



Rekomendacja nr 105/2014

z dnia 7 kwietnia 2014 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Hidrasec 30 mg,
racecadotrilum, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej,
30 mg, 16 szt., Hidrasec 10 mg, racecadotrilum, granulat
do sporządzania zawiesiny doustnej, 10 mg, 16 szt., we wskazaniu
leczenie komplementarne ostrej biegunki u niemowląt i dzieci
powyżej 3 miesiąca życia do 5 lat**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Hidrasec 30 mg, racecadotrilum, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej, 30 mg, 16 szt., EAN 5909990924035; Hidrasec 10 mg, racecadotrilum, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej, 10 mg, 16 szt., EAN 5909990923878 we wskazaniu leczenie komplementarne ostrej biegunki u niemowląt i dzieci powyżej 3 miesiąca życia do 5 lat.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Hidrasec 10 mg (racecadotrilum), granulat do sporządzania zawiesiny doustnej, 10 mg, 16 szt., kod EAN: 5909990923878 oraz Hidrasec 30 mg (racecadotrilum), granulat do sporządzania zawiesiny doustnej, 30 mg, 16 szt., kod EAN: 5909990924035, we wskazaniu: leczenie komplementarne ostrej biegunki u niemowląt i dzieci (powyżej 3 miesiąca życia do 5 lat).

Według odnalezionych opinii i rekomendacji podstawą leczenia ostrej biegunki u niemowląt i dzieci jest nawadnianie doustne lub parenteralne i nie zaleca się stosowania leków p/biegunkowych. Nie odnaleziono również pozytywnych rekomendacji refundacyjnych dla wnioskowanej technologii medycznej we wskazanej populacji.

Według opinii ekspertów racekadotryl nie jest lekiem niezbędnym w terapii ostrej biegunki u dzieci, nie ma również podstaw do oceny jego przewagi nad probiotykami czy smektyną dwuoktanościenną.

Preparat leczniczy Hidrasec 30 nie jest refundowany w żadnym kraju EU/EFTA (na 30 wskazanych) a preparat leczniczy Hidrasec 10 mg jest refundowany tylko w 2 krajach.



Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego: Hidrasec 10 mg, racecadotrilum, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej, 10 mg, 16 szt., EAN: 5909990923878; Hidrasec 30 mg, racecadotrilum, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej, 30 mg, 16 szt., EAN: 5909990924035; we wskazaniu: leczenie komplementarne ostrej biegunki u niemowląt i dzieci (powyżej 3 miesiąca życia do 5 lat). Lek byłby dostępny w aptece na receptę we wskazaniu: leczenie komplementarne ostrej biegunki u niemowląt i dzieci (powyżej 3 miesiąca życia do 5 lat) za odpłatnością 50%, w ramach nowej grupy limitowej. Proponowana cena zbytu netto dla Hidrasec 10 mg, racecadotrilum, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej, 10 mg, 16 szt., kod EAN: 5909990923878 to [REDAKTOWANE]; dla Hidrasec 30 mg, racecadotrilum, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej, 30 mg, 16 szt., kod EAN: 5909990924035 [REDAKTOWANE]. [REDAKTOWANE]

Problem zdrowotny

Ostra biegunka jest chorobą wieku dziecięcego i częstą przyczyną hospitalizacji. Zgodnie z definicją WHO, można ją rozpoznać, gdy dziecko oddało trzy płynne lub półpłynne stolce na dobę. Ostra biegunka jest najczęściej objawem zakażeń układu pokarmowego wywoływanych przez szereg wirusów, bakterii i parazytów. Za ostrą uważa się biegunkę trwającą nie dłużej niż 14 dni, choć w praktyce rzadko trwa ona dłużej niż 7 dni. Najczęstszym czynnikiem etiologicznym jest zakażenie wirusowe, rzadziej przyczyną są zakażenia bakteryjne.

Rocznie na ostrą biegunkę rotawirusową zapada na świecie około 130 mln dzieci i jest ona przyczyną około 440 tys. zgonów dzieci w wieku poniżej 5 lat. Według danych epidemiologicznych PZH, w Polsce w 2012 roku w populacji ogólnej dominowały zakażenia jelitowe o etiologii wirusowej (39462 przypadków). Natomiast w populacji dzieci do lat 2, w 2012 roku odnotowano 14 201 przypadków zachorowań na biegunkę i zapalenie żołądkowo-jelitowe o prawdopodobnie zakaźnym pochodzeniu, w tym 58,4% wymagało hospitalizacji. Leczenie polega głównie na podawaniu glukozy-elektrolitowego doustnego płynu nawadniającego w celu zapobiegania odwodnieniu, kwasicy metabolicznej i zaburzeniom elektrolitowym.

Opis wnioskowanego świadczenia

Racekadotryl jest prolekiem, który musi ulec hydrolizie do aktywnego metabolitu tiorfanu. Tiorfan jest inhibitorem enkefalinazy jelitowej, enzymu białkowego błony komórkowej zlokalizowanego w różnych tkankach, a szczególnie w nabłonku jelita cienkiego. Enzym ten bierze udział zarówno w trawieniu białek egzogennych jak i rozkładzie białek endogennych takich jak enkefaliny. Racekadotryl zapobiega enzymatycznemu rozkładowi enkefalin i w ten sposób przedłuża ich działanie w synapsach enkefalinergicznych w jelicie cienkim i zmniejsza hipersekrecję.

Racekadotryl jest substancją czynną o działaniu przeciwwydzielniczym wyłącznie w obrębie jelit. Zmniejsza nadmierne wydzielanie przez jelita wody i elektrolitów wywołane toksynami cholery lub stanem zapalnym i nie wpływa na podstawową czynność wydzielniczą. Racekadotryl wywołuje szybkie działanie przeciwbiegunkowe bez zmiany ciągłości pasażu przez jelita.

Racekadotryl został zarejestrowany jako uzupełniające leczenie objawowe ostrej biegunki u niemowląt (powyżej 3. miesiąca życia) i u dzieci, z jednoczesnym stosowaniem nawodnienia doustnego i zwykłego postępowania podtrzymującego, jeśli samo takie leczenie nie pozwala na opanowanie objawów klinicznych, a leczenie przyczynowe nie jest możliwe. Jeśli można zastosować leczenie przyczynowe, racekadotryl można podać jako leczenie uzupełniające

Alternatywna technologia medyczna

W leczeniu biegunki u dzieci podstawą leczenia jest podawanie doustnych płynów nawadniających. W sytuacji ciężkiego odwodnienia można stosować nawadnianie dożylne. Nie zaleca się stosowania leków przeciwbiegunkowych, natomiast antybiotyki tylko w uzasadnionych klinicznie przypadkach. Udowodnioną skuteczność w skracaniu czasu trwania biegunki ma smektyn oraz probiotyki, które są stosowane jako terapia uzupełniająca dla doustnych płynów nawadniających (DPN).

W ramach obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu dostępny jest lek Gastrolit (grupa limitowa 9.0 Elektrolity do podawania doustnego), zawierający sole rehydratacyjne. Lek refundowany dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań za odpłatnością ryczałtową.

Należy zauważyć, że wybrana przez wnioskodawcę monoterapia DPN nie jest faktycznym komparatorem dla leku Hidrasec, który jest terapią uzupełniającą dla leczenia DPN. Ze względu na brak zaleceń stosowania jakiegokolwiek refundowanej w Polsce farmakoterapii w leczeniu ostrej biegunki u dzieci, porównanie terapii skojarzonej Hidrasec + DPN z monoterapią DPN wydaje się być zasadnym wyborem.

Skuteczność kliniczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawca włączył 6 badań klinicznych dotyczących leczenia kombinacją R+DPN w porównaniu z monoterapią DPN. Podlegają one szeregowi ograniczeń polegających m. in. na włączeniu do analizy badań nierandomizowanych, braku zaślepienia w połowie włączonych do analizy badań, niejednoznacznym definiowaniu punktów końcowych. Dodatkowo wiek włączonej do poszczególnych badań populacji nie pokrywa się z wiekiem zdefiniowanym we wskazaniu, a w jednym z badań część wyników była dostępna jedynie w formie wykresów słupkowych.

Masa stolca

Masa stolca we włączonych do przeglądu badaniach Cezard 2001, Salazar-Lindo 2000 oraz Gutierrez 2010 po 24 godzinach była niższa w grupie R+DPN, niż w grupie DPN i wyniosła odpowiednio 10,64 g/h oraz 16,03 g/h w badaniu Cezard 2001, średnia masa stolców oceniana po 48 godzinach także była niższa w grupie R + DPN (9,09 g/h vs 14,81 g/h). W badaniu Salzar 2000 masę stolców oceniano drugiego dnia terapii. Niższy wynik odnotowano w grupie R+DPN, niż w grupie DPN (92 g/kg vs 170 g/kg). Dla całkowitej masy stolców uzyskano wynik 157 g/kg w grupie R+ DPN oraz 331 g/kg w grupie stosującej DPN. W badaniu Gutierrez 2010 masę stolca oceniono w populacji leczonej szpitalnie. Drugiego dnia wyniosła ona średnio 102 g/kg w grupie R + DPN oraz 189 g/kg w grupie DPN, natomiast całkowita masa stolców wyniosła odpowiednio 176 g/kg vs 398 g/kg. Różnice między wszystkimi uzyskanymi wynikami były istotne statystycznie na korzyść kombinacji R + DPN.

Liczba stolców

Po 24 godzinach od rozpoczęcia badania Santos 2009 średnia liczba stolców była taka sama w grupie R+DPN jak w grupie DPN i wyniosła 4,6. Natomiast w badaniu Calatayud 2009 była niższa w grupie stosującej terapię R + DPN, niż w DPN (4,5 vs 6,4). Po 48 godzinach w obu badaniach odnotowano niższą liczbę stolców w populacji przyjmującej R + DPN, w badaniu Santos 2009 wyniosła 3,8 vs 4,1, natomiast w badaniu Calatayud 2009 3,3 vs 5,0. W badaniu Cojocar 2002 liczba stolców oceniana drugiego dnia także była niższa w grupie R + DPN, niż DPN i wyniosła kolejno 6,8 i 9,5. W badaniu Gutierrez 2010 w populacji ambulatoryjnej oceniana liczba stolców wyniosła 9,8 w grupie R + DPN oraz 14,6 w grupie DPN.

Czas trwania biegunki

Czas trwania biegunki w badaniu Calatayud 2009 wyniósł średnio 141,6 godz. w grupie R + DPN oraz 182,4 godz. w grupie DPN. Natomiast w Cojocar 2002 wyniósł kolejno 97,2 godz. vs 137,7 godz. W badaniu Santos 2009 czas trwania biegunki w grupie R + DPN wyniósł 4 dni, natomiast w grupie

DPN 4,7 dnia. Różnica między wynikami nie osiągnęła istotności statystycznej. W badaniu Gutierrez 2010 czas trwania biegunki w grupie R + DPN był niższy, niż w grupie DPN i wyniósł dla populacji ambulatoryjnej odpowiednio 75,5 vs 142,4 dnia, natomiast w populacji hospitalizowanej 33 vs 97 dni.

Odsetek wyleczeń

Odsetek wyleczeń po 5 dniach w badaniu Salzar 2000 i wyniósł 83,8% w grupie R + DPN oraz 61,1% w grupie DPN. W badaniu Santos 2009 odsetek wyleczeń w ciągu 7 dni odnotowano u 70% z grupy R + DPN oraz u 56,6% z grupy DPN, różnice te nie były istotne statystycznie. Natomiast w badaniu Calatayud 2009 oszacowany odsetek pacjentów z biegunką po 48 godzinach od rozpoczęcia badania był istotnie statystycznie niższy w grupie R + DPN, niż w DPN i wyniósł kolejno 40% vs 78,2%.

Bezpieczeństwo stosowania

We włączonych do przeglądu badaniach liczba zdarzeń niepożądanych była podobna w grupie R + DPN oraz w grupie DPN. Większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych wystąpiła w stopniu łagodnym do umiarkowanego. Wśród nich najczęściej występowały dolegliwości żołądkowo – jelitowe (wymioty, krwimocz, krew w stolcu, ból brzucha), dolegliwości ze strony układu oddechowego (zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie oskrzeli, kaszel, zapalenie płuc), a także wysypka. Odnotowano 3 poważne zdarzenia niepożądane. 1 pacjent z grupy R + DPN miał wzrost aktywności aminotransferazy ALT i AST. Natomiast w grupie DPN hospitalizacji wymagało 2 pacjentów (z powodu wymiotów oraz łagodnego odwodnienia).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 4 pacjentów przyjmujących R + DPN w badaniu Salazar-Lindo 2000. Dwoje badanych miało łagodną hipokaliemię (jeden z nich miał także skurcz oskrzeli), jeden miał niedrożność jelit, natomiast kolejny łagodną gorączkę. W badaniu Cezard 2001 w grupie R + DPN wystąpił jeden przypadek wymiotów o umiarkowanym natężeniu oraz jeden przypadek w grupie PLC + DPN wysypki o umiarkowanym natężeniu.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem prac było oszacowanie efektywności kosztów zastosowania preparatu Hidrasec w komplementarnym leczeniu objawowym ostrej biegunki u niemowląt w wieku powyżej 3 miesięcy i dzieci do 5 lat. Zastosowaną techniką analityczną była analiza kosztów-użyteczności, a porównywanymi interwencjami były R + DPN oraz same DPN.

Zaprezentowano analizę kosztów – użyteczności z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) w 6 dniowym horyzoncie czasowym. W analizie uwzględniono koszty leków (DPN i Hidrasec) oraz koszty hospitalizacji. W modelu uwzględniono dwa efekty zdrowotne: ustąpienie biegunki oraz brak skierowania do szpitala. Dla wymienionych efektów zdrowotnych występują trzy możliwe stany zdrowia: ustąpienie biegunki, brak skierowania do szpitala i skierowanie do szpitala. Następnie wymienionym stanom zdrowotnym przypisano wartości użyteczności.



[REDAKTION]

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. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

[REDAKTION]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

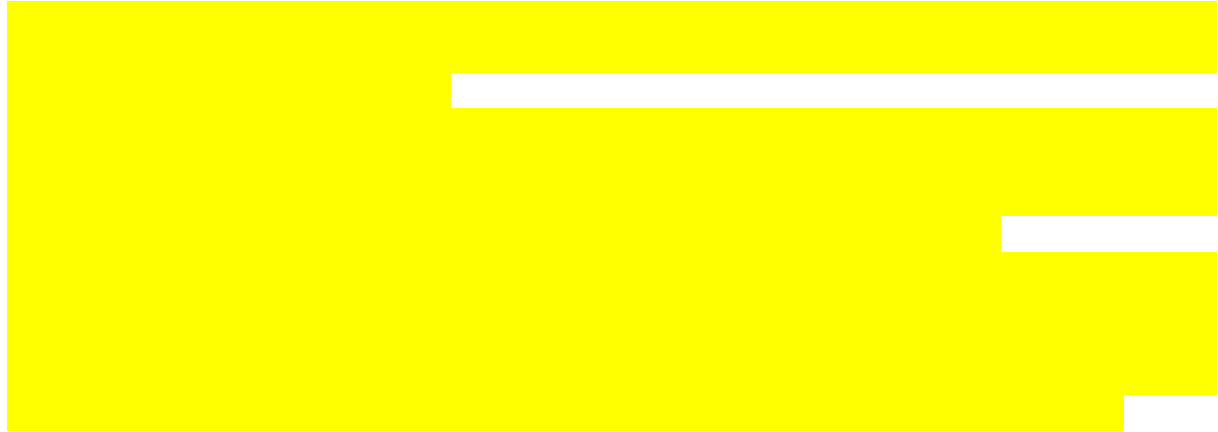
Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet NFZ związanego z zastosowaniem racekadotrylu (Hidrasec) w leczeniu komplementarnym objawowej ostrej biegunki u niemowląt w wieku powyżej 3 miesięcy i dzieci do 5 lat, z równoczesnym przyjmowaniem doustnych płynów nawadniających.

W analizie wnioskodawcy ze względu na brak technologii obecnie refundowanych w danym wskazaniu nie szacowano scenariusza obecnego z perspektywy płatnika publicznego, a koszty terapii preparatem Hidrasec w zdefiniowanych nowych scenariuszach są również kosztami inkrementalnymi w stosunku do obecnego scenariusza. W analizie uwzględniono wyłącznie koszty produktu leczniczego Hidrasec, bez rozważenia rocznych wydatków na hospitalizację pacjentów oraz kosztów refundacji doustnych płynów nawadniających.

Wnioskodawca założył, że populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku w wariantcie najbardziej prawdopodobnym będzie wynosić 105 781 pacjentów, w wariantcie minimalnym 55 339 osób, a w wariantcie maksymalnym 156 223 osób.

Ograniczeniem oszacowań jest fakt, że wnioskodawca oszacował liczebność populacji bazując między innymi na wynikach badania, które zostało przeprowadzone w krajach rozwijających się, gdzie struktura zachorowań może znacznie różnić się od tej istniejącej w Polsce. Ponadto badanie to zostało przeprowadzone 23 lata temu, co oznacza że nie ma pewności czy wyniki w znacznym stopniu nie różnią się od sytuacji obecnej. Kolejnym ograniczeniem badania jest fakt, że zaczerpnięte wyniki dotyczą także populacji niemowląt 0-2 miesięcy, czyli populacji szerszej niż wnioskowana.

[REDAKTION]



Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej



Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnalezione rekomendacje kliniczne (World Gastroenterology Organisation, *WGO 2012*, National Institute for Health and Care Excellence, *NICE 2009*, European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases *ESPGHAN/ESPID 2008*), zgodnie stwierdzają, że w leczeniu biegunki u dzieci podstawą leczenia jest podawanie doustnych płynów nawadniających. W sytuacji ciężkiego odwodnienia można stosować nawadnianie dożylnie lub za pomocą zgłębnika nosowo-żołądkowego. Nie zaleca się stosowania leków przeciwbiegunkowych, natomiast antybiotyki tylko w uzasadnionych klinicznie przypadkach. Udowodnioną skuteczność w skracaniu czasu trwania biegunki ma smektyn oraz probiotyki, które są stosowane jako terapia uzupełniająca dla DPN.

Odnaleziono 3 rekomendacje dotyczące refundacji racekadotrylu, jednak wszystkie obejmowały inną niż wnioskowana populację (pacjenci z biegunką w wieku od 3 miesięcy do 11 lat oraz niemowlęta, dzieci i dorośli z ostrą biegunką) (Scottish Medicines Consortium, SMC 2012, All Wales Medicines Strategy Group, AWMSG 2013, Greater Manchester Medicines Management Group, GMMMG 2012)

Z danych dostarczonych przez wnioskodawcę wynika, że produkt leczniczy Hidrasec, 30 mg, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej, 30 mg, EAN: 5909990924035 [REDACTED]

Z danych dostarczonych przez wnioskodawcę wynika, że produkt leczniczy Hidrasec, 10 mg, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej, 10 mg, EAN: 5909990924035 [REDACTED]

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 20.01.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-460-20198-4/MKR/14; MZ-PLR-460-20198-3/MKR/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Hidrasec 30 mg, racecadotrilum, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej, 30 mg, 16 szt., EAN 5909990924035; Hidrasec 10 mg, racecadotrilum, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej, 10 mg, 16 szt., EAN 5909990923878 we wskazaniu leczenie komplementarne ostrej biegunki u niemowląt i dzieci powyżej 3 miesiąca życia do 5 lat, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 117/2014 z dnia 7 kwietnia 2014 r. w sprawie oceny leku Hidrasec (racecadotrilum) (kod EAN: 5909990923878) we wskazaniu leczenie komplementarne ostrej biegunki u niemowląt i dzieci (powyżej 3 miesiąca życia do 5 lat) oraz nr 118/2014 z dnia 7 kwietnia 2014 r. w sprawie oceny leku Hidrasec (racecadotrilum) (kod EAN: 5909990924035) we wskazaniu leczenie komplementarne ostrej biegunki u niemowląt i dzieci (powyżej 3 miesiąca życia do 5 lat).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 117/2014 z dnia 7 kwietnia 2014 r. w sprawie oceny leku Hidrasec (racecadotrilum) (kod EAN: 5909990923878) we wskazaniu leczenie komplementarne ostrej biegunki u niemowląt i dzieci (powyżej 3 miesiąca życia do 5 lat).
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 118/2014 z dnia 7 kwietnia 2014 r. w sprawie oceny leku Hidrasec (racecadotrilum) (kod EAN: 5909990924035) we wskazaniu leczenie komplementarne ostrej biegunki u niemowląt i dzieci (powyżej 3 miesiąca życia do 5 lat).
3. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Hidrasec (racecadotrilum) we wskazaniu: „Leczenie komplementarne ostrej biegunki u niemowląt i dzieci (powyżej 3 miesiąca życia do 5 lat)”. Analiza weryfikacyjna AOTM-OT-4350-3/2014.