



Rekomendacja nr 22/2024

z dnia 14 marca 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego 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 Landaua Kleffnera u pacjentów pediatrycznych i dorosłych

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego 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 Landaua Kleffnera u pacjentów pediatrycznych i dorosłych.

Uzasadnienie rekomendacji

Produkty lecznicze Synacthen i Synacthen Depot (tetrakozaktyd) we wskazaniach: padaczka lekooporna, padaczka lekooporna pod postacią zespołu Westa, padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennox-Gastauta, zespół Kinsbourne'a, zespół Landaua Kleffnera były oceniane przez Agencję w 2017 r., a w 2020 r. jedynie dla populacji pediatrycznej. Stanowisko Rady Przejrzystości oraz Rekomendacja Prezesa Agencji w obu przypadkach były pozytywne. Uznano za zasadne wydawanie zgód na refundację ww. technologii lekowej w oparciu o odnalezione dowody naukowe.

Wyniki przedstawione w poprzednim opracowaniu Agencji z 2017 r. wskazały na skuteczność tetrakozaktydu w leczeniu padaczek opornych na leczenie, zespołu Westa, Lennox-Gastauta oraz Landaua-Kleffnera. Przeprowadzono aktualizację analizy klinicznej w celu odnalezienia dowodów naukowych oraz wytycznych klinicznych opublikowanych po dacie wyszukiwania ujętej w poprzednim raporcie. Do analizy włączono badania dla wskazań: zespół Westa (przegląd systematyczny RCT z metaanalizą: Li 2020 (prednizolon/prednizon vs ACTH/tetrakozaktyd) oraz 4 RCTs: SLISS (ACTH vs prednizolon(PRED)), Dressler 2019 (dieta ketogeniczna vs ACTH), ICISS (terapia hormonalna (prednizolon lub tetrakozaktyd depot) vs leczenie skojarzone: wigabatryna + terapia hormonalna) i Gowda 2019 (kortykotropina / ACTH vs prednizolon); zespół Kinsbourne'a (OMS): 2 opisy serii przypadków (Yıldırım 2022, Pranzatelli 2018); padaczka lekooporna inna niż IESS: 1 opis przypadku (Alammar 2023).

W przypadku zespołu Westa uzyskane wyniki nie wskazują na istotne statystycznie różnice pomiędzy badanymi grupami [Li 2020; Gowda 2019; ICISS; Dressler 2019 (w części RCT); SLISS (w dłuższych okresach obserwacji po 6 i 12 miesiącach; 4 lata)] dla badanych punktów końcowych, w tym m.in.: ustąpienie napadów; brak napadów; czas do ustąpienia napadów; częstości nawrotów napadów padaczkowych. W badaniu SLISS odnotowano różnice IS na niekorzyść ACTH w krótszym okresie obserwacji dla min.: poprawy wyników dla nasilenia hipsarytmii; ustąpienia napadów w 14. dniu oraz po 3 miesiącach; braku napadów przez kolejne 28 dni u osób z odpowiedzią elektrokliniczną w 14. dniu. W przypadku zespołu Kinsbourne'a (OMS) w opisie serii przypadków Yildirim 2022 umiarkowaną odpowiedź na leczenie (moderate response) raportowano u 4/5 pacjentów, a w Pranzatelli 2018 autorzy wskazują, że wyniki nie pozwalają na wnioskowanie na temat skuteczności klinicznej immunoterapii skojarzonej z tetrakozaktydem. Dla padaczki lekoopornej (inna niż IESS) w badaniu Alammar 2023 po 3 miesiącach u 4/9 pacjentów odnotowano zmniejszenie częstotliwości napadów o ponad 30%, w tym u 1 pacjenta – redukcję o 70%. Na niepewność wnioskowania na podstawie przeprowadzonej analiz wpływa fakt, iż nie odnaleziono nowych dowodów dla wszystkich ocenianych wskazań, tj. zespołu Lennox-Gastauta oraz zespołu Landau-Kleffnera, a uwzględnione dowody są zróżnicowane pod względem poziomów wiarygodności (PS i RCTs – zespół Westa, opisy serii przypadków – OMS, padaczka lekooporna).

Zgodnie z danymi przekazanymi w zleceniu Ministra Zdrowia, koszt refundacji ocenianych produktów leczniczych we wnioskowanych wskazaniach w 2023 roku wynosił dla ok. 30 pacjentów ok. 30 tys. zł. Zatem wydatki poniesione na finansowanie ocenianych technologii nie powinny przekładać się na istotne obciążenia budżetu płatnika publicznego.

W odnalezionych wytycznych klinicznych tetrakozaktyd lub hormon adrenokortykotropowym (ACTH) jest wymieniany w leczeniu pacjentów z zespołem Westa (SIGN 2021, BNffc 2021, OEG 2023, BGE 2020, WGE 2017). Nie odnaleziono żadnych wytycznych dotyczących leczenia zespołu Kinsbourne'a.

Pod uwagę wzięto także, że w opinii 2 ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję leczenie ACTH w lekoopornej padaczce pod postacią zespołu Westa powinno być refundowane z opcją stosowania jako lek pierwszej linii i stosowane bez zbędnej zwłoki. Zaleca się stosowanie preparatu Synacthen Depot ze względu na możliwość rzadszych iniekcji. Eksperti wskazali, że w przypadku pozostałych zespołów padaczkowych leczenie ACTH należy zarezerwować dla pacjentów lekoopornych nie odpowiadających na rekomendowane terapie - w takiej sytuacji terapia ACTH powinna być refundowana.

Biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości a także dotychczasowe koszty refundacji preparatów Synacthen i Synacthen Depot oraz odnalezione dowody naukowe dotyczące zastosowania ocenianej technologii w omawianych wskazaniach rekomenduję jak na wstępie.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego 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 Landaua Kleffnera u pacjentów pediatrycznych i dorosłych, 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.).

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. Występuje u ok 20-30% chorych. Umieralność jest 2-4 razy większa niż w populacji ogólnej.

Zespół Westa choroba rzadka charakteryzująca się: napadami padaczkowymi/zgięciowymi, nieprawidłowymi wzorcami fal mózgowych (hypsarytmią) i niesprawnością intelektualną. Występuje z częstością 0,25-0,42/1000 żywych urodzeń. Przy dodatnim wywiadzie rodzinnym ryzyko zachorowania wzrasta o 17%. W następstwie mogą rozwinąć się oporne stany padaczkowe (ok. 30%), w tym zespół Lennox-Gastauta.

Zespół Lennox-Gastauta (LGS) choroba rzadka charakteryzująca się: różnymi napadami (np. upadki napadowe, nietypowe napady nieświadomości i nocne napady toniczne, rzadko miokloniczne), zmianami w EEG oraz opóźnieniem psychoruchowym. Rozwój psychoruchowy dzieci jest opóźniony od początku występowania napadów. Objawy rozpoczynają się zwykle w okresie niemowlęctwa lub dzieciństwa, najczęściej między 3-5 r.ż. Szacuje się, że LGS stanowi 1-4% wszystkich przypadków dziecięcej padaczki.

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. Schorzenie dotyczy 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

Odnalezione wytyczne jako technologie alternatywne w leczeniu padaczek lekoopornych i zespołów padaczkowych (w tym zespołu Westa, zespołu Lennox-Gastauta, zespołu Landaua-Kleffnera) wskazują na możliwość zastosowania: walproinianu sodu, topiramatu, wigałatyryny, klobazamu, lamotryginy, prednizolonu, lewetyracetamu, felbamatu, kannabidiolu w skojarzeniu z klobazamem, metylprednizolonu, benzodiazepiny, nitrazepam, brywaracetamu oraz perampeny. Niektóre wytyczne wymieniają także: oczyszczony kannabidiol, benzodiazepiny, etosuksymid, sultiam, diazepam, zonisamid, pyridoksynę, immunoglobuliny oraz fenytoinę.

W odnalezionych wytycznych nie odniesiono się do możliwych terapii stosowanych w zespole Kinsbourne'a.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. wśród substancji czynnych, dla których we wskazaniu refundacyjnym zapisano:

- padaczka oporna na leczenie należą brywaracetam, cenobamat, gabapentyna, lamotrygina, lewetyracetam, lakozamid, topiramatu, okskarbazepina, stiripentol, tiagabina, topiramatu, oraz wigałatyryna;

- zespół Westa: wigabatryna, brywaracetam (wskazanie pozarejestacyjne);
- zespół *Lennox-Gastaut*: brywaracetam (wskazanie pozarejestacyjne) oraz kannabidiol w ramach programu lekowego B.154.

Zgodnie z informacjami otrzymanymi z MZ w ocenianym wskazaniu sprowadzono następujące produkty lecznicze i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- padaczka lekooporna - Taloxa, Ospolot, Fycompa, Petinimid, Inovelon, Keyo, MCT Oil;
- zespół Westa - Inovelon, Ospolo;
- zespół Lennox – Gastaut - Taloxa, Inovelon.

W związku z powyższym w analizie nie ograniczono się do konkretnych produktów.

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 także wskazania oceniane:

- w przypadku leku Synacthen: zamiast kortykosteroidów w leczeniu licznych chorób, w tym: niektórych typów padaczek u dzieci/zespołu 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.

W ramach analizy klinicznej została przeprowadzona aktualizacja w zakresie istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii lekowej względem rekomendacji nr 66/2017. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania do analizy włączono:

- 1 przegląd systematyczny z metaanalizą:
 - Li 2020 – porównanie prednizolonu/prednizonu (PRED) vs ACTH/tetrakozaktyd w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów z zespołem Westa. Włączono 6 RCT, w których analizowano dane łącznie 616 pacjentów. Z uwagi na włączenie do analizy skuteczności badań obejmujących inne formy ACTH niż tetrakozaktyd, odstąpiono od prezentacji wyników w tym zakresie, a jedynie przedstawiono wyniki dotyczące analizy bezpieczeństwa [3 badania RCT (Lux 2004, Wanigasinghe 2015, O’Callaghan 2017) obejmujące tetrakozaktyd (N=343)];

- 4 badania RCT
 - SLISS – jednośrodkowe, pojedynczo zaślepienie badanie w którym porównywano ACTH vs. prednizolon (PRED) w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa (hipoteza non-superiority) upacjentów z zespołem Westa (Wanigasinghe 2014, 2015, 2017 i 2021, Sumanasena 2021). Liczba pacjentów N=97 (ACTH n=49; PRED n=48). Okres obserwacji: 2010-2014;
 - Dressler 2019 – jednośrodkowe, 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. Pacjenci, którzy nie mogli zostać zrandomizowani trafili do badania PC. Liczba pacjentów: grupa RCT N=32 (ACTH n=16, KD N=16); grupa PC N=69 (ACTH n=32; KD n=37). Okres badania: czerwiec 2008 r. – kwiecień 2017 r.
 - ICISS – wielośrodkowe, otwarte badanie RCT z udziałem niemowląt (od 2 do 14 miesięcy) z zespołem Westa, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo terapii hormonalnej (TH, prednizolon lub tetrakozaktyd depot) z leczeniem skojarzonym: wigabatryna (WIG) + terapia hormonalna (TH). Liczba pacjentów: analiza podstawowa N=377 (TH n = 191, WIG+TH n = 186). Okres obserwacji: 42 dni (analiza podstawowa) i 18 miesięcy (liczba pacjentów 362, po 181 w każdym z ramion);
 - Gowda 2019 – badanie otwarte, w którym porównywano kortykotropiny/ACTH z PRED w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów (od 2 miesięcy do 5 lat) z zespołem Westa. Liczba pacjentów N=34 (randomizacja). Okres obserwacji: 6 miesięcy.
- 3 opisy serii przypadków: Alammar 2023 (9 pacjentów pediatrycznych z padaczką lekooporną inną, niż IESS (ang. *infantile epileptic spasms syndrome*); leczenie ACTH); Yildirim 2022 (23 pacjentów pediatrycznych z OMS (ang. *opsoclonus-myoclonus syndrome*); ocena skuteczność różnych terapii, w tym ACTH (ocenianą interwencję stosowano u 5 pacjentów)); Pranzatelli 2018 (12 pacjentów pediatrycznych z umiarkowanym/ciężkim OMS; leczenie immunoterapia w skojarzeniu z tetrakozaktydem).

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 i bezpieczeństwo

ACTH vs PRED (metaanaliza Li 2020)

Nie raportowano różnic istotnych statystycznie (IS) pomiędzy grupami w ocenie zdarzeń niepożądanych tj.: drażliwość, zwiększony apetyt, przyrost masy ciała, zaburzenia żołądkowo-jelitowe. We wnioskach autorzy przeglądu wskazują, że ACTH oraz PRED powodują podobne i tolerowalne zdarzenia niepożądane a także, iż częstość ich występowania jest porównywalna.

ACTH vs PRED (SLISS)

Odnotowano IS różnice na korzyść PRED w zakresie:

- średnich różnic w poprawie wyników dla nasilenia hipsarytmii $6,00 \pm 2,61$ (ACTH) vs $7,95 \pm 2,76$ (PRED); $p < 0,01$ (Wanigasinghe 2014);
- ustąpienia napadów w 14. dniu oraz po 3 miesiącach - ACTH 36,7% vs PRED 58,3%, RR=1,59 (95% CI: 1,02; 2,46), $p=0,03$ (Wanigasinghe 2015);

- remisji napadów razem z ustąpieniem hipsarytmii w zapisie EEG w 14. dniu – ACTH 18,4% vs PRED 43,75%, RR=2,38 (95% CI: 1,22; 4,66), p=0,007 (Wanigasinghe 2015);
- braku napadów przez kolejne 28 dni u osób z odpowiedzią elektrokliniczną w 14. dniu – ACTH 12,22 vs PRED 31,2%, RR=2,55 (95% CI: 1,08; 6,03), p=0,08 (Wanigasinghe 2015);
- remisji napadów do 42. dnia analizy – ACTH 40,8% vs PRED 66,7%, RR=1,63 (95%CI: 1,1; 2,42), p=0,01 (Wanigasinghe 2015);
- całkowitej liczby dni wymaganych do ustania napadów 8,65 dnia \pm 3,7 (ACTH) vs 3,85 dnia \pm 2,4 (PRED); p=0,001(Wanigasinghe 2015).

Wyniki w dłuższych okresach obserwacji (po 6 i 12 miesiącach) wskazują natomiast brak IS różnic w zakresie: ustąpienia napadów po 6. i 12. miesiącach; ryzyka nawrotu choroby w ciągu 12 mies. u pacjentów, którzy uzyskali remisję objawów po 14 dniach (Wanigasinghe 2017). Dla okresu obserwacji 4 lata również nie odnotowano IS różnic w zakresie ocenianych punktów końcowych: brak padaczki (freedom of epilepsy), brak napadów padaczkowych, kontrola padaczki wg klasyfikacji ILAE (Wanigasinghe 2021).

Dla okresu obserwacji 12 miesięcy nie odnotowano IS różnic dla punktów końcowych: opóźnienie w sferze poznawczej, opóźnienie w sferze językowej – komunikacja receptywna, opóźnienie w sferze językowej – komunikacja ekspresywna, opóźnienie w rozwoju motorycznym – mała motoryka, opóźnienie w rozwoju motorycznym – duża motoryka. Dla ww. punktów w przypadku 24 miesięcznego okresu obserwacji różnice IS na korzyść PRED raportowano w dwóch przypadkach: opóźnienie w sferze językowej – komunikacja ekspresywna (PRED 73,3% (22/30) vs ACTH 93,8% (30/32); adjOR=5,46 (95% CI: 1,1; 28,57), p=0,04) oraz opóźnienie w rozwoju motorycznym – mała motoryka (PRED 76,7% (23/30) vs ACTH 96,9% (31/32); adjOR=9,4 (95% CI: 1,1; 83,3), p=0,04) (Sumanasena 2021).

ACTH vs PRED (Gowda 2019)

Nie wykazano różnic IS pomiędzy grupami w zakresie analizowanych punktów końcowych tj. ustąpienie napadów (definiowane jako brak napadów przez co najmniej 48 h) – ocena odpowiedzi na leczenie po 2 tyg., 3 i 6 miesiącach; czas do ustąpienia napadów; częstość nawrotów; działania niepożądane, a także późniejsze wystąpienie innej padaczki.

TH (PRED lub tetrakozaktyd depot) vs WIG + TH (ICISS) (ICISS)

Nie wykazano różnic IS 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.

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%).

ACTH vs KD (Dressler 2019)

W części randomizowanej badania, nie wykazano różnic IS pomiędzy porównywanymi grupami w żadnym punkcie końcowym tj. wskaźnik remisji elektroklinicznie potwierdzonych (ustąpienie napadów i hipsarytmii w zapisie EEG) w 28 dniu obserwacji, czas do remisji (dni); częstość nawrotów; ocena długoterminowej remisji. W części PC IS różnice na niekorzyść ACTH raportowano w liczbie nawrotów choroby: ACTH 50% vs KD 0%, RD = 0,5 [95% CI = 0,22; 0,78], p<0,001.

Nie wykazano różnic IS pomiędzy grupami w występowaniu zdarzeń niepożądanych zarówno w części RCT jak i PC badania. Istotnie statystycznie częściej raportowano natomiast konieczność interwencji medycznej w celu leczenia zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów leczonych ACTH vs KD (analiza wszystkich pacjentów łącznie): ACTH vs KD = 94% vs 30%, $p < 0,001$.

Opisy przypadków

- Alammar 2023 – podczas stosowania ACTH w okresie: dwóch tygodni u 6/9 pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie (z ponad 50% zmniejszeniem częstości napadów), a 4/9 pacjentów uzyskało całkowitą odpowiedź (brak napadów); po 3 miesiącach natomiast u 4/9 pacjentów odnotowano zmniejszenie częstotliwości napadów o ponad 30% (w tym u 1 pacjenta – redukcję o 70%), 4/9 pacjentów z pełną odpowiedzią na leczenie, u 3 zaobserwowano ponowne wystąpienie napadów po zmniejszeniu dawki w ciągu trzech miesięcy;
- Yıldırım 2022 – niewielką odpowiedź na leczenie (mild response) zaobserwowano u 1/5 pacjentów leczonych ACTH, a umiarkowaną odpowiedź na leczenie (moderate response) u 4/5 pacjentów. U żadnego pacjenta nie raportowano braku odpowiedzi oraz całkowitej odpowiedzi (full response);
- Pranzatelli 2018 – w ocenie autorów wyniki nie pozwalają na wnioskowanie na temat skuteczności klinicznej ocenianej interwencji.

Ograniczenia analizy

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest fakt, iż nie odnaleziono nowych dowodów naukowych dla wszystkich ocenianych wskazań, tj. zespołu Lennox-Gastauta oraz zespołu Landaua-Kleffnera, a uwzględnione były zróżnicowane pod względem poziomów wiarygodności (PS i RCTs – zespół Westa, opisy serii przypadków – OMS, padaczka lekooporna).

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 zł (3 x 63 460 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 przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, cena produktu leczniczego Synacthen Depot 1 mg/ml wynosi 406,34 zł za 10 ampulek (szacunkowa cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową - dane nt. ceny produktu leczniczego z raportu z ZSMOPL, styczeń 2024 r.).

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.

Z uwagi na brak szczegółowych danych dotyczących liczebności populacji docelowej, u której miałyby być stosowane wnioskowane leki, jak również niejednoznacznych informacji dotyczących dawkowania w analizowanych wskazaniach, odstąpiono od oszacowań wpływu finansowania ocenianych technologii na budżet płatnika publicznego.

Na podstawie danych dotyczących udostępnionych przez Ministerstwo Zdrowia koszt Synacthen Depot wynosi 406,34 zł netto/10 ampulek (cena zawiera marżę hurtową). W zleceniu MZ nie odniesiono się do ceny produktu Synacthen.

Od stycznia do grudnia 2023 r. sprowadzono łącznie 83 opakowania Synacthen Depot (30 pacjentów) za łączną kwotę 33 726,22 zł.

Ograniczenia analizy

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność co do 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 odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 8 dokumentów dotyczących: postępowania w padaczce oraz zespołach padaczkowych u dzieci i dorosłych (PTE 2018, BGE 2020, NICE 2022, BNFFc 2021), leczenia padaczki lekoopornej u dzieci i dorosłych nie wymagających leczenia operacyjnego (AAN AES 2018, OEG 2023), leczenia padaczki u dzieci i młodych pacjentów (SIGN 2021) oraz leczenia zespołu Westa u dzieci (WGE 2017).

Tetrakozaktyd wskazano w leczeniu zespołu Westa w 2 wytycznych jako: zalecana terapia pierwszego rzutu (SIGN 2021) bądź jako opcja terapii pierwszego rzutu i zalecana terapia drugiego rzutu u dzieci (BNFFc 2021). Należy mieć jednak na uwadze, że tetrakozaktyd jest syntetycznym hormonem adrenokortykotropowym (ACTH) oraz że stosowanie ACTH jest zalecane w leczeniu zespołu Westa również w wytycznych kanadyjskich (OEG 2023), belgijskich (BGE 2020) oraz włoskich (WGE 2017).

Nie odnaleziono wytycznych klinicznych dotyczących leczenia zespołu Kinsbourne'a.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z 25.01.2024 (znak pisma: PLD.45340.23.2024.1.KSz), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego 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 Landaua Kleffnera u pacjentów pediatrycznych i dorosłych, 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 21/2024 z dnia 4 marca 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych Synacthen, Synacthen Depot (tetrakozaktyd) w wielu wskazaniach.

ZASTĘPCA PREZESA

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 21/2024 z dnia 4 marca 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych Synacthen, Synacthen Depot (tetrakozaktyd) w wielu wskazaniach;
2. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: WS.4211.1.2024 „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 Landaua Kleffnera u pacjentów pediatrycznych i dorosłych”; data ukończenia opracowania: 29.02.2024 r.