



Rekomendacja nr 13/2024

z dnia 14 lutego 2024 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację
produktu leczniczego Keveyis (dichlorofenamid) we wskazaniach:
hiperkaliemiczne porażenie okresowe,
hipokaliemiczne porażenie okresowe**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Keveyis (dichlorofenamid) we wskazaniach: hiperkaliemiczne porażenie okresowe, hipokaliemiczne porażenie okresowe.

Uzasadnienie rekomendacji

Produkt leczniczy Keveyis (dichlorofenamid) był już przedmiotem oceny Agencji w ww. wskazaniach i uzyskał negatywną rekomendację wydaną w 2017 r.

Aktualizacja wyszukiwania (względem raportu AOTMiT OT.431.4.2017) dostarcza nowych dowodów dotyczących oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leku (Desaphy 2021, Sansone 2021, Ciafaloni 2019).

W ocenie autorów opracowań, badania wskazują na skuteczność dichlorofenamidu w zmniejszaniu częstości występowania i nasilenia ataków zarówno w hiperkaliemicznym porażeniu okresowym (HOP), jak i hipokaliemicznym porażeniu okresowym (HIP).

Analizując dane kosztowe dotyczące omawianej substancji można szacować, że roczny koszt terapii dichlorofenamidem u 1 pacjenta wyniesie ok. 1,3 – 2,4 mln zł. Szacowana populacja docelowa to 4 chorych, co przekłada się na łączny wpływ na budżet w wysokości ok. 5,2 – 9,7 mln zł rocznie. Z uwagi na koszt terapii zastosowanie wymaga sprawdzenia, czy u pacjentów wykorzystano dostępne na terenie Polski rekomendowane metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.

Wytyczne kliniczne wskazują na możliwość stosowania dichlorofenamidu (obok acetazolamidu) w zapobieganiu atakom choroby w HIP (Stunnenberg 2020, Statland 2018, Jitpimolmard 2020) oraz HOP (Statland 2018, Jitpimolmard 2020).

W związku z powyższym, zebrane w procesie oceny informacje uznano za wystarczające, by uzasadnić wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Keveyis (dichlorofenamid) w analizowanych wskazaniach.

Przedmiot wniosku

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

- Keveyis (dichlorofenamid)

we wskazaniach: hiperkaliemiczne porażenie okresowe, hipokaliemiczne porażenie okresowe.

Problem zdrowotny

Hiperkaliemiczne porażenie okresowe (HIP) to rzadko występująca choroba genetyczna, zaliczana do kanałopatii sodowych. Charakteryzuje się epizodycznymi napadami osłabienia mięśni związanymi ze wzrostem stężenia potasu w osoczu.

Napady osłabienia mięśni zwykle rozpoczynają się w dzieciństwie (w pierwszej lub drugiej dekadzie życia). Częstotliwość, czas trwania (od kilku minut do kilku godzin) oraz nasilenie (ogniskowe porażenie do całkowitego paraliżu) napadów są zmienne. Najczęściej obejmują mięśnie kończyn, oszczędzając mięśnie twarzy i mięśnie oddechowe. Napady są wywoływane przez odpoczynek po wysiłku, głód oraz zimno. Inne czynniki prowokujące napad to dieta bogata w potas, stres, infekcje, glikokortykosteroidy, znieczulenie lub ciąża.

Częstość występowania szacowana jest na około 1/200 000 urodzeń.

Hipokaliemiczne porażenie okresowe (HOP) jest rzadko występującą chorobą genetyczną charakteryzującą się przemijającymi napadami porażenia mięśni z towarzyszącą hipokaliemią, u podłoża której leży zaburzona funkcja kanałów jonowych.

Chorobę rozpoznaje się najczęściej w pierwszej lub drugiej dekadzie życia, jednak zdarzają się bardzo rzadkie przypadki występujące około 60.–70. roku życia. Napady osłabienia często występują późno w nocy, a czynnikami prowokującymi są dieta bogatowęglowodanowa, wysokosodowa lub odpoczynek po wysiłku. Alkohol, zimno lub stres również mogą być przyczyną ataku.

Osłabienie może trwać nawet do 24 godzin i zaczyna się zwykle od kończyn dolnych. Nasilenie jest różne, aczkolwiek niektóre napady potrafią być bardzo ciężkie i dotyczyć mięśni opuszkowych i oddechowych. Najczęściej z wiekiem częstotliwość ataków zmniejsza się, natomiast po latach może dojść do utrwalenia osłabienia mięśni.

Częstość występowania szacowana jest na około 1/100 000 urodzeń.

Alternatywna technologia medyczna

W oparciu o wytyczne praktyki klinicznej oraz opinie ekspertów, w omawianych wskazaniach stosowane są leki moczopędne, w tym acetazolamid.

W okresie maj 2021 – sierpień 2023 r. nie sprowadzono innych produktów leczniczych w ww. wskazaniach.

Opis wnioskowanego świadczenia

Dichlorofenamid (DCP) jest inhibitorem anhidrazy węglanowej. Zwiększa on wydalanie wody, jonów potasowych, sodowych oraz wodorowęglanowych. Dokładny mechanizm działania w porażeniach okresowych nie jest do końca poznany.

Lek Keveyis jest zarejestrowany przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA) w następujących wskazaniach:

- hipokaliemiczne porażenie okresowe,
- hiperkaliemiczne porażenie okresowe,

- pokrewne porażenia okresowe.

Produkt nie jest zarejestrowany w Unii Europejskiej. Jednocześnie decyzją Komisji Europejskiej nr EU/3/16/1616 z dnia 17 lutego 2016 produkt leczniczy Keveyis został wpisany na listę leków sierocych we wskazaniu porażenie okresowe.

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.

Przeprowadzono aktualizację dowodów naukowych przedstawionych w raporcie AOTMiT nr OT.431.4.2017.

W analizie klinicznej uwzględniono następujące opracowania:

- Desaphy 2021 - przegląd systematyczny dotyczący leczenia farmakologicznego kanałopatii mięśniowych (w tym porażenia okresowego) oraz zbadania związku między leczeniem a podłożem genetycznym choroby;
- Sansone 2021 - analiza post-hoc do badania Sansone 2016 (uwzględnionego w raporcie AOTMiT z 2017 r.) dotycząca długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dichlorofenamid (DCP) u pacjentów z HIP i HOP, którzy ukończyli 61-tygodniowy okres badania Sansone 2016;
- Ciafaloni 2019 - analiza post-hoc do badania Tawil 2000 (uwzględnionego w raporcie AOTMiT z 2017 r.) dotycząca skuteczności i bezpieczeństwa dichlorofenamid u dorosłych i nastolatków z HIP.

Skuteczność kliniczna

Desaphy 2021

Według autorów opracowania, w przypadku porażenia okresowego, leczenie farmakologiczne może powodować przerwanie ataków lub zmniejszenie ich częstotliwości. W hipokaliemicznym porażeniu okresowym podanie potasu (dożylnie lub doustnie) przerywa atak, natomiast częstotliwość ataków redukują inhibitory anhidrazy węglanowej (acetazolamid i dichlorofenamid), które są lekami preferowanymi. Lek moczopędny oszczędzający potas (eplerenon lub spironolakton) mogą być terapią dodatkową do powyższych, lub mogą być stosowane jako alternatywa dla osób niereagujących / nietolerujących leczenia acetazolamidem lub dichlorofenamidem. Terapia przewlekła polega na stosowaniu inhibitorów anhidrazy węglanowej lub tiazydowych leków moczopędnych.

Autorzy przeglądu podkreślają, że dichlorofenamid był jedyną zatwierdzoną przez FDA metodą leczenia zarówno hipokaliemicznego, jak i hiperkaliemicznego porażenia okresowego, podczas gdy wszystkie inne opcje opierają się na indywidualnej wiedzy klinicznej.

W przypadku dichlorofenamid przeprowadzone badanie z pojedynczym zaślepieniem kontrolowanym placebo (Dalakas 1983) wskazywało na skuteczność dichlorofenamid w redukcji

utrzymującego się osłabienia mięśni u 3/3 pacjentów z HOP opornych na leczenie acetazolamidem. Według autorów przeglądu, badanie RCT wykazało jedynie częściową odpowiedź na dichlorofenamid w porównaniu z placebo.

Przedstawiono także wyniki badania Tawil 2000 oraz analizy post-hoc do tego badania (Ciafaloni 2019), która wykazała, że dichlorofenamid był podobnie skuteczny i tolerowany w małych dawkach zarówno u młodzieży, jak i u dorosłych, chociaż w obu grupach wystąpiły różne rodzaje działań niepożądanych. W ocenie autorów oba te badania wykazały skuteczność dichlorofenamidu w zmniejszeniu częstości występowania i nasilenia ataków zarówno w HOP, jak i HIP.

Sansone 2021

Odnotowano istotny statystycznie spadek wskaźnika tygodniowych ataków i wskaźnika nasilenia ataków na tydzień po 61 tygodniach obserwacji względem wartości początkowej w obu grupach pacjentów, różnice median wyniosły odpowiednio: DCP/DCP [n = 25], -1,00 [p < 0,0001]; placebo/DCP [n = 20], -0,63 [p = 0,01] i DCP/DCP, -2,25 [p < 0,0001]; placebo/DCP, -1,69 [p = 0,01].

Stosunkowo mniejszą różnicę mediany wskaźnika tygodniowych ataków i wskaźnika nasilenia ataków odnotowano od 9. do 61. tygodnia wśród pacjentów otrzymujących DCP w sposób ciągły (n = 26; -0,14 [p = 0,1] i -0,24 [p = 0,09]) niż wśród osób przechodzących z placebo na DCP po pierwszych 9 tygodniach badania (n = 16; -1,04 [p = 0,049] i -2,72 [p = 0,08]).

Bezpieczeństwo

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi odnotowanymi w badaniach były:

- Parestezje (40%) i zdarzenia niepożądane związane z funkcjami poznawczymi (14%) (Sansone 2021);
- u nastolatków: wysypka skórna (33%); u dorosłych: drętwienie (48%) i wysypka skórna (19%) (Ciafaloni 2019).

Na stronie Food and Drug Administration (FDA) opisano następujące poważne działania niepożądane dla preparatu Keveyis:

- nadwrażliwość / reakcja anafilaktyczna / reakcje idiosynkratyczne,
- hipokaliemia,
- kwasica metaboliczna,
- upadki.

Ograniczenia analizy

Nieliczne doniesienia nt. skuteczności ocenianej technologii oraz brak badań porównujących DCP z komparatorami.

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 190 380 PLN/QALY.

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 danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia w okresie maj 2021 – sierpień 2023 r. wydano łącznie 6 zgód na refundację leku dla 4 pacjentów (w tym 4 zgody na refundację leku podmiotu odpowiedzialnego Strongbridge Biopharma (12 opakowań) oraz 2 podmiotu Xeris Pharmaceuticals (6 opakowań)), a łączna kwota zgód na refundację wyniosła ok. 1,40 mln zł.

Szacunkowy średni roczny koszt stosowania leku u jednego pacjenta to: 2 419 950 zł w przypadku leku oryginalnego oraz 1 303 050 zł w przypadku leku generycznego (dawki 150 mg dziennie).

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 2023 r. poz. 826 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.

W obliczeniach uwzględniono dwa scenariusze oszacowań tj. dla ceny leku oryginalnego (Keveyis (dichlorofenamid) / Xeris Pharmaceutical Inc) i generycznego (Dichlorphenamide 50 mg / Torrent Pharma).

Przy uwzględnieniu liczebności populacji na podstawie danych MZ (sprowadzono 18 opakowań leku dla 4 pacjentów) refundacja leku w ocenianych wskazaniach będzie wiązać się z rocznymi wydatkami płatnika publicznego w wysokości: 5 212 200 zł lub 9 679 800 zł (w zależności od ceny sprowadzonego produktu leczniczego).

Należy wskazać ograniczenia powyższych oszacowań wynikające głównie z niepewności w zakresie czasu trwania leczenia, dawkowania oraz wielkości populacji docelowej.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 dokumenty wytycznych, tj.: prace zbiorowe ekspertów klinicznych: Matthews z 2023 r. oraz Jitpimolmard z 2020 r. dot. zaleceń postępowania z kanałopatiami mięśni szkieletowych u dzieci, pracę zbiorową ekspertów z 2020 r. (Stunnenberg 2020) dotyczącą terapii miotonii niedostroficznych (w tym porażenia okresowego hiperkaliemicznego) oraz pracę zbiorową ekspertów z 2018 r. (Statland 2018) dot. leczenia porażen okresowych.

Dichlorofenamid obok acetazolamidu jest wskazany jako opcja leczenia przewlekłego w zapobieganiu atakom choroby w hiperkaliemicznym porażeniu okresowym (Stunnenberg 2020, Statland 2018, Jitpimolmard 2020) oraz hipokaliemicznym porażeniu okresowym (Statland 2018, Jitpimolmard 2020). Według Statland 2018 dichlorofenamid wiąże się ze zmniejszeniem częstotliwości ataków HipoPP, zmniejszeniem nasilenia i czasu trwania ataków podczas przewlekłego leczenia, dodatkowo wytyczne Jitpimolmard 2020 wskazują na lepszą jakość dostępnych dowodów naukowych na stosowanie dichlorofenamidu w porównaniu do acetazolamidu.

Jako inne opcje leczenia przewlekłego hiperkaliemicznych porażen okresowych (zapobieganie atakom) wskazywane są: blokery kanałów sodowych (Jitpimolmard 2020, Stunnenberg 2020) i blokery kanału wapniowego (Stunnenberg 2020) oraz diuretyki (Jitpimolmard 2020, Statland 2018). Natomiast jako inne opcje leczenia przewlekłych hipokaliemicznych porażen okresowych wskazywane są leki moczopędne oszczędzające potas (Statland 2018).

W publikacji Matthews 2023 w hiperkaliemicznym i hipokaliemicznym porażeniu okresowym u dzieci wskazano na zastosowanie potasu podawanego doustnie lub dożylnie.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do omawianych technologii medycznych.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.2924.2023.AD), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Keveyis (dichlorofenamid) we wskazaniach: hiperkaliemiczne porażenie okresowe, hipokaliemiczne porażenie okresowe, 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 2023 r. poz. 826 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 12/2024 z dnia 12 lutego 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Keveyis (dichlorphenamide) we wskazaniach: hiperkaliemiczne porażenie okresowe, hipokaliemiczne porażenie okresowe.

Piśmiennictwo

1. Raport nr OT.4211.34.2023 Keveyis (dichlorofenamid) we wskazaniach: hiperkaliemiczne porażenie okresowe, hipokaliemiczne porażenie okresowe
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 12/2024 z dnia 12 lutego 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Keveyis (dichlorphenamide) we wskazaniach: hiperkaliemiczne porażenie okresowe, hipokaliemiczne porażenie okresowe