



Rekomendacja nr 125/2018

z dnia 21 grudnia 2018 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów lecniczych: Kinidinesulfaat (chinidinum), tabletki à 200 mg, Quinidine Sulfate (chinidinum), tabletki à 200 mg, we wskazaniu: padaczka lekooporna w przebiegu mutacji KCNT1

Prezes Agencji rekomenduje wydawania zgód na refundację produktów leczniczych:

- Kinidinesulfaat (chinidinum), tabletki à 200 mg,
- Quinidine Sulfate (chinidinum), tabletki à 200 mg,

we wskazaniu: padaczka lekooporna w przebiegu mutacji KCNT1 **pod warunkiem** monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ww. produktów leczniczych.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz opinie ekspertów klinicznych, uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych: Kinidinesulfaat (chinidinum), tabletki à 200 mg; Quinidine Sulfate (chinidinum), tabletki à 200 mg, we wskazaniu: padaczka lekooporna w przebiegu mutacji KCNT1. Jednakże, ze względu na brak wysokiej jakości dowodów naukowych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo ocenianych produktów leczniczych w analizowanym wskazaniu zasadne jest monitorowanie terapii chinidyną u pacjentów z padaczką lekooporną w przebiegu mutacji KCNT1. W przypadku braku skuteczności terapia powinna być przerwana.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 badanie RCT oceniające skuteczność chinidyny vs placebo w populacji pacjentów z autosomalną dominującą padaczką nocną płata czołowego (Mullen 2018) oraz jednoramienne prospektywne badanie kliniczne w populacji pacjentów z ogniskową padaczką niemowląt (Numis 2018). Dodatkowo w analizie uwzględniono 8 publikacji przedstawiających opisy



leczenia serii/pojedynczych przypadków pacjentów z padaczką lekooporną w przebiegu mutacji KCNT1.

Wyniki oceny skuteczności dotyczące terapii chinidyną vs placebo w populacji pacjentów z autosomalną dominującą padaczką nocną płata czołowego nie osiągnęły istotności statystycznej w zakresie ocenianych punktów końcowych: różnica w częstości występowania napadów ogniskowych, różnica w częstości występowania pobudzeń napadowych. Żaden z uczestników badania nie osiągnął 50% odpowiedzi na leczenie. Oszacowania Agencji wskazują również na brak istotnych różnic w zakresie częstości występowania drgawek ogniskowych w przeliczeniu na jednego pacjenta w ciągu doby.

W badaniu jednoramiennym w populacji pacjentów z ogniskową padaczką niemowląt nie obserwowano znaczących zmian w ocenie częstości występowania i nasilenia drgawek po zastosowaniu chinidyny. Ze względu na brak skuteczności przerwano leczenie u wszystkich pacjentów. Nie raportowano również znaczących zmian w ocenie stopnia rozwoju i funkcji poznawczych jako wyniku leczenia chinidyną.

Na podstawie włączonych do analizy opisów przypadków odnotowano redukcję częstości napadów padaczkowych u 6 z 11 pacjentów z lekooporną padaczką z migrującymi napadami ogniskowymi u niemowląt (ang. migrating partial seizures of infancy, MPSI) oraz u 1 pacjenta z zespołem Westa w przebiegu mutacji KCNT1. U pozostałych pacjentów odpowiedź na leczenie nie wystąpiła. U pacjentów, u których obserwowano napady ogniskowe oraz drgawki toniczne z wykrytą mutacją KCNT1 nie raportowano redukcji częstości napadów.

Analiza profilu bezpieczeństwa na podstawie badania RCT wykazała wystąpienie wydłużenia odstępu QT u 2 pacjentów leczonych chinidyną w dawkach 900 i 600 mg/dobę, co było przyczyną przerwania terapii. Natomiast u pacjentów leczonych dawką 300mg/dobę nie doszło do wystąpienia ww. zdarzenia.

W badaniu jednoramiennym raportowano zgon 1 z 4 pacjentów w wyniku zatrzymania akcji serca, przy czym leczenie chinidyną przerwano ponad 6 mies. wcześniej. Przyczynę śmierci uznano za niezwiązaną z chinidyną. Poza niewielkim wzrostem skorygowanego odstępu QT (w zakresie normy), u leczonych pacjentów nie raportowano zdarzeń niepożądanych.

Z danych przedstawionych w opisach i seriach przypadków wynika, iż 2/15 pacjentów zmarło podczas trwania terapii, przy czym stosowanie chinidyny nie stanowiło bezpośredniej przyczyny zgonu. Wydłużenie odstępu QT raportowano u większości pacjentów, dla których przedstawiono dane w tym zakresie (8/13 pacjentów). Terapię chinidyną z tego powodu przerwano u 2 pacjentów.

Należy podkreślić, że podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak wysokiej jakości dowodów naukowych odnoszących się większości analizowanych wskazań, w tym brak jakichkolwiek badań spełniających warunki włączenia do przeglądu systematycznego w przypadku wskazania: zespół Ohtahara. Badania uwzględnione w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chinidyny zostały przeprowadzone w małych grupach pacjentów. W większości badań włączonych do przeglądu systematycznego pacjenci otrzymywali terapię skojarzoną chinidyną z innymi lekami przeciwpadaczkowymi. Ponadto wyniki badań dotyczyły stosowania różnych dawek chinidyny. Powyższe kwestie wpływają na wiarygodność wnioskowania.

Odnalezione wytyczne kliniczne nie odnoszą się do stosowania chinidyny w leczeniu padaczki lekoopornej, w tym w przebiegu mutacji KCNT1. Wytyczne wskazują na zindywidualizowane podejście do terapii pacjenta z padaczką lekooporną.

Eksperci kliniczni, w swoich opiniach pozytywnie odnieśli się do finansowania produktów leczniczych zawierających chinidynę w ocenianym wskazaniu. Zdaniem jednego z ekspertów, mimo że oceniane wskazanie jest wskazaniem pozarejestacyjnym (typu off label) i wymaga ostrożnego planowania dawkowania, z oceną kardiologiczną i monitorowaniem poziomów chinidyny, taki sposób terapii może być dla wielu chorych alternatywą w leczeniu innymi lekami. Zgodnie z opinią drugiego z ekspertów klinicznych, w tym konkretnym przypadku chinidyna może być lekiem nie tylko indywidualnego wyboru, ale i personalizacji terapii, przykładem bardzo rzadkiego postępowania terapeutycznego nie tylko objawowego, ale przede wszystkim przyczynowego.

Z uwagi na ograniczone stosowanie leku (import docelowy), a także rzadkość występowania niektórych z analizowanych typów padaczki lekoopornej w przebiegu mutacji KCNT1, prawdopodobne jest, że wydatki płatnika publicznego będą na poziomie ok. 2,6-6 tys. złotych rocznie w zależności od przyjętego sposobu dawkowania leku. Aczkolwiek powyższe oszacowanie obarczone jest niepewnością ze względu na brak dokładnych danych dotyczących głównie liczebności populacji docelowej i ceny leków.

W najnowszych publikacjach odnoszących się do analizowanego problemu zdrowotnego, jako terapię do rozważenia w przypadku mutacji genu KCNT1, prowadzącej do zmiany funkcji napięciowo-zależnych kanałów potasowych przedstawiono jedynie chinidynę. Jednakże zwrócono uwagę na konieczność dalszych badań w tym zakresie.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych:

- Kinidinesulfaat (chinidinum), tabletki à 200 mg,
- Quinidine Sulfate (chinidinum), tabletki à 200 mg,

we wskazaniu: padaczka lekooporna w przebiegu mutacji KCNT1, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Padaczka (ICD-10: G40) to choroba mózgu, w której w sposób samoistny i nawracający dochodzi do napadów padaczkowych (co najmniej dwa napady). Napady padaczkowe to występujące w sposób przemijający dolegliwości i/lub objawy, które są efektem nieprawidłowej, nadmiernej lub synchronicznej czynności bioelektrycznej w mózgu. Napady padaczkowe mogą mieć charakter ruchowy, czuciowy, wegetatywny i psychiczny. W oparciu o rodzaje napadów, padaczki można podzielić na uogólnione, ogniskowe oraz encefalopatie padaczkowe (EP). Postępujące encefalopatie mogą prowadzić do stopniowej utraty funkcji ruchowych i poznawczych, współistniejących z pogłębiającymi się zaburzeniami neurologicznymi.

Padaczka lekooporna jest rozpoznawana, gdy dwie kolejne próby interwencji lekowych w monoterapii lub terapii dodanej nie doprowadzą do osiągnięcia utrwalonej i pełnej kontroli napadów. Przyczyny padaczki są zróżnicowane. Wpływ czynników genetycznych w rozwoju

padaczek/zespołów padaczkowych przyjmuje się na poziomie 40-60%. Za rozwój padaczek odpowiadają m.in. mutacje genu KCNT1, który odpowiada za wytwarzanie protein tworzących kanały potasowe. Prądy elektryczne generowane przez kanały potasowe powstałe ze zmienionych białek KCNT1 są nieprawidłowo nasilone, co powoduje nieregulowane pobudzanie neuronów mózgu.

Wyniki badań molekularnych wskazują, iż wśród epilepsji uwarunkowanych mutacją genu KCNT1 można wyróżnić m.in.:

- padaczkę z migrującymi napadami ogniskowymi u niemowląt (ang. migrating partial seizures of infancy, MPSI) – ciężka, wyniszczająca padaczka, zaliczana do grupy lekoopornych encefalopatii padaczkowych; wskaźnik chorobowości <1/1 000 000 urodzeń,
- zespół Westa – należy do grupy niemowlęcych encefalopatii padaczkowych; charakteryzuje się występowaniem napadów zgięciowych, zaburzeń w rozwoju psychoruchowym i hipsarytmią w zapisie EEG; częstość występowania 0,25-0,42/1000 żywych urodzeń,
- zespół Ohtahara/wczesnoniemowlęca encefalopatia padaczkowa z zapisem cisza-wyładowanie o genetycznie heterogennym podłożu – napady pojawiają się między 1. a 3. r.ż., które ewoluują z czasem w kierunku innych postaci choroby, głównie zespołu Westa; zachorowalność: 1/100 000 urodzeń w Japonii, 1/50 000 urodzeń w Wielkiej Brytanii,
- autosomalnie dominującą padaczkę płata czołowego/nocną padaczkę czołową – należy do idiopatycznych padaczek ogniskowych o genetycznym uwarunkowaniu; choroba dziedziczy się w sposób autosomalny dominujący; brak jest danych dotyczących częstości występowania.

Alternatywna technologia medyczna

Według odnalezionych wytycznych klinicznych oraz opinii ekspertów klinicznych zasady leczenia padaczek powinny uwzględniać między innymi rodzaj napadów padaczkowych, wiek chorego, współistnienie innych chorób oraz dostępność form do podawania ich u chorych w wieku rozwojowym. Ze względu na fakt, iż odpowiedź na leczenie w padaczce lekoopornej jest kwestią indywidualną dobór leczenia jest często odmienny. W ocenianym wskazaniu kryterium wyboru terapii stanowi występowanie mutacji KCNT1. Brak jest obecnie dostępnych leków innych niż chinidyna stosowanych w terapii celowanej u pacjentów z powyższą mutacją. Mając jednak na względzie, iż w przypadku padaczek lekoopornych stosuje się różne połączenia leków przeciwpadaczkowych I, II, III rzędu należy uznać, iż różne połączenia leków mogą stanowić komparator dla terapii chinidyną we wnioskowanym wskazaniu.

Zgodnie z publikacjami Hoffman-Zacharska 2017 oraz Poduri 2017, dotyczącymi zespołów padaczkowych uwarunkowanych genetycznie, w przypadku których jednoznaczna diagnoza molekularna ma wpływ na stosowaną terapię, przy rozpoznaniu mutacji genu KCNT1 zaleca się do rozważenia jedynie chinidynę (z uwagi na mechanizm działania jako terapię prowadzącą do zmiany funkcji napięciowozależnych kanałów potasowych). Zaznaczono jednak konieczność przeprowadzenia badań w tym zakresie.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 roku (DZ. Urz. Min. Zdr. 2017.129), aktualnie w Polsce we wskazaniu padaczka oporna na leczenie refundowanych jest 8 substancji czynnych: gabapentyna; lewetyracetam; lamotrygina; lakozamid; okskarbazepina; tiagabina; topiramata; wigabatryna. Należy zauważyć, iż w związku z ograniczeniem wiekowym wskazanym w charakterystykach ww. produktów leczniczych, w populacji niemowląt i dzieci część leków będzie stosowana we wskazaniu off-label.

Brak jest produktów leczniczych refundowanych w analizowanym wskazaniu: padaczka lekooporna w przebiegu mutacji KCNT1.

Opis wnioskowanego świadczenia

Z uwagi na fakt, iż produkty lecznicze Kinidinesulfaat i Quinidine Sulfate nie są dopuszczone do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, informacje o ocenianej technologii medycznej przedstawiono na podstawie Charakterystyk Produktu Leczniczego (ChPL) Sulfate 200 mg zarejestrowanego w Wielkiej Brytanii oraz Izraelu (ChPL Quinidine Sulfate, Izrael, ChPL Quinidine Sulfate, UK).

Zgodnie z ChPL Quinidine Sulfate, lek zawiera substancję czynną chinidyna – alkaloid, który jest prawoskrętnym izomerem chininy o działaniu przeciwmalarycznym wykazującym aktywność przeciw *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* oraz *P. malariae*. Mechanizm nie jest dokładnie poznany, ale prawdopodobnie zaburza funkcjonowanie lizosomów komórkowych oraz produkcję kwasów nukleinowych w komórkach pasożyta. Chinidyna podobnie do chininy jest blokerem kanału sodowego, dlatego wykazuje działanie miejscowo znieczulające, a także aktywność antyarytmiczną i proarytmiczną. W zakresie leczenia arytmii mechanizm działania polega na zmniejszeniu przewodnictwa i kurczliwości mięśnia sercowego, zmniejszeniu wrażliwości węzła zatokowego, przedłużeniu okresu refrakcji. Ponadto chinidyna zwalnia przewodnictwo włókien przedsionkowych i pęczka Hisa.

Według ChPL produktów zawierających substancję czynną chinidyna (200mg) wskazania rejestracyjne leków obejmują:

- kardiowersję migotania/ trzepotania przedsionków, zmniejszenie częstości nawrotów migotania trzepotania przedsionków;
- tłumienie komorowych zaburzeń serca;
- leczenie malarii;
- leczenie nocnych kurczy mięśni nóg.

Zatem wskazanie wnioskowane stanowi wskazanie pozarejestracyjne. Ponadto należy zaznaczyć, iż zgodnie z zapisami ww. ChPL Quinidine Sulfate nie zaleca się stosowania chinidyny w populacji pediatrycznej (szczególnie poniżej 10 r.ż.). Natomiast wnioskowane wskazanie w głównej mierze będzie dotyczyć populacji pacjentów pediatrycznych.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia w latach 2016-2018 oceniane produkty lecznicze nie były sprawdzane w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu.

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.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa chinidyny w leczeniu padaczki lekoopornej w przebiegu mutacji KCNT1 przeprowadzono na podstawie opisanych poniżej dowodów naukowych w zależności od typu padaczki:

Autosomalna dominująca padaczka nocna płata czołowego (ADNFLE)

- Mullen 2018 – randomizowane, dwuramienne, jednośrodkowe, podwójnie zaślepienie, typu cross-over, przeprowadzone w warunkach szpitalnych, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania chinidyny u pacjentów z autosomalną dominującą padaczką nocną. Okres obserwacji: częstość napadów oceniano przez 3 dni, po przyjęciu czwartej dawki (rano czwartego dnia). Liczba pacjentów: 6 w analizie wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat, ITT); 4 w analizie wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania (ang. per protocol, PP), 2 pacjentów utracono ze względu na kardi toksyczność – wydłużenie odcinka QT. Średni wiek pacjenta: 23 lata. Komparator: placebo. Jakość badania: ocena ryzyka błędu według Cochrane Collaboration wykazała nieznaną ryzyko w domenie metoda randomizacji, zaś w pozostałych domenach ryzyko oceniono jako niskie.

Padaczka z migrującymi napadami ogniskowymi u niemowląt (MPSI)

- Numis 2018 – otwarte, jednoramienne badanie kliniczne, prospektywne, jednośrodkowe, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania chinidyny u pacjentów z ogniskową migrującą padaczką niemowląt z mutacją KCNT1. Okres obserwacji: 12-24 mies. Liczba pacjentów: 4. Wiek pacjentów: 5; 30; 2; 1,5 mies. Komparator: brak. Jakość badania oceniono na 6/8 pkt w skali NICE.

Ponadto do oceny skuteczności i bezpieczeństwa włączono 9 opisów serii/pojedynczych przypadków:

- Abdelnour 2018 – 1 pacjent we wskazaniu ogniskowa migrująca padaczka niemowląt, 1 pacjent we wskazaniu napady ogniskowe oraz 1 pacjent we wskazaniu drgawki toniczne;
- Dilena 2018 – 2 pacjentów we wskazaniu ogniskowa migrująca padaczka niemowląt;
- McTaque 2018 – 3 pacjentów we wskazaniu ogniskowa migrująca padaczka niemowląt;
- Ko 2018 – 2 pacjentów we wskazaniu ogniskowa migrująca padaczka niemowląt;
- Madaan 2017 – 1 pacjent we wskazaniu ogniskowa migrująca padaczka niemowląt;
- Bumer 2017 – 1 pacjent we wskazaniu ogniskowa migrująca padaczka niemowląt;
- Mikati 2015 – 1 pacjent we wskazaniu ogniskowa migrująca padaczka niemowląt, 1 pacjent we wskazaniu napady ogniskowe w czasie snu;
- Bearden 2014 – 1 pacjent we wskazaniu ogniskowa migrująca padaczka niemowląt;
- Fukuoka 2016 – 1 pacjent we wskazaniu zespół Westa.

W ramach analizy bezpieczeństwa przedstawiono dodatkowo opis przypadku stanowiący doniesienie o zdarzeniu niepożądanym obserwowanym podczas terapii chinidyną ogniskowej migrującej padaczki niemowląt (Baumer 2017).

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego dla zespołu Ohtahara.

Skuteczność

Autosomalna dominująca padaczka nocna płata czołowego (ADNFLE)

Wyniki badania wskazują, że 4 pacjentów, u których zastosowano dawkę 300 mg/dobę ukończyło badanie.

W badaniu nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą leczoną chinidyną w porównaniu z placebo w zakresie ocenianych punktów końcowych:

- różnica w częstości występowania napadów ogniskowych mierzonych z zastosowaniem ciągłego zapisu video-EEG. U 3 z 4 pacjentów w trakcie terapii chinidyną odnotowano wzrost częstości występowania drgawek ogniskowych;
- różnica w częstości występowania pobudzeń napadowych.

Żaden z uczestników badania nie osiągnął 50% odpowiedzi na leczenie.

Średnia liczba drgawek ogniskowych notowanych w ciągu dnia w ramieniu chinidyny wynosiła 14 (SD=7,4, mediana 13, przedział międzykwartylowy (ang. interquartile range) IQR 9,8-18,5). Szczegółowe oszacowania dotyczące średniej liczby drgawek u jednego pacjenta obserwowanych w ciągu doby wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między chinidyną a placebo w zakresie częstości występowania drgawek ogniskowych w przeliczeniu na jednego pacjenta w ciągu doby.

Padaczka z migrującymi napadami ogniskowymi u niemowląt (MPSI)

Wyniki badania wskazują, że u wszystkich pacjentów nie obserwowano znaczących zmian w ocenie częstości występowania i nasilenia drgawek (>1-2 drgawek/h przed, w trakcie i po leczeniu). Ze względu na brak skuteczności leczenie chinidyną przerwano. U 3 z 4 pacjentów obserwowano aktywną padaczkę, zaś 1 pacjent zmarł. Nie obserwowano znaczących zmian w ocenie stopnia rozwoju i funkcji poznawczych jako wyniku leczenia chinidyną.

Podsumowanie wyników na podstawie opisów przypadków

W analizowanych opisach przypadków przedstawiono wyniki dla 15 pacjentów. Redukcję częstości napadów padaczkowych obserwowano u 6/11 pacjentów z lekooporną ogniskową migrującą padaczką niemowląt oraz u 1/1 pacjenta z zespołem Westa w przebiegu mutacji KCNT1. U pozostałych pacjentów odpowiedź na leczenie nie wystąpiła. U pacjentów, u których obserwowano napady ogniskowe (n=2) oraz drgawki toniczne (n=1) z wykrytą mutacją KCNT1 nie raportowano redukcji częstości napadów.

Bezpieczeństwo

Autosomalna dominująca padaczka nocna płata czołowego (ADNFLE)

Zgodnie z wynikami badania u 2 pacjentów leczonych chinidyną w dawkach 900 i 600 mg obserwowano wystąpienie wydłużenia odstępu QT, pomimo iż terapeutyczny zakres poziomu chinidyny w surowicy był poniżej wartości referencyjnych (0,61 i 0,51 µg/ml, zakres wartości referencyjnych: 1,3-5,0 µg/ml). Nie raportowano zdarzeń niepożądanych u 4 pacjentów leczonych dawką 300mg/dobę. Odnotowane wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

Padaczka z migrującymi napadami ogniskowymi u niemowląt (MPSI)

W trakcie 12-24 miesięcznego okresu obserwacji 1 z 4 pacjentów (w wieku 15 mies.) zmarł w wyniku zatrzymania akcji serca, przy czym leczenie chinidyną przerwano ponad 6 mies. wcześniej. Przyczynę śmierci uznano za niezwiązaną z chinidyną. Nie raportowano znaczących zdarzeń niepożądanych u leczonych pacjentów. Raportowano niewielki wzrost skorygowanego odstępu QT, przy czym nie osiągnął on wartości nieprawidłowych.

Podsumowanie wyników na podstawie opisów przypadków

Wydłużenie odstępu QT raportowano u większości pacjentów, dla których w opisach przypadków przedstawiono dane w tym zakresie (8/13 pacjentów). Terapię chinidyną z tego powodu przerwano

u 2 pacjentów. 2 z 15 pacjentów zmarło podczas trwania terapii, przy czym stosowanie chinidyny nie zostało wskazane jako bezpośrednia przyczyna zgonu.

W ramach wyszukiwania dodatkowych informacji nt. bezpieczeństwa ocenianej technologii odnaleziono publikację Baumer 2017, w której raportowano wystąpienie u 9 miesięcznego chłopca z MPSI w przebiegu mutacji KCNT1 niebieskiego zabarwienia (sinicy) dłoni, stóp i ust w trakcie terapii chinidyną. Chinidynę stosowano w dawce 40 mg/kg/dobę. Nie było ekspozycji na inne leki powodujące pigmentację. Przy osiągnięciu minimalnej kontroli napadów i tempa rozwoju wstrzymano podanie chinidyny. Zabarwienie utrzymywało się przez 3 miesiące, poprawa nastąpiła w ciągu 6-miesięcznego okresu obserwacji. Nie obserwowano zmian twardówki. Nie wykonano poszerzonego badania siatkówki ze względu na stan pacjenta. Autorzy badania wskazują, iż zdarzenia skórne tego typu raportowane są przy stosowaniu substancji wpływających na aktywność kanałów potasowych (np. ezogabina), przy czym podczas stosowania chinidyny tego typu powikłania notowano bardzo rzadko.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii (przeszukiwano m.in. strony internetowe Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejskiej Agencji Leków ang. European Medicines Agency - EMA oraz Agencji ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration – FDA).

W bazie danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) odnaleziono informacje nt. 6 572 zgłoszonych reakcji niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia chinidyną. Najczęstsze reakcje dotyczyły zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (973) oraz zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (946). W zakresie zmian skórnych notowano przede wszystkim wystąpienie wysypki (299/946, 32%) i plamicy (200/946, 21%). W grupie zaburzeń ogólnych najczęściej raportowano przypadki gorączki (504/946, 53%) oraz wystąpienie zgonów (89/946, 9,4%). Odnotowano również wiele zgłoszeń dotyczących zaburzeń żołądkowo-jelitowych (929), w ramach których najczęściej zgłaszano biegunkę (509/929, 55%), oraz zaburzeń krwi i układu limfatycznego (876), wśród których najczęściej raportowano przypadki trombocytopenii (665/876, 76%). W podziale na grupy wiekowe tylko 19 zgłoszeń raportowano do wieku 18 lat.

Natomiast w europejskiej bazie danych nt. zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRR) odnaleziono informację o 46 zgłoszeniach raportowanych do października 2018 r. dla grupy substancji: chinidyna, cynchonidyna, cynchonina oraz chinina. Jednocześnie w bazie ADRR podano, że liczba zgłoszeń z uwzględnieniem rodzaju reakcji wyniosła 95. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło zaburzeń ucha i błędnika (16) oraz odchyień w wynikach laboratoryjnych (11). W podziale na grupy wiekowe 13 zgłoszeń reakcji raportowano do wieku 18 lat. Dla grupy wiekowej 2 mies. – 2 lata notowano po jednej reakcji z grup zaburzeń serca, zaburzeń nerek i dróg moczowych oraz zdarzenie z grupy wad wrodzonych, chorób rodzinnych i genetycznych. W przedziale 2 – 11 lat odnotowano zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (5 zgłoszeń reakcji), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (3 zgłoszenia reakcji) oraz po jednym zgłoszeniu w grupach odchyień w wynikach laboratoryjnych oraz urazów, zatruc i powikłaniach po zabiegach.

Według brytyjskiej ChPL Quinidine Sulfate szczególne ostrzeżenia dotyczą zatrucia chinidyną (ang. cinchonism), występowania zaburzeń serca, nadwrażliwości na chinidynę, niedoboru dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej oraz trombocytopenii. W ChPL wymieniono także raportowane działania niepożądane, jednakże nie wskazano częstości ich występowania.

Natomiast w izraelskiej ChPL Quinidine Sulfate jako najczęstsze działania niepożądane wymieniono: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w tym biegunkę, nudności, wymioty i zgagę/zapalenie przełyku. wymioty i biegunka występują jako pojedyncze reakcje przy osiągnięciu poziomu terapeutycznego

chinidyny, ale mogą również stanowić pierwsze oznaki zatrucia chinidyną, objawiającego się: szumem w uszach, odwracalną utratą słuchu, głuchotą, zawrotami głowy, niewyraźnym lub podwójnym widzeniem, światłowstrętem, bólem głowy oraz dezorientacją i delirium. Zatrucie chinidyną jest najczęściej oznaką przewlekłej toksyczności chinidyny, ale może wystąpić u wrażliwych pacjentów po pojedynczej dawce.

Ponadto, w ciągu pierwszych kilku tygodni terapii odnotowano kilka przypadków hepatotoksyczności, w tym ziarniniakowego zapalenia wątroby. Remisję objawów osiągnięto w większości przypadków po wyłączeniu chinidyny z terapii.

Do objawów związanych z leczeniem chinidyną występujących w ramach zaburzeń układu immunologicznego należą: gorączka, pokrzywka, zaczerwienienie, wysypka złuszcząca, skurcz oskrzeli, zmiany tłuszczopodobne, świąd i powiększenie węzłów chłonnych, niedokrwistość hemolityczna, zapalenie naczyń, zapalenie płuc, plamica małopłytkowa, zapalenie błony naczyniowej oka, obrzęk naczynioruchowy, agranulocytoza, zespół suchego oka, bóle stawów, bóle mięśni, wzrost poziomu enzymów mięśniowo-szkieletowych w surowicy oraz zaburzenie przypominające układowy toczeń rumieniowaty.

Raportowano wiele doniesień o omdleniu. Zgłaszano również wystąpienie drgawek, lęku i ataksji, przy czym nie określono jednoznacznie przyczyny. Jednostkowo obserwowano ostre reakcje psychotyczne występujące po pierwszej dawce chinidyny.

Ponadto zgodnie z ChPL Quinidine Sulfate do innych sporadycznie zgłaszanych działań niepożądanych należały: depresja, rozszerzenie źrenic, zaburzone postrzeganie barw, ślepotą nocną, mroczki, zapalenie nerwu wzrokowego, zaburzenia pola widzenia, nadwrażliwość na światło i zaburzenia pigmentacji.

Ograniczenia analizy klinicznej

Na wiarygodność wnioskowania z przeprowadzonej oceny skuteczności i bezpieczeństwa mają wpływ następujące aspekty:

- nie odnaleziono dowodów naukowych w zakresie porównania skuteczności i bezpieczeństwa terapii chinidyną z innym aktywnym leczeniem;
- brak jest dowodów naukowych z najwyższego poziomu wiarygodności tj. przeglądów systematycznych. Odnaleziono jedynie jedno badanie RCT Mullen 2018 oraz otwarte badanie Numis 2018 dotyczące odpowiednio leczenia pacjentów z autosomalną dominującą padaczką nocną płata czołowego oraz ogniskową migrującą padaczką niemowląt z mutacją KCNT1, przy czym oba badania charakteryzowały się niską jakością
 - w badaniu randomizowanym Mullen 2018 terapię prowadzono przez okres jedynie 3 dni w trybie naprzemiennym (cross-over); podczas terapii chinidyną pacjenci przyjmowali inne leki przeciwpadaczkowe, w tym fenytoinę, o której wiadomo, iż może wpływać na wydłużenie odcinka QT;
 - w badaniu obserwacyjnym Numis 2018 nie określono jasno kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do badania oraz szczegółowego protokołu leczenia. Ponadto, nie przedstawiono szczegółowej analizy wyników dla oceny skuteczności klinicznej chinidyny;
- nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego dla zespołu Ohtahara;
- badania dotyczyły małolicznych populacji lub stanowiły opisy pojedynczych przypadków. W badaniu randomizowanym Mullen 2018 analizę wyników przeprowadzono dla 4 z 6

włączonych pacjentów ze względu na utratę 2 pacjentów (analiza per protocol). W badaniu obserwacyjnym Numis 2018 przedstawiono wyniki leczenia jedynie 4 pacjentów. Ogółem liczba pacjentów z lekooporną padaczką w przebiegu mutacji KCNT1, dla których przedstawiono wyniki leczenia chinidyną wyniosła 23 (MPSI: 15 pacjentów (badanie prospektywne Numis 2018, n=4; opisy przypadków, n=12); napady ogniskowe ze stwierdzoną mutacją 2 pacjentów (opisy przypadków); zespół Westa – 1 pacjent (opis przypadku), drgawki toniczne – 1 pacjent (opis przypadku); ADNFE: 4 pacjentów (Mullen 2018). Przy czym należy zaznaczyć, iż na małą liczebność wpływa zawężenie populacji z padaczką lekooporną do pacjentów z potwierdzoną mutacją KCNT1.

- włączone opisy pojedynczych przypadków dotyczyły głównie pacjentów z MPSI. Tylko jeden opis dotyczył leczenia zespołu Westa, co znacząco ogranicza wnioskowanie dla tego wskazania.

Na niepewność wyników oceny skuteczności i bezpieczeństwa mają wpływ następujące czynniki:

- w większości badań pacjenci otrzymywali terapię skojarzoną innymi lekami przeciwpadaczkowymi, co utrudnia ocenę wielkości efektu terapeutycznego chinidyny;
- wyniki przedstawionych badań dotyczą stosowania różnych dawek chinidyny, co może wpływać na skuteczność prowadzonej terapii;
- brak potwierdzonych danych w zakresie bezpieczeństwa stosowania chinidyny w populacji neonatologicznej oraz pediatrycznej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

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 139 953 zł (3 x 46 651 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 wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Nie odnaleziono danych pozwalających w sposób wiarygodny przeprowadzić ocenę ekonomiczną, która byłaby zgodna ze zleceniem Ministra Zdrowia. W związku z powyższym ograniczono się do przedstawienia kosztów związanych z ocenianymi produktami leczniczymi. Oszacowania czasu trwania terapii produktami Quinidine Sulfate i Kinidinesulfat przeprowadzono na podstawie danych przedstawionych w zleceniu Ministerstwa Zdrowia. Informacje nt. dawkowania leków przyjęto na podstawie badań uwzględnionych w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa chinidyny. W celu przeprowadzenia oszacowań przyjęto następujące założenia:

- średnia masa ciała dzieci w wieku 1 roku w Polsce wynosi 11,95 kg (oszacowania na podstawie danym GUS z 2009 r.,
- dawkowanie na podstawie badań od 35 do 60 mg/kg/dobę,
- przyjęto możliwość dowolnego dzielenia tabletek,
- przyjęto, iż obydwa leki sprowadzane są dla 2 pacjentów (leki zawierają tę samą substancję czynną, w tej samej dawce).

Ze względu na trudności w odnalezieniu cen analizowanych produktów leczniczych cenę leków zawierających chinidynę przyjęto na podstawie danych przedstawionych na stronie www.drugs.com. Zgodnie z informacją udostępnioną na ww. stronie cena 100 tabletek zawierających 200 mg chinidyny, wyrażona w PLN mieści się w przedziale od 85,49 do 113,89 PLN.

Mając na uwadze powyższe koszt terapii 1 pacjenta wyniesie w zależności od przyjętego sposobu dawkowania od ok. 1 306 do ok. 2 983 PLN.

Ograniczenia analizy

Do najważniejszych ograniczeń przedstawionych oszacowań należą następujące czynniki:

- podane ceny nie zawierają marży apteki
- nie uzyskano informacji o sprowadzaniu z zagranicy produktów leczniczych możliwych do stosowania jako alternatywne technologie medyczne we wnioskowanych wskazaniach, zatem nie było możliwe porównanie kosztów ich stosowania.
- Dawkowanie w przypadku populacji pediatrycznej może być znacząco zróżnicowane, więc powyższe oszacowania mają charakter orientacyjny.

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 2016 r., poz. 1536 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.

Nie dotyczy.

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.

Na podstawie danych dotyczących wniosków o import docelowy ocenianych technologii w 2018 r. oszacowano, iż ocenianymi produktami będzie leczonych 2 pacjentów (w wieku 1 roku) z padaczką lekooporną w przebiegu mutacji KCNT1.

Zgodnie z oszacowaniami Agencji koszt terapii 1 pacjenta może wynieść od ok. 1 306 do ok. 2 983 PLN w zależności od przyjętego sposobu dawkowania.

Zatem, uwzględniając powyższe, łączne roczne koszty płatnika publicznego związane z refundacją produktów zawierających chinidynę u 2 pacjentów z analizowanymi wskazaniami oszacowano na ok. 2 612-5 966 PLN.

Jednakże należy podkreślić, iż powyższe oszacowania obarczone są ograniczeniami związanymi w szczególności z niepewnością dotyczącą liczebności populacji docelowej oraz ceny analizowanych leków.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W toku wyszukiwania odnaleziono 7 wytycznych klinicznych, w tym 2 polskie, odnoszących się do leczenia padaczki lekoopornej:

- American Academy of Neurology/American Epilepsy Society (AAN/AES 2018);
- Critical Care Services Ontario (CCSO 2016);

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2012 – aktualizacja 2016);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 2015);
- International League Against Epilepsy (ILAE 2015);
- German-Speaking Society for Neuropediatrics (GSSN 2015)
- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN 2016);
- Polskie Towarzystwo Epileptologii (PTE 2014).

Żadna z odnalezionych rekomendacji klinicznych nie odnosiła się do postępowania w terapii padaczki lekoopornej w przebiegu mutacji KCNT1. Nie odnaleziono również informacji dotyczących stosowania chinidyny w leczeniu padaczki lekoopornej.

Wytyczne z 2018 r. dotyczące lekoopornych padaczek u dzieci zalecają stosowanie głównie: karbamazepiny, klobazamu, gabapentyny, lamotryginy, lewetyracetamu, okskarbazepiny, walproinianu sodu i topiramatu. Lewetyracetam zalecany jest w leczeniu napadów ogniskowych u niemowląt (ILAE 2015). Wytyczne NICE 2016 wymieniają eslikarbazepinę, lakozamid, fenobarbital, fenytoinę, pregabalinę, tiagabinę, wigabatrynę oraz zonisamid jako terapie napadów ogniskowych do stosowania w specjalistycznych ośrodkach (terapia dalszego rzutu).

Zalecenia odnoszące się do leczenia padaczki lekoopornej u dorosłych różnią w zależności od typu napadów i linii leczenia. Większość opracowań w leczeniu skojarzonym lekoopornej padaczki ogniskowej wskazuje na zastosowanie karbamazepiny, walproinianów, eslikarbazepiny, gabapentyny, lakozamidu, lamotryginy, tiagabiny, lewetyracetamu, okskarbazepiny, perampanelu, pregabaliny, topiramatu i zonisamidu. Wigabatryna i rufinamid są zalecane jako leki kolejnych rzutów.

W zależności od typu padaczki rekomendacje kliniczne zalecają odpowiednio:

Padaczka z migrującymi napadami ogniskowymi u niemowląt (MPSI)

Nie odnaleziono wytycznych odnoszących się do postępowania w złośliwej ogniskowej migrującej padaczce u niemowląt.

Natomiast na stronie amerykańskiej organizacji non-profit (Epilepsy Foundation) odnaleziono informację, iż napady w przypadku MPSI bywają zwykle odporne na leczenie przeciwpadaczkowe. Spośród różnych leków często podejmuje się próby leczenia fenobarbitem, topiramatem, lewetyracetamem, zonisamidem, felbamatem, kwasem walproinowym, rufinamidem, klonazepamem, klobazamem. Istnieją doniesienia, że styrypentol pomaga niektórym niemowlętom z migrującą ogniskową padaczką. Innymi lekami stosowanymi w leczeniu tego zespołu padaczkowego są hormony adenokortykotropowe i prednizon. Jako dodatkowe opcje terapeutyczne wskazano stymulację nerwu błędnego oraz dietę ketogenną.

Autosomalna dominująca padaczka nocna płata czołowego (ADNFLE)/ nocna padaczka czołowa (NFLE)

Nie odnaleziono wytycznych odnoszących się do postępowania w autosomalnej padaczenocnej płata czołowego (ADNFLE) lub nocnej padaczce czołowej (NFLE).

Zespół Westa

W wytycznych nie odniesiono się do występowania u pacjentów mutacji KCNT1 oraz do możliwości leczenia z zastosowaniem chinidyny.

Wszystkie wytyczne wskazują na zastosowanie: wigabatryny, szczególnie w postaci związanej ze stwardnieniem guzowatym, ACTH lub kortykosteroidów doustnych, zwłaszcza w postaciach o nieznannej etiologii. Większość wytycznych nie wskazuje preferowanych terapii w przypadku

niepowodzenia leczenia I linii. Jedynie niemieckie wytyczne GSSN 2015 proponują w dalszych liniach leczenia: walproinian sodu, sultiam, topiramát, zonisamid i benzodiazepiny, natomiast wytyczne NICE 2016 wskazują na możliwość zastosowania kortykosteroidów.

Zespół Ohtahara

W wytycznych ILEA 2015 nie odniesiono się do możliwości stosowania chinidyny w zespole Ohtahara. Słabej jakości dowody wskazują na ograniczoną skuteczność większości leków przeciwpadaczkowych w tym zespole. Jako leki możliwe do zastosowania wskazano: topiramát, konwencjonalne leki przeciwpadaczkowe, hormon adrenokortykotropowy, prednizon oraz pirydoksynę.

Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla stosowania chinidyny w leczeniu padaczki lekoopornej w przebiegu mutacji KCNT1.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 25.07.2018 r. (znak pisma: PLD.46434.3118.2018.3.BK), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych: Kinidinesulfaat (chinidinum), tabletki à 200 mg, Quinidine Sulfate (chinidinum), tabletki à 200 mg, we wskazaniu: padaczka lekooporna w przebiegu mutacji KCNT1, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2017 r. poz. 1844, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 127/2018 z dnia 3 grudnia 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leków Kinidinesulfaat, Quinidine Sulfate (chinidinum) we wskazaniu: padaczka lekooporna w przebiegu mutacji KCNT1.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 127/2018 z dnia 3 grudnia 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leków Kinidinesulfaat, Quinidine Sulfate (chinidinum) we wskazaniu: padaczka lekooporna w przebiegu mutacji KCNT1.
2. Kinidinesulfaat (chinidinum), Quinidine Sulfate (chinidinum) we wskazaniu: padaczka lekooporna w przebiegu mutacji KCNT1. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: OT.4311.32.2018. Data ukończenia: 19 listopada 2018 r.