



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

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Keveyis (dichlorphenamide) we wskazaniach:

- *hiperkaliemiczne porażenie okresowe;*
- *hipokaliemiczne porażenie okresowe,*

pod warunkiem zastosowania go u pacjentów, u których wykorzystano w leczeniu dostępne na terenie Polski rekomendowane metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Dichlorofenamid obok acetazolamidu jest wskazany jako opcja leczenia przewlekłego w zapobieganiu atakom choroby w hiperkaliemicznym porażeniu okresowym oraz hipokaliemicznym porażeniu okresowym.

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 75/2017 oraz rekomendacja Prezesa nr 46/2017 wydane na podstawie opracowania nr OT.431.4.2017 (nr zlecenia w BIP 032/2017) we wskazaniach: hiperkaliemiczne porażenie okresowe, hipokaliemiczne porażenie okresowe były negatywne, z powodu braku badań porównujących dichlorofenamid (DCP) ze wskazanymi komparatorami, potwierdzających skuteczność dichlorofenamidu względem technologii alternatywnych w ocenianych wskazaniach.

Należy zaznaczyć, że w obecnym zleceniu przekazano dodatkowe informacje, iż w leczeniu porażenia okresowego hipokaliemicznego oraz porażenia okresowego hiperkaliemicznego pacjenci stosowali acetazolamid, bez efektu klinicznego.

Dowody naukowe

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, pracą zbiorową ekspertów

z 2020 r. (Stunnenberg 2020) dotyczącą terapii miotonii niedystroficznych oraz pracę zbiorową ekspertów z 2018 r. (Statland 2018) dot. leczenia porażień 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 hipokaliemicznych, 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 porażień okresowych (zapobieganie atakom) wskazywane są: blokery kanałów sodowych (Jitpimolmard 2020, Stunnenberg 2020) i blokery kanału wapniowego (Stunnenberg 2020) oraz diuretyki (Jitpimolmard 2020, Statland 2018).

Autorzy odnalezionych publikacji zwracają uwagę na potrzebę dalszych badań nad poszukiwaniem skutecznych rozwiązań terapeutycznych leczenia porażień okresowych.

W ramach wyszukiwania wytycznych klinicznych w 2017 r. (OT.431.4.2017 Keveyis) odnaleziono dwa dokumenty niemieckiej organizacji DGN (Deutsche Gesellschaft für Neurologie) dotyczących leczenia hiperkaliemicznego i hipokaliemicznego porażenia okresowego. Odnalezione wytyczne jako profilaktykę ataków w hiperkaliemicznym porażeniu okresowym wskazały leki moczopędne i acetazolamid, natomiast w porażeniu hipokaliemicznym dichlorofenamid, acetazolamid i leki moczopędne.

W ramach aktualizacji wyszukiwania odnaleziono jedynie analizy post-hoc (Sansone 2021 i Ciafaloni 2019) do badań uwzględnionych w poprzednim raporcie AOTMiT oraz przegląd Desaphy 2021, który także uwzględnia badania przedstawione w poprzednim raporcie.

W poprzednim raporcie Agencji nr OT.431.4.2017 wskazano, że głównym ograniczeniem analizy jest brak badań porównujących DCP z acetazolamidem i hydrochlorotiazydem, wskazywanymi przez ekspertów i rekomendacje kliniczne jako technologie alternatywne dla dichlorofenamidu w leczeniu HOP i HIP. Publikacja Sansone z 2021 jest analizą post-hoc do badania Sansone 2016, uwzględnionego w raporcie AOTMiT 2017, w której przedstawiono długoterminowe wyniki dot. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dichlorofenamidu u pacjentów z pierwotnym porażeniem okresowym (hiper- i hipokaliemicznym), którzy ukończyli 61-tygodniowy okres badania Sansone 2016. W ocenie autorów badanie potwierdziło, że stosowanie dichlorofenamidu

pozostaje bezpieczne i skuteczne w przypadku przewlekłego stosowania, natomiast odnotowane zdarzenia niepożądane (parestezje, działania niepożądane związane z funkcjami poznawczymi) były u większości pacjentów możliwe do opanowania.

Dichlorofenamid jest jedyną zatwierdzoną przez FDA metodą leczenia zarówno hipokaliemicznego, jak i hiperkaliemicznego porażenia okresowego, podczas gdy wszystkie inne opcje opierają się na indywidualnej wiedzy klinicznej.

Problem ekonomiczny

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

Do pisma zlecającego MZ załączono informację, że w ramach importu docelowego w okresie maj 2021 – sierpień 2023 r. nie sprowadzono innych produktów leczniczych w analizowanych wskazaniach.

Zgodnie z raportem Agencji nr OT.4211.15.2021 w 2020 r. wydano ponadto 2 zgody na refundację produktów zawierających meksyletynę w ramach importu docelowego we wskazaniu porażenie okresowe hiperkaliemiczne (dla jednego unikalnego numeru PESEL) na kwotę łącznie 5 524 zł.

Na podstawie opinii ekspertów przedstawionych w raporcie AOTMiT z 2017 r. można oszacować populację docelową na maksymalnie 20 osób rocznie we wskazaniu hiperkaliemiczne porażenie okresowe i 120 osób rocznie we wskazaniu hipokaliemiczne porażenie okresowe, a zatem łącznie populacja docelowa będzie wynosiła nie więcej niż 140 osób rocznie, a jak wyżej zaznaczono wydano łącznie 6 zgód na refundację produktu Keveyis (18 opakowań leku) dla 4 pacjentów w analizowanych wskazaniach. Oznacza to, że oszacowanie populacji docelowej na podstawie opinii ekspertów klinicznych może mieć charakter konserwatywny, a tym samym zawyżać wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet.

Główne argumenty decyzji:

- dichlorofenamid wiąże się ze zmniejszeniem częstotliwości ataków hipokaliemicznych i hiperkaliemicznych, zmniejszeniem nasilenia i czasu trwania ataków podczas przewlekłego leczenia;
- lek znajduje wsparcie w wytycznych towarzystw naukowych.

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 2024 r., poz. 146) 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 2023 r., poz. 2555 z poz. 826), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.4211.34.2023 „Keveyis (dichlorofenamid) we wskazaniach: hiperkaliemiczne porażenie okresowe, hipokaliemiczne porażenie okresowe”; data ukończenia opracowania: 8 lutego 2024 r. będącego aneksem do opracowania nr: OT.431.4.2017