

Rekomendacja nr 99/2020

z dnia 31 grudnia 2020 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów
lecniczych Synacthen, Synacthen Depot (tetrakozaktyd)
we wskazaniach: padaczka lekooporna, padaczka lekooporna
pod postacią zespołu Westa, padaczka lekooporna pod postacią
zespołu Lennox-Gastauta, zespół Kinsbourne'a – zespół
opsoklonie-mioklonie, zespół Landaua Kleffnera – zespół nabytej
afazji z padaczką**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych

- Synacthen (tetrakozaktyd), roztwór do iniekcji á 0,25 mg/ml,
- Synacthen Depot (tetrakozaktyd), roztwór do iniekcji á 1 mg/ml

we wskazaniach: padaczka lekooporna, padaczka lekooporna pod postacią zespołu Westa, padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennox-Gastauta, zespół Kinsbourne'a – zespół opsoklonie-mioklonie, zespół Landaua Kleffnera – zespół nabytej afazji z padaczką w populacji pediatrycznej.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktów leczniczych Synacthen oraz Synacthen Depot we wskazaniach: padaczka lekooporna, padaczka lekooporna pod postacią zespołu Westa, padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennox-Gastauta, zespół Kinsbourne'a – zespół opsoklonie-mioklonie, zespół Landaua Kleffnera – zespół nabytej afazji z padaczką w populacji pediatrycznej.

Należy podkreślić, że produkty lecznicze Synacthen (tetrakozaktyd), roztwór do iniekcji á 0,25 mg/ml, Synacthen Depot (tetrakozaktyd), roztwór do iniekcji á 1 mg/ml we wskazaniach: padaczka lekooporna, padaczka lekooporna pod postacią zespołu Westa, padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennox-Gastauta, zespół Kinsbourne'a – zespół opsoklonie-mioklonie, zespół Landaua Kleffnera – zespół nabytej afazji z padaczką, były przedmiotem oceny Agencji w 2017 roku. Ponadto produkt leczniczy Synacthen Depot (tetrakozaktyd) ampułki á 1 mg/ml we wskazaniach: padaczka lekooporna pod postacią: zespołu Westa,

zespołu Dravet, zespołu Lennox-Gastauta; padaczka o nieustalonej etiologii – napady o morfologii napadów tonicznych występujące gromadnie z nabytymi zaburzeniami mowy o spektrum zespołu Landau-Kleffnera; zespół Kinsbourne’a w przebiegu choroby nowotworowej – nerwiaka zarodkowego współczulnego był przedmiotem oceny Agencji w 2013 r. Stanowiska Rady Przejrzystości oraz Rekomendacje Prezesa Agencji, zarówno w 2013, jak i w 2017 r. były pozytywne. Uznano wówczas za zasadne wydawanie zgód na refundację ww. technologii lekowych w oparciu o odnalezione dowody naukowe, dotyczące głównie leczenia zespołu Westa oraz zgromadzone opinie ekspertów klinicznych.

W ramach analizy klinicznej przeprowadzonej w 2017 r. odnaleziono badania dla zastosowania tetrakozaktydu (ACTH) w opornym zespole Westa, Lennox-Gastauta, opornych padaczkach i encefalopatiach, m.in. zespole Landau-Kleffnera. Obserwowano wpływ terapii na kontrolę skurczy, poprawę w wynikach EEG. Nie odnaleziono badań dla zastosowania ACTH w zespole Kinsbourne’a. Zidentyfikowane wówczas wyniki dotyczące bezpieczeństwa wskazują, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: nadciśnienie, infekcje, nieprawidłowości w elektrolitach, choroba Cushinga, zaburzenia żołądkowo-jelitowe i dermatologiczne.

W ramach obecnie przeprowadzonego aktualizującego przeglądu systematycznego odnaleziono wyłącznie dowody naukowe odnoszące się do zespołu Westa: przegląd systematyczny badań RCT z metaanalizą Li 2020, w którym dokonano porównania prednizolonu/prednizonu z ACTH/tetrakozaktydem oraz badania RCT: Dressler 2019, w którym porównywano dietę ketogeniczną z syntetycznym ACTH i ICISS, w którym porównywano terapię hormonalną (prednizolon lub tetrakozaktyd depot) z leczeniem skojarzonym: wigabatryna + terapia hormonalna. Do analizy również włączono badanie RCT Gowda 2019, w którym porównywano kortykotropinę/ACTH z prednizolonem, które zostało także opisane w ramach przeglądu Li 2020. W ramach dodatkowych informacji o bezpieczeństwie przedstawiono wyniki badania prospektywnego Kutluk 2020, w którym oceniano wpływ produktu Synacthen Depot na mięsień sercowy.

Zgodnie z wynikami metaanalizy Li 2020 w zakresie ustąpienia napadów oraz hipsarytmii w zapisie EEG nie raportowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami otrzymującymi ACTH/tetrakozaktyd lub prednizon/prednizolon. W ocenie poszczególnych zdarzeń niepożądanych również nie raportowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami otrzymującymi ACTH/tetrakozaktyd lub prednizon/prednizolon. Według autorów publikacji Li 2020, w terapii zespołu Westa, ACTH oraz prednizolon/prednizon są równie skuteczne w ocenie elektroklinicznej odpowiedzi oraz mają podobny tolerowalny profil bezpieczeństwa co wskazuje, że terapie mogą być traktowane wzajemnie jako alternatywy.

Wyniki badań RCT (Dressler 2019, ICISS O’Callaghan 2018) są spójne z wynikami badań przedstawionych w metaanalizie Li 2020 i większości wskazują na brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami w ocenianych punktach końcowych, w tym w zakresie występowania napadów zgięciowych i jakichkolwiek innych napadów padaczkowych. Natomiast, w części badania Dressler 2019, przeprowadzonej bez randomizacji, w grupach równoległych raportowano istotne statystycznie różnice na niekorzyść ACTH w ilości nawrotów choroby.

Należy jednak podkreślić, że liczebności populacji w niektórych badaniach były niskie, co związane jest z rzadkim charakterem w/w jednostek chorobowych. Ponadto, podobnie, jak w 2017 r., nie zidentyfikowano badań dla zastosowania tetrakozaktydu w leczeniu pacjentów z zespołem Kinsbourne’a. Dodatkowo, liczba badań porównujących tetrakozaktyd

z komparatorami wskazanymi w wytycznych klinicznych w ocenianych wskazaniach jest niewielka. Powyższe kwestie ograniczają zatem wnioskowanie na temat skuteczności ocenianej technologii, w tym względem innych dostępnych opcji terapeutycznych. Przy czym należy zaznaczyć, że niektóre z komparatorów są także refundowane w ocenianych wskazaniach w ramach importu docelowego.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, koszt refundacji ocenianych produktów leczniczych we wnioskowanych wskazaniach w 2019 wynosił ok. 27 tys. PLN. Zatem wydatki poniesione na finansowanie ocenianych technologii nie powinny przekładać się na istotne obciążenia budżetu płatnika publicznego.

W odnalezionych wytycznych klinicznych ACTH (tetrakozaktyd) zalecany jest do stosowania u pacjentów z zespołem Westa, szczególnie w postaciach o nieznannej etiologii. Oceniana substancja czynna nie była wymieniana w odnalezionych wytycznych dotyczących leczenia pacjentów z padaczką lekooporną czy zespołem Lennox-Gastaut. Nie odnaleziono wytycznych dotyczących leczenia zespołu Kinsbourne'a. W przypadku zespołu Landaua Kleffnera nie wskazano farmakoterapii.

Mając na uwadze wyniki analizy klinicznej wydaje się, że relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania jest zadowalająca. Biorąc także pod uwagę rzadkość występowania ocenianych jednostek chorobowych oraz dotychczasowe koszty refundacji preparatów Synacthen i Synacthen Depot za zasadne uznaje się finansowanie ocenianej technologii we wnioskowanych wskazaniach.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego:

- Synacthen (tetrakozaktyd), roztwór do iniekcji á 0,25 mg/ml,
- Synacthen Depot (tetrakozaktyd), roztwór do iniekcji á 1 mg/ml,

we wskazaniach: padaczka lekooporna, padaczka lekooporna pod postacią zespołu Westa, padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennox-Gastaut, zespół Kinsbourne'a – zespół opsoklonie-mioklonie, zespół Landaua Kleffnera – zespół nabytej afazji z padaczką, w populacji pediatrycznej, 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 2020 r., poz. 357 z późn. zm.).

Należy podkreślić, że produkty lecznicze Synacthen (tetrakozaktyd), roztwór do iniekcji á 0,25 mg/ml, Synacthen Depot (tetrakozaktyd), roztwór do iniekcji á 1 mg/ml były przedmiotem oceny Agencji w ww. zleceniach w 2017 roku. Wówczas wydano pozytywne Stanowiska Rady Przejrzystości oraz pozytywną Rekomendację Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego substancji czynnej tetrakozaktyd we wskazaniach: padaczka lekooporna, padaczka lekooporna pod postacią zespołu Westa, padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennox-Gastaut, zespół Kinsbourne'a – zespół opsoklonie-mioklonie, zespół Landaua Kleffnera – zespół nabytej afazji z padaczką.

Mając na uwadze powyższe obecna ocena na celu aktualizację danych w zakresie istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej oraz nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej.

Problem zdrowotny

Padaczka lekooporna to brak kontroli napadów po 2, kolejnych lekach (dobrze tolerowanych, właściwie dobranych i odpowiednio użytych). Występuje u ok 20-30% chorych. Umieralność jest 2-4 razy większa niż w populacji ogólnej.

Zespół Westa (choroba rzadka) charakteryzuje się: napadami padaczkowymi/zgięciowymi, nieprawidłowymi wzorcami fal mózgowych (hipsarytmią) i niesprawnością intelektualną. Występuje z częstością 0,25-0,42/1000 żywych urodzeń. W następstwie mogą rozwinąć się oporne stany padaczkowe (ok. 30%), w tym zespół Lennox-Gastauta.

Zespół Lennox-Gastauta (choroba rzadka) charakteryzuje się różnymi napadami (np. upadki napadowe), zmianami w EEG oraz opóźnieniem psychoruchowym. Występuje u dzieci po 2 roku życia, z częstością 0,7-3,1%.

Zespół Kinsbourne'a (zespół opsoklonie-mioklonie; choroba rzadka) to zapalne zaburzenie neurologiczne, charakteryzujące się nagłymi, powtarzającymi się ruchami gałek ocznych, krótkimi, powtarzającymi się skurczami mięśni rąk czy nóg, zaburzeniami snu i wymowy. Dotyka 1 osoby na milion na świecie. Może zaburzać rozwój mowy i ekspresji oraz funkcji poznawczych, a także powodować stałe deficyty, np. nadpobudliwości psychoruchowej.

Zespół Landaua Kleffnera (zespół nabytej afazji z padaczką; choroba rzadka) charakteryzuje się utratą zrozumienia językowego (agnozja głosowo-słuchowa) i ekspresji werbalnej (afazją) w połączeniu z ciężkimi nieprawidłowościami w EEG podczas snu i napadami padaczkowymi. Napady ustępują zwykle w okresie dojrzewania.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w leczeniu opornych na leczenie padaczek (w tym zespołu Westa, zespołu Lennox-Gastauta, padaczkach lekoopornych) wskazywano najczęściej na możliwość zastosowania: walproinianu sodu, topiramatu, wigabatryny oraz rufinamidu. Ponadto w wytycznych wymieniano również: prednizolon, klobazam, metylprednizolon, lewetyracetam, benzodiazepinę oraz felbamat. W pojedynczych zaleceniach pojawiały się: kannabidiol, lamotrygina, zonisamid, nitrazepam, pyridoksyna, immunoglobuliny, fenytoina.

Żadne z wytycznych nie odnosiły się do leczenia zespołu Kinsbourne'a.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2020.88), obecnie ze środków publicznych finansowane są leki zawierające substancje czynne:

- we wskazaniu padaczka oporna na leczenie: gabapentyna, lamotrygina, lewetiracetam, okskarbazepina, tiagabina, topiramát, wigabatryna;
- we wskazaniu zespół Westa: wigabatryna.

Według informacji Ministerstwa Zdrowia w 2019 r. do Polski sprowadzano z zagranicy w ramach importu docelowego, oprócz ocenianych technologii, następujące produkty:

- we wskazaniu padaczka lekooporna: padaczka lekooporna: Apydan (tabletki á 600 mg, opakowanie á 100 tabl), Arginine Veyron (syrop, butelka á), Bedica (susz roślinny, opakowanie á 5g), Bedrocan (susz roślinny, opakowanie á 5 g), Bedrolite (susz roślinny, opakowanie á 5 g), Betaquik (płyn, kartonik á 225 ml), Buccolam (roztwór do wstrzykiwania w jamie ustnej, ampułkostrzykawka á 7,5 mg/1,5 mg), Depamide (tabletki á 300 mg, opakowanie 30 tabletek), Fruiti Vits (proszek, saszetki á 6 g, opakowanie 30 saszetek), Fycompa (tabletki á 4 mg, opakowanie 28 tabletek), Hydroxocobalamin (ampułki á 1 mg/ml, opakowanie 5 ampułek), Inovelon (tabletki á 200 mg, opakowanie 50 tabletek), Inovelon (tabletki á 400 mg, opakowanie 50 tabletek), KetoCal 3:1 (proszek, puszka á 300 g), KetoCal 4:1 (proszek, puszka á 300 g),

KetoCal 4:1 LQ (płyn, kartonik á 200 ml, opakowanie 32 kartoniki), Keyo (pudding, kubeczek á 100 g, opakowanie 48 kubeczków), Liquigen (emulsja, butelka á 250 ml, opakowanie 4 butelki), MCT Oil (płyn, butelka á 500 ml), MCT Procal (proszek, saszetka á 16 g, opakowanie 30 saszetek), Milupa Basic-p (proszek, puszka á 400 g), Ospolot (tabletki á 50 mg, opakowanie 200 tabletek), Ospolot (tabletki á 200 mg, opakowanie 200 tabletek), Petinimid (syrop á 250 mg/5 ml, opakowanie 250 ml), Petnidan Saft (syrop á 250 mg/5 ml, opakowanie 250 ml), Taloxa (tabletki á 600 mg, opakowanie 100 tabletek), Zebinix (tabletki á 800 mg, opakowanie 30 tabletek).

- we wskazaniu zespół Lennox-Gastaut: Inovelon (tabletki á 200 mg, opakowanie 50 tabletek), Inovelon (tabletki á 400 mg, opakowanie 50 tabletek), Inovelon (syrop á 40 mg/ml, opakowanie 460 ml), KetoCal 3:1 (proszek, puszka á 300 g), KetoCal 4:1 (proszek, puszka á 300 g), Taloxa (tabletki á 600 mg, opakowanie 100 tabletek).

W pozostałych wskazaniach (zespół Westa, Kinsbourne'a i Landaua-Kleffnera) nie sprowadzono innych produktów leczniczych ani śsspż.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkty lecznicze Synacthen i Synacthen Depot zawierają tetrakozaktyd (ACTH), który jest syntetycznym hormonem kortykotropowym, działającym szybciej, lecz krócej niż naturalna kortykotropina. Preparaty depot wykazują działanie przedłużone do 24-36 h.

Zarejestrowane wskazania do stosowania ww. leków obejmują szeroki zakres wskazań, w tym także wskazania oceniane:

- w przypadku leku Synacthen:
 - zamiast kortykosteroidów w leczeniu licznych chorób, w tym: niektórych typów padaczek u dzieci/zespole Westa;
- w przypadku leku Synacthen Depot:
 - u dzieci w leczeniu różnych typów napadów, takich jak napady zgięciowe.

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.

Wnioskowana technologia była przedmiotem oceny Agencji w 2017 r. W związku z powyższym przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego z 2017 roku celem odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających tetrakozaktyd w leczeniu padaczki lekoopornej, padaczki lekoopornej pod postacią zespołu Westa, padaczki lekoopornej pod postacią zespołu Lennox-Gastaut, zespołu Kinsbourne'a – zespołu opsoklonie-mioklonie, zespołu Landaua-Kleffnera – zespołu nabytej afazji z padaczką.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego do analizy włączono:

- przegląd systematyczny badań RCT z metaanalizą Li 2020, w którym dokonano porównania prednizolonu/prednizonu z ACTH/tetrakozaktydem w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów z zespołem Westa. Do metaanalizy włączono 6 RCT, w których analizowano dane łącznie 616 pacjentów (w badaniach Wanigasinghe 2015, Wanigasinghe 2017 analizowano tą samą grupę pacjentów):
 - Hrachovy 1983: ACTH (20-30 jednostek/dzień) vs PRD (2 mg/kg/dzień), czas obserwacji: 12-33 mies.;
 - Baram 1996: ACTH (150 jednostek/m²/dzień) vs PRD (2 mg/kg/dzień), czas obserwacji: 2-48 mies.;
 - Lux 2004: PRDL (40-60 mg/dzień) vs tetrakozaktyd (40-60 jednostek), czas obserwacji: 29 dni;
 - Wanigasinghe 2015, Wanigasinghe 2017: syntetyczny ACTH (40-60 jednostek) vs PRDL (40-60 mg/dzień), czas obserwacji: 42 dni (Wanigasinghe 2015) i 12 mies. (Wanigasinghe 2017);
 - O'Callaghan 2017: PRDL (40-60 mg/dzień) vs tetrakozaktyd (40-60 jednostek), czas obserwacji: 6 tyg.;
 - Gowda 2019: ACTH (100 jednostek w przeliczeniu na powierzchnię ciała pacjenta/dzień) vs PRDL (4 mg/kg/dzień), czas obserwacji: 6 mies.
- badanie RCT Dressler 2019 - jednoośrodkowe, randomizowane badanie kontrolowane (RCT) oraz badanie przeprowadzone w układzie grup równoległych (PC) z udziałem niemowląt z zespołem Westa, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo diety ketogenicznej (KD) z wysokimi dawkami syntetycznego ACTH. Okres badania: czerwiec 2008 r. – kwiecień 2017 r. Pacjenci, którzy nie mogli zostać zrandomizowani trafili do części badania zaprojektowanego w układzie grup równoległych (PC). Liczba pacjentów: 101 RCT N=32 Grupa RCT ACTH N=16 Grupa RCT KD N=16 PC N=69 Grupa PC ACTH N=32 Grupa PC KD=37.
- badanie RCT ICISS - wieloośrodkowe, otwarte RCT z udziałem niemowląt z zespołem Westa, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo terapii hormonalnej (TH, prednizolon lub tetrakozaktyd depot) z leczeniem skojarzonym: wigabatryna (WIG) + terapia hormonalna. Okres obserwacji: osiągnięcie wieku 18 miesięcy. Liczba pacjentów: Analiza podstawowa obserwacji: 42 dni), N = 377: TH N = 191, WIG+TH N = 186. Analiza w 18 mies., N = 362: TH N = 181, WIG+TH N = 181 (O'Callaghan 2017, O'Callaghan 2018 – w niniejszym opracowaniu w ramach opisu skuteczności przedstawiono wyniki z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji, tj. z publikacji O'Callaghan 2018, natomiast pozostałe wyniki z publikacji O'Callaghan 2017 zostały uwzględnione w przeglądzie systematycznym Li 2020, dodatkowo w ramach analizy bezpieczeństwa przedstawiono szczegółowe wyniki z publikacji O'Callaghan 2017).
- badanie RCT Gowda 2019, w którym porównywano kortykotropinę/ACTH z prednizolonem w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów z zespołem Westa (niniejsze badanie również zostało uwzględnione w przeglądzie systematycznym Li 2020 i w związku z tym odstąpiono od opisywania jego wyników odrębnie; natomiast dokonano weryfikacji wyników z publikacją Li 2020).

W ramach dodatkowych informacji o bezpieczeństwie opisano badanie prospektywne Kutluk 2020, w którym oceniano wpływ produktu Synacthen Depot na mięsień sercowy u pacjentów z zespołem Westa.

Skuteczność

Opracowania wtórne

Li 2020

Wyniki metaanalizy dotyczące skuteczności wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami otrzymującymi ACTH/tetrakozaktyd lub prednizon/prednizolon dla punktów końcowych:

- ustąpienie napadów w 14 dniu od rozpoczęcia leczenia (raportowane w 5 RCT, N=238 pacjentów),
- ustąpienie napadów w okresie od 14 dnia do 6 tygodni od rozpoczęcia leczenia (raportowane w 4 RCT, N=531 pacjentów),
- ustąpienie hipsarytmii w EEG (raportowane w 4 RCT, N=532 pacjentów).

Autorzy wnioskują, że w terapii zespołu Westa ACTH oraz prednizolon/prednizon są równie skuteczne w ocenie elektroklinicznej odpowiedzi, co wskazuje, że terapie mogą być traktowane wzajemnie jako alternatywy.

Badania pierwotne

Badanie Dressler 2019 – porównanie ACTH vs KD

W części RCT mediana follow-up wyniosła: w grupie ACTH 4,2 lat (zakres: 1,4 miesięcy – 8,7 lat), w grupie KD 6,3 lat (zakres: 2 mies. – 8,7 lat). W części PC mediana follow-up wyniosła: w grupie ACTH 2,7 lat (zakres: 1,9 mies. – 10,7 lat), w grupie KD 2,5 lat (zakres: 5,4 mies. – 8,6 lat).

W części randomizowanej badania, w żadnym punkcie końcowym nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami.

Natomiast, w części PC istotne statystycznie różnice na niekorzyść ACTH raportowano w ilości nawrotów choroby: 50% vs 0%, RD = 0,5 [95% CI = 0,22; 0,78], p<0,001.

Ogólna proporcja pacjentów osiągających (w 28 dniu obserwacji) remisję elektronicznie potwierdzoną (pierwszorzędowy punkt końcowy) była podobna w porównywanych grupach (RCT ACTH vs KD = 62% vs 69%; PC ACTH vs KD = 38% vs 41%).

Dodatkowo, w badaniu dokonano analizy subgroup ze względu na wcześniejsze zastosowanie (lub brak) wigabatryny (ocena wszystkich pacjentów, bez randomizacji). W ocenie pierwszorzędowego punktu klinicznego, tj. wskaźnika remisji w 28 dniu obserwacji:

- w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej wigabatryną (N=50) raportowano różnice istotne statystycznie na korzyść ACTH (N=20) w porównaniu z KD (N=30), odpowiednio: 80% (n=16) vs 47% (n=14); OR = 4,57 [95% CI = 1,23; 16,93], p=0,023.
- w populacji pacjentów, u których wcześniej zastosowano wigabatrynę (N=51) raportowano różnice nieistotne statystycznie pomiędzy grupą ACTH (N=28) a KD (N=23), odpowiednio: 25% (n=7) vs 48% (n=11).

Badanie ICISS (O'Callaghan 2018) – porównanie terapia hormonalna (TH, prednizolon lub tetrakozaktyd depot) z leczeniem skojarzonym wigabatryną z TH (WIG+TH)

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami (WIG+TH vs TH) w zakresie występowania napadów zgięciowych, jakichkolwiek innych napadów padaczkowych w 18 mies., a także rozwoju pacjenta w wieku 18 mies. mierzonego wg skali VABS w populacji ogółem oraz niezależnie od poziomu ryzyka upośledzenia w momencie randomizacji.

Bezpieczeństwo

Opracowania wtórne

Li 2020

W ocenie poszczególnych zdarzeń niepożądanych nie raportowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami otrzymującymi ACTH/tetrakozaktyd lub prednizon/prednizolon. Natomiast ilościowo więcej zdarzeń niepożądanych raportowano w grupie ACTH/tetrakozaktydu. W pojedynczych badaniach raportowano przerwanie leczenia prednizolonem u jednego pacjenta (2%) z powodu nadciśnienia (Wanigasinghe 2015). Bez podania przyczyny leczenie przerwano w badaniu Lux 2004, w każdej grupie u jednego pacjenta (tetrakozaktyd n/N = 1/25, 4% vs PRDL n/N = 1/30, 3%).

Autorzy konkludują, że ACTH oraz prednizolon/prednizon powodują podobne i tolerowalne zdarzenia niepożądane, przy czym częstość ich występowania również jest porównywalna.

Badania pierwotne

Badanie Dressler 2019 – porównanie ACTH vs KD

W części RCT mediana follow-up wyniosła: w grupie ACTH 4,2 lat (zakres: 1,4 miesięcy – 8,7 lat), w grupie KD 6,3 lat (zakres: 2 mies. – 8,7 lat). W części PC mediana follow-up wyniosła: w grupie ACTH 2,7 lat (zakres: 1,9 mies. – 10,7 lat), w grupie KD 2,5 lat (zakres: 5,4 mies. – 8,6 lat).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą ACTH i KD w występowaniu zdarzeń niepożądanych zarówno w części RCT jak i PC badania.

Istotnie statystycznie częściej raportowano konieczność interwencji medycznej w celu leczenia zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów leczonych ACTH w porównaniu do KD (analiza wszystkich pacjentów łącznie): ACTH vs KD = 94% vs 30%, $p < 0,001$.

W trakcie terapii ACTH raportowano jeden zgon (z powodu kardiomiopatii).

Badanie ICISS (O’Callaghan 2017) – porównanie profilu bezpieczeństwa prednizolonu, tetrakozaktydu z leczeniem skojarzonym z wigabatryną (WIG+tetrakozaktyd/prednizolon) w 42 dniu obserwacji

W grupie tetrakozaktydu najczęściej raportowano drażliwość (35% pacjentów), zwiększony apetyt (25%), przyrost masy ciała (18%) i zaburzenia żołądkowo-jelitowe (17%). Ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczyły: zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej (2 pacjentów, 3%), zaburzeń żołądkowo-jelitowych, zakażeń i drażliwości (odpowiednio każde 1 pacjent, 2%).

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Badanie prospektywne Kutluk 2020 – wpływ produktu Synacthen Depot na mięsień sercowy u pacjentów z zespołem Westa

W badaniu prospektywnym Kutluk 2020 wzięło udział 18 pacjentów (niemowlęta w wieku < 24 mies. życia, średnia wieku: $7,3 \pm 3,6$ mies.; zakres: 3-21 mies.) z zespołem Westa, którym łącznie podano 18 dawek ACTH (Synacthen Depot w dawce $0,5 \text{ mg/kg m.c.} < 10 \text{ kg}$; $1 \text{ mg/kg m.c.} > 10 \text{ kg}$) w ciągu dwóch miesięcy. Wszystkim pacjentom wykonano EKG (ang. twelve-channel-surface electrocardiogram) przed rozpoczęciem terapii, dwa miesiące po rozpoczęciu terapii (koniec leczenia) oraz kolejne dwa miesiące później (od zakończenia leczenia). Czynność serca (skurczową i rozkurczową) oceniano również przy pomocy USG dopplerowskiego. Zgodnie z wynikami badania:

- u żadnego z pacjentów nie raportowano istotnych klinicznie arytmii podczas leczenia produktem Synacthen Depot;
- zarówno w 2. jak i w 4. miesiącu obserwacji średnie tętno pacjentów istotnie się zmniejszyło w porównaniu do baseline ($p=0,02$), natomiast ciśnienie skurczowe i rozkurczowe nie uległo zmianie (wynik nieistotny statystycznie);
- w trakcie terapii ACTH raportowano łagodny przerost przegrody serca oraz wzrost wskaźnika masy lewej komory serca (LVMI, ang. *left ventricle mass index*); przerost przegrody wykazał progresję w czwartym miesiącu po zakończeniu terapii ACTH:

- zarówno w 2. jak i w 4. miesiącu obserwacji raportowano istotnie statystycznie zwiększoną grubość przegrody międzykomorowej w skurczu (IVSs, ang. *interventricular septum diameter in systole*) i rozkurczu (IVSd, ang. *interventricular septum diameter in diastole*), $p < 0,01$;
- zarówno w 2. jak i w 4. miesiącu obserwacji raportowano istotnie statystycznie zwiększoną wartość frakcji skracania wsierdza (FS, ang. *fractional shortening*) lewej komory serca ($p = 0,04$);
- nie raportowano różnic istotnych statystycznie w pomiarach wymiaru końcowo-rozkurczowego (LVEDd, ang. *left ventricular end-diastolic diameter*) i końcowoskurczowego (LVESd, ang. *left ventricular end-systolic diameter*) komory lewej oraz przegrody międzykomorowej i ściany tylnej (IVSd/LVPWd, ang. *interventricular septal thickness at diastole / left ventricular posterior wall end-diastole*).

Autorzy badania wnioskują, że niskie dawki oraz krótkotrwałe leczenie produktem Synacthen Depot pacjentów z zespołem Westa może mieć wpływ na przerost mięśnia sercowego. Leczenie ACTH nie ma znaczących skutków ubocznych na czynność serca.

Informacje na podstawie odnalezionych charakterystyk produktów leczniczych z innych krajów oraz ulotek produktów Synacthen i Synacthen Depot

Dla leku Synacthen, Synacthen Depot działaniami niepożądanymi raportowanymi spontanicznie lub pochodzącymi z literatury (częstość nieznana) związanymi z tetrakozaktydem są: zaburzenia układu immunologicznego, w tym reakcje nadwrażliwości (szczególnie u pacjentów podejrzanych o alergie, np. astmę) oraz zaburzenia endokrynologiczne, w tym krwotok nadnerczy.

W australijskiej charakterystyce produktu Synacthen wskazano, że reakcje nadwrażliwości raportowane są rzadko, tj. u od $\geq 0,01\%$ do $< 0,1\%$ pacjentów.

Raportowano także inne działania niepożądane, związane z efektami glikokortykosteroidowym i mineralokortykoidowym mianowicie: infekcje i zarażenia, zaburzenia związane z układem krwionośnym i limfatycznym, zaburzenia endokrynologiczne, zaburzenia metabolizmu i odżywiania, zaburzenia psychiczne, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia oczu, zaburzenia serca, zaburzenia naczyniowe, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe o tkanki łącznej, zaburzenia ogólne i w miejscu podania; w badaniach: zaburzenia równowagi azotu z powodu katabolizmu białkowego, tłumienie reakcji w teście na skórę.

Ponadto produkt leczniczy Synacthen Depot zawiera w swoim składzie alkohol bezyłowy, który może powodować reakcje alergiczne u dzieci poniżej 3 roku życia.

Ograniczenia analizy

Do najważniejszych ograniczeń przedstawionej analizy należą następujące kwestie:

- W wyniku aktualizacji przeglądu z 2017 roku nie odnaleziono dowodów naukowych dla wskazań innych niż zespół Westa.
- Przegląd systematyczny Li 2020 oceniono z wykorzystaniem skali AMSTAR II jako przegląd umiarkowanej jakości. Ponadto przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach Dressler 2019 i ICISS wykorzystując narzędzie Cochrane Collaboration oraz skalę NICE. W badaniu Dressler 2019 ryzyko błędów wykonania oraz detekcji oceniono jako wysokie – nie wskazano czy w badaniu zastosowano zaślepienie uczestników i personelu oraz czy ocena wyników dokonana została z jego zachowaniem. W badaniu ICISS ryzyko błędów wykonania oraz detekcji było niejasne, w publikacji O'Callaghan 2018 i O'Callaghan 2017 częściowo opisano, że w stosunku do wybranego personelu było zastosowane maskowanie (nie wskazano czy zastosowano zaślepienie

w stosunku do wszystkich uczestników i personelu badania). Ryzyko wystąpienia innych błędów jest niejasne z uwagi na fakt, że w badaniu ICISS część autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów. Część PC badania Dressler 2019 oceniono w skali NICE na 7 z 8 możliwych punktów (badanie nie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku).

- W publikacji O'Callaghan 2018 (badanie ICISS) dostępne wyniki obejmowały wszystkich pacjentów leczonych TH – nie analizowano podgrupy pacjentów leczonych wyłącznie tetrakozaktydem depot. W grupie TH jedynie około 30% było leczonych tetrakozaktydem depot, pozostali pacjenci otrzymywali prednizolon (w grupie WIG+TH, WIG+tetrakozaktyd otrzymywało około 27% pacjentów). Jednocześnie należy zaznaczyć, że w publikacji O'Callaghan 2017 wyodrębniano wyniki ze względu na substancję podawaną w ramach terapii hormonalnej (tetrakozaktyd i prednizolon), a jej wyniki zostały uwzględnione w przeglądzie Li 2020.
- W metaanalizie Li 2020, pomiędzy włączonymi badaniami wykazano istotną heterogeniczność, co może mieć wpływ na jakość przedstawianych wyników.

Reasumując, powyższe kwestie wpływają na wiarygodność wnioskowania w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii.

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 155 514 zł (3 x 51 838 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.

Z danych dotyczących refundacji ocenianych leków, przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia wynika, że w 2019 r. produkty lecznicze Synacthen i Synacthen Depot zrefundowano w analizowanych wskazaniach ogółem dla 54 pacjentów na podstawie 61 wniosków, w tym:

- padaczka lekooporna: 39 pacjentów (łącznie liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 41);
- padaczka lekooporna pod postacią Zespołu Westa: 11 pacjentów (łącznie liczba pozytywnierozpatrzonych wniosków: 12);

- padaczka lekooporna pod postacią Zespołu Lennox-Gastauta: 1 pacjent (łącznie liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 1);
- Zespół Kinsbourne'a: 1 pacjent (łącznie liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 4);
- Zespół Landau-Kleffnera: 2 pacjentów (łącznie liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 3).

Koszt refundacji w ocenianych wskazaniach w 2019 r. wyniósł dla wnioskowanych technologii:

- Synacthen Depot (1 mg/ml): 26 914,99 PLN,
- Synacthen (0,25 mg/ml): 234,12 PLN.

Łącznie koszt refundacji ww. produktów leczniczych wynosił w 2019 r. 27 149,11 PLN.

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 2020 r., poz. 357 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 udostępnionych przez Ministerstwo Zdrowia koszt ocenianych technologii wynosi:

- Synacthen – 39,02 zł netto/10 ampułek,
- Synacthen Depot - 22,79 zł netto/1 ampułkę.

Zgodnie z danymi przedstawionymi w zleceniu Ministra Zdrowia ww. ceny zawierają marżę hurtową.

Natomiast koszt opakowania dla pacjenta jest równy wysokości dopłaty świadczeniobiorcy w kwocie opłaty ryczałtowej – 3,20 zł (pod warunkiem wydania zgody na refundację takich produktów przez ministra właściwego do spraw zdrowia, co zostało spełnione w analizowanych przypadkach).

Jednakże z uwagi na brak wiarygodnych danych dotyczących liczebności populacji docelowej, u której miałyby być stosowane wnioskowane leki odstąpiono od oszacowań wpływu finansowania ocenianych technologii na budżet 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 w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania aktualizacyjnego odnaleziono 6 wytycznych klinicznych dotyczących ocenianych wskazań, opublikowanych po 2017 r.:

- NICE – National Institute for Health and Care Excellence 2020 (Wielka Brytania);
- BGE – Belgijska Grupa Ekspercka 2020 (Belgia);
- AAN – American Academy of Neurology, AES – American Epilepsy Society 2018 (USA);
- PTE – Polskie Towarzystwo Epileptologii 2018 (Polska);
- SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2018 (Szkocja);
- WGE – Włoska Grupa Ekspercka 2017 (Włochy).

Podsumowując, tetrakozaktyd został wskazany w dwóch odnalezionych wytycznych jako opcja leczenia zespołu Westa (SIGN 2018, NICE 2020). Należy jednak zaznaczyć, że tetrakozaktyd jest syntetycznym hormonem adrenokortykotropowym (ACTH), analogiem ludzkiej kortykotropiny, natomiast ACTH jest zalecane w leczeniu zespołu Westa również według zaleceń belgijskiej grupy ekspertów (BGE 2020) z 2020 r. oraz włoskiej grupy ekspertów z 2017 r. (WGE 2017).

Wśród innych substancji rekomendowanych w leczeniu opornych na leczenie padaczek (w tym zespołu Westa, zespołu Lennox-Gastauta, padaczkach lekoopornych) wskazywano najczęściej na możliwość zastosowania: walproinianu sodu (PTE 2018, NICE 2020, BGE 2020, WGE 2017), topiramatu (NICE 2020, BGE 2020, SIGN 2018, WGE 2017), wigabatryny (NICE 2020, BGE 2020, SIGN 2018, WGE 2017) oraz rufinamidu (NICE 2020, BGE 2020, AAN AES 2018, SIGN 2018). Ponadto w wytycznych wymieniało również: prednizolon (NICE 2020, BGE 2020, SIGN 2018), klobazam (BGE 2020, AAN AES 2018, SIGN 2018), metylprednizolon (PTE 2018, SIGN 2018), lewetyracetam (AAN AES 2018, WGE 2017), benzodiazepinę (PTE 2018, BGE 2020) oraz felbamat (NICE 2020, WGE 2017). W pojedynczych publikacjach pojawiały się takie substancje jak: kannabidiol, lamotrygina, zonisamid, nitrazepam, pyridoksyna, immunoglobuliny, fenytoina.

Żadne z wytycznych nie odnosiły się do leczenia zespołu Kinsbourne'a.

W ramach leczenia nefarmakologicznego najczęściej zalecane są: stymulacja nerwu błędnego, VNS (NICE 2020, BGE 2020, SIGN 2018), dieta ketogeniczna (BGE 2020, SIGN 2018, WGE 2017) oraz leczenie chirurgiczne (BGE 2020, SIGN 2018). W pojedynczych publikacjach zalecane były również: wymiana osocza, zmodyfikowana dieta Atkinsa oraz głęboka stymulacja mózgu.

Odnalezione w ramach aktualizacji wytyczne są zgodne z wytycznymi przedstawionymi we wcześniejszym opracowaniu Agencji (OT.4311.4.2017). Według wówczas odnalezionych publikacji ACTH (w tym tetrakozaktyd) zalecano do stosowania u pacjentów z zespołem Westa. Natomiast, nie był on wymieniany w wytycznych w odniesieniu do leczenia padaczki lekoopornej czy zespołu Lennox'a-Gastaut'a. W 2017 r. również nie odnaleziono wytycznych dotyczących leczenia zespołu Kinsbourne'a.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13.11.2019 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.3077.2020.KW) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych: Synacthen (tetrakozaktyd), roztwór do iniekcji á 0,25 mg/ml, Synacthen Depot (tetrakozaktyd), roztwór do iniekcji á 1 mg/ml, we wskazaniach: padaczka lekooporna, padaczka lekooporna pod postacią zespołu Westa, padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennox-Gastaut'a, zespół Kinsbourne'a – zespół opsoklonie-mioklonie, zespół Landaua Kleffnera – zespół nabytej afazji z padaczką, 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 2020 r., poz. 357 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 99/2020 z dnia 28 grudnia 2020 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych Synacthen, Synacthen Depot (tetrakozaktyd) w wielu wskazaniach.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 99/2020 z dnia 28 grudnia 2020 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych Synacthen, Synacthen Depot (tetrakozaktyd) w wielu wskazaniach.
2. Raport nr OT.4311.23.2020 „Synacthen, Synacthen Depot (tetrakozaktyd) we wskazaniach: padaczka lekooporna, padaczka lekooporna pod postacią zespołu Westa, padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennox - Gastaut'a, zespół Kinsbourne'a – zespół opsoklonie-mioklonie, zespół Landaua Kleffnera – zespół nabytej afazji z padaczką”, data ukończenia: 23 grudnia 2020 r.