



Rekomendacja nr 76/2024

z dnia 22 lipca 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Fintepla (fenfluramina)

w ramach programu lekowego B.154.FM

„Leczenie pacjentów z Zespołem Lennox-Gastauta

lub z Zespołem Dravet (ICD-10: G40.4)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Fintepla (fenfluramina) w programie lekowym B.154.FM „Leczenie pacjentów z Zespołem Lennox-Gastauta lub z Zespołem Dravet (ICD-10: G40.4)” **pod warunkiem** pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka poprzez [redacted] lub zwrot kwoty [redacted] zł oraz zabezpieczenie maksymalnych wydatków płatnika w okresie obowiązywania pierwszej decyzji o objęciu refundacją przedmiotowego produktu.

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy zasadności uwzględnienia w programie B.154.FM drugiej opcji terapeutycznej – fenfluraminy [FF] – dla pacjentów z rozpoznaniem klinicznym zespołu Lennox-Gastauta lub zespołu Dravet, w przypadku których napady padaczkowe nie są w pełni kontrolowane przez aktualnie stosowane leki przeciwpadaczkowe, czyli populacji aktualnie objętej refundacją. W populacji docelowej dostępne jest aktualnie leczenie kannabidiolem - lekiem wspomagającym stosowanym w skojarzeniu z klobazamem [CBD]. Poza leczeniem finansowanym w programie pacjenci mają dostęp do szerokiego zakresu technologii dostępnych w aptece na receptę. Uznaje się, że populacja docelowa aktualnie ma zaspokojone potrzeby zdrowotne.

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa została przeprowadzona odrębnie dla dwóch ocenianych jednostek chorobowych, efektywność FF przedstawiono w porównaniach pośrednich względem CBD oraz porównaniach bezpośrednich typu RCT względem standardu postępowania [SoC]. Wyniki skuteczności klinicznej nie są jednoznaczne (rozbieżne definicje punktów końcowych w poszczególnych badaniach, istotne i nieistotne statystycznie wyniki), niemniej wskazują, że FF może mieć porównywalną skuteczność względem CBD oraz wykazuje przewagę względem standardu postępowania. W zakresie bezpieczeństwa nie wykazano istotnych różnic względem CBD oraz wykazano istotne statystycznie różnice na niekorzyść technologii ocenianej względem SoC.

Zestawienie kosztów z CBD wskazuje, że FF w spodziewanej populacji pacjentów jest terapią droższą na zaproponowanych warunkach. Analiza użyteczności kosztów w dożywotnim

horyzoncie czasowym względem SoC wykazała, że FF w większości wariantów oszacowań nie jest technologią opłacalną.

Odnalezione rekomendacje refundacyjne wskazują, że w leczeniu zespołu Dravet FF dodana do SoC zmniejsza liczbę napadów drgawkowych. Może też być porównywalna do CBD. Zwraca się uwagę na wykazanie skuteczności poprzez zmniejszenie liczby napadów o 30% przed kontynuacją terapii (NICE 2022, G-Ba 2021, ZIN 2023, SMC 2023). W rekomendacjach dotyczących Zespołu Lennox-Gastaut również wskazuje się na brak opłacalności (NICE 2024), porównywalną skuteczność do CBD (ZIN 2023) oraz przewagę względem SoC (G-Ba 2023).

Prezes Agencji, mając na uwadze niepewności w zakresie wyników analiz oraz zapewnienie racjonalnego poziomu wydatków płatnika publicznego dla uzyskiwanych efektów zdrowotnych rekomenduje jak w sentencji, mając na uwadze zapewnienie korzystniejszych warunków finansowych.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Fintepla (fenfluramina), r-r dous., 2,2 mg/ml, 120, ml, GTIN: 05413787222018, CZN ██████████ zł;

w programie lekowym B.154.FM „Leczenie pacjentów z Zespołem Lennox-Gastauta lub z Zespołem Dravet (ICD-10: G40.4)”. Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w programie lekowym, w nowej grupie limitowej.

Przedmiotem jest udostępnienie FF dla pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, z rozpoznaniem klinicznym zespołu Lennox-Gastauta [LGS] lub zespołu Dravet [DS], w przypadku których napady padaczkowe nie są w pełni kontrolowane przez aktualnie stosowane leki przeciwpadaczkowe. Obligatoryjnym kryterium jest prowadzenie dziennika napadów padaczkowych przez okres co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do programu.

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS).

Problem zdrowotny

Zespół Dravet [DS] – ciężka miokloniczna padaczka niemowląt, zespół ten jest wywoływany mutacją genu SCN1A kodującego kanał sodowy (zaburzenie tego samego genu występuje w uogólnionej padaczce z drgawkami gorączkowymi). Etiologia około 20% pacjentów z DS pozostaje nieznaną i prawdopodobnie biorą w tym udział dodatkowe geny. Rzadziej stwierdza się nieprawidłowości w genach: SCN9A, SCN2B, PCDH19, GABRG2, GABRA1 i STXBP1. Uważa się, że DS odpowiada za około 7% wszystkich ciężkich padaczek rozpoczynających się przed ukończeniem 3 roku życia. Częstość występowania około 1/20 000 urodzeń. Rokowanie w DS jest złe. DS ma przebieg progresywny, zarówno co do częstości napadów, jak i objawów neurologicznych, prowadząc do zgonu. Leczenie przeciwdrgawkowe jest mało skuteczne.

Zespół Lennox-Gastauta [LGS] – uważa się, że około 2/3 przypadków jest związanych z istniejącymi zaburzeniami neurologicznymi, np. nieprawidłowy rozwój kory mózgowej (dysplazja korowa), udar mózgu, uraz, zmniejszone zaopatrzenie w tlen przed porodem (niedotlenienie okołoporodowe). U wielu chorych z zespołem LGS występuje epilepsja rozpoczynająca się w okresie niemowlęcym lub choroba pokrewna – zespół Westa, przed pojawieniem się klinicznych cech LGS. Częstość występowania LGS to około 1/4 000 urodzeń. Uważa się, że LGS odpowiada za 1-4% wszystkich padaczek dziecięcych. 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%.

Według 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.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych wskazuje się następujące komparatory:

- kannabidiol [CBD],
- standardowa terapia [SoC].

W ramach standardowej terapii refundowane i stosowane przez pacjentów są walproinian, *levetiracetamum*, *lamotriginum*, *carbamazepinum*, *diazepamum*, *clonazepamum*, *topiramatum*, *oxcarbazepinum*, *lacosamidum*, *vigabatrinum*, *gabapentinum*, *brivaracetamum*, *midazolamum*, *phenobarbitalum*, *ethosuximidum*, *phenytoinum*, *stiripentolum*, *pregabalinum* i *tiagabinum*.

Wybór komparatorów uznano za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

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-HT_{1D}, 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C}, a także oddziałując na receptor sigma-1. Dokładny mechanizm działania fenfluraminy w przypadku zespołu Dravet i zespołu Lennox-Gastauta jest nieznan.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), Fintepla jest wskazana w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastauta jako dodatek do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat. W związku z tym należy uznać, że wnioskowane wskazanie zawiera się w rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Porównawcza analiza kliniczna FF została przeprowadzona zarówno w oparciu o wyniki porównań pośrednich jak i bezpośrednich, względem:

- SoC
 - porównanie bezpośrednie, badania Knupp 2022, Lagae 2019, Nabbout 2020; Knupp 2022: RCT, LGS, wieloośrodkowe, okres obserwacji do 74 tyg. (ok 19 mies.), FF – 87 pacjentów, mediana wieku 13 (zakres 2-35) lata, 62% mężczyzn, SoC – 87 pacjentów, mediana wieku 13 (zakres 2-35) lata, 53% mężczyzn;

Lagae 2019: RCT, DS, wieloośrodkowe, okres obserwacji 20 tyg. (ok. 5 mies.),
FF – 40 pacjentów, średnia wieku 8,8 (SD 4,4) lata, 52% mężczyzn,
SoC – 40 pacjentów, średnia wieku 9,2 (SD 5,1) lata, 52% mężczyzn;
Nabbout 2020: RCT, DS, wieloośrodkowe, okres obserwacji 12 tyg. (3 mies.),
FF – 43 pacjentów, średnia wieku 8,8 (SD 4,6) lata, 53% mężczyzn,
SoC – 44 pacjentów, średnia wieku 9,4 (SD 5,1) lata, 61% mężczyzn

- CBD
 - porównanie pośrednie; badania Knupp 2022, GWPCARE3, przeglądy systematyczne Linley 2022, Guerrini 2024;
GWPCARE3: RCT, wieloośrodkowe, ,
CBD+CLB – 37 pacjentów, średnia wieku 14,7 (SD 7,8) lata, 43% mężczyzn,
SoC – 37 pacjentów, średnia wieku 13,0 (SD 7,5) lata, 57% mężczyzn.

Badania Knupp 2022, Lagae 2019, Nabbout 2020 są randomizowanymi badaniami klinicznymi, które w skali Jadad oceniono na 5 pkt (maksymalny wynik). W zakresie selektywnej prezentacji wyników zidentyfikowano pewne ryzyko błędu w badaniu Knupp 2022, w którym nie przedstawiono danych dla zdefiniowanej liczby dni wolnych od napadów.

Ze względu na treść kryteriów monitorowania leczenia oraz wyłączenia z terapii określonych przez funkcjonujący program lekowy w Rekomendacji Prezesa pod uwagę wzięto punkty końcowe pozwalające na ocenę zmiany wyniku w zakresie redukcji liczby napadów padaczkowych.

Skuteczność kliniczna

Porównania bezpośrednie (**wyróżnione kursywą**) i pośrednie

Wyniki referują do fenfluraminy w dawkach 0,7 mg/kg.

Redukcja częstości napadów prowadzących do upadku – LGS

Wyniki dla porównania FF z komparatorami (MD [95% CI]) wskazują na:

- *istotne statystycznie zmniejszenie procentowej mediany redukcji względem SoC, biorąc pod uwagę okres dostosowania dawek (T+M)¹, o 19,9 [-31,0; -8,7] pkt%;*
- *nieistotną statystycznie redukcję względem CBD, o [] pkt%.*

Redukcja miesięcznej liczby napadów padaczkowych – DS

Wyniki dla porównania FF z komparatorami (MD [95% CI]) wskazują na:

- *istotne statystycznie zmniejszenie procentowej mediany redukcji liczby napadów względem SoC, o 62,3 [47,7; 72,8] pkt% (Lagae 2019); o 54,0 [35,6; 67,2] pkt% (Nabbout 2020);
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% ($p = 0,003$). W badaniu Lagae 2019 w grupie FF osiągnięto zmniejszenie mediany o 74,9% (z wartości 20,7 do 4,7 napadów), a w grupie placebo spadek wynosił 19,2% (z 27,3 na 22 napady). W badaniu Nabbout 2020 zmniejszenie mediany wynosiło 63,1% w grupie FF, natomiast w grupie kontrolnej mediana wzrosła o 1,1%.*

¹ 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), czas stosowania FF w okresie T+M = 4+2+12 à 18 tyg. (ok. 4,5 mies.)

- istotną statystycznie redukcję względem CBD, o 37,2 [2,0; 59,7] pkt%.
Odnotowano również istotne statystycznie przewagi dla analiz eksploracyjnych punktów końcowych związanych z osiągnięciem przez pacjentów redukcji liczby napadów w okresie obserwacji o 25%, 50%, 75%.

Wyniki badań skuteczności praktycznej oraz dowodów z badań jednoramiennych były spójne z tymi przedstawionymi w części głównej. Pozostałe wyniki skuteczności uwzględniające inne punkty końcowe zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Bezpieczeństwo

Na podstawie badania Knupp 2022

- w LGS u leczonych FF istotnie częściej występowały zdarzenia niepożądane łącznie (OR 2,93 [1,26; 6,81]), w tym istotna różnica w spadku apetytu (OR 4,26 [1,93; 9,41], w porównaniu do grupy SoC,
- u chorych najczęściej występowały spadek apetytu, wycieńczenie, senność oraz gorączka.

W badaniu Lagae 2019

- zdarzenia niepożądane zgłoszono u 26 z 40 (65%) pacjentów w grupie placebo i 38 z 40 (95%) pacjentów w grupie FF 0,7 mg/kg/dobę,
- 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 FF i 24 (60%) w grupie placebo. Istotnie częstsze występowanie zdarzeń w grupie fenfluraminy obserwowano w zakresie niekardiologicznych zdarzeń łącznie (OR 10,23), w tym AEs łagodnych lub umiarkowanych (OR 4,67) oraz spadek apetytu (OR 11,40).

W badaniu Nabbout 2020 do najczęstszych zdarzeń pojawiających się podczas leczenia należały:

- zmniejszenie apetytu, gorączka, wycieńczenie, biegunka 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), wycieńczenia (OR 7,22) oraz biegunki (OR 4,14).

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

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%).

EMA, URPL

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

Ograniczenia

- Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o jedno bezpośrednie porównanie z SoC i pośrednie porównania z CBD – aktualnie podstawowym komparatorem.
- Wyniki uzyskane w próbach RCT charakteryzuje duża niepewność, która była również identyfikowana w ocenie kannabidiolu (niska populacja pacjentów, krótki okres obserwacji skutkuje również brakiem możliwości oceny odległych efektów leczenia oraz bezpieczeństwa stosowania, zastrzeżenia w zakresie interwencji).
- Nie przedstawiono pełnego przeglądu systematycznego dla porównania z kannabidiolem.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca zobowiązuje się do zapewnienia ceny hurtowej brutto nie wyższej niż ██████████ zł.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 190 380 zł/QALY (3 x 63 460,00 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Przeprowadzono dwie analizy kosztów użyteczności (CUA) oddzielnie w jednostkach chorobowych, LGS i DS, w horyzoncie dożywotnym dla porównania FF z SoC. Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego, czyli Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólnej, uwzględniającej koszty ponoszone przez pacjenta.

Uwzględniono następujące kategorie kosztów: leki; podanie; koszty monitorowania; opieki ambulatoryjnej (rutynowej) oraz hospitalizacji (opieka wtórna); leczenia zdarzeń niepożądanych; kolejnych linii leczenia; opieki końca życia.

Względem kannabidiolu wnioskodawca przedstawił jedynie zestawienie 30-dniowego kosztu terapii z perspektywy płatnika dla obydwu wskazań jednocześnie.

Wyniki analizy podstawowej

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że zastosowanie FF w miejsce SoC w:

- zespół Lennox-Gastauta
 - efektywne kosztowo przy uwzględnieniu generowania efektów zdrowotnych wyłącznie pacjenta, ICUR zł/QALY [CZN fenfluraminy: zł],
 - efektywne kosztowo przy uwzględnieniu założenia generowania efektu zdrowotnego przez pacjenta jak i opiekunów, ICUR zł/QALY [CZN: zł];
- DS
 - efektywne kosztowo w wariancie efektów zdrowotnych wyłącznie pacjenta, ICUR zł/QALY [CZN: zł],
 - efektywne kosztowo uwzględniając efekty zdrowotne pacjenta i opiekunów, ICUR zł/QALY [CZN: zł].

W analizie probabilistycznej prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej w przypadku LGS wyniosło w wariancie efektów zdrowotnych pacjenta % a w przypadku DS % oraz odpowiednio % i % przy uwzględnieniu dodatkowo wzrostu użyteczności opiekunów.

Porównanie kosztów z kannabidiolem

Zestawienie miesięcznego kosztu terapii fenfluraminą oraz kannabidiolem (z uwzględnieniem obowiązującego RSS) wskazuje, że dawką CBD zrównującą kosztocłonność jest mg/kg/d, natomiast przy założeniu maksymalnych dawek masa ciała wynosząca ok. kg.

Ograniczenia

- Główne ograniczenia analizy wynikają z danych źródłowych dla porównań przedstawionych w analizie klinicznej, obarczonych pewnym ryzykiem błędu. Mając na względzie niepewność wnioskowania co do porównywalnej skuteczności względem kannabidiolu zasadnym postępowaniem byłoby skonstruowanie modelu kosztowej użyteczności.
- W modelu przyjęto założenie, że aktywne leczenie generuje efekt kliniczny nie tylko u pacjenta, lecz również opiekunów chorego, co w praktyce może nie mieć miejsca lub wiąże się z wysoką niepewnością, szczególnie w starszych grupach wiekowych pacjentów.
- W analizie podstawowej wnioskodawcy przyjęto założenie o braku zanikania skuteczności leczenia po okresie dostępnych danych, choć wariant analizy wrażliwości w modelu dla jednej z jednostek uwzględnia ten fakt i jest jednym z istotnych powodujących zmianę wyników.
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych nie zostały uwzględnione, a analiza kliniczna wskazała na istotne statystycznie różnice na niekorzyść technologii ocenianej w punktach końcowych dotyczących bezpieczeństwa.
- W odniesieniu do innych dostępnych analiz ekonomicznych (wskazanych w Analizie Weryfikacyjnej) stwierdzono, że model wnioskodawcy prowadzi do przeszacowania uzyskiwanych efektów zdrowotnych.
- Na podstawie przedstawionych porównań pośrednich (przez placebo) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między technologiami dla głównych punktów końcowych w porównaniach względem jednego z dwóch ocenianych problemów zdrowotnych. Analiza minimalizacji kosztów, która byłaby zgodna z metodyką, nie została przeprowadzona.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 930 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Według wnioskodawcy, ze względu na przedstawione w analizach porównanie z właściwym na dzień złożenia wniosku, refundowanym komparatorem dla fenfluraminy – standardu postępowania – nie zachodzą okoliczności art. 13. Jest to uzasadnione faktem przedstawienia badania RCT dowodzącego wyższości w zakresie redukcji liczby napadów padaczkowych.

Niemniej, na dzień wydawania rekomendacji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji, ponieważ brak dowodów na wykazanie wyższości w randomizowanym badaniu klinicznym względem aktualnie refundowanego, podstawowego komparatora dla fenfluraminy jakim jest kannabidiol. Obie technologie miałyby być dostępne w tym samym programie lekowym na analogicznych warunkach. Należy również zaznaczyć, że zarówno fenfluramina jak i kannabidiol są terapiami dodanymi do stosowanego schematu terapeutycznego przez pacjentów. Cena zbytu netto fenfluraminy, przy której koszt stosowania jest równy kosztom ponoszonym przez płatnika z tytułu finansowania kannabidiolu jest zależna od przyjętych założeń (masa ciała pacjentów, dawkowanie substancji czynnych), w najbardziej prawdopodobnym wariancie wynosi ██████ zł.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W analizie uwzględniono koszty tożsame z ujętymi w analizie ekonomicznej. Komparatorem w analizie był wyłącznie SoC.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię na:

- ██████ (MIN: ██████; MAX: ██████) pacjentów w I roku,
- ██████ (MIN: ██████; MAX: ██████) pacjentów w II roku.

Wyniki wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Fintepla w wariantcie z RSS może wiązać się ze zwiększeniem wydatków płatnika publicznego o ok.:

- [REDAKTOWANE] zł w I roku,
- [REDAKTOWANE] zł w II roku refundacji.

Koszty leku w wariantcie z RSS wyniosą [REDAKTOWANE] zł i [REDAKTOWANE] zł odpowiednio w I i II roku refundacji.

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca testował liczebność i charakterystykę populacji, koszty stosowania interwencji i komparatora (SoC), skuteczność interwencji. Wyniki analiz wrażliwości są spójne z kierunkiem analizy podstawowej, a największy wpływ na wyniki ma charakterystyka populacji.

Ograniczenia

Jako główne wskazuje się niepewność w zakresie założeń dot. masy ciała pacjentów poddawanych terapii. W związku z faktem, że dawkowanie fenfluraminy uzależnione jest od tego parametru, charakterystyka włączonej populacji będzie mieć istotny wpływ na zużycie leku, a co za tym idzie na koszty płatnika.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Biorąc pod uwagę wyniki analiz ekonomicznych i wpływ na budżet zaproponowany instrument dzielenia ryzyka uznaje się za niewystarczający. Prezes Agencji mając na celu zapewnienie racjonalnego poziomu kosztu płatnika publicznego uzyskiwanych efektów zdrowotnych proponuje w ramach instrumentu podziału ryzyka:

- ✓ [REDAKTOWANE]
lub
[REDAKTOWANE] zł za każde zrefundowane opakowanie;
- ✓ zabezpieczenie maksymalnych wydatków płatnika w okresie obowiązywania pierwszej decyzji o objęciu refundacją przedmiotowego produktu. [REDAKTOWANE]

Uwagi do programu lekowego

Brak uwag.

Program referuje do cyklicznego monitorowania skuteczności finansowanych terapii.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania wydane przez:

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN 2022);
- The National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2022);
- International League Against Epilepsy (IDSC 2022).

W polskich wytycznych lekiem 1. rzutu w obu jednostkach chorobowych są walproiny. W dalszej kolejności zalecane jest stosowanie lamotryginy w LGS, fenfluraminy w DS lub m.in. kannabidiolu, topiramatu, klobazepamu, lewetyracetamu.


Wytyczne europejskie w zakresie pierwszej linii są jednobrzmiące. Po nieskuteczności rekomendowane jest rozważenie lamotryginy w monoterapii lub terapii dodanej do dotychczas stosowanego walproiny w LGS. W przypadku DS zalecane jest rozważenie terapii potrójnej ze styrypentolem i klobazamem. Fenfluramina i kannabidiol wskazywane są w dalszych liniach.

W dokumencie AWA przedstawiono szczegółowo również konsensus niższego poziomu, wskazujący postępowanie wyłącznie w DS (IDSC 2022).

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania dla wskazania DS odnaleziono 5 rekomendacji – wszystkie pozytywne (NICE 2022a, SMC 2023, ZIN 2023, HAS 2021, G-Ba 2021), natomiast w przypadku wskazania LGS 2 rekomendacje pozytywne (ZIN 2023, G-Ba 2023) i 1 projekt rekomendacji negatywnej (NICE 2022b).

Odnalezione rekomendacje refundacyjne wskazują, że w leczeniu zespołu Dravet FF dodana do SoC zmniejsza liczbę napadów drgawkowych. Może też być porównywalna do CBD. Zwraca się uwagę na wykazanie skuteczności poprzez zmniejszenie liczby napadów o 30% przed kontynuacją terapii (NICE 2022, G-Ba 2021, ZIN 2023, SMC 2023). W rekomendacjach dotyczących Zespołu Lennox-Gastaut również wskazuje się na brak opłacalności (NICE 2024), porównywalną skuteczność do CBD (ZIN 2023) oraz przewagę względem SoC (G-Ba 2023).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Fintepla jest finansowany w ocenianym wskazaniu w  krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych) w zależności od wskazania (części DS).

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 25.03.2024 r. (znak PLR.4500.2354.2023.16.JWI) w sprawie oceny leku:

- Fintepla (fenfluramina), 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)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 73/2024 z dnia 22 lipca 2024 roku w sprawie oceny leku Fintepla (fenfluramina) w ramach programu lekowego B.154.FM. „Leczenie pacjentów z Zespołem Lennox-Gastauta lub z Zespołem Dravet (ICD-10: G40.4)”
2. Raport nr OT.423.1.20.2024. Wniosek o objęcie refundacją leku Fintepla (fenfluramina) w programie lekowym: B.154.FM. Leczenie pacjentów z Zespołem Lennox-Gastauta lub z Zespołem Dravet (ICD-10: G40.4 m; Analiza weryfikacyjna; Data ukończenia: 11 lipca 2024 r.