dane dla ramion placebo i leczenia z badań rejestracyjnych dla FFA wskazywały na wzrost częstości występowania zdarzeń niepożądanych każdego stopnia w grupach FFA. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była jednak niska i porównywalna w grupach FFA i placebo w badaniu 1 lub kohorcie 2 badania 2 (Lagae 2020, Nabbout 2019). Na tej podstawie, dodanie FFA do leków przeciwpadaczkowych stosowanych w ramach SoC zdaje się nie mieć wpływu na zwiększenie liczby trudnych do wyleczenia lub wymagających dużych zasobów zdarzeń niepożądanych i nie powinno mieć negatywnego wpływu na jakość życia pacjentów. Brak uwzględnienia zdarzeń niepożądanych w modelu dla DS nie stanowi zatem istotnego ograniczenia analizy.

Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez Agencję

- Głównym ograniczeniem modelu jest jego stochastyczność – ze względu na heterogeniczność populacji przyjęto metodę mikrosymulacji (zasadnie), która wymaga znacznej liczby iteracji celem ograniczenia niepewności i konwergencji do wartości średniej. Równocześnie metoda związana jest z istotnymi ograniczeniami, tj. oszacowania są wrażliwe na założenia dot. wartości skrajnych, które decydują o przypisaniu do kontynuacji terapii lub jej zaprzestania. W modelu ograniczono liczbę wyników generowanych w analizie deterministycznej do 1000, co może nie zapewniać stabilności wyników (ograniczenie potwierdza analiza probabilistyczna).
- W modelu nie uwzględniono modelowania zdarzeń niepożądanych, co w kontekście częstości i profilu bezpieczeństwa fenfluraminy istotnie ogranicza wnioskowanie o klinicznych efektach terapii względem terapii standardowej.
- W modelu przyjęto założenie, że aktywne leczenie generuje efekt kliniczny nie tylko u pacjenta, lecz również opiekuna/opiekunów chorego. W niniejszym wskazaniu określono, że na jednego pacjenta przypada 1,8 opiekunów (na podstawie wniosku złożonego w związku z oceną CBD w Wlk. Brytanii). Ze względu na strukturę modelu, która zakłada stałość opieki w horyzoncie dożywotnim przyjęte założenie w istotny sposób wpływa na ocenę efektywności kosztowej, szczególnie po okresie dojrzewania. W ramach dodatkowych oszacowań Agencji, równoległe do wyników analizy podstawowej, przedstawiono oszacowania z wykluczeniem efektu generowanego przez opiekunów.
- Horyzont analizy w istotny sposób wykracza poza okres, w którym oceniana technologia korzysta z ochrony patentowej i wyłączności rynkowej, co może mieć istotny wpływ na kosztochłonność w horyzoncie analizy.
- Wnioskodawca przyjął założenie, że liczba dni z napadami drgawkowymi w ramieniu FFA jest redukowana o stały współczynnik (75,8%) w porównaniu z ramieniem placebo. Ograniczeniem jest fakt, iż zmniejszenie częstości występowania napadów nie musi wiązać się z proporcjonalnym zmniejszeniem liczby dni z napadami drgawkowymi.
- W modelu nie uwzględniono parametru zanikania skuteczności leczenia (vide model dla LGS). W analizie wnioskodawcy wskazano, iż od cyklu 5 przerywanie następuje zgodnie z „długoterminowym wzorcem

przerywania leczenia” (str. 75 AE). Równocześnie nie wskazano powodów wyłączenia z leczenia, które częściowo może następować z powodu utraty skuteczności terapii, część pacjentów może natomiast kontynuować terapię pomimo braku skuteczności (ze względu na stochastyczność parametru przerwania leczenia).

- Należy równocześnie zaznaczyć, iż wyłączenie z terapii z powodu braku skuteczności rozumianej jako [redacted], co nie zostało zaimplementowane w modelu.

5.2.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia danych zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 12. AE wnioskodawcy):

- Głównym źródłem danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa fenfluraminy są wyniki randomizowanych badań klinicznych (...) Lagae 2020 (2019 – przyp. Analityka) i Nabbout 2019 (2020 – przyp. Analityka) + przedłużona obserwacja (badanie 1503).
- W zespole Dravet w analizie podstawowej dawki fenfluraminy przyjęto zgodnie z dawkowaniem obserwowanym w przedłużonym badaniu otwartym i badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej, w którym skuteczność fenfluraminy jest podobna do obserwowanej w badaniach rejestracyjnych (Sullivan 2020, Strzelczyk 2021, Specchio 2020).
- Zgodnie z proponowanym programem lekowym kryteria wyłączenia chorych z programu lekowego obejmują brak odpowiedzi na leczenie ocenianej [redacted] leczenia w porównaniu z miesiącem przed pierwszym podaniem fenfluraminy. Odpowiedź na leczenie definiowana jest jako:
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Z uwagi na brak oceny złożonego punktu końcowego w badaniach klinicznych, a tym samym brak możliwości implementacji odsetków chorych wykluczonych z programu na podstawie zdefiniowanej powyżej odpowiedzi na leczenie, w modelu jako kryterium wykluczenia przyjęto jedynie [redacted]

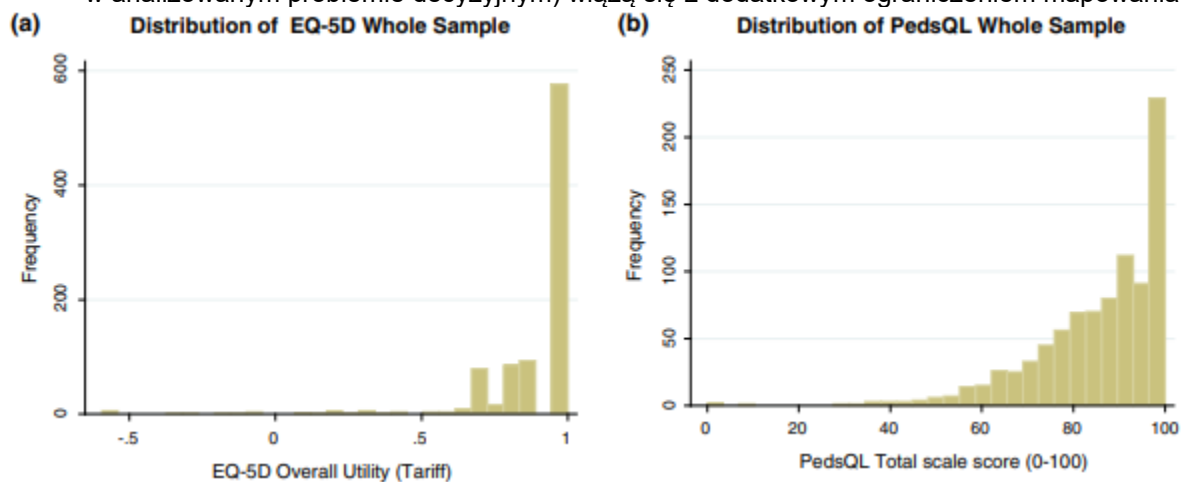
Komentarz Agencji – treść powyższego akapitu nie pokrywa się z treścią programu lekowego. Należy zaznaczyć, iż wyłączenie z terapii z powodu braku skuteczności rozumianej jako [redacted], co nie zostało zaimplementowane w modelu.

Ograniczenia danych zidentyfikowane przez Agencję

- Dane przedstawione w AE wnioskodawcy odnoszą się zasadniczo do skuteczności obserwowanej w populacji pediatrycznej – możliwość ekstrapolacji danych na populację osób dorosłych wydaje się ograniczona ze względu na brak danych, szczególnie długoterminowych, o skuteczności w tej populacji
- Wartość parametru dla ryzyka wystąpienia stanu padaczkowego (SE) przyjęta w analizie (0,17% liczby napadów drgawkowych) nie odnajduje uzasadnienia w materiałach źródłowych wnioskodawcy – nie przedstawiono metody oszacowania wartości, informacja nie jest zawarta w publikacjach włączonych do analizy klinicznej.
- W analizie przyjęto zerowy koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, argumentując iż ich leczenie będzie odbywało się w ramach ryczaftu POZ. W publikacji Lagae 2019 wskazano, że poważne AE (SAE) raportowano u 13% chorych leczonych w ramieniu FFA, a w publikacji Nabbout 2020 SAE niekardiologiczne raportowano u 14% chorych w ramieniu FFA – powyższe wskazuje, iż część chorych mogło wymagać ambulatoryjnej opieki specjalistycznej lub nawet hospitalizacji, które są bardziej kosztochłonne względem opieki w poradni POZ.
- W raporcie występują odwołania do opinii ekspertów klinicznych – nie wskazano autorów opinii.
- Dawkowanie fenfluraminy w analizie podstawowej określono zgodnie z danymi pochodzącymi z publikacji opisujących praktykę kliniczną, natomiast wyniki – z badania klinicznego. W ocenie analityków Agencji

w ramach analizy podstawowej dobór danych powinien być jednolity, tj. efekt kliniczny w badaniu został stwierdzony przy zastosowaniu dawkowania określonego w protokole badania. Wyniki przedstawione dla dawkowania z RWD powinny być wynikiem analizy scenariuszowej.

- W probabilistycznej analizie wrażliwości nie oceniano zmienności parametrów związanych z kosztem leczenia rutynowego/opieki wtórnej – w ramach weryfikacji nie stwierdzono istotnego wpływu wskazanych parametrów na oszacowania efektywności kosztowej. W przypadku parametrów użyteczności przyjęto rozkład beta dla parametrów ujemnych, co nie jest zasadne dla danych przyjmujących wartości negatywne.
- **Użyteczności stanów zdrowia:**
 - Nie przedstawiono charakterystyki pacjentów ani opiekunów, którzy wypełnili odpowiednie kwestionariusze.
 - Kwestionariusz PedsQL został zmapowany z zastosowaniem algorytmu przedstawionego w publikacji Khan 2014, którego zastosowanie wiąże się z szeregiem ograniczeń, w szczególności:
 - Funkcja mapująca została określona na podstawie danych pozyskanych w populacji 11-15 latków uczęszczających do czterech szkół średnich (*secondary school*) w Wlk. Brytanii, z czego grupa zastosowana do estymacji modelu pochodziła ze szkół na północy Anglii, a próba walidująca – z regionów południowych. Współczynnik odpowiedzi na ankietę wynosił ok. 65% (1869/2858 osób), aczkolwiek zastosowano dane pozyskane z próby 1000 nastolatków (35% próby), ponieważ autorzy badania chcieli uniknąć podwójnego raportowania wyników (ankietę prowadzono dwukrotnie – w semestrze zimowym i letnim).
 - Stwierdzono bardzo słabe dopasowanie modeli – R^2 poniżej 0,3, brak oceny dopasowania wg kryteriów AIC i BIC;
 - Jak wskazano w publikacji – model dobrze dopasowywał wartości EQ-5D powyżej 0,6, natomiast dla wartości poniżej wskazanej granicy wielkości średniego błędu kwadratowego (MSE) i średniego błędu bezwzględnego (MAE) były istotnie wyższe (*For EQ-5D-Y utility scores above 0.6, the models had MSEs between 0.010 and 0.022 whereas for predicted values below 0.6 the MSE was in the range of 0.117–1.03*). Problem dopasowania parametrów o niższej użyteczności prawdopodobnie wynika z próby, która była skośna w kierunku wyników „w pełni zdrowia”, co widać na wykresach przedstawionych poniżej. Stąd szacowane wyniki poniżej wskazanej wartości (a ma to miejsce w analizowanym problemie decyzyjnym) wiążą się z dodatkowym ograniczeniem mapowania,



Rysunek 20. Rozkład wyników a) EQ-5D, b) PedsQL score w analizowanej próbie funkcji mapującej (Kahn 2014)

- Dane nie zostały dostosowane do taryfy lokalnej (polskiej) – dostosowanie wyłącznie dekrementów użyteczności obserwowanych u opiekunów (wartości podstawowej) nie spełnia kryteriów dostosowania do taryfy lokalnej.
- W tabeli 66 (str. 84 AE wnioskodawcy) przedstawiono informację, iż współczynnik SFD przypada na cykl (tj. 28 dni), natomiast zmienna w modelu odnosi się do użyteczności uzyskiwanej za każdy dzień SFD (por. składnię w zakresie *'Model Engine!AZ9'*, gdzie wprowadzono następującą formułę: $=BM9 * R9 * (Utility_patient_intercept + Utility_per_seizure_free_day * AW9 + \$O\$2 + INDEKS(\$N\$3 : \$O\$5; PODAJ.POZYCJE(\$F9; \$N\$3 : \$N\$5; 1); 2))$, gdzie podkreślenie stanowi współczynnik regresji a wartość pogrubiona – sumę dni bez napadów w danym cyklu.
- Nie modelowano spadków HSU związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych, mimo iż w badaniach stwierdzano, dla części badanych punktów końcowych, istotne statystycznie różnice w częstości występowania zdarzeń, które wpływają na jakość stanów zdrowia

- (np. zmęczenie/wycieńczenie, biegunka), które jest modelowane w problemie decyzyjnym dot. zespołu Lennox'a Gastauta (dekrement -0,06).
- o Wartości HSU dla pacjenta i opiekuna – przyjęta liczba 1,8 opiekuna na pacjenta jest w warunkach polskich założeniem nierealistycznym. W szczególności efekt zdrowotny w warunkach rzeczywistych nie będzie generowany w sposób ciągły przez prawie dwóch opiekunów, a z wysokim prawdopodobieństwem – nie w tym samym stopniu nasilenia.
 - o Efekt kliniczny generowany przez opiekunów w przypadku pacjenta aktywnie leczonego i nieleczonego jest zbliżony – przykładowo opiekun wygenerowanego w modelu pacjenta w wieku 12 lat z ataksją, stosującego STP z wylosowanym ryzykiem przerwania leczenia 0,50 ma raportowane HSU wynoszące ok. 0,66 przez 3 lata trwania terapii, następnie przez kolejne 10 lat leczenia SoC HSU wynosi średnio 0,62 pomimo istotnej różnicy w liczbie napadów (odpowiednio średnio 8,31 i 13,42 napady miesięcznie).
 - o Model regresji użyteczności opiekuna zależy wyłącznie od liczby dni wolnych od napadów – model ten nie przewiduje, iż opieka nad pacjentem starszym/cięższym lub z zaburzeniami poruszania się wiąże się z dodatkowym obciążeniem fizycznym, tj. pogorszeniem HSU, gdzie w przypadku pacjenta HSU zależy od wieku i zaburzeń ruchowych.

5.2.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w ramach analizy przeprowadził walidację wewnętrzną i konwergencji modelu. Nie przedstawiono walidacji zewnętrznej.

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca zadeklarował (AE, str. 86):

Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów związanych z wprowadzeniem danych oraz strukturą modelu. Walidację przeprowadzono poprzez zmianę poszczególnych parametrów. Wszystkie testy wykazały zgodność z oczekiwanymi rezultatami, a zatem model przeszedł pozytywnie walidację.

Ze względu na rozbieżność wyników analizy deterministycznej i probabilistycznej, w ramach uzupełnienia niespełnionych wymagań, poproszono wnioskodawcę o przedstawienie powodów rozbieżności wyników. Wnioskodawca przedstawił ocenę rozbieżności, wskazując jako główne argumenty:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Powyższe nie wyczerpuje jednak wskazanej rozbieżności – wyniki analizy deterministycznej powinny przedstawiać najbardziej wiarygodny wariant spośród oszacowań (por. wyniki dla LGS, gdzie różnica między analizą podstawową i PSA wynosiła mniej niż 5%), dlatego analityk Agencji przeprowadził dodatkową walidację modelu farmakoekonomicznego.

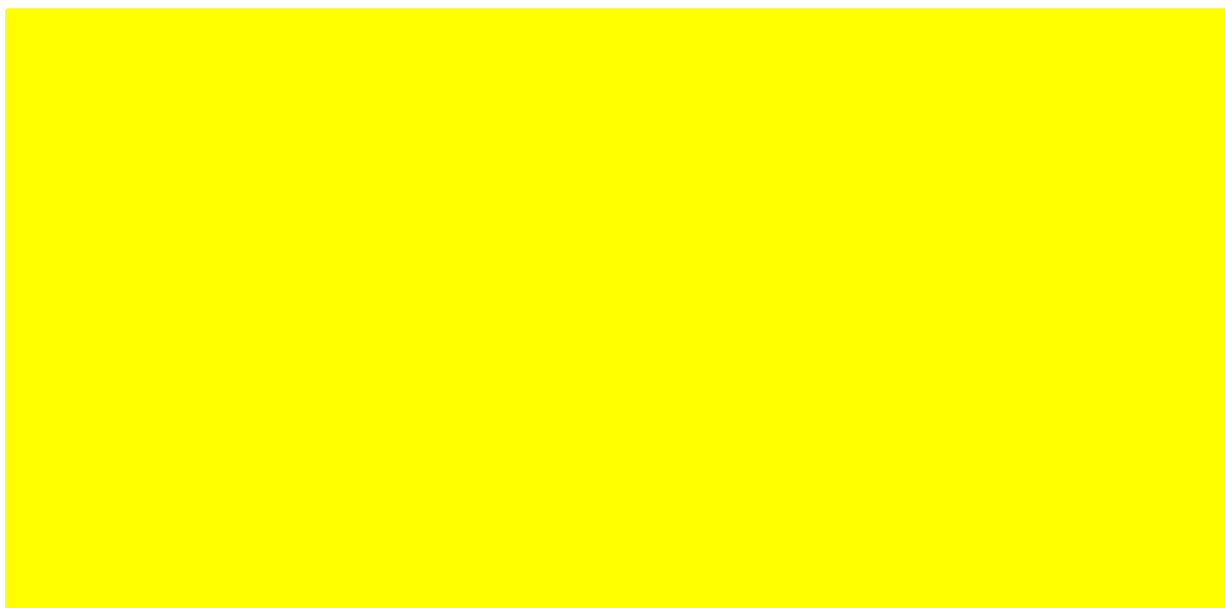
Deterministyczna analiza wrażliwości wskazuje, że największy wpływ na wyniki ma [Redacted] [Redacted] jednakże parametr ten nie podlega zmianom w PSA, dlatego przeprowadzono walidację założeń analizy probabilistycznej. W pierwszym kroku przeprowadzono dekompozycję i ocenę poszczególnych składowych modelu w celu określenia niespójności generujących różnice w oszacowaniu. Zestawiono wyniki analizy przedstawione w arkuszu 'Outcomes!C29:172' oraz wyniki analizy probabilistycznej – arkusz 'PA!C8:K21'. W pierwszej tabeli przedstawiono analizę czynników składowych z oryginalnego dokumentu elektronicznego, natomiast w drugiej – oszacowania wykluczające efekt kliniczny generowany przez opiekuna ('Utility Inputs!D23'=FAŁSZ).

Tabela 76. Walidacja wewnętrzna - analiza czynnikowa, wariant wnioskodawcy, seed 47385, ██████ (opracowanie Agencji)

Wyszczególnienie	FFA	SoC	Wartość inkrementalna
	Wyniki zdyskontowane	Wyniki zdyskontowane	
Wyniki analizy deterministycznej			
Koszty łącznie	██████████	██████████	██████████
QALY - łącznie	██████	██████	██████
QALY – pacjent	██████	██████	██████
QALY - opiekun	██████	██████	██████
ICUR - łącznie		██████████	
ICUR – pacjent		██████████	
ICUR – opiekun*		██████████	
Wyniki analizy probabilistycznej			
Koszty łącznie	██████████	██████████	██████████
QALY łącznie	██████	██████	██████
QALY – pacjent	██████	██████	██████
QALY - opiekun	██████	██████	██████
ICUR - łącznie		██████████	
ICUR – pacjent		██████████	
ICUR – opiekun*		██████████	
* oszacowanie eksperymentalne, brak opracowanej metodyki i progów dla zdefiniowanego wskaźnika, zastosowana wyłącznie w celu walidacji modelu			

Tabela 77. Walidacja wewnętrzna - analiza czynnikowa, wariant bez opiekuna, seed 47385, ██████ (opracowanie Agencji)

Wyszczególnienie	FFA	SoC	Wartość inkrementalna
	Wyniki zdyskontowane	Wyniki zdyskontowane	
Wyniki analizy deterministycznej			
Koszty łącznie	██████████	██████████	██████████
QALY łącznie	██████	██████	██████
QALY – pacjent	██████	██████	██████
QALY - opiekun	██████	██████	██████
ICUR - łącznie		██████████	
ICUR – pacjent		██████████	
ICUR – opiekun*		-	
Wyniki analizy probabilistycznej (100 symulacji)			
Koszty łącznie	██████████	██████████	██████████
QALY łącznie	██████	██████	██████
QALY – pacjent	██████	██████	██████
QALY - opiekun	██████	-	-
ICUR - łącznie		██████████	
ICUR – pacjent		██████████	
ICUR – opiekun*		██████	
* oszacowanie eksperymentalne, brak opracowanej metodyki i progów dla zdefiniowanego wskaźnika, zastosowana wyłącznie w celu walidacji modelu			



Rysunek 21. Dekompozycja wyników PSA (opracowanie Agencji)



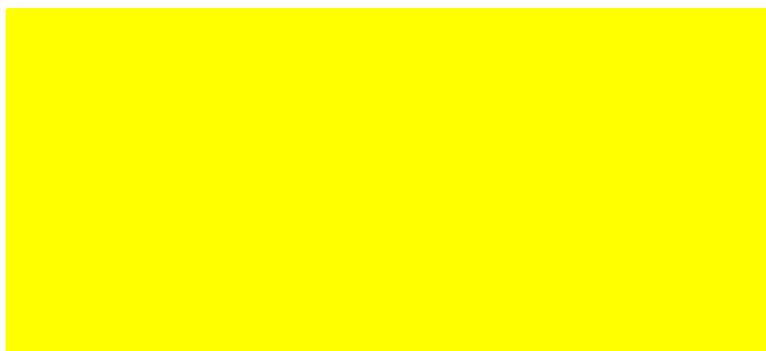
Rysunek 22. Dekompozycja wyników ICUR oszacowanych w PSA (opracowanie Agencji)

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami problem pojawia się m.in. w wyniku naliczania mniejszych wartości QALY w ramieniu FFA w porównaniu z ramieniem SoC u pacjenta. W przypadku QALY generowanego przez opiekuna nie stwierdzono (co potwierdzają oszacowania z drugiej tabeli), aby efekt był naliczany nieprawidłowo. Zasadniczo wartością dopełniającą różnicę między QALY osiąganym analizie podstawowej i PSA stanowi czas spędzony podczas leczenia, jednakże nie było możliwości weryfikacji tego przypuszczenia, ponieważ makro 'PSA' nie tworzy logu pozwalającego na prześledzenie zmian oszacowań.

W arkuszu 'Inputs' stwierdzono zastosowanie niewłaściwych rozkładów dla HSU pacjenta (beta dla wartości ujemnych), jednakże komórki generujące wartości stochastyczne odnoszą się do modelu użyteczności pacjenta przedstawionego w arkuszu 'Input conversion'. Po ocenie funkcjonowania modelu szacowania HSU stwierdzono, iż pojedyncza zmienna losowa (np. wyraz wolny) może generować nielogiczne wartości HSU ($>1,00$, przy założeniu prawdopodobieństwa $<0,28$). W celu walidacji:

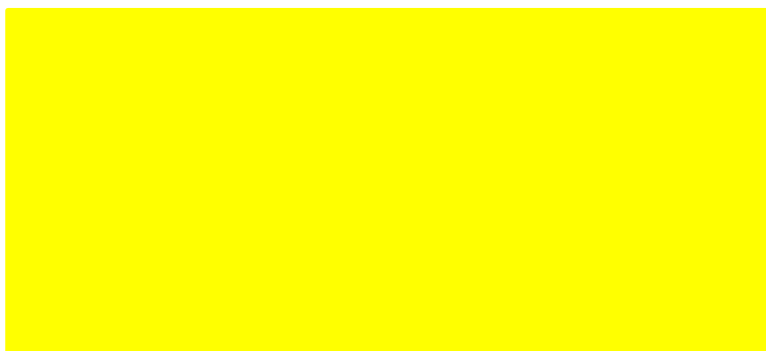
- krok pierwszy - zablokowano w PSA zmienność wyrazu wolnego;
- krok drugi - pominięto kalkulator korelacji i zastosowano wyłącznie rozkłady beta wokół wartości podstawowej przyjmując $SE=30\%$ - celem poprawnego szacowania dekrementów wartości pierwotnie ujemne zamieniono na dodatnie przed losowaniem rozkładu, następnie losowany jest parametr, który następnie jest poprzedzony znakiem „-”.

Po zastosowaniu pierwszego kroku wyniki generowane wynikiem PSA zaczynają być logiczne, tj. inkreментy QALY przyjmują wartości pozytywne.



Rysunek 23. Rozrzut wyników na płaszczyźnie opłacalności - krok pierwszy, 100 pacjentów, 100 iteracji (opracowanie Agencji)

Zastosowanie drugiego kroku powoduje zbliżony efekt to wygenerowano powyżej, jednakże z mniejszym rozrzutem niepewności. Przyjęto, iż założenie jednolitej metody szacowania niepewności vs pozostałe parametry zapewnia lepszą transparentność wyników, nie powodując nielogicznych oszacowań (nie stwierdzono obserwacji odstających o wartościach ujemnych).



Rysunek 24. Rozrzut wyników na płaszczyźnie opłacalności - krok drugi, 100 pacjentów, 100 iteracji (opracowanie Agencji)

Tabela 78. Wyniki analizy probabilistycznej z uwzględnieniem kroku drugiego – (oszacowania Agencji)

Wyszczególnienie	FFA	SoC	Wartość inkrementalna
	Wyniki zdyskontowane	Wyniki zdyskontowane	
Wyniki analizy probabilistycznej – 100 pacjentów, 100 iteracji			
Koszty łącznie (95%CrI)			
QALY łącznie (95%CrI)			
QALY – pacjent			
QALY - opiekun			
ICUR - łącznie			
ICUR – pacjent			
ICUR – opiekun*			

Zgodnie z przedstawionymi powyżej oszacowaniami wyniki oszacowań analizy deterministycznej wnioskodawcy są zbliżone do oszacowań uzyskanych z uwzględnieniem kroku drugiego – po weryfikacji modelu wyniki zachowują spójność logiczną).



Rysunek 25. Wyniki analizy probabilistycznej dla DS - założenia wnioskodawcy + korekta z kroku drugiego, (oszacowania Agencji)

Nie stwierdzono innych błędów w kodowaniu modelu mających istotny lub krytyczny wpływ na wyniki analizy ekonomicznej.

Walidacja konwergencji

Przeprowadzony przez wnioskodawcę przegląd systematyczny analiz ekonomicznych (rozdział 16.3 AE wnioskodawcy), którego wyniki przedstawiono w rozdziale 9.4.2. Agencja poddała weryfikacji i krytycznej ocenie.

Wnioskodawca odnalazł publikację Wijnen 2023, w której przedstawiono wyniki i ocenę wniosku refundacyjnego dla fenfluraminy we wskazaniu zespół Dravet w NICE. Dane wejściowe do modelu były zbliżone, tj. zastosowano dane z badań dla FFA, jednakże wyniki pochodziły z metaanalizy sieciowej przeprowadzonej dla porównania z kannabidiolem (+klobazamem) oraz z SoC. Model zbudowano w środowisku R (wersja 3.5.2.) na podstawie danych IPD. Model był modyfikowany celem uzupełnienia opinii nt. funkcjonowania dokumentu przedstawionej przez ERG oraz komitet oceniający NICE.

Główny wynik przedstawiony jako basecase ERG określono jako 90 095 funtów/QALY. Należy jednak wskazać, iż w analizie zastosowano inny współczynnik chorych stosujących styrypentol (58% vs 88% w niniejszej analizie). Należy również zwrócić uwagę na scenariusz przedstawiony w tabeli 7.25 raportu ERG, w którym przedstawiono wyniki z założeniem, iż pacjenci przerywający terapię wracają do częstości napadów z ramienia placebo – wynik ICUR = 158 354 funty/QALY – co do zasady jest to założenie, które przyjęto w analizie wnioskodawcy.

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca nie przedstawił walidacji zewnętrznej.

Analicyści Agencji przeprowadzili wyszukiwanie niesystematyczne publikacji dotyczących długoterminowych obserwacji chorych z zespołem Dravet, celem zestawienia danych wejściowych z założeniami wnioskodawcy. Odnaleziono publikację Carbó 2024, w której przedstawiono długoterminowe (mediana follow-up 25 mies.) wyniki obserwacji chorych leczonych fenfluraminą we wskazaniach LGS (N=14) i DS (N=54). Spośród 50 chorych z DS, po 12 miesiącach odpowiedź na leczenie rozumiane jako spadek liczby napadów ogółem o >50% stwierdzono u 60,5% chorych (w modelu – 54% z styrypentolem/62,3% bez styrypentolu po 6. mies.) z równoczesnym obniżeniem mediany liczby napadów ogółem o 62% (w modelu 75,8%). Powyższe wyniki mogą wskazywać na zbieżności założeń o skuteczności.

W publikacji równocześnie wskazano, iż stosowanie dawek wyższych mogło wiązać się ze zwiększoną częstością występowania zdarzeń niepożądanych ($p = 0,186$) a w przypadku pacjentów z mnogimi/przewlekłymi zdarzeniami było istotnie statystycznie częstsze w ($p = 0,019$ w przypadku dawek 0,8 mg/kg vs 0,5 mg/kg). Mediana dawki, przy której występowało zdarzenie niepożądane – 0,4 mg/kg. Powyższe wskazuje, iż zdarzenia niepożądane powinny być uwzględnione w modelu farmakoekonomicznym dla analizowanego problemu decyzyjnego.

5.2.3.4. Obliczenia własne Agencji

W poniższym rozdziale przedstawiono dodatkowe oszacowania, w tym z uwzględnieniem wyłącznie jednego opiekuna pacjenta.

Scenariusz z jednym opiekunem i alternatywnym zestawem użyteczności opiekuna

W ramach scenariusza przedstawiono oszacowania, w których uwzględniono pojedynczego opiekuna osoby z zespołem Dravet.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy przedstawionego wyżej scenariusza

Tabela 79. Analiza kosztów-użyteczności dla scenariusza alternatywnego – (obliczenia Agencji)

Wyszczególnienie	FFA+SoC	SoC	Wartość inkrementalna
Wyniki zdrowotne			
QALY, w tym:			
Pacjent			
opiekun			
Wyniki ekonomiczne			
Koszty całkowite (jak w scenariuszu podstawowym)			
Ocena efektywności kosztowej			
Współczynnik efektywności		Progowa cena zbytu netto	
ICUR			

Zgodnie z przedstawionym wyżej wariantem współczynnik ICUR wynosi zł/QALY a progowa CZN – zł/opak. Przyjmując kompromisowość założeń, w ocenie Agencji wariant powinien stanowić podstawowy wynik oszacowania dla celów decyzyjnych w zespole Dravet dla porównania z SoC.

Na wykresach poniżej przedstawiono dodatkowo wyniki analizy probabilistycznej (ICUR = zł/QALY) z ww. założeniami, które potwierdzają oszacowania deterministyczne.

A)



B)



Rysunek 26. Wykres A) rozrzut wyników na płaszczyźnie opłacalności oraz B) krzywe akceptowalności kosztów – scenariusz z uwzględnieniem jednego opiekuna (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)

5.3. Podsumowanie i komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Fintepla, preparatu zawierającego substancję czynną fenfluramina, w postaci roztworu doustnego, w leczeniu chorych z zespołem Lennox-Gastauta (LGS) oraz zespołem Dravet (DS) w wieku 2 lat i powyżej.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA), w której jako komparator przyjęto aktualną praktykę leczniczą (SoC, ang. *standard of care*), obejmującą zbiór leków stosowanych w zapobieganiu wystąpieniu napadów. Ze względu na fakt, iż fenfluramina stanowi lek uzupełniający leczenie standardowe, w analizie jako komparator przyjęto placebo.

Przedstawiono dodatkowo, w ramach uzupełnienia analiz, zestawienie kosztochłonności terapii fenfluraminą i kannabidiolem w ocenianych wskazaniach.

W ocenie analityków Agencji **nie zachodzą** okoliczności art. 13. ust. 3. Ustawy o refundacji – wnioskodawca przedstawił badania randomizowane, w których wskazano na wyższą skuteczność produktu względem technologii refundowanych na dzień złożenia wniosku.

Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika (NFZ) oraz wspólnej. Nie przedstawiono wyników analiz z perspektywy społecznej.

Zgodnie ze scenariuszem podstawowym wnioskodawcy współczynnik ICUR z perspektywy NFZ wyniósł:

- dla wskazania LGS – [REDAKTOWANE] zł/QALY
- dla wskazania DS – [REDAKTOWANE] zł/QALY.

Oszacowanie progowej cen zbytu netto (CZN) zgodnie z założeniami wnioskodawcy, po skorygowaniu o aktualny próg opłacalności (190 380 zł):

- dla wskazania LGS – [REDAKTOWANE] zł/opak.
- dla wskazania DS – [REDAKTOWANE] zł/opak.

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy obarczona jest szeregiem założeń i ograniczeń, w szczególności:

- Konstrukcją modeli (patrz – rozdziały 5.1.3.1. oraz 5.1.3.2. dla wskazania LGS oraz 5.2.3.1. oraz 5.2.3.2. dla wskazania DS niniejszej AWA);
- Brak porównania z potencjalnymi komparatorami nielekowymi – dietą ketogeniczną i stymulacją nerwu błędnego (Cross 2020, Wirrell 2017);
- Brak właściwego porównania z kannabidiolem, tj. z technologią możliwą do zastąpienia w praktyce klinicznej;
- Brak różnicowania skuteczności technologii stanowiących SoC – część leków może generować efekty zdrowotne lub zdarzenia niepożądane nieobserwowane w przypadku innych substancji, w szczególności w przypadku wskazania DS, co nie zostało odpowiednio zwalidowane.

Analiza przeprowadzona dla wskazania LGS związana jest z istotnymi ograniczeniami, w szczególności silnym wpływem przyjętych założeń dotyczących efektu zdrowotnego generowanego przez opiekuna, który przewyższa efekt zdrowotny generowany u pacjenta, co nie spełnia oczekiwań dotyczących tzw. *face validity*, czyli spójności założenia leczenia pacjenta (i efektem zdrowotnym) z przypisanym mu kosztem, który jest ponoszony przez płatnika oraz naliczania takich samych użyteczności stanów zdrowia choremu jak i opiekunowi, co wskazano w odpowiednim rozdziale. Należy podkreślić, iż zasadność uwzględnienia użyteczności opiekuna w przypadku chorych z ciężkimi, wielolekoopornymi padaczkami jest zasadna (Gibson 2014, Domaradzki 2023, Gallop 2008, Jensen 2023), jednakże efekt kliniczny zaproponowany w modelu, w ocenie analityków Agencji, istotnie przewyższa efekt, który będzie obserwowany w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Dodatkowo model pomija możliwość instytucjonalizacji opieki nad chorym, na co zwrócono uwagę w raporcie EAR do wniosku złożonego w NICE (EAR 2023). Przedstawione przez Agencję oszacowania efektywności kosztowej wyłącznie po uwzględnieniu pacjenta, a także w wariancie z ograniczeniem efektu opiekuna (zmniejszenie liczby do jednego) w istotny sposób wpływają na efektywność kosztową terapii.

Analiza dla wskazania DS, poza wskazanymi ograniczeniami dla zespołu LGS, zawierała błędy logiczne w analizie probabilistycznej, charakteryzuje się również znaczną heterogenicznością wyników, co spowodowane jest przyjęciem licznych założeń dot. budowy modelu (mikrosymulacja), skuteczności i bezpieczeństwa terapii.

Wyniki walidacji konwergencji z innymi analizami ekonomicznymi dla ocenianego problemu zdrowotnego oraz technologii pozwalają na wyciągnięcie zbieżnych wniosków dotyczących efektywności kosztowej terapii jak zaprezentowane w oszacowaniach Agencji.

Reanaliza Agencji z wariantami preferowanymi, w szczególności założeniem funkcjonowania wyłącznie jednego opiekuna chorego oraz zanikania skuteczności (dla wskazania LGS, motywowane również przez brytyjską NICE), wykazała następujące wyniki:

- dla wskazania LGS – [REDAKTOWANE] zł/QALY
- dla wskazania DS – [REDAKTOWANE] zł/QALY.

Oszacowanie progowej cen zbytu netto (CZN) zgodnie z ww. założeniem

- dla wskazania LGS – [redacted] zł/opak.
- dla wskazania DS – [redacted] zł/opak.

Wyniki przedstawionego porównania kosztochłonności fenfluraminy i kannabidiolu nie pozwalają na rzetelną ocenę efektywności kosztowej, ponieważ pomijają różnice w profilu bezpieczeństwa, zanikanie skuteczności terapii oraz efektywność długoterminową terapii. Dodatkowo – dla wskazania DS stwierdzono istotne statystycznie różnice między skutecznością leków dla głównych punktów końcowych co wskazuje na zasadność przeprowadzenia porównawczej analizy kosztów-użyteczności między FFA i CBD.

W ramach oceny wyników analiz nie odniesiono się również do efektu placebo – należy wskazać, iż w obu ocenianych wskazaniach pacjenci w ramieniu SoC wykazywali poprawę stanu zdrowia rozumianą jako zmniejszenie liczby napadów drgawkowych. W badaniu Lagae 2019 redukcję >50% vs wartość początkowa stwierdzono u 12%, natomiast spadek o >25% - u 35% chorych, częstotliwość napadów drgawkowych na 28 dni -19,2% od wartości początkowej a wszystkich napadów – o -16,2%, W badaniu Nabbout 2020 redukcję napadów drgawkowych >25% vs wartość początkowa w ramieniu placebo obserwowano u 27% chorych, mediana napadów niedrgawkowych spadła o -50%. W kwestionariuszu GCI-I w ramieniu placebo u 36% chorych stwierdzono jakąkolwiek poprawę jakości życia a u 21% - dużą poprawę (w ocenie pacjentów/opiekunów). Podobne obserwacje stwierdzono we wskazaniu LGS, np. redukcję napadów z upadkiem o >25% od wartości początkowej stwierdzono u 33% chorych (Knupp 2022).

Brak uwzględnienia efektu placebo, compliance i szerszej perspektywy (społecznej, nie tylko pod postacią użyteczności stanu zdrowia opiekuna osoby chorej) ogranicza możliwości dot. wnioskowania o efektywności ocenianej terapii w analizowanych wskazaniach.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

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

Perspektywy: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta.

Horizont czasowy analizy: 2-letni.

Scenariusze:

- **Istniejący** - brak finansowania fenfluraminy ze środków publicznych, pacjenci kontynuują dotychczasowe leczenie standardowego
- **Nowy** - wprowadzenie finansowania fenfluraminy w ramach programu lekowego, w nowej grupie limitowej, w terapii dodanej do leczenia standardowego w analizowanej populacji chorych. W ramach scenariusza nowego analizowano scenariusz najbardziej prawdopodobny (analiza podstawowa) oraz minimalny i maksymalny (odpowiednio najniższa i najwyższa liczebności populacji oszacowana przez ekspertów klinicznych).

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

Struktura i zmiany w rynku leków: w tym przypadku wnioskowana technologia jest dodawana do aktualnie stosowanego leczenia standardowego, stąd nie występuje tu przejęcie udziałów innych terapii.

Schemat modelu dla LGS zamieszczono w rozdziale 5.1.1.1 niniejszej AWA, natomiast dla DS w rozdziale 5.2.1.1..

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Zespół Lennox-Gastauta

Populacja:

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

Interwencje:

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

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

Długość cyklu:

W celu dopasowania długości ustalonego okresu zwiększania i utrzymania dawki (titration + maintenance, T+M) wynoszącego 3,5 miesiąca, pierwszy cykl, tj. cykl zwiększania dawki (titration), przyjęto na 2 tygodnie dla fenfluraminy (FFA). Drugi cykl, tj. cykl początkowy, odzwierciedla pozostały okres zwiększania i utrzymania dawki (titration + maintenance, T+M) dla każdego leczenia (Knupp 2022). Po okresie zwiększania i utrzymania dawki w

modelu zastosowano cykl 3-miesięczny. Długość cyklu w okresie zwiększania dawki i cyku początkowego uwzględniono w kalkulacjach kosztów oraz kalkulacji zyskanych lat życia i QALY.

Zespół Dravet

Populacja

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

Interwencje:

1. FFA (w różnych dawkach, w zależności od stosowania styrypentolu [STP]). W analizie podstawowej dawki FFA przyjęto zgodnie z dawkowaniem obserwowanym w przedłużonym badaniu otwartym i badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej dla FFA, w którym skuteczność FFA jest podobna do obserwowanej w badaniach rejestracyjnych (Sullivan 2020, Strzelczyk 2021, Specchio 2020):



W analizie wrażliwości przyjęto dawki FFA zgodnie z dawkami stosowanymi w badaniach klinicznych.

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

Długość cyklu:

Długość cyklu w modelu wynosi 28 dni, co oznacza, że wszystkie efekty zdrowotne są oceniane dla każdego pacjenta co 28 dni. Częstość napadów na cykl wpływa na koszty poprzez związane z napadami zużycie zasobów.

Kategorie kosztów: koszty fenfluraminy (koszt leku i koszt podania), leczenia standardowego, monitorowania leczenia fenfluraminą, rutynowej opieki, opieki wtórnej (w przypadku zaostrzenia choroby), leczenia zdarzeń niepożądanych, kolejnych terapii oraz opieki terminalnej.

Źródła danych

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

Wszystkie leki refundowane w ramach leczenia standardowego dostępne są w refundacji aptecznej i są podawane doustnie, stąd założono, że z podaniem nie jest związany koszt. Koszt podania fenfluraminy na podstawie kosztu przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (Zarządzenie 112/2023/DGL). Założono podanie leku w ramach programu lekowego co 3 miesiące.

Do modelu włączono koszty dodatkowe badań echokardiograficznych w celu wykluczenia choroby zastawkowej serca lub nadciśnienia płucnego, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) dla pacjentów leczonych fenfluraminą (ChPL Fintepla). Dodatkowo uwzględniono wykonanie badań w ramach monitorowania leczenia fenfluraminą, zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego. Łączny koszt monitorowania leczenia fenfluraminą oszacowano na podstawie Zarządzenia 57/2023/DSOZ.

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

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

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 80. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji (pacjento-lata terapii)

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 81. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy - wariant [PLN]

DS	SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		SCENARIUSZ NOWY		RÓŻNICA	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszt FFA						
Koszt podania FFA						
Koszt monitorowania						
Koszt SoC						
Koszt rutynowej opieki						
Koszt opieki wtórnej						
Koszt kolejnej linii*						
Koszt końca życia						
Łącznie						
LGS	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszt FFA						
Koszt podania FFA						
Koszt monitorowania						
Koszt SoC						
Koszt rutynowej opieki						
Koszt opieki wtórnej						
Koszt kolejnej linii						
Koszt końca życia						
Łącznie						
DS+LGS	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszt FFA						
Koszt podania FFA						
Koszt monitorowania						
Koszt SoC						
Koszt rutynowej opieki						
Koszt opieki wtórnej						
Koszt kolejnej linii#						
Koszt końca życia						
Łącznie						

* uwzględniony w ramach SoC

w DS uwzględniony w ramach SoC

DS

związane z wprowadzeniem finansowania fenfluraminy w analizowanym wskazaniu wyniosą

LGS

związane z wprowadzeniem finansowania fenfluraminy w analizowanym wskazaniu wyniosą

DS i LGS

związane z wprowadzeniem finansowania fenfluraminy w łącznej populacji pacjentów wyniosą

Tabela 82. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy - wariant [redacted] [PLN]

DS	SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		SCENARIUSZ NOWY		RÓŻNICA	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszt FFA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt podania FFA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt monitorowania	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt SoC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt rutynowej opieki	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt opieki wtórnej	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt kolejnej linii*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt końca życia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Łącznie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
LGS	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszt FFA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt podania FFA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt monitorowania	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt SoC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt rutynowej opieki	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt opieki wtórnej	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt kolejnej linii	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt końca życia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Łącznie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
DS+LGS	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszt FFA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt podania FFA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt monitorowania	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt SoC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt rutynowej opieki	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt opieki wtórnej	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt kolejnej linii*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt końca życia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Łącznie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* uwzględniony w ramach SoC

w DS uwzględniony w ramach SoC

DS

[redacted] związane z wprowadzeniem finansowania fenfluraminy w analizowanym wskazaniu wyniosą [redacted]

LGS

[redacted] związane z wprowadzeniem finansowania fenfluraminy w analizowanym wskazaniu wyniosą [redacted]

DS i LGS

[redacted] związane z wprowadzeniem finansowania fenfluraminy w łącznej populacji pacjentów wyniosą [redacted]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 83. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Uzupełniono w ramach odpowiedzi na pismo o niespełnieniu wymagań minimalnych
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Wnioskowany lek stanowi terapię dodaną do istniejącej terapii standardowej
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Wnioskowany lek nie był refundowany w analizowanym wskazaniu.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Również w wariantcie maksymalnym populacji
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Kategoria odpłatności w analizie jest zgodna z wnioskiem i spełnia kryteria ustawowe określone dla kategorii odpłatności „bezpłatnie” w art. 14 ustawy o refundacji.

Utworzona zostanie nowa grupa limitowa dla produktu leczniczego Fintepla, co jest uzasadnione, biorąc pod uwagę przepis art. 15 ustawy o refundacji.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono na podstawie wyników modeli ekonomicznych, stąd ograniczenia dotyczące modelu ekonomicznego mogą mieć zastosowanie również w niniejszej analizie.

Należy zwrócić uwagę, że opracowanie globalnych modeli ekonomicznych zostało zlecone przez dwa różne podmioty odpowiedzialne (Zogenix dla DS, UCB Pharma dla LGS) i stworzone przez dwie różne firmy zewnętrzne (Open Health i Cytel), stąd konsekwencją będą różnice w przyjętych założeniach modeli.

Pewnym ograniczeniem może być przyjęcie niektórych założeń w oparciu o badanie ankietowe przeprowadzonego jedynie wśród 3 ekspertów klinicznych (zużycie zasobów w ramach rutynowej opieki oraz opieki wtórnej oraz liczebność populacji chorych, którzy będą leczeni fenfluraminą w analizowanym wskazaniu). Z drugiej strony oszacowanie liczebności populacji docelowej na podstawie kodu ICD-10 (G40.4 dla obu jednostek chorobowych) może być problematyczne, gdyż kod ten zawiera również inne rozpoznania (m. in. zespół Westa, który jest bardziej rozpowszechnionym schorzeniem).

Wnioskodawca oparł swoje oszacowania populacyjne na danych epidemiologicznych z UK i opiniach ekspertów klinicznych. Porównując oszacowania wnioskodawcy z danymi ekspertów ankietowanych przez Agencję, można uznać, że wartości dotyczące populacji docelowej są zbliżone i oscylują wokół [redacted] pacjentów w horyzoncie 2 lat.

W przypadku dawkowania fenfluraminy w zespole Dravet, w analizie podstawowej uwzględniono dawkowanie stosowane w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, natomiast w analizie wrażliwości zastosowano dawkę z badań klinicznych (zbliżone do dawkowania z ChPL Fintepla). Zgodnie z zapisami programu lekowego dawkowanie ma być zgodne z zapisami ChPL Fintepla, stąd wariant podstawowy analizy powinien uwzględniać dawkowanie z ChPL. W związku z faktem, że dawkowanie fenfluraminy uzależnione jest od masy ciała pacjenta, parametr ten będzie miał istotny wpływ na zużycie leku, a co za tym idzie na koszty ponoszone przez płatnika.

Program przewiduje leczenie pacjentów już od 2 roku życia, więc rozpiętość wagowa kwalifikowanych pacjentów (dzieci i dorośli) będzie prawdopodobnie znaczna.

W analizie nie odniesiono się do aspektu przestrzegania zaleceń lekarskich. W publikacji Malek 2016, odnalezionej w toku pracy nad AWA Epidyolex, będącej przeglądem systematycznym rozpowszechnienia nieprzestrzegania zaleceń dotyczących przyjmowania leków przeciwpadaczkowych (AED) wskazano, że częstość występowania znacznego nieprzestrzegania zaleceń lekarskich w padaczkę wahała się od 26% do 79%. Wśród klinicznych czynników związanych z nieprzestrzeganiem zaleceń lekarskich wymieniono niezrozumienie instrukcji przez pacjenta oraz skomplikowane schematy AED (AWA Epidyolex).

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, leki Epidyolex (kannabidiol) i Fintepla będą konkurować między sobą. Kannabidiol nie został uwzględniony w analizach, gdyż w momencie złożenia wniosku przez wnioskodawcę Fintepli nie był refundowany, jednak w przypadku refundacji Fintepli, rynek leków przeznaczony do leczenia LGS i DS będzie podzielony między te 2 technologie.

Zmiany obwieszczenia MZ, które nastąpiły po dacie złożenia wniosku były marginalne, stąd odstąpiono od obliczeń własnych.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono scenariusze, dla których zmiana różnicy kosztów dla FFA+SoC vs SoC w modelach ekonomicznych wynosiła [redacted] względem analizy podstawowej, oraz dodatkowo: perspektywę, wysokość marży hurtowej dla fenfluraminy (koszt fenfluraminy), wysokość marży hurtowej dla leków refundowanych (koszt leków refundowanych) i uwzględnienie leków wydawanych bezpłatnie dla chorych (w ramach katalogów D1 i D2). Opis scenariuszy wrażliwości znajduje się w Tabeli 65. w BIA wnioskodawcy.

[redacted]
W populacji chorych z **zespołem Dravet** największy wpływ na wyniki miała zmiana następujących parametrów:

W populacji chorych z **zespołem Lennox-Gastauta** największy wpływ na wyniki miała zmiana następujących parametrów:

W **łącnej populacji chorych (DS i LGS)** największy wpływ na wyniki miała zmiana następujących parametrów:

[redacted]
W populacji chorych z **zespołem Dravet** największy wpływ na wyniki miała zmiana następujących parametrów:

W populacji chorych z **zespołem Lennox-Gastauta** największy wpływ na wyniki miała zmiana następujących parametrów:

[REDACTED]

[REDACTED]

W **łączonej populacji chorych (DS i LGS)** największy wpływ na wyniki miała zmiana następujących parametrów:

[REDACTED]

[REDACTED]

W poniższych tabelach zamieszczono wyniki analizy wpływu na budżet dla wariantu minimalnego i maksymalnego w łącznej populacji.

Tabela 84. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, warianty skrajne [REDACTED] dla populacji łącznie

Koszt	SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		SCENARIUSZ NOWY		RÓŻNICA	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
MIN						
Koszt FFA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt podania FFA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt monitorowania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt SoC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt rutynowej opieki	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt opieki wtórnej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt kolejnej linii*	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt końca życia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Łącznie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
MAX						
Koszt FFA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt podania FFA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt monitorowania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt SoC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt rutynowej opieki	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt opieki wtórnej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt kolejnej linii*	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt końca życia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Łącznie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* w DS uwzględniony w ramach SoC

Tabela 85. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, warianty skrajne [REDACTED] dla populacji łącznie

Koszt	SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		SCENARIUSZ NOWY		RÓŻNICA	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
MIN						
Koszt FFA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt podania FFA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt monitorowania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt SoC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Koszt rutynowej opieki						
Koszt opieki wtórnej						
Koszt kolejnej linii*						
Koszt końca życia						
Łącznie						
MAX						
Koszt FFA						
Koszt podania FFA						
Koszt monitorowania						
Koszt SoC						
Koszt rutynowej opieki						
Koszt opieki wtórnej						
Koszt kolejnej linii*						
Koszt końca życia						
Łącznie						

* w DS uwzględniony w ramach SoC

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku będzie się wiązało z dodatkowymi wydatkami dla płatnika, bowiem lek Fintepla byłby dodawany do już stosowanej terapii standardowej. Istotnym elementem wpływającym na ostateczne obciążenie budżetu płatnika, będzie charakterystyka kwalifikowanych do programu pacjentów – dawkowanie leku jest uzależnione od masy ciała pacjenta.

W 2023 w Agencji poddawano ocenie produkt leczniczy Epidyolex (kannabidiol), aktualnie finansowany w programie lekowym we wskazaniu zbieżnym z ocenianym. Ze względu na odmienne metodykę szacowania populacji docelowej dla Epidyolexu (czego efektem są różnice liczebności), odstąpiono od porównywania wyników analiz dla obu leków.

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej w programie lekowym znajdą się dwa konkurujące ze sobą leki: Epidyolex i Fintepla. Epidyolex jest refundowany dopiero od 1 stycznia 2024 r., stąd Agencja nie ma dostępu do danych obejmujących taki zakres czasu.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 87. Uwagi ankietowanych przez Agencję ekspertów

Ekspert	Treść uwagi
Prof. Justyna Paprocka <i>Konsultantka krajowa w dziedzinie neurologii dziecięcej</i>	Program lekowy zakłada refundację fenfluraminy w ramach jednego programu lekowego, razem z kannabidiolem. Wydaje się zasadne, aby w encefalopatiach padaczkowych (zespół Lennox-Gastauta, zespół Dravet) miarą skuteczności leczenia, poza zmniejszeniem liczny napadów była alternatywnie liczna dni wolnych od napadów w skali miesiąca.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Fintepli w leczeniu pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta i zespołem Dravet przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <https://awttc.nhs.wales/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <https://www.pbs.gov.au/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 21.05.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Fintepla, fenfluramin i fenfluramine. W wyniku wyszukiwania dla wskazania DS odnaleziono 5 rekomendacji – wszystkie pozytywne (NICE 2022a, SMC 2023, ZN 2023, HAS 2021, G-BA 2021), natomiast w przypadku wskazania LGS 2 rekomendacje pozytywne (ZN 2023, G-BA 2023) i 1 projekt rekomendacji negatywnej (NICE 2022b).

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na skuteczność fenfluraminy potwierdzoną w badaniach klinicznych (m. in. redukcja częstotliwości napadów drgawkowych). W przypadku projektu rekomendacji negatywnej zwraca się uwagę na niepewność oszacowań efektywności kosztowej. Szczegóły zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 88. Rekomendacje refundacyjne dla leku Fintepla

Organizacja rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2022a	Leczenie napadów padaczkowych związanych z DS u chorych w wieku ≥ 2 lat	Fenfluramina rekomendowana jako technologia dodana do innych leków przeciwpadaczkowych we wnioskowanym wskazaniu w przypadku, gdy napady padaczkowe nie są wystarczająco kontrolowane po zastosowaniu co najmniej 2 leków przeciwpadaczkowych. Częstotliwość napadów drgawkowych jest sprawdzana co 6 mies., a fenfluraminę odstawia się, jeśli częstotliwość nie spadnie o co najmniej 30% w porównaniu do 6 mies. przed rozpoczęciem leczenia. <u>Uzasadnienie:</u> Dowody z badań klinicznych wskazują, że fenfluramina dodana do leków stosowanych w standardowej terapii zmniejsza liczbę napadów drgawkowych. Może też być skuteczniejsza niż kannabidiol i klobazam w zmniejszaniu liczby napadów, gdy jest stosowany w skojarzeniu z 2 innymi lekami przeciwpadaczkowymi. Istnieją dowody na to, że dodanie fenfluraminy poprawia jakość życia osób z DS i ich opiekunów w porównaniu z samymi lekami stosowanymi w standardowej terapii. Oszacowania opłacalności mieszczą się w zakresie uznawanym przez NICE za akceptowalny. Istnieją dowody na to, że fenfluramina przyniesie prawdopodobnie korzyści wykraczające poza te przewidywane w modelu ekonomicznym. Obejmują one skrócenie czasu trwania napadów, zmniejszenie liczby napadów niedrgawkowych i poprawę jakości życia.
NICE 2024	Leczenie LGS u chorych w wieku ≥ 2 lat	Dostępny jedynie projekt rekomendacji, zgodnie z którą nie zaleca się stosowania fenfluraminy w leczeniu napadów padaczkowych związanych z LGS jako dodatku do innych leków przeciwpadaczkowych u chorych w wieku ≥ 2 lat. <u>Uzasadnienie:</u> Dowody z badania klinicznego pokazują, że u osób przyjmujących fenfluraminę występuje mniej napadów padaczkowych miesięcznie niż u osób otrzymujących standardową opiekę. Nie ma dowodów na bezpośrednie porównanie fenfluraminy z kannabidiolem i klobazamem. Jednak porównanie pośrednie sugeruje, że fenfluramina może być skuteczniejsza niż kannabidiol+klobazam w zmniejszaniu liczby napadów padaczkowych. Dowody ekonomiczne są obciążone pewnymi niepewnościami (m.in.: długoterminowa skuteczność fenfluraminy oraz niektóre założenia dotyczące szacowania efektywności kosztów). Nawet uwzględniając ciężkość stanu i jego wpływ na jakość i długość życia, najbardziej prawdopodobne oszacowania opłacalności są powyżej tego, co NICE uznaje za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS, jak również jest wysoce niepewne.

SMC 2023	Leczenie napadów padaczkowych związanych z DS – terapia dodana do innych AED 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. <u>Uzasadnienie:</u> Po rozważeniu wszystkich dostępnych dowodów i wyników procesu PACE Komitet zatwierdził fenfluraminę do ograniczonego stosowania w NHS Scotland. Fenfluramina jest lekiem sierocym, stąd SMC może zaakceptować większą niepewność pod względem ekonomicznym.
ZN 2023	Leczenie uzupełniające napadów padaczkowych związanych z DS chorych w wieku ≥ 2 lat.	ZN rekomenduje umieszczenie na liście leków refundowanych produktu Fintepla we wnioskowanym wskazaniu. Leczenie należy przerwać, jeśli po 6 miesiącach stosowania dawki podtrzymującej częstotliwość ataków nie spadła o co najmniej 30%. <u>Uzasadnienie:</u> Fenfluramina posiada dodatkową wartość terapeutyczną w porównaniu z placebo i równą wartość terapeutyczną w porównaniu z kannabidiolem dodanym do innych leków przeciwpadaczkowych
	Leczenie uzupełniające napadów padaczkowych związanych z LGS u chorych w wieku ≥ 2 lat	ZN rekomenduje umieszczenie na liście leków refundowanych produktu Fintepla we wnioskowanym wskazaniu. Leczenie należy przerwać, jeśli po 6 miesiącach stosowania dawki podtrzymującej częstotliwość ataków nie spadła o co najmniej 30%. <u>Uzasadnienie:</u> j.w.
HAS 2021	Leczenie adjuwantowe (w terapii dodanej do innych AED) napadów padaczkowych związanych z DS u chorych w wieku ≥ 2 lat	HAS rekomenduje umieszczenie produktu Fintepla na liście leków refundowanych w ocenianym wskazaniu. <u>Uzasadnienie:</u> Postęp terapeutyczny w leczeniu uzupełniającym napadów padaczkowych związanych z DS u pacjentów w wieku ≥ 2 lat, taki jak w przypadku Epidyolexu (kannabidiol).
G-BA 2021	Leczenie wspomagające inne AED u pacjentów w wieku od 2 lat, u których występują napady padaczkowe związane z DS	Pozytywna rekomendacja. <u>Uzasadnienie:</u> Dowody na znaczne dodatkowe korzyści (korzyści w ograniczaniu napadów i poprawa stanu zdrowia)
G-BA 2023	Terapia dodana w leczeniu chorych z LGS w wieku ≥ 2 lat	Pozytywna rekomendacja. <u>Uzasadnienie:</u> Dowody na znaczne dodatkowe korzyści (korzyści w zmniejszaniu liczby napadów i poprawa ogólnego stanu zdrowia)
AED - leki przeciwpadaczkowe (Anti-Epileptic Drugs); G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss; HAS - Haute Autorité De Santé; NICE - National Institute for Health and Care Excellence; SMC - Scottish Medicines Consortium; ZN - Zorginstituut Nederland		

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

[REDACTED]

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 25.03.2024 r. znak PLR.4500.2354.2023.16.JWI (data wpływu do AOTMiT 25.03.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenia ceny zbytu netto produktu leczniczego **Fintepla (Fenfluraminum)**, roztwór doustny, 2,2 mg/ml, 120 ml, GTIN: 05413787222018 w ramach programu lekowego „**B.154.FM. Leczenie pacjentów z Zespołem Lennox-Gastauta lub z Zespołem Dravet (ICD-10: G40.4)**”.

Problem zdrowotny

Zespół Lennox-Gastauta (ICD-10 G40.4)

Zespół Lennox i Gastauta jest encefalopatią rozwojową i padaczkową spowodowaną szerokim zakresem przyczyn. Uwarunkowany jest synchroniczną aktywnością o wysokiej częstotliwości w obrębie sieci nerwowych w obu półkulach mózgu, pojawiającą się w wieku podatności w okresie dziecięcym. Zespół ten cechuje się występowaniem:

- (1) licznych typów napadów lekoopornych o początku w wieku ≤ 18 lat (jednym z nich muszą być napady toniczne),
- (2) zaburzeń poznawczych i często behawioralnych (nie muszą występować w chwili zachorowania) oraz
- (3) rozlanymi wolnymi wyładowaniami iglica-fala i uogólnioną napadową czynnością szybką w zapisie EEG

Wielu lekarzy używa terminu „zespół Lennox i Gastauta” dla nazwania każdej ciężkiej padaczki o wczesnym początku przebiegającej z napadami lekoopornymi prowadzącymi do upadków. Takie podejście jest jednak niewłaściwe, ponieważ pomija swoiste cechy zespołu Lennox i Gastauta i nie pozwala odróżnić go od EMAtS, która często ma lepsze rokowanie, ani innych ciężkich padaczek o początku w wieku dziecięcym. Pełny zestaw cech klinicznych i zmian EEG rozwija się z czasem i często nie obserwuje się go we wczesnym okresie choroby. Dzieci, które mają charakterystyczne typy napadów, ale nie wykazują wszystkich cech zespołu Lennox i Gastauta, wymagają ścisłej obserwacji pod kątem dalszej ewolucji zaburzeń w kierunku tego zespołu. Przemianie w zespół Lennox i Gastauta ulegają często niektóre zespoły ciężkiej padaczki niemowlęcej, takie jak zespół napadów zgięciowych u niemowląt, wczesna niemowlęca encefalopatia rozwojowa i padaczkowa oraz padaczka niemowląt z migrującymi napadami ogniskowymi. Powtarzana ocena kryteriów rozpoznania zespołu Lennox i Gastauta może pomóc w uzyskaniu dostępu do leków przeciwpadaczkowych zarejestrowanych do stosowania w leczeniu tego zespołu.

Zespół Lennox i Gastauta odpowiada za około 1–2% wszystkich przypadków padaczki. U dzieci rzadko jest rozpoznawany po wystąpieniu pierwszych napadów (0,6%). Często ewoluuje z innego ciężkiego zespołu padaczkowego lub przyczyny padaczki u niemowląt. W ok. 20% przypadków rozwija się z zespołu napadów zgięciowych u niemowląt. Ewolucji do zespołu Lennox i Gastauta ulega ostatecznie 3,6% wszystkich przypadków padaczki u dzieci oraz 19% przypadków padaczki dziecięcej o początku w wieku niemowlęcym.

Spośród zespołów padaczkowych wieku dziecięcego zespół LGS należy do zespołów o najcięższym przebiegu. Ze względu na lekooporność, rokowanie, zarówno co do ustąpienia napadów, jak i rozwoju dziecka, jest niepomyślne. Śmiertelność w tym zespole waha się od 3 do 7%. Większość pacjentów (90%) ma napady w ciągu całego życia, ponieważ leki nie kontrolują w pełni napadów, a kłopoty intelektualno-behawioralne wymagają stałej opieki nad chorym. Współistniejące choroby neurologiczne, w tym przedłużające się napady padaczkowe i stan padaczkowy, są skorelowane ze śmiertelnością, a zwłaszcza nagłą nieoczekiwaną śmiercią w padaczcze.

Zespół Dravet (ICD-10 G40.4)

Zespół Dravet (określany wcześniej jako ciężka padaczka miokloniczna niemowląt [severe myoclonic epilepsy of infancy]) ujawnia się w 1. roku życia u zdrowego dotychczas dziecka napadami ogniskowymi klonicznymi (często połowicznymi) lub uogólnionymi klonicznymi w czasie gorączki lub bez gorączki. Inne typy napadów, w tym miokloniczne i atypowe napady nieświadomości, pojawiają się w wieku 1–4 lat. Napady są zwykle odporne na leczenie, a od 2. roku życia chore dzieci wykazują zaburzenia poznawcze i behawioralne. Zaburzenia chodu, w tym charakterystyczny chód kucający, rozwijają się zwykle do późnego wieku dziecięcego. Rozpoznanie kliniczne potwierdza wykrycie wariantu patogenicznego genu SCN1A kodującego podjednostkę kanału sodowego (w >80% przypadków).

Zespół Dravet występuje z częstością $\sim 6,5/100\ 000$ żywych urodzeń.

Rokowanie w DS jest złe. Napady utrzymują się, występują także zmiany w badaniu neurologicznym (uogólniona niegrabność, drżenie, niekiedy ataksja i objawy piramidowe) oraz ciężkie upośledzenie umysłowe w 50% przypadków. DS ma przebieg progresywny, zarówno co do częstości napadów, jak i objawów neurologicznych, prowadząc do zgonu. Leczenie przeciwdrgawkowe jest mało skuteczne.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory wnioskodawca wskazał kontynuację dotychczasowej terapii standardowej (placebo dodawane do terapii standardowej). Wskazany komparator jest zbieżny z opiniami ankietowanych przez Agencję ekspertów.

Należy mieć na uwadze, że od 1 stycznia 2024 refundowany jest w ramach analizowanego programu lekowego B.154. FM produkt leczniczy Epidyolex zawierający substancję czynną kannabidiol. Na dzień złożenia wniosku wybór komparatorów należy uznać za zasadny. W ramach uzupełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił również porównania z kannabidiolem.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Zespół Lennox-Gastaut

Skuteczność kliniczna oceniana na podstawie badania Knupp 2022. Pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena procentowej redukcji mediany częstości występowania DSs (napadów prowadzących do upadku) w porównaniu z placebo. Dla całego okresu stosowania fenfluraminy (T+M) redukcja częstości DSs wyrażonej przez medianę, w grupie interwencji wynosiła 26,5%, a w grupie placebo 7,6%. Oszacowana w badaniu różnica pomiędzy grupami FF vs PLA wynosiła -19,9% na korzyść fenfluraminy, a różnica ta była istotna statystycznie ($p=0,001$).

Redukcja częstości DSs na poszczególnych poziomach była istotnie statystycznie wyższa (korzystniejsza) dla fenfluraminy względem placebo dla redukcji częstości o $\geq 50\%$ (25% vs 10% pacjentów, OR=2,93, $p=0,01$; RD=0,15, $p=0,009$; NNT=7) oraz dla redukcji o $\geq 25\%$ (52% vs 31%, OR=2,38, $p=0,006$; RD=0,21, $p=0,005$; NNT=5). Podobna liczba pacjentów w obu grupach uzyskała redukcję na poziomie $\geq 75\%$ (FF – 8% vs PLA 3%) oraz doświadczyła najwyżej jednego napadu DSs (1% vs 2%).

Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza CGI-I – Odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą (dużą lub bardzo dużą poprawą) w ocenie badacza był istotnie wyższy w grupie fenfluraminy w porównaniu do kontroli i wynosił 26% w grupie interwencji i 6% w grupie kontrolnej (OR=5,34, $p=0,001$; RD=0,20, $p=0,0004$; NNT=5 [4; 12]). W zakresie jakiegokolwiek poprawy w ocenie badacza różnica między interwencjami nie była istotna. Natomiast w ocenie opiekuna różnica była istotna zarówno dla klinicznie istotnej poprawy (34% vs 5%; OR=9,81, $p<0,0001$; RD=0,29, $p<0,00001$; NNT=4 [3; 6]) oraz jakiegokolwiek poprawy (61% vs 37%; OR=2,69; RD=0,24; NNT=5 [3; 11]; $p=0,002$).

W dodatkowym porównaniu fenfluraminy z kannabidiolem na podstawie

Dodatkowe badania jednoramiennie niespełniające kryteriów włączenia – Knupp 2022 OLE i Lagae 2018

Dla całego okresu obserwacji w badaniu Knupp 2022 OLE zmiana mediany częstości DSs wyniosła -28,6% (dla 241 pacjentów) i była ona istotna statystycznie ($p<0,0001$). Redukcję liczby napadów DSs o $\geq 50\%$ w całym okresie obserwacji raportowano u 31 (75%) pacjentów, w tym u 28 (11,6%) była to redukcja na poziomie $\geq 75\%$, a ponad połowa pacjentów (54,8%) doświadczyła redukcji o przynajmniej 25%. Jakość życia wg kwestionariusza CGI-I w okresie całego badania OLE uległa istotnej klinicznie poprawie (duża lub bardzo duża poprawa) u 37,6% chorych w ocenie badacza oraz w ocenie opiekuna u 35,2% chorych.

W badaniu Lagae 2018 celem było ustalenie dawki fenfluraminy w terapii dodanej u pacjentów z LGS. Mediana częstości napadów drgawkowych w odniesieniu do stanu wyjściowego zmniejszyła się o 53%. Ponadto w 15 miesiącu, u 66,7% ($n=6$) chorych zaobserwowano $\geq 50\%$ redukcję mediany częstości napadów, a u 33,3% ($n=3$) pacjentów $\geq 75\%$ redukcję mediany.

Zespół Dravet

Skuteczność kliniczna oceniana na podstawie badań Lagae 2019 i Nabbout 2020. W obu badaniach osiągnięto istotną redukcję częstości wszystkich napadów w grupie stosującej fenfluraminę w porównaniu do grupy placebo, gdzie w badaniu Lagae redukcja mediany wyniosła 68,3% vs 16,2% ($p<0,0001$) a w badaniu Nabbout 2020 41,1% vs 5,9% ($p=0,003$). W obu badaniach pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana średniej MCSF (miesięczna częstość napadów padaczkowych) skorygowaną względem wartości początkowych – w badaniu Lagae 2019 oszacowana średnia różnica między grupami w zakresie MCSF wyniosła -62,3% [95 CI: -47,7; -72,8], różnica ta była istotna statystycznie na korzyść fenfluraminy. W badaniu Nabbout 2020 oszacowana średnia

różnica dla redukcji MCSF wyniosła 54,0% [95 CI, 35,6%-67,2%] co jest istotną statystycznie różnicą na korzyść fenfluraminy względem placebo.

Odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ zmniejszeniem miesięcznej częstości napadów padaczkowych w grupie fenfluraminy wynosił 68% (27/40), a w przypadku placebo 12% (5/40). W badaniu Nabbut 2020 odsetek ten wynosił w grupie interwencji 53,5% (23/43), a w grupie kontrolnej 4,5% (2/44). W obu badaniach różnice były istotne statystycznie. Metaanaliza obu badań również wykazała istotną różnicę, gdzie $\geq 50\%$ redukcji MCSF miała miejsce u 60% vs 8%, OR wyniosło 18,01 [95%CI: 7,19; 45,11], RD=0,52 [95%CI: 0,40; 0,64], a NNT wyniosło 2 [95%CI: 2; 3]. Podobnie w przypadku innych poszczególnych poziomów redukcji (z wyłączeniem całkowitej – 100% redukcji), tj. $\geq 25\%$, $\geq 75\%$, blisko 100% (0 lub 1 napad) metaanalizy wyników badań Lagae 2019 i Nabbut 2020 wykazały istotne statystycznie różnice na korzyść fenfluraminy w porównaniu do placebo w leczeniu zespołu Dravet.

W ocenie jakości życia metaanaliza wyników z obu badań przeprowadzona przez Agencję dla bardzo dużej lub dużej poprawy w ocenie badaczy wg kwestionariusza CGI-I wskazuje na istotną przewagę na korzyść fenfluraminy względem placebo, gdzie poprawę odnotowano u 53% vs 13% pacjentów, OR=7,56 [2,17; 26,35], RD=0,41 [0,17; 0,64], NNT=3 [2; 6]. Dla dużej/bardzo dużej poprawy w ocenie opiekunów/rodziców różnica między grupami nie była istotna w żadnym badaniu. Ponadto w badaniu Nabbut w grupie interwencji niż placebo istotnie częściej raportowano jakąkolwiek poprawę zarówno w ocenie badaczy jak i rodziców/opiekunów.

W dodatkowym porównaniu fenfluraminy z kannabidiolem na podstawie opracowań wtórnych – Linley 2022 oraz Guerrini 2024 wykazano istotną statystycznie przewagę fenfluraminy (w dawce 0,7 mg/kg) nad kannabidiolem w redukcji MCSF (MD = 37,2% [2,0; 59,7], $p < 0,05$), a także redukcji MCSF na poziomach $\geq 75\%$, $\geq 50\%$ i $\geq 25\%$.

Skuteczność praktyczna (badania jednoramienne)

W badaniu EU-EAP autorzy wnioskują, że ponad połowa wszystkich pacjentów doświadczyła $> 75\%$ zmniejszenia MCSF. Ponadto redukcja stosowanych leków przeciwdrgawkowych miała miejsce u 51% pacjentów, w tym u 30% odstawiono co najmniej jeden lek. Klinicznie istotną poprawę jakości życia w ocenie badaczy w skali CGI-I (bardzo duża lub duża poprawa) zaobserwowano u blisko 62% pacjentów.

W badaniach Specchio 2020 i Strzelczyk 2021 u ponad połowy pacjentów obserwowano co najmniej 50% redukcję napadów, odpowiednio u 34 pacjentów (75,6%) oraz 27 pacjentów (62,8%), w tym w badaniu Strzelczyk 2021 taka redukcja napadów toniczno-klinicznych była obserwowana u 23 pacjentów (53,5).

W badaniu Jensen 2022 badano korzyści dla jakości życia z perspektywy opiekuna osoby chorej z DS. Uzyskano co najmniej jedną korzyść: związana z napadami drgawkowymi u 92% badanych.; w zakresie jakości życia u dziecka zarówno w ocenie opiekuna i odnotowaną przez chorego w 86% przypadków; oraz poprawę relacji z rodzeństwem u 34 pacjentów (52%). Ponad połowa opiekunów/rodziców deklarowała zmniejszone poczucie przytłoczenia, redukcję stresu, mniejszy lęk i depresję, poprawę jakości snu, opuszczanie mniejszej liczby dni w pracy.

W badaniu Valls Carbo 2024 opisano wyniki efektywności stosowania fenfluraminy w grupach chorych z LGS oraz z DS. Dla wszystkich typów napadów $\geq 50\%$ redukcja częstości miała miejsce u 29 pacjentów (58%) wszystkich pacjentów, w tym u 23 (61%) z w grupie z DS i 6 (50%) pacjentów w grupie z LGS.

Dodatkowe badanie jednoramienne niespełniające kryteriów włączenia – Sullivan 2020

W badaniu Sullivan 2020 w długookresowej obserwacji mediana obniżenia częstości napadów padaczkowych/miesiąc w relacji do wartości bazowej wynosiła 70,6%. Redukcję napadów o przynajmniej 75% uzyskało ok. 42% pacjentów, a redukcję na poziomie przynajmniej 50% uzyskało prawie 65% pacjentów. W badaniu 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%).

Analiza bezpieczeństwa

Zespół Lennox-Gastaut

W badaniu klinicznym Knupp 2022 w grupie leczonej fenfluraminą istotnie częściej występowały zdarzenia niepożądane łącznie, w tym raportowano istotną różnicę w spadku apetytu w porównaniu do grupy placebo. U chorych najczęściej występowały spadek apetytu, wycieńczenie, senność oraz gorączkę.

W dodatkowym badaniu jednoramiennym Knupp 2022 OLE, zdarzenia niepożądane wystąpiły u 203 pacjentów (82%), a poważne zdarzenia u 40 pacjentów (16%). Najczęściej występującymi zdarzeniami były spadek apetytu (u 40 chorych, 16%), wycieńczenie (33 chorych, 13%), zapalenie nosogardła (31 chorych, 13%) i drgawki (27 chorych, 11%). Redukcję masy ciała o przynajmniej 7 procent raportowano u 42 chorych (17%). Wystąpił jeden zgon uznany za niezwiązany z leczeniem. W badaniu Lagae 2018 najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były spadek apetytu, który wystąpił u 4 pacjentów (31%) oraz zmniejszona czujność u 2 pacjentów (15%)

W dodatkowym porównaniu fenfluraminy z kannabidiolem wyniki

Zespół Dravet

Badaniu kliniczne

W badaniu Lagae 2019 zdarzenia niepożądane zgłoszono u 26 (65%) z 40 pacjentów w grupie placebo i 38 (95%) z 40 pacjentów w grupie FF. Istotnie częstsze występowanie zdarzeń w grupie interwencji obserwowano w zakresie niekardiologicznych zdarzeń łącznie w tym AEs łagodnych lub umiarkowanych oraz spadek apetytu. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi nie związanymi z układem sercowo-naczyniowym u pacjentów leczonych fenfluraminą były zmniejszony apetyt, gorączka, biegunka, letarg i zapalenie nosogardzieli.

Najczęstsze zdarzenia niepożądane w badaniu Nabbout 2020 pojawiające się podczas leczenia w grupie fenfluraminy obejmowały zmniejszenie apetytu, gorączkę, wycieńczenie, biegunkę i zapalenie nosogardzieli. Poważne zdarzenia niepożądane raportowano u podobnej liczby pacjentów w obu grupach, było to 6 (14%) pacjentów w grupie FF oraz u 7 (16%) przyjmujących placebo. Istotne różnice między grupami na niekorzyść fenfluraminy odnotowano w przypadku spadku apetytu wycieńczenia oraz biegunki.

Metaanaliza z badań dla spadku masy ciała o $\geq 7\%$ (uznawany za klinicznie istotną zmianę) wskazała, że istotnie statystycznie częściej występował on w grupie fenfluraminy w porównaniu z placebo. Różnica była istotna również w każdym badaniu.

Dodatkowe badania jednoramienne Sullivan 2020 zdarzeniami występującymi u ponad 10% pacjentów badania były: zapalenie nosogardzieli, spadek apetytu, grypa, drgawki, biegunka i infekcje górnych dróg oddechowych.

W dodatkowym porównaniu fenfluraminy z kannabidiolem bezpieczeństwo analizowanych terapii na podstawie porównania w zakresie AEs prowadzących do przerwania leczenia i ciężkich AEs było porównywalne.

Skuteczność praktyczna (badania jednoramienne) – zdarzeniami występującymi u przynajmniej 10% chorych były w badaniach były: EU-EAP: AEs ogółem, utrata apetytu, senność; Specchio 2020: spadek apetytu; Strzelczyk 2021: AEs ogółem, senność, spadek apetytu.

W badaniu Valls-Carbo 2024 w populacji pacjentów z LGS i DS, u jednego pacjenta wystąpiło ciężkie zdarzenie, natomiast do najczęściej występujących ($\geq 10\%$ populacji) należały zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, spadek apetytu, senność oraz drażliwość.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA), w której jako komparator przyjęto aktualną praktykę leczniczą (SoC, ang. *standard of care*), obejmującą zbiór leków stosowanych w zapobieganiu wystąpieniu napadów. Ze względu na fakt, iż fenfluramina stanowi lek uzupełniający leczenie standardowe, w analizie jako komparator przyjęto placebo.

Przedstawiono dodatkowo, w ramach uzupełnienia analiz, zestawienie kosztocłonności terapii fenfluraminą i kannabidiolem w ocenianych wskazaniach.

W ocenie analityków Agencji **nie zachodzą** okoliczności art. 13. ust. 3. Ustawy o refundacji – wnioskodawca przedstawił badania randomizowane, w których wskazano na wyższą skuteczność produktu względem technologii refundowanych na dzień złożenia wniosku.

Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika (NFZ) oraz wspólnej. Nie przedstawiono wyników analiz z perspektywy społecznej.

Zgodnie ze scenariuszem podstawowym wnioskodawcy współczynnik ICUR z perspektywy NFZ wyniósł:

- dla wskazania LGS – [redacted] zł/QALY
- dla wskazania DS – [redacted] zł/QALY.

Oszacowanie progowej cen zbytu netto (CZN) zgodnie z założeniami wnioskodawcy, po skorygowaniu o aktualny próg opłacalności (190 380 zł):

- dla wskazania LGS – [redacted] zł/opak.
- dla wskazania DS – [redacted] zł/opak.

Należy jednocześnie zaznaczyć, iż powyższe wyniki odnoszą się do oszacowań uwzględniających efekty zdrowotne dla pacjentów i opiekunów. Poniżej przedstawiono wyniki wyłącznie dla pacjentów:

- współczynnik ICUR:
 - dla wskazania LGS - █████ zł/QALY
 - dla wskazania DS - █████ zł/QALY
- cena progowa:
 - dla wskazania LGS - █████ zł/opak,
 - dla wskazania DS - █████ zł/opak.

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy obarczona jest szeregiem założeń i ograniczeń, w szczególności:

- Konstrukcją modeli (patrz – rozdziały 5.1.3.1. oraz 5.1.3.2. dla wskazania LGS oraz 5.2.3.1. oraz 5.2.3.2. dla wskazania DS niniejszej AWA);
- Brak porównania z potencjalnymi komparatorami nielekowymi – dietą ketogeniczną i stymulacją nerwu błędnego (Cross 2020, Wirrell 2017);
- Brak właściwego porównania z kannabidiolem, tj. z technologią możliwą do zastąpienia w praktyce klinicznej;
- Brak różnicowania skuteczności technologii stanowiących SoC – część leków może generować efekty zdrowotne lub zdarzenia niepożądane nieobserwowane w przypadku innych substancji, w szczególności w przypadku wskazania DS, co nie zostało odpowiednio zwalidowane.

Analiza przeprowadzona dla wskazania LGS związana jest z istotnymi ograniczeniami, w szczególności silnym wpływem przyjętych założeń dotyczących efektu zdrowotnego generowanego przez opiekuna, który przewyższa efekt zdrowotny generowany u pacjenta, co nie spełnia oczekiwań dotyczących tzw. *face validity*, czyli spójności założenia leczenia pacjenta (i efektem zdrowotnym) z przypisanym mu kosztem, który jest ponoszony przez płatnika oraz naliczania takich samych użyteczności stanów zdrowia choremu jak i opiekunowi, co wskazano w odpowiednim rozdziale. Należy podkreślić, iż zasadność uwzględnienia użyteczności opiekuna w przypadku chorych z ciężkimi, wielolekoopornymi padaczkami jest zasadna (Gibson 2014, Domaradzki 2023, Gallop 2008, Jensen 2023), jednakże efekt kliniczny zaproponowany w modelu, w ocenie analityków Agencji, istotnie przewyższa efekt, który będzie obserwowany w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Dodatkowo model pomija możliwość instytucjonalizacji opieki nad chorym, na co zwrócono uwagę w raporcie EAR do wniosku złożonego w NICE (EAR 2023). Przedstawione przez Agencję oszacowania efektywności kosztowej wyłącznie po uwzględnieniu pacjenta, a także w wariancie z ograniczeniem efektu opiekuna (zmniejszenie liczby do jednego) w istotny sposób wpływają na efektywność kosztową terapii.

Analiza dla wskazania DS, poza wskazanymi ograniczeniami dla zespołu LGS, zawierała błędy logiczne w analizie probabilistycznej, charakteryzuje się również znaczną heterogenicznością wyników, co spowodowane jest przyjęciem licznych założeń dot. budowy modelu (mikrosymulacja), skuteczności i bezpieczeństwa terapii.

Wyniki walidacji konwergencji z innymi analizami ekonomicznymi dla ocenianego problemu zdrowotnego oraz technologii pozwalają na wyciągnięcie zbieżnych wniosków dotyczących efektywności kosztowej terapii jak zaprezentowane w oszacowaniach Agencji.

Reanaliza Agencji z wariantami preferowanymi, w szczególności założeniem funkcjonowania wyłącznie jednego opiekuna chorego oraz zanikania skuteczności (dla wskazania LGS, motywowane również przez brytyjską NICE), wykazała następujące wyniki:

- dla wskazania LGS – █████ zł/QALY
- dla wskazania DS – █████ zł/QALY.

Oszacowanie progowej cen zbytu netto (CZN) zgodnie z ww. założeniem

- dla wskazania LGS – █████ zł/opak.
- dla wskazania DS – █████ zł/opak.

Wyniki przedstawionego porównania kosztochłonności fenfluraminy i kannabidiolu nie pozwalają na rzetelną ocenę efektywności kosztowej, ponieważ pomijają różnice w profilu bezpieczeństwa, zanikanie skuteczności terapii oraz efektywność długoterminową terapii. Dodatkowo – dla wskazania DS stwierdzono istotne statystycznie różnice między skutecznością leków dla głównych punktów końcowych co wskazuje na zasadność przeprowadzenia porównawczej analizy kosztów-użyteczności między FFA i CBD.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[redacted]
[redacted] związane z wprowadzeniem finansowania fenfluraminy w Zespole Dravet (DS) wyniosą [redacted]

[redacted] związane z wprowadzeniem finansowania fenfluraminy w Zespole Lennox-Gastauta (LGS) wyniosą [redacted]

[redacted] związane z wprowadzeniem finansowania fenfluraminy w łącznej populacji pacjentów (DS+LGS) wyniosą [redacted]

[redacted]
[redacted] związane z wprowadzeniem finansowania fenfluraminy w Zespole Dravet (DS) wyniosą [redacted]

[redacted] związane z wprowadzeniem finansowania fenfluraminy w Zespole Lennox-Gastauta (LGS) wyniosą [redacted]

[redacted] związane z wprowadzeniem finansowania fenfluraminy w łącznej populacji pacjentów (DS+LGS) wyniosą [redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Konsultantka krajowa w dziedzinie neurologii dziecięcej, prof. Justyna Paprocka zwróciła uwagę, że w analizowanym programie lekowym, wydaje się zasadne, aby w encefalopatiach padaczkowych (zespół Lennox-Gastauta, zespół Dravet) miarą skuteczności leczenia, poza zmniejszeniem liczny napadów była alternatywnie liczna dni wolnych od napadów w skali miesiąca.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania dla wskazania DS odnaleziono 5 rekomendacji – wszystkie pozytywne (NICE 2022a, SMC 2023, ZN 2023, HAS 2021, G-BA 2021), natomiast w przypadku wskazania LGS 2 rekomendacje pozytywne (ZN 2023, G-BA 2023) i 1 projekt rekomendacji negatywnej (NICE 2022b). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na skuteczność fenfluraminy potwierdzoną w badaniach klinicznych (m. in. redukcja częstotliwości napadów drgawkowych). W przypadku projektu rekomendacji negatywnej zwraca się uwagę na niepewność oszacowań efektywności kosztowej. Szczegóły zamieszczono w poniższej tabeli.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 90. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>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).</p> <p><i>Uzasadnienie:</i></p> <p>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.</p>	?	<p>Wnioskodawca nie zaktualizował analiz pod kątem kosztów, przedstawił natomiast uzasadnienie, że zmiana kosztów leków będzie miała marginalny wpływ na wyniki końcowe w AE i BIA.</p>
<p>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)</p> <p><i>Uzasadnienie:</i></p> <p>W analizie ekonomicznej stwierdzono rozbieżności względem raportowanych wartości oraz opisami tabel a także parametryzacją modelu ekonomicznego. Poniżej przedstawiono wybrane elementy rozbieżne:</p> <p>(...)</p> <p>Proszę o weryfikację treści analiz, przedstawienie właściwych opisów tabel i implementację poprawnych danych w całej analizie i dokumencie elektronicznym.</p>	?	<p>Wnioskodawca nie uzupełnił wszystkich opisów analiz, a jedynie przytoczone jako przykładowe przez Agencję w piśmie o niespełnieniu wymagań minimalnych.</p>

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Eu-EAP** Guerrini R, Specchio N, Aledo-Serrano Á, et al. An examination of the efficacy and safety of fenfluramine in adults, children, and adolescents with Dravet syndrome in a real-world practice setting: A report from the Fenfluramine European Early Access Program. *Epilepsia Open*. 2022 Dec;7(4):578-587. doi: 10.1002/epi4.12624. Epub 2022 Aug 8. PMID: 35801621; PMCID: PMC9712464.
- Jensen MP, Gammaitoni AR, Salem R, et al. Fenfluramine treatment for Dravet syndrome: Caregiver- and clinician-reported benefits on the quality of life of patients, caregivers, and families living in Germany, Spain, Italy, and the United Kingdom. *Epilepsy Res*. 2023 Feb;190:107091. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2023.107091. Epub 2023 Jan 15. PMID: 36701932.
- 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, et al. Cannabidiol in conjunction with clobazam: analysis of four randomized controlled trials. *Acta Neurol Scand*. 2021 Feb;143(2):154-163.
- Jensen 2022** Jensen MP, Gammaitoni AR, Galer BS, et al. Fenfluramine treatment for dravet syndrome: Real-world benefits on quality of life from the caregiver perspective. *Epilepsy Res*. 2022 Sep;185:106976. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2022.106976. Epub 2022 Jul 7. PMID: 35843016.
- Knupp 2022** Knupp KG, Scheffer IE, Ceulemans B, et al. Efficacy and Safety of Fenfluramine for the Treatment of Seizures Associated With Lennox-Gastaut Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2022 Jun 1;79(6):554-564. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.0829. PMID: 35499850; PMCID: PMC9062770
- Knupp 2022 OLE** Knupp KG, Scheffer IE, Ceulemans B, et al. 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. doi: 10.1111/epi.17431. Epub 2022 Nov 9. PMID: 36196777; PMCID: PMC10099582.
- Lagae 2018** Lagae L, Schoonjans AS, Gammaitoni AR, Galer BS, Ceulemans B. A pilot, open-label study of the effectiveness and tolerability of low-dose ZX008 (fenfluramine HCl) in Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*. 2018 Oct;59(10):1881-1888. doi: 10.1111/epi.14540. Epub 2018 Aug 26. PMID: 30146701.
- Lagae 2019** Lagae L, Sullivan J, Knupp K, et al. Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet Syndrome: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2019;394(10216):2243–54.
- Linley 2022** Linley W, Schwenkgenks 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>
- Nabbout 2020** Nabbout R, Mistry A, Zuberi S, et al. Fenfluramine for treatment-resistant seizures in patients with Dravet syndrome receiving Stiripentol-inclusive regimens. *JAMA Neurology*. 2020;77(3):300–8.
- Specchio 2020** Specchio N, Pietrafusa N, Doccini V, et al. Efficacy and safety of Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: A real-world study. *Epilepsia*. 2020 Nov;61(11):2405-2414. doi: 10.1111/epi.16690. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32945537.
- Strzelczyk 2021** Strzelczyk A, Pringsheim M, Mayer T, 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 Oct;62(10):2518-2527. doi: 10.1111/epi.17034. Epub 2021 Aug 10. PMID: 34378197.
- Sullivan 2020** Sullivan J, Scheffer IE, Lagae L, et al. Fenfluramine HCl (Fintepla®) provides long-term clinically meaningful reduction in seizure frequency: Analysis of an ongoing open-label extension study. *Epilepsia*. 2020 Nov;61(11):2396-2404. doi: 10.1111/epi.16722. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33078386; PMCID: PMC7756901
- 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))
- Valls Carbo 2024** Valls Carbó A, Beltrán Á, Sánchez-Miranda Román I, et al. (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>

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- G-BA 2021** <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/649/#beschluesse> [dostęp: 28.06.2024]
- G-BA 2023** https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6117/2023-08-03_AM-RL-XII_Fenfluramin_D-910_BAnz.pdf [dostęp: 28.06.2024]
- HAS 2021** https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19096_FINTEPLA_PIC_INS_AvisDef_CT19096_EPI731.pdf [dostęp: 28.06.2024]
- IDSC 2022** Wirrell EC, Hood V, Knupp KG, Meskis MA, Nabbout R, Scheffer IE, Wilmshurst J, Sullivan J. International consensus on diagnosis and management of Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2022 Jul;63(7):1761-1777. doi: 10.1111/epi.17274. Epub 2022 May 12. PMID: 35490361; PMCID: PMC9543220.
- NICE 2022** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Epilepsies in children, young people and adults. NICE guideline [NG217]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217> [dostęp: 28.06.2024]
- NICE 2022a** <https://www.nice.org.uk/guidance/ta808/resources/fenfluramine-for-treating-seizures-associated-with-dravet-syndrome-pdf-82613256607429> [dostęp: 28.06.2024]
- NICE 2024** <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10653/documents/draft-guidance> [dostęp: 28.06.2024]

PTN 2022	Rejda, K., et al. (2020). "Diagnostyka i leczenie padaczki — wytyczne Sekcji Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego." <i>Polski Przegląd Neurologiczny</i> 16(3): 129-144.
SMC 2023	https://www.scottishmedicines.org.uk/media/8002/fenfluramine-fintepla-final-sept-2023-for-website.pdf [dostęp: 28.06.2024]
ZN 2023	https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2023/08/31/gvs-advies-fenfluramine-fintepla-voor-de-behandeling-van-epileptische-aanvallen-bij-het-dravetsyndroom-of-lennox-gastautsyndroom [dostęp: 28.06.2024]
Pozostałe publikacje	
Cross 2020	Cross JH, Caraballo RH, Nababout R, Vigevano F, Guerrini R, Lagae L. Dravet Syndrome: Treatment options and management of prolonged seizures. <i>Epilepsia</i> . 2020;60(S3):39-48
Domaradzki 2023	Domaradzki J, Walkowiak D. Caring for Children with Dravet Syndrome: Exploring the Daily Challenges of Family Carers. <i>Children</i> 2023;10(8):1410
EAR 2023	Wolff R, Witlox W, Scholte M, Fernández Covas A, Sugden B, Perry M, Chen J, Noake C, Croft R, Armstrong N, Joore M. Fenfluramine hydrochloride for treating Lennox-Gastaut seizures in people aged 2 and over [ID1651]: a Single Technology Assessment. York: Kleijnen Systematic Reviews Ltd, 2023.
Gallop 2009	Gallop K, Wild D, Nixon A, Verdian L, Cramer JA. Impact of Lennox-Gastaut Syndrome (LGS) on health-related quality of life (HRQL) of patients and caregivers: Literature review. <i>Seizure</i> . 2009;18:554-8
Gibson 2014	Gibson PA. Lennox-Gastaut syndrome: impact on the caregivers and families of patients. <i>Journal of Multidisciplinary Healthcare</i> . 2024;7:441-8
GUS 2022	Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2021 roku. 2022 https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2021-roku,2,16.html [dostęp: 26.06.2024 r.]
Jensen 2023	Jensen MP, Gammaitoni AR, Salem R, Wilkie D, Lothe A, Amtmann D. Fenfluramine treatment for Dravet syndrome: Caregiver- and clinician-reported benefits on the quality of life of patients, caregivers, and families living in Germany, Spain, Italy and the United Kingdom. <i>Epilepsy Research</i> . 2023;190:107091
Khan 2014	Khan KA, Petrou S, Rivero-Arias O, Walters SJ, Boyle SE. Mapping EQ-5D Utility Scores from the PedsQL™ Generic Core Scales. <i>Pharmacoeconomics</i> , 2014;32(7), 693–706
Komunikat DGL	https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8479.html [dostęp: 8.07.2024 r.]
Lugnér 2020	Lugnér, A.K. and Krabbe, P.F.M. An overview of the time trade-off method: Concept, foundation, and the evaluation of distorting factors in putting a value on Health', <i>Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research</i> , 2020;20(4): 331–342.
Miller 2020	Miller I, Scheffer IE, Gunning B, Sanchez-Carpintero R, Gil-Nagel A, et al. Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome – A Randomized Clinical Trial. <i>Jama Neurology</i> . 2020;77(5):613-21
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-30-sierpnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2023-r
Statystyki NFZ	Statystyki NFZ dostępne na stronie https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms [dostęp: 29.09.2023 r.]
Sullivan 2024	Sullivan J, Benítez A, Roth J, Andrews JS, Shah D, Butcher E, et al. A systematic literature review on the global epidemiology of Dravet syndrome and Lennox–Gastaut syndrome: Prevalence, incidence, diagnosis, and mortality. <i>Epilepsia</i> . 2024;65(5); 1240-63
Verdian 2008	Verdian L, Yi Y, Oyee J, Heyes A, Tolley K. Eliciting preferences for health states associated with Lennox–Gastaut syndrome (LGS). Poster 1. 352 presented at the 62nd meeting of the American Epilepsy Society. 2008.
Verdian 2010	Verdian L, Yi Y. Cost utility analysis of rufinamide versus topiramate and lamotrigine for the treatment of children with Lennox Gastaut Syndrome in the United Kingdom. <i>Seizure</i> . 2010;19(1):1-11.
Wirrell 2017	Wirrell EC, Laux L, Donner E, Jette N, Knupp K et al. Optimizing the Diagnosis and Management of Dravet Syndrome: Recommendations From a North American Consensus Panel. <i>Pediatric Neurology</i> . 2017;68:18-34

14. Załączniki

Zał. 1. Strategie wyszukiwania Agencji

Tabela 91. Strategia wyszukiwania badań w bazie Pubmed, data wyszukiwania: 10.05.2024

#	Kwerenda	Wynik
#13	Search: #4 and #9 Filters: English, Polish, from 2023/9/1 - 2024/5/10 Sort by: Most Recent	23
#12	Search: #4 and #9 Filters: English, from 2023/9/1 - 2024/5/10 Sort by: Most Recent	23
#11	Search: #4 and #9 Filters: from 2023/9/1 - 2024/5/10 Sort by: Most Recent	23
#10	Search: #4 and #9 Sort by: Most Recent	149
#9	Search: #5 or #6 or #7 or #8 Sort by: Most Recent	7 755
#8	Search: "epilepsies, myoclonic"[MeSH Terms] Sort by: Most Recent	5 579
#7	Search: dravet[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	1 680
#6	Search: "lennox gastaut syndrome"[MeSH Terms] Sort by: Most Recent	522
#5	Search: Lennox-Gastaut[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	1 769
#4	Search: #1 or #2 or #3 Sort by: Most Recent	3 976
#3	Search: "fenfluramine"[Supplementary Concept] Sort by: Most Recent	3 110
#2	Search: fenfluramine[MeSH Terms] Sort by: Most Recent	3 282
#1	Search: fenfluramine[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	2 858

Tabela 92. Strategia wyszukiwania badań w bazie Embase (Ovid), data wyszukiwania: 10.05.2024

#	Kwerenda	Wynik
#1	fenfluramine.ab,kf,kw,ti.	1 653
#2	exp fenfluramine/	4 156
#3	1 or 2	4 521
#4	Lennox-Gastaut.ab,kf,kw,ti.	2 511
#5	exp Lennox Gastaut syndrome/	4 179
#6	dravet.ab,kf,kw,ti.	2 665
#7	exp severe myoclonic epilepsy in infancy/	2 952
#8	4 or 5 or 6 or 7	7 242
#9	3 and 8	312
#10	limit 9 to dd=20230901-20240510	5
#11	limit 10 to (english or polish)	4

Tabela 93. Strategia wyszukiwania badań w bazie Cochrane, data wyszukiwania: 10.05.2024

#	Kwerenda	Wynik
#1	(fenfluramine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	571
#2	MeSH descriptor: [Fenfluramine] explode all trees	440
#3	#1 or #2	572
#4	(lennox-gastaut):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	333
#5	MeSH descriptor: [Lennox Gastaut Syndrome] explode all trees	72
#6	(dravet):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	173
#7	MeSH descriptor: [Epilepsies, Myoclonic] explode all trees	116
#8	#4 or #4 or #6 or #7	503
#9	#3 and #8 with Cochrane Library publication date Between Sep 2023 and May 2024	5

<p>[Redacted text block]</p>		<p>[Redacted text block]</p>
------------------------------	--	------------------------------

Załącznik 3. Markov trace – dla wskazania LGS



