



## Rekomendacja nr 76/2022

z dnia 26 sierpnia 2022 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Inovelon (rufinamide) we wskazaniach: padaczka lekooporna, zespół Lennox-Gastauta, zespół Westa, zespół Rasmussena

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego:

- Inovelon (rufinamide), tabletki, 100 mg;
- Inovelon (rufinamide), tabletki, 200 mg;
- Inovelon (rufinamide), tabletki, 400 mg;
- Inovelon (rufinamide), roztwór doustny, 40 mg/ml

we wskazaniach: padaczka lekooporna, zespół Lennox-Gastauta, zespół Westa, zespół Rasmussena.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Produkt leczniczy Inovelon (rufinamide; RFN) w 2019 r. był poddany ocenie Agencji we wskazaniach padaczka lekooporna, zespół Lennox-Gastauta (LGS), zespół Westa, zespół Rasmussena i uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa Agencji (nr 39/2019) oraz stanowisko Rady Przejrzystości (nr 41/2019).

Przeprowadzono aktualizację analizy klinicznej w celu odnalezienia dowodów naukowych oraz wytycznych klinicznych opublikowanych po dacie wyszukiwania ujętej w raporcie z 2019 r.

Kryteria włączenia do analizy spełniły dwa przeglądy systematyczne Devi 2022, Brigo 2021 (dla wskazania LGS) oraz dwa retrospektywne, jednoramienne badania skuteczności praktycznej: Oesch 2019 (we wskazaniu padaczka lekooporna, w tym pacjenci z LGS) i Caraballo 2020 (w populacji pacjentów z encefalopatiami padaczkowymi innymi niż LGS, w tym pacjenci z zespołem Westa).

Metaanalizy z obu ww. przeglądów systematycznych dla wskazania LGS wykazały istotnie statystyczną korzyść RFN vs PLC w zakresie  $\geq 50\%$  redukcji napadów padaczkowych (Devi 2022 OR=3,7 (95% CI: 1,7-7,8); Brigo 2021 RR=2,70 (95% CI: 1,52; 4,81)). Warto dodać, że w przeglądzie Devi 2022 dla pozostałych punktów końcowych, tj.  $\geq 25\%$ ;  $\geq 75\%$ ; 100%



zmniejszenie częstości napadów padaczkowych, wyniki na korzyść RFN vs PLC nie osiągnęły istotności statystycznej. W badaniu Caraballo 2020 spadek częstości napadów  $\geq 50\%$  odnotowano u 64,5% pacjentów (22/34), w tym u 72,7% chorych z zespołem Westa (8/11). W Oesch 2019 wykazano, że po zastosowaniu RFN jakkolwiek redukcja napadów wystąpiła u 47,5% pacjentów (87/183), redukcja napadów o  $>50\%$  u 35% pacjentów (64/183), brak redukcji napadów obserwowano u 14,8% pacjentów (27/183), zaś napady nasiliły się u 2,7% pacjentów (5/183). Ponadto należy zaznaczyć, że w grupie pacjentów z LGS (N=84) po zastosowaniu RFN u 31 osiągnięto redukcję napadów o  $>50\%$ , a u 40 w mniejszym stopniu, w przypadku 10 pacjentów nie raportowano redukcji napadów, a u 3 zaobserwowano zwiększenie ich ilości.

W ocenie profilu bezpieczeństwa w badaniach Oesch 2019 i Caraballo 2020 działania niepożądane odnotowano odpowiednio u 20 (10,9%) i 9 (26,4%) pacjentów. W przeglądach systematycznych wskazywano na częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych (AEs), AEs związanych z leczeniem oraz AEs prowadzących do przerwania leczenia u pacjentów leczonych RFN vs PLC, jednak częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych (SAEs) była niższa w grupie RFN niż PLC (różnice dla wszystkich ww. punktów nie były istotne statystycznie).

Należy podkreślić, że przeprowadzona ocena skuteczności i bezpieczeństwa RFN obarczona jest ograniczeniami, jako podstawowe można wskazać brak dowodów naukowych dotyczących stosowania tej substancji czynnej u pacjentów ze wskazaniem zespół Rasmussena, a także, że pacjenci z zespołem Westa stanowili jedynie subpopulację 32% wszystkich pacjentów w badaniu (Caraballo 2020). Ponadto nie przeprowadzono meta-analizy wyników długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa dla analizowanych leków (Devi 2022), a autorzy tego przeglądu zwracali także uwagę na ograniczenia pośredniego porównania, nakładające się przedziały ufności, interakcje leków oraz niejednorodność w raportowaniu wyników w różnych badaniach. Powyższe kwestie niewątpliwie wpływają na wiarygodność wniosku.

Uwzględniono także dane przekazane przez MZ, z których wynika, że wartość refundacji wnioskowanej technologii w ramach importu docelowego w okresie 2021 – 05.2022 wynosiła 569 404,28 zł., liczba wniosków o refundację dla RFN to 27 dla wskazania padaczka lekooporna i 54 dla zespołu Lennox-Gastauta w pozostałych dwóch wskazaniach (zespół Westa i zespół Rasmussena) brak wniosków). W kolejnych latach liczba pacjentów stosujących RFN może wzrastać, co może przełożyć się na wzrost obciążenia dla płatnika publicznego.

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują RFN jako opcję terapeutyczną w leczeniu pacjentów z LGS, a także w przypadku padaczki odpornej na leczenie (trzecia linia leczenia). Jednocześnie wytyczne wskazują na zindywidualizowane podejście do terapii pacjenta z padaczką lekooporną.

Prezes Agencji, mając na względzie potrzebę podtrzymania spektrum dostępnych terapii w leczeniu padaczki, w szczególności padaczki lekoopornej i zespołów padaczkowych, jak również konieczność uwzględnienia indywidualnego sposobu doboru terapii w leczeniu padaczki, uznaje za zasadne kontynuowanie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Inovelon (rufinamide) we wskazaniach: padaczka lekooporna, zespół Lennox-Gastauta, zespół Westa, zespół Rasmussena.

## Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Inovelon (rufinamide) tabletki (100 mg, 200 mg, 400 mg) oraz roztwór doustny (40 mg/ml) we wskazaniach: padaczka lekooporna, zespół Lennox-Gastauta, zespół Westa, zespół Rasmussena 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 2022 r. poz. 463).

## Problem zdrowotny

- **Padaczka** (ICD 10: G40) to przewlekła choroba mózgu, w której w sposób samoistny i nawracający dochodzi do napadów padaczkowych. Padaczka lekooporna jest rozpoznawana, gdy dwie kolejne próby interwencji lekowych w monoterapii lub terapii dodanej nie doprowadzą do osiągnięcia utrwalonej i pełnej kontroli napadów.

Ocenia się, że padaczka występuje u około 1% populacji. Na podstawie przeglądu systematycznego i metaanalizy międzynarodowych badań, współczynnik chorobowości szacowany jest na 6,38 na 1000 osób [95% CI: 5,57; 7,30], zaś współczynnik zapadalności na 61,44 na 100 000 osób [95% CI: 50,75; 74,38]. W Polsce szacuje się, że blisko 300-400 tys. osób choruje na padaczkę, w tym lekooporność występuje u ok. 120-130 tys. chorych. W pierwszym roku życia odnotowuje się najwyższą częstość zachorowania na ciężkie, lekooporne zespoły padaczkowe o złym rokowaniu dla pacjentów - encefalopatie padaczkowe (ang. *Epileptic Encephalopathies*).

- **Zespół Westa** - to rzadka neurologiczna choroba występująca u niemowląt i małych dzieci. Jest ona zbiorem objawów charakteryzujących się napadami padaczkowymi/zgięciowymi, nieprawidłowymi wzorcami fal mózgowych (hipsarytmią) i niesprawnością intelektualną. Jest najczęstszym rodzajem epileptycznej encefalopatii.

Choroba ta może wystąpić u zdrowych niemowląt i u tych z nieprawidłowym rozwojem poznawczym. Zespół Westa występuje z częstością 0,25-0,42/1000 żywych urodzeń. Przy dodatnim wywiadzie rodzinnym ryzyko zachorowania wzrasta o 17%. Częściej chorują chłopcy niż dziewczęta (4:1).

- **Zespół Lennox-Gastauta** (ang. *Lennox-Gastaut syndrome*, LGS) - należy do grupy najcięższych, dziecięcych encefalopatii padaczkowych i charakteryzuje się różnymi napadami. Najczęściej są to upadki napadowe (ang. *drop attacks*), nietypowe napady nieświadomości i nocne napady toniczne, rzadko miokloniczne. Rozwój psychoruchowy dzieci jest opóźniony od początku występowania napadów. Objawy rozpoczynają się zwykle w okresie niemowlęctwa lub dzieciństwa, najczęściej między 3-5 r.ż.

Szacuje się, że LGS stanowi 1-4% wszystkich przypadków dziecięcej padaczki. Dotyka nieznacznie częściej chłopców niż dziewcząt.

- **Zespół Rasmussena** - jest rzadką, postępującą chorobą mózgu, cechującą się opornymi na leczenie napadami padaczkowymi, często pod postacią padaczki częściowej ciągłej, regresem funkcji poznawczych i postępującymi deficytami neurologicznymi, głównie połowicznym niedowładem kończyn.

Na świecie zarejestrowano do tej pory około 200 przypadków.

Powyższe wskazania nie zawsze traktowane są jako oddzielne jednostki chorobowe, a jedynie jako zespoły występujące w ramach encefalopatii padaczkowej.

## Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, można wskazać, że jako pierwsza linia w leczeniu pacjentów z LGS stosowana jest terapia walproinianem sodu. Innymi dodatkowymi lub wspomagającymi opcjami są terapie lambriginą, felbamatem, topiramatem, klobazamem, RFN a także wskazuje się na kannabidiol w połączeniu z klobazamem. Wytyczne odnoszące się do leczenia

dzieci z zespołem Westa wskazują, iż w pierwszej linii leczenia zaleca się stosowanie sterydów (prednizolon lub hormon adrenokortykotropowy (ACTH)) lub/i wigabatryny.

Nie odnaleziono wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia chorych z zespołem Rasmussena.

W obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. poz. 65) wśród substancji czynnych dla których we wskazaniu refundacyjnym zapisano:

- wprost padaczki odpornej na leczenie znajdują się: gabapentyna, lewetyracetam, lamotrygina, okskarbazepina, tiagabina, topiramát, wigabatryna.
- zespół Westa znalazła się wigabatryna.

Ponadto ww. akcie prawnym w części dotyczącej wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją zidentyfikowano brywaracetam - jako terapia dodana po co najmniej trzech nieudanych próbach leczenia u dzieci powyżej 4 r.ż. i młodzieży poniżej 16. r.ż. z encefalopatiami padaczkowymi pod postacią zespołu Lennox-Gastauta, Zespołu Dravet, zespołu Westa i innych rzadkich genetycznie uwarunkowanych encefalopatii padaczkowych.

Biorąc pod uwagę powyższe, jako komparatory uznano aktualnie stosowane leki przeciwpadaczkowe (AED) oraz placebo (PLC).

#### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Inovelon (rufinamide; RFN) - moduluje aktywność kanałów sodowych, wydłużając okres ich inaktywacji.

Do zarejestrowanych wskazań należy leczenie wspomagające napadów padaczkowych w przebiegu zespołu Lennox-Gastauta u pacjentów w wieku 1 roku i starszych.

Wnioskowane wskazania jest szersze niż wskazanie rejestracyjne ponieważ obejmuje także padaczkę lekooporną, zespół Westa oraz zespół Rasmussena.

#### **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.*

W ramach analizy klinicznej została przeprowadzona aktualizacja w zakresie istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii lekowej względem rekomendacji nr 39/2019. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono i włączono do analizy badania pierwotne:

- Oesch 2019 – jednoośrodkowe, retrospektywne badanie jednoramienne, w którym stosowano RFN we wskazaniu padaczka lekooporna. Liczba pacjentów N=183 (w tym część 84 pacjentów z LGS). Czas leczenia RFN: 44,48 miesiące (odchylenie standardowe (SD): 32,33);

- Caraballo 2020 – wieloośrodkowe (4 ośrodki w Argentynie), retrospektywne badanie jednoramienne, w którym stosowano RFN w populacji chorych z encefalopatiami padaczkowymi innymi niż LGS. Liczba pacjentów N=34 (w tym 11 pacjentów z zespołem Westa). Czas leczenia: średni 20 mies. (zakres: 12 – 60 mies.).

oraz przeglądy systematyczne z metaanalizą:

- Devi 2022 – jego celem była ocena krótkoterminowej i długoterminowej porównawczej skuteczności i bezpieczeństwa leków przeciwdrgawkowych w LGS. Do przeglądu włączono 15 badań: 10 RCT oraz 5 badań otwartych rozszerzonych (w tym: 5 z RFN). Dla krótkoterminowych punktów końcowych przeprowadzono metaanalizę sieciową;
- Brigo 2021 – jego celem była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa leków przeciwpadaczkowych w leczeniu LGS. Do przeglądu włączono 11 badań RCT (w tym 3 badania dot. stosowania RFN) i przeprowadzono metaanalizę z użyciem modelu z efektem losowym. W analizie przedstawiono wyniki metaanalizy dla porównania RFN + AED vs PLC + AED dla którego włączono badania Glauser 2008 i Ohtsuka 2014. Metaanalizę danych w zakresie skuteczności przeprowadzono dla jednego punktu końcowego, tj.  $\geq 50\%$  redukcja liczby napadów padaczkowych.

### *Skuteczność kliniczna*

#### Badania pierwotne

- Caraballo 2020 – wśród chorych, którzy otrzymali RFN jako terapię uzupełniającą raportowano:
  - brak napadów u 5,8% pacjentów (2/34);
  - zmniejszenie częstości napadów o więcej niż 50% u 64,5% pacjentów (22/34) w tym w grupie z zespołem Westa u 72,7% pacjentów (8/11);
  - zmniejszenie liczby napadów o 25-50%, u 11,7% pacjentów (4/34);
  - brak zmian u 11,7% pacjentów (4/34);
  - zwiększenie częstości napadów u 5,8% pacjentów (2/34).
- Oesch 2019 – wśród chorych, którzy otrzymali RFN jako terapię uzupełniającą raportowano:
  - redukcję napadów u 47,5% pacjentów (87/183). Pacjenci z LGS, przebytą encefalopatią lub napadami tonicznymi/atonicznymi uzyskali najwyższy odsetek redukcji napadów;
  - zmniejszenie częstości napadów o więcej niż 50% u 35% pacjentów (64/183), w tym w grupie chorych z LGS u 36,9% pacjentów (31/84);
  - brak zmiany u 14,8% pacjentów (27/183), w tym w grupie chorych z LGS u 12% pacjentów (10/84);
  - zwiększenie częstości napadów u 2,7% pacjentów (5/183), w tym w grupie z LGS u 3,6% pacjentów (3/84). Dodatkowo u pacjentów, u których obserwowano zwiększenie częstości napadów wykryto: mutację SCN1A (n=1), delecję 16p12.2 (n=1), zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wywołane przez paciorkowce grupy B (GBS) (n=1), urazowe uszkodzenie mózgu (n=1), zespół Coffina-Sirisa (n=1);
  - brak napadów u 3,3% pacjentów (6/183). U 4 z nich etiologia padaczki była nieznaną, 2 pozostałych miało odpowiednio ogniskową dysplazję korową (n=2) i mutację SCN8A (n=1). Początek choroby u wszystkich 6 pacjentów nastąpił przed ukończeniem 5 r.ż. i u wszystkich napady były trudne do leczenia. U 3 z 6 pacjentów zdiagnozowano LGS, u 2 pacjentów oprócz leczenia RFN stosowano dietę ketogeniczną, 1 pacjent przeszedł operację z powodu padaczki. Równocześnie w ramach terapii przeciwpadaczkowej stosowano klobazam i walproinian.

Autorzy badania Oesch 2019 wnioskuje, że RFN jest bezpieczny i skuteczny jako terapia wspomagająca u dzieci z trudną w leczeniu padaczką. W ich ocenie niektóre genotypy, takie jak SCN8A, wykazywały dobrą odpowiedź na RFN.

#### Opracowania wtórne

- Devi 2022 – analiza danych wykazała, że stosowanie RFN vs PLC wiąże się z uzyskaniem redukcji częstotliwości napadów o  $\geq 50\%$  u większej liczby pacjentów – OR=3,7 (95% CI: 1,7-7,8), wynik był istotny statystycznie. W przypadku pozostałych punktów końcowych uzyskanie wyniki nie były istotne statystycznie:  $\geq 25\%$  zmniejszenie częstości napadów padaczkowych (RFN vs PLC; OR=2,75 (95% CI: 0,41; 18,56);  $\geq 75\%$  zmniejszenie częstości napadów padaczkowych (RFN vs PLC; OR=2,23 (95% CI: 0,16; 31,3) oraz 100% zmniejszenie częstości napadów padaczkowych. (RFN vs PLC; OR=1,31 (95% CI: 0,21; 8,1). W ocenie autorów przeglądu wyniki badań sugerują, że klobazam w wysokiej dawce, kannabidiol i RFN należą do najskuteczniejszych i najbezpieczniejszych AED pod względem zarówno krótko-, jak i długoterminowych wyników, przy czym klobazam prawdopodobnie osiąga lepsze wyniki.
- Brigo 2021 – metaanaliza danych z obu badań (Glaser 2008, Ohtsuka 2014) wykazała, że stosowanie RFN + AED vs PLC + AED wiąże się z uzyskaniem u większej liczby pacjentów (odpowiednio 38/101 vs 12/90) redukcji o  $\geq 50\%$  napadów toniczno-atonicznych - RR=2,70 (95% CI: 1,52; 4,81), wynik był istotny statystycznie. Autorzy przeglądu wskazali, że obecnie brakuje dowodów z badań RCT dotyczących optymalnej monoterapii w LGS. Ich zdaniem jednak odnaleziono dowody o wysokiej wiarygodności dotyczące wpływu terapii dodanej lamotryginą i RFN na zmniejszenie średniej liczby zgłaszanych napadów.

#### Bezpieczeństwo

##### Badania pierwotne

- Caraballo 2020 – wśród chorych, którzy otrzymali RFN jako terapię uzupełniającą raportowano:
  - działania niepożądane u 26,4% pacjentów (9/34);
  - nudności i wymioty u 11,7% pacjentów (4/34);
  - senność, ból głowy, drażliwość, trudności w koncentracji, wysypka i zmniejszony apetyt u 12,5% pacjentów (3/24);
  - wzrost liczby napadów u 8,3% pacjentów (2/24).
- Oesch 2019 – wśród chorych, którzy otrzymali RFN jako terapię uzupełniającą raportowano:
  - działania niepożądane w tym: splątanie, zmniejszenie koncentracji, trudności z uwagą, niestabilny chód, trudności z mową, agresja, senność, zmęczenie, nudności/wymioty i wysypka u 10,9% pacjentów (20/183);
  - Nie odnotowano poważnego zdarzenia niepożądanego.

#### Opracowania wtórne

- Devi 2022 – wyniki z przeprowadzonej metaanalizy nie wykazały istotności statystycznej we wszystkich badanych punktach końcowych. Warto jednak dodać, że częściej w grupie RFN vs PLC obserwowano: AEs zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs); AEs związane z leczeniem (TRAEs); AEs prowadzące do przerwania leczenia, natomiast SAEs występowały rzadziej w grupie RFN vs PLC.
- Brigo 2021 – metaanalizę danych z badań (Glaser 2008 i Ohtsuka 2014) przeprowadzono jedynie dla liczby pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (AEs) jednak wynik nie był istotny statystycznie.

### *Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie - na podstawie ChPL*

Do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych produktu Inovelon należą: senność, bóle głowy, zawroty głowy, nudności, wymioty, zmęczenie. Najczęstsze działania niepożądane stanowiące przyczynę przerwania leczenia RFN obejmowały wysypkę oraz wymioty.

### *Ograniczenia analizy*

Ograniczenia analizy klinicznej związane są z następującymi aspektami:

- w przypadku zespołu Rasmussena nie odnaleziono badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania RFN;
- dla zespołu Westa odnaleziono jednoramienne badanie retrospektywne (Caraballo 2020), w którym chorzy z tym zespołem stanowili subpopulację 11 pacjentów (32% wszystkich pacjentów w badaniu);
- w przeglądzie Devi 2022 nie przeprowadzono meta-analizy wyników długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa dla analizowanych leków. Ponadto w ocenie samych autorów wyniki należy interpretować z ostrożnością z uwagi na ograniczenia pośredniego porównania, nakładające się przedziały ufności dotyczące wielkości efektu tych leków, interakcje leków oraz niejednorodność w raportowaniu wyników w różnych badaniach;
- w przeglądzie Brigo 2021 przeprowadzenie metaanalizy było możliwe jedynie dla dwóch punktów końcowych, dla pozostałych przedstawiono wyniki z pojedynczych badań;
- w Oesch 2019 istnieją wątpliwości co do pełnego raportowania danych – uwzględniano wybranych pacjentów, przy czym nie określono zasady włączania pacjentów do analizy (nie sprecyzowano czasu obserwacji pacjentów, tj. „sufficient follow-up”).

### **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 166 758 zł (3 x 55 586 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.*

Zgodnie z informacjami zawartymi w zleceniu MZ cena analizowanego produktu leczniczego wynosi:

- Inovelon (rufinamide), tabletki, 100 mg = 165,83 dolarów (opakowanie 50 tabletek);

- Inovelon (rufinamide), tabletki, 200 mg = 290,81 zł netto (opakowanie 50 tabletek);
- Inovelon (rufinamide), tabletki, 400 mg = 740,41 zł netto (opakowanie 50 tabletek);
- Inovelon (rufinamide), roztwór doustny, 40 mg/ml = 560,00 zł netto (opakowanie 460 ml).

**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 2021 r., poz. 523. 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.*

Z uwagi na brak odpowiednich danych o liczebności populacji docelowej, nie przeprowadzono oszacowania wpływu finansowania przedmiotowej technologii w ramach importu docelowego na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

W związku z powyższym ograniczono się do przedstawienia kosztów związanych z ocenianym produktem leczniczym.

Na podstawie danych dotyczących wniosków o import docelowy ocenianej technologii w latach 2021 – 05.2022 można stwierdzić, że wydano zgodę na refundację 972 opakowań leku Inovelon (13 opakowań leku w dawce 40 mg/ml, 617 op. 400 mg, 329 op. 200 mg, oraz 13 op. 100 mg) we wskazaniach padaczka lekooporna i zespół Lennox-Gastaut (LGS) na łączną kwotę 569 404,28 zł. Nie podano informacji odnośnie do wnioskowanego leku we wskazaniach: zespół Westa i zespół Rasmussena.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w opracowaniu OT.4311.3.2019 kwoty refundacji netto dla leku Inovelon wyniosły odpowiednio w latach: 2012 – 241 390 zł., 2013 – 250 479 zł.; 2014 – 350 463 zł.; w 2015 – 271 134 zł., a w latach 2017-2018 (łącznie) – 612 259 zł. Powyższe dane sugerują tendencję wzrostową, która może się utrzymać w kolejnych latach, a to może przełożyć się na wzrost obciążenia dla płatnika publicznego.



### **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 odniesieniu do ocenianej technologii**

#### *Rekomendacje kliniczne*

W ramach aktualizacji wytycznych klinicznych i rekomendacji towarzystw naukowych względem rekomendacji nr 39/2019 odnaleziono 6 nowych dokumentów dotyczących leczenia padaczek, w tym zespołów Westa i LGS (NICE 2022, SIGN 2021, BG 2021, PTE 2019), zespołu Westa (AOCN-IES 2021). Nie odnaleziono dokumentów opisujących postępowanie w zespole Rasmusena.

RFN zalecany jest w leczeniu LGS jako terapia dodana (wskazanie rejestracyjne) w wytycznych NICE 2022 (trzecia linia), SIGN 2021, BG 2021 (pierwsza linia), PTE 2019. Wytyczne odnoszące się do zespołu Westa (AOCN-IES 2021, BGE 2021, SIGN 2021, NICE 2022) nie wymieniają jednak RFN wśród terapii lekowych. W leczeniu padaczki lekoopornej RFN wskazano w wytycznych NICE 2022 w przypadku napadów tonicznych lub atonicznych w trzeciej linii, a także w zaleceniach PTE 2019 jako jeden z leków trzeciego rzutu w ramach terapii dodanej dla napadów z ogniskowym początkiem oraz napadów ruchowych atonicznych i/lub tonicznych z uogólnionym początkiem.

Wnioskowanie nt. stosowania RFN nie zmieniło się względem poprzedniego wyszukiwania z 2019 roku, gdzie opisano zalecenia stosowania RFN jako terapii dodanej w LGS.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.1997.2021.1.AK), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Inovelon (rufinamide) we wskazaniach: padaczka lekooporna, zespół Lennox-Gastauta, zespół Westa, zespół Rasmussena, po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 73/2022 z dnia 8 sierpnia 2022 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Inovelon (rufinamidum) we wskazaniach: padaczka lekooporna, zespół Lennox-Gastauta, zespół Westa, zespół Rasmussena.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 73/2022 z dnia 8 sierpnia 2022 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Inovelon (rufinamidum) we wskazaniach: padaczka lekooporna, zespół Lennox-Gastauta, zespół Westa, zespół Rasmussena.

2. Raport nr: OT.4211.10.2022 „Inovelon (rufinamid) we wskazaniach: padaczka lekooporna, zespół Lennox-Gastaut, zespół Westa, zespół Rasmussena; Data ukończenia: 3.08.2022 r. (aneks do opracowania nr: OT.4311.3.2019)