



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 99/2020 z dnia 28 grudnia 2020 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów
lecniczych Synacthen, Synacthen Depot (tetrakozaktyd)
w wielu wskazaniach

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne 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, u pacjentów pediatrycznych.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Padaczkę lekooporną występującą w Polsce u około 120 tysięcy chorych (20-30% wszystkich chorych na padaczkę), w większości poniżej 16 roku życia, rozpoznaje się po niepowodzeniu 2 kolejnych prób leczenia farmakologicznego w postaci w monoterapii lub terapii dodanej, gdy leki są właściwie dobrane, dawkowane oraz dobrze tolerowane. Najczęstszym rodzajem encefalopatii przebiegającej z napadami padaczkowymi jest zespół Westa, ujawniający się zwykle między 3 a 7 miesiącem życia. Rokowanie u dzieci z padaczką lekooporną jest złe w odniesieniu do rozwoju intelektualnego, ogólnej sprawności i trwałego ustąpienia napadów.

Tetrakozaktyd jest syntetycznym hormonem adrenokortykotropowym (ACTH), analogiem ludzkiej kortykotropiny, stosowanym m.in. w leczeniu padaczki lekoopornej u dzieci.

W 2017 roku wydano pozytywne Stanowiska Rady Przejrzystości nr 118/2017 i 119/2017 oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 66/2017 (nr w BIP AOTMiT: 139/2017) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego tetrakozaktydu we wskazaniu padaczka lekooporna. W piśmie zlecającym nr PLD.45340.3077.2020.KW z dnia 13.11.2020 r. wskazano, że zlecenie dotyczy populacji pediatrycznej.



Dowody naukowe

Wiarygodne dane na temat przydatności tetrakozaktydu dotyczą jedynie zespołu Westa. W okresie od października 2017 roku korzyści ze stosowania tetrakozaktydu w tej chorobie dokumentuje przegląd systematyczny 6 badań RCT z metaanalizą (Li 2020) obejmujący w sumie 616 pacjentów, w którym wykazano, że prednizolon/prednizon w porównaniu z ACTH/tetrakozaktydem są równie skuteczne w ocenie klinicznej (ustąpienie napadów w 14 dniu od rozpoczęcia terapii, RR 1,19 [95%CI 0,74; 1,92]; ustąpienie napadów od 14 dnia do 6 miesięcy, RR 1,02 [95%CI 0,63; 1,65]) i ocenie aktywności elektrycznej mózgu (ustąpienie hipsarytmii w EEG, RR 1,14 [95% CI 0,71; 1,81]) oraz mają podobne akceptowalne ryzyko działań niepożądanych. Badanie jednośrodkowe Dressler 2019, porównujące dietę ketogeniczną z syntetycznym ACTH u niemowląt z zespołem Westa (n=101) wykazało w części z randomizacją, że w ciągu 28 dni obserwacji u 62% i 69% dzieci, odpowiednio, obserwowano remisję w ocenie elektroklinicznej po odpowiednio 13,5 i 10 dniach od rozpoczęcia terapii, a nawrót choroby na końcu obserwacji nastąpił odpowiednio u 40% i 36% chorych. Badanie wielośrodkowe RCT metodą próby otwartej ICISS (O'Callaghan 2018), w którym porównywano prednizolon lub tetrakozaktyd w postaci depot (i.m. 0,5 mg co drugi dzień przez 2 tygodnie) z leczeniem skojarzonym: wigabatryna + terapia hormonalna u niemowląt z zespołem Westa (n=377) w wieku od 2 do 14 miesięcy, nie wykazano różnic istotnych statystycznie w ocenianych punktach końcowych, w tym w zakresie występowania napadów zgięciowych, jakichkolwiek innych napadów padaczkowych w 18 miesiącu oraz w rozwoju w wieku 18 miesięcy mierzonego wg skali VABS.

Z punktu widzenia bezpieczeństwa należy odnotować badanie prospektywne Kutluk 2020, w którym u 18 niemowląt w wieku poniżej 24 miesięcy z zespołem Westa wykazano, że stosowanie Synacthen Depot (18 dawek po 0,5 mg/kg m.c. < 10 kg; 1 mg/kg m.c. > 10 kg masy ciała) w ciągu dwóch miesięcy wiąże się z łagodnym przerostem mięśnia sercowego, głównie przegrody, nie powodując istotnych klinicznie arytmii ani istotnego wzrostu ciśnienia tętniczego krwi.

Co do skuteczności tetrakozaktydu w leczeniu padaczek opornych na leczenie, rzadkich zespołów Lennox-Gastauta oraz Landaua-Kleffnera nie znaleziono w piśmiennictwie nowych badań w porównaniu z analizą Agencji z 2017 roku, opartą w większości na badaniach prowadzonych w grupach do 30 chorych. Haberlandt 2010 wykazał, że stosowanie ACTH/tetrakozaktydu wiąże się z całkowitą i częściową odpowiedzią na leczenie u odpowiednio 28,6% i 50% pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta, a ustąpienie pełne napadów padaczkowych obserwowano u 64%. W badaniu Kramer 2006 stwierdzono częściową poprawę u 94% pacjentów z zespołem Landaua-Kleffnera leczonych tetrakozaktydem. Inutsuka 2006 przedstawił doniesienie pokazujące poprawę kliniczną u 1 z 4 pacjentów z padaczkami, w tym z zespołem Landaua-Kleffnera.

Nie odnaleziono badań dotyczących stosowania tetrakozaktydu w leczeniu pacjentów z zespołem Kinsbourne'a.

Działania niepożądane tetrakozaktydu obejmują reakcje alergiczne (<0,1% leczonych) oraz szereg efektów ubocznych typowych dla stosowania ACTH lub kortykosteroidów, w tym przyrost masy ciała, drażliwość, nadciśnienie, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, objawy zespołu Cushinga, skłonność do zakażeń, hipokalemia itp. Ciężkie zdarzenia niepożądane głównie zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej występowały rzadko (u 2-3% leczonych).

Tetrakozaktyd jest wymieniany jako opcja terapeutyczna pierwszego wyboru u chorych pediatrycznych i młodych z zespołem Westa w wytycznych szkockich SIGN z 2018 roku oraz brytyjskich NICE z 2020 roku. ACTH jest zalecane w leczeniu zespołu Westa w wytycznych belgijskich (BGE 2020) z 2020 r. oraz włoskich z 2017 r. (WGE 2017). Wytyczne, które opublikowano po 2017 roku są zgodne z tymi przedstawionymi we wcześniejszym opracowaniu Agencji z 2017 roku, podtrzymując mocną pozycję ACTH (w tym tetrakozaktydu) w leczeniu zespołu Westa i nie wymieniając tego leku w odniesieniu do leczenia innych wskazań wymienionych w zleceniu.

Nie uzyskano opinii polskich ekspertów klinicznych.

Problem ekonomiczny

Ministerstwo Zdrowia przedstawiło dane dotyczące refundacji w imporcie docelowym produktów leczniczych Synacthen i Synacthen Depot w analizowanych wskazaniach z 2019 roku, z których wynika, że refundowano ten lek na podstawie 61 wniosków, w tym 41 dla chorych na padaczkę lekooporną, 12 dla chorych na zespół Westa, 3 dla pacjentów z zespołem Landaua-Kleffnera oraz 4 dla pacjenta z zespołem Kinsbourne'a. Łączny koszt refundacji w ocenianych wskazaniach w roku 2019 wyniósł: Synacthen Depot (1 mg/ml): 26 914,99 PLN i Synacthen (0,25 mg/ml): 234,12 PLN. Łącznie refundacja tych 2 produktów leczniczych wynosiła 27 149,11 PLN.

Główne argumenty decyzji

Rzadkie przypadki padaczki lekoopornej, występujące u chorych pediatrycznych są leczone od dawna z zastosowaniem produktów leczniczych Synacthen i Synacthen Depot, a skuteczność i bezpieczeństwo takiej terapii są zadawalające. Terapia jest efektywna kosztowo. Najmocniejsze dane przemawiają za stosowaniem tych preparatów w zespole Westa. Wobec wagi problemu klinicznego, mimo ograniczeń nielicznych dostępnych badań nad zastosowaniem tych preparatów w ocenianych wskazaniach innych niż zespół Westa, dalsze refundowanie produktów leczniczych Synacthen i Synacthen Depot jest w opinii Rady zasadne.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 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.), z uwzględnieniem opracowania 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 - Gastauta, zespół Kinsbourne'a – zespół opsoklonie-mioklonie, zespół Landaua Kleffnera – zespół nabytej afazji z padaczką”, data ukończenia: 23 grudnia 2020 r.