



Rekomendacja nr 124/2022

z dnia 7 lutego 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu lecniczego Ztalmy (ganaxolone) we wskazaniu: padaczka lekooporna na podłożu mutacji w genie CDKL5 (ICD-10: G40.8) w populacji pediatrycznej

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Ztalmy (ganaxolone) we wskazaniu: padaczka lekooporna na podłożu mutacji w genie CDKL5 (ICD-10: G40.8) w populacji pediatrycznej, na podstawie art. 39 ust. o ref. pod warunkiem wyczerpania wszystkich dostępnych opcji terapeutycznych oraz ścisłego monitorowania skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii po każdym okresie leczenia (także w przypadku kontynuacji).

Uzasadnienie rekomendacji

W wyniku przeprowadzonej analizy odnaleziono jedno badanie RCT (Knight 20221), na podstawie którego określano skuteczność i bezpieczeństwo ganaxolonu (GAN) w padaczce lekoopornej u pacjentów z mutacją w genie CDKL5. Podsumowując wyniki w zakresie skuteczności po 17 tygodniach leczenia (III faza miareczkowania dawki – 4 tygodnie; IV faza leczenia – 13 tygodni) stwierdzono zmniejszenie częstości napadów padaczkowych o -30,7% w grupie interwencji i o -6,9% w placebo (PLC) w stosunku do wartości wyjściowej (pierwszorzędowy punkt końcowy - różnica była istotna statystycznie, $p=0,0036$). W przypadku kluczowego drugorzędowego punktu końcowego, tj. zmniejszenia częstotliwości dużych napadów padaczkowych o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości bazowej różnica między grupami nie osiągnęła istotności statystycznej.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że GAN był dobrze tolerowany. Mniej, niż 5% pacjentów w grupie GAN, przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.

Przedstawione wyniki należy jednak traktować z ostrożnością z uwagi na ograniczenia badania, w szczególności krótki czas leczenia (17 tygodni). Ponadto na niepewność wnioskowania ma także wpływ równoległe stosowanie przez pacjentów innych leków przeciwpadaczkowych. Ewentualna terapia powinna być spójna ze schematem leczenia zawartym w badaniu leku Ztalmy.

W zależności od przyjętego dawkowania roczny koszt stosowania GAN u jednego pacjenta (przy założeniu 14 kg masy ciała - odpowiadającej średniej masie ciała 2,5 letniego pacjenta

zgodnie z informacją zawartą w zleceniu) będzie wynosił od około 162 tys. zł do 486 tys. zł. Warto zauważyć, że zgodnie z oszacowaniami Agencji populacja nowo zdiagnozowanych pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do leczenia w skali roku wynosi od 6 do 16 pacjentów, co będzie się przekładało na wzrost wydatków płatnika publicznego. Mając na względzie stanowisko Rady Przejrzystości, a także wyniki przeprowadzonych analiz, Prezes Agencji rekomenduje jak we wstępie.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Ztalmy (ganaxolone), zawiesina do sporządzania zawiesiny doustnej 50mg/ml, we wskazaniu: padaczka lekooporna na podłożu mutacji w genie CDKL5 (ICD-10: G40.8) 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 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.

Padaczka lekooporna z mutacją w genie CDKL5 jest rzadką i często głęboką encefalopatią neurorozwojową spowodowaną patogennymi zmianami w genie CDKL5 i niedoborem funkcjonalnej cyklinozależnej kinazy 5 (CDKL5). To zaburzenie genetyczne powoduje wczesne wystąpienie drgawek, opóźnienie rozwoju i znaczną niepełnosprawność intelektualną. Napady zaczynają się zwykle w ciągu pierwszych trzech miesięcy po urodzeniu i są trudne do kontrolowania za pomocą leków. Ponadto, zaburzenie to charakteryzuje się hipotonią i korowymi zaburzeniami widzenia, którym mogą również towarzyszyć objawy ze strony przewodu pokarmowego takie, jak zaparcia, refluks, połykanie powietrza, co powoduje problemy z karmieniem. Inne cechy, które można zaobserwować to słaby kontakt wzrokowy, stereotypia rąk, skolioza, brak lub ograniczona mowa, dysmorficzne rysy twarzy oraz zaburzenia autonomiczne.

Szacuje się, że częstotliwość mutacji w CDKL5 występuje około 1 na 40 000-60 000 żywych urodzeń.

Alternatywna technologia medyczna

Wytyczne w terapii skojarzonej leczenia padaczki ogniskowej najczęściej wymieniają: karbamazepinę, lamotryginę, lewetyracetam, okskarbazapinę, PER, lakozamid, walproniany, zonisamid i topiramát. Wśród metod nefarmakologicznych, które są rekomendowane w terapii padaczki lekoopornej najczęściej wskazywana jest dieta ketogeniczna, w szczególności u dzieci.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r. (Dz. Urz. MZ poz. 111) wśród substancji czynnych, dla których we wskazaniu refundacyjnym zapisano:

- padaczka oporna na leczenie należą: brywaracetam, diazepam, lakozamid, gabapentyna, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, tiagabina, topiramát oraz wigabatryna.
- padaczka oporna na leczenie z mutacją w genie CDKL5 brak jest finansowanych substancji czynnych.

Zgodnie z informacjami otrzymanymi z MZ w Systemie Obsługi Importu Docelowego, w analizowanym wskazaniu nie sprowadza się innych leków lub środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego (ŚSSPŻ). W terapii padaczki lekoopornej wydawano zgody na refundację w zakresie:

- produktów leczniczych: Ospolot, Taloxa, Inovelon, Synacthen, Fycompa, preparaty etosuksymidu w syropie (Petinimid, Petnidan Saft, Zarontin), kanabinoidy: Epidyolex (wyłącznie zgody na sprowadzenie), Bediol, Bedica, Bedrocan;
- ŚSSPŻ: K.Yo, MCT Oil.

Mając powyższe na uwadze nie zawężano opcji alternatywnych to konkretnych technologii lekowych i nielekowych stosowanych w leczeniu w ocenianym wskazaniu.

Opis wnioskowanego świadczenia

Ganaxolon (GAN) jest syntetyczną metylową pochodną allopregnanolonu - neurosteroidu, która działa jako modulator allosteryczny o wysokim powinowactwie względem receptorów GABAA. Neurosteroid ten wiąże się do specyficznego miejsca steroidowego obecnego w kompleksie receptora GABAA powodując wzrost przepuszczalności kanału chlorkowego.

Ztalmy (ganaxolone; GAN) jest zarejestrowany przez Food and Drug Administration (FDA) w leczeniu napadów związanych z zaburzeniem niedoboru kinazy zależnej od cykliny 5 (CDKL5) u pacjentów w wieku 2 lat i starszych.

Wnioskowanie wskazanie dotyczy padaczki lekoopornej na podłożu mutacji w genie CDKL5 w populacji pediatrycznej i wpisuje się we wskazanie rejestracyjne (dotyczy wskazania rejestracyjnego FDA).

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.

Do analizy klinicznej włączono jedno badanie pierwotne:

- Knight 2022 – wieloośrodkowe (39 ośrodków na świecie, 8 krajów), randomizowane, podwójnie zaślepienie. Jego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa GAN vs placebo (PLC) u pacjentów w wieku od 2 do 21 lat [mediana wieku 6 lat (przedział międzykwartylowy (ang. interquartile range) IQR 3-10)] z padaczką z genetycznie potwierdzoną mutacją w genie CDKL5. Łączna liczba pacjentów N=101 (GAN n=50; PLC n=51). Okres obserwacji: I faza kontrolna – 8 tygodni; II faza podstawowa (obserwacja, zbieranie danych bazowych) – 6 tygodni; III faza miareczkowania dawki – 4 tygodnie; IV faza leczenia – 13 tygodni; faza otwarta – możliwość kontynuacji leczenia GAN.

Skuteczność kliniczna

Porównanie GAN vs PLC (Knight 2022)

W badaniu raportowano istotne statystycznie (IS) różnice dla punktu końcowego:

- pierwszorzędowego:

- mediana zmian procentowych częstości dużych napadów padaczkowych (w ciągu 28 dni) w stosunku do wartości wyjściowej % (IQR): -30,7% (-49,5; -1,9) GAN vs -6,9% (-24,1; 39,7) PLC. Mediana różnic między grupami oszacowana metodą Hodgesa-Lehmanna -27,1% (95% CI: -49,7; -9,6); p=0,0036;

Nieistotne statystycznie różnice w badaniu raportowano dla kluczowego drugorzędowego punktu końcowego tj.: zmniejszenie częstotliwości napadów padaczkowych o 50%. W związku z hierarchiczną strategią analizy nie testowano statystycznie pozostałych z drugorzędowych punktów końcowych (między innymi – zmiany nasilenia choroby wyrażone w skali CGI-I, mediana zmiany w odsetku dni wolnych od napadów padaczkowych w stosunku do wartości wyjściowej po 17 tyg. leczenia, zmiany nasilenia choroby w oceniane przez rodziców i opiekunów (wyrażone w skali CGI-CSID, CGI-CA, CGI-C).

Bezpieczeństwo

Porównanie GAN vs PLC (Knight 2022)

Wykazano, że GAN jest ogólnie dobrze tolerowany przez pacjentów. Nie odnotowano zgonów podczas fazy zaślepionej tego badania. Różnice istotne statystycznie na niekorzyść wnioskowanej technologii odnotowano dla punktów końcowych:

- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE) w zakresie senności – 36% (18/50) vs 16% (8/51); RR=2,3 (95% CI: 1,1; 4,79); NNH = 5 (3;28); p=0,027;
- Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (treatment related AE)
 - ogółem - 70% (35/50) GAN vs 43% (22/51) PLC; RR= 1,62 (95% CI: 1,13; 2,33); NNH = 5 (3; 13); p=0,009;
 - w zakresie senności 34% (17/50) GAN vs 6% (3/51) PLC; RR 5,78 (95% CI: 1,81; 18,51) NNH = 4 (3; 8); p=0,003.

Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych różnice były nieistotne statystycznie.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie – na podstawie FDA

Najczęstsze działania niepożądane (częstość co najmniej 5% i co najmniej dwa razy częściej niż PLC) to senność, gorączka, nadmierne wydzielanie śliny i alergia sezonowa.

Ograniczenia analizy

Wyniki analizy oparte są na danych z jednego zidentyfikowanego RCT, w którym zostały wskazane ograniczenia:

- krótki czas trwania leczenia (17 tyg.);
- równoległe stosowanie innych leków przeciwpadaczkowych: Valproate (36% pacjentów z ramienia interwencji i 31 % pacjentów z ramienia placebo), Levetiracetam (26% vs 25%), Clobazam (24% vs 25%), Vigabatrin (20% vs 24%) (nie było IS różnic w rodzaju i liczbie (mediana=2) jednocześnie stosowanych leków między ramionami badania);
- stosunkowo niska liczebność próby (przy czym należy mieć na uwadze wskazanie choroby rzadkiej/ultraradkiej);
- nie wszyscy pacjenci osiągnęli dawkę docelową (maksymalną) (40/50 pacjentów).

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 175 926 zł (3 x 58 642 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 produktu leczniczego Ztalmy, zawieszona do sporządzania zawiesiny doustnej 50mg/ml wynosi około 2 500 USD za opakowanie 110ml (jest to szacunkowa cena brutto leku). W zależności od przyjętego dawkowania koszt stosowania GAN u jednego pacjenta (przy założeniu masy ciała równiej 14 kg) będzie wynosił przy ustaleniu dawki (1-miesiąc) od 10 tys. zł do 31 tys. zł, miesięczny koszt (od 2-miesiąca) od 13,8 tys. zł do 41,4 tys. zł, natomiast roczny od 162,41 tys. zł do 486,6 tys. zł.

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 2022 r., poz. 463)

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.

W zleceniu MZ wskazano, że dotyczy ono jednego pacjenta w wieku 2,5 lat, który w toku dotychczasowego leczenia stosował sterydoterapię (SoluMedrol), oraz leki p/padaczkowe: Fenytoina, Keppra, Vetira, Convulex, Topamax, Luminal, Sabril, Frisium, Vimpat, Zonisamide), a ponadto stosowana była dieta ketogenna. Pacjent posiada również wszczepiony stymulator nerwu błędnego.

Oszacowano, że koszt pierwszego roku terapii dla jednego pacjenta, przy założeniu masy ciała 14 kg wynosi od około 162 tys. zł do 486 tys. zł (w zależności od dawki).

Zgodnie z szacunkami Agencji roczna populacja pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do leczenia może wynosić od 6 (wariant minimalny) do 16 osób (wariant maksymalny). Do obliczeń przyjęto, średnią masę ciała 21 kg u 6-letniego pacjenta (*w badaniu Knight 2022 mediana wieku wynosiła 6 lat*). W związku z powyższym wydatki płatnika publicznego w pierwszym roku w wariantach minimalnym mogą wynieść od 1,462 mln zł do 4,38 mln zł., a w wariantach maksymalnym od 3,898 mln zł. do 11,68 mln zł.

Ograniczeniem analizy wpływu finansowania przedmiotowej technologii na wydatki płatnika publicznego jest przede wszystkim niepewność w zakresie wielkości populacji docelowej, rzeczywistej ceny leku, dawkowania oraz czasu leczenia.

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

Odnaleziono 1 publikację dotyczącą omawianego problemu zdrowotnego tj. konsensus ekspertów (Amin 2022). W dokumencie tym rekomenduje się zastosowanie GAN w leczeniu drgawek w przebiegu padaczki lekoopornej na podłożu mutacji w genie CDKL5, a także wskazuje się na możliwość zastosowania kannabidiolu (Epidyolex).

Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.2793.2022.1.AK), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Ztalmy, ganaxolone, zawiesina do sporządzania zawiesiny doustnej 50mg/ml we wskazaniu: padaczka lekooporna na podłożu mutacji w genie CDKL5 (ICD-10: G40.8) 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 2022 r., poz. 463), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 121/2022 z dnia 12 grudnia 2022 roku w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Ztalmy (ganaxolone) we wskazaniu: padaczka lekooporna na podłożu mutacji w genie CDKL5 (ICD-10: G40.8) w populacji pediatrycznej.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 121/2022 z dnia 12 grudnia 2022 roku w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Ztalmy (ganaxolone) we wskazaniu: padaczka lekooporna na podłożu mutacji w genie CDKL5 (ICD-10: G40.8) w populacji pediatrycznej.
2. Raport nr: WS.4211.2.2022.ZZK „Ztalmy (ganaxolone) we wskazaniu: padaczka lekooporna na podłożu mutacji w genie CDKL5 (ICD-10: G40.8) w populacji pediatrycznej”; data ukończenia: 09.12.2022 r.