



Rekomendacja nr 33/2015

z dnia 27 kwietnia 2015 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego

**Diohespan, Diosminum, 1000 mg, 30 tabl. oraz Diohespan,
Diosminum, 1000 mg, 60 tabl. we wskazaniach:**

**Leczenie objawów przewlekłej niewydolności krążenia żylnego
kończyn dolnych takich jak: uczucie ciężkości nóg, ból nóg, nocne
kurcze, obrzęki; Leczenie owrzodzeń w przebiegu niewydolności
krążenia żylnego kończyn dolnych jako uzupełnienie innych metod
terapii**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Diohespan, Diosminum, 1000 mg, 30 tabl.; kod EAN 5909991104207,
- Diohespan, Diosminum, 1000 mg, 60 tabl.; kod EAN 5909991104238,

we wskazaniach:

- Leczenie objawów przewlekłej niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych takich jak: uczucie ciężkości nóg, ból nóg, nocne kurcze, obrzęki,
- Leczenie owrzodzeń w przebiegu niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych jako uzupełnienie innych metod terapii,

z kategorią dostępności: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z poziomem odpłatności dla pacjenta: 30%, w ramach nowej grupy limitowej.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, nie widzi uzasadnienia dla objęcia refundacją leku Diohespan w leczeniu objawów przewlekłej niewydolności żylnej (PNŻ) i owrzodzeń żylnych (OŻ) na proponowanych warunkach.

W ramach przedstawionej dokumentacji wnioskodawca nie przedstawił silnych dowodów naukowych wskazujących na znaczną korzyść terapeutyczną wynikającą ze stosowania



zmikronizowanej diosminy w populacji docelowej. Analiza kliniczna podlega ograniczeniom, które w istotny sposób wpływają na jej wiarygodność.

Wytyczne kliniczne są sprzeczne co do przydatności diosminy w terapii PNŻ i OŻ - część z nich wskazuje na niewystarczające dowody potwierdzające jej skuteczność (wytyczne HAS, EDF, AWM, SIGN), polskie wytyczne nie zalecają terapii lekami flebotropowymi, zaś wytyczne belgijskie w ogóle nie zalecają farmakoterapii. W wytycznych podkreśla się znaczenie kompresjoterapii i aktywności fizycznej, traktując leczenie farmakologiczne jako jedynie uzupełnienie terapii zasadniczej.

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej technologii medycznej.

Szacunki dotyczące obciążenia budżetu płatnika w przypadku objęcia refundacją leku Diohespan są niespójne i niepewne z powodu niedoszacowania liczebności populacji docelowej, co w praktyce uniemożliwia wiarygodną ocenę kosztów płatnika publicznego.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Diohespan w postaci tabletek, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi:

- [] zł za opakowanie Diohespan, Diosminum, 1000 mg, 30 tabl.;
- [] zł za opakowanie Diohespan, Diosminum, 1000 mg, 60 tabl..

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej z wniosku refundacyjnego złożonego do Ministerstwa Zdrowia to: lek wydawany w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, skorygowana przez wnioskodawcę w ramach komentarza publicznego do Analizy Weryfikacyjnej Agencji na: lek wydawany w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z poziomem odpłatności dla pacjenta: 30%, w ramach nowej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Przewlekła niewydolność żylna (CVI, ang. chronic venous insufficiency) to zastój krwi wewnątrz naczyń krwionośnych, który pojawia się na skutek występowania wstecznego przepływu krwi (reflusu), zwężenia lub niedrożności żył.

Za rozwój zmian patologicznych, zarówno w obrębie żył, jak i tkanek wokół naczyń odpowiada nadciśnienie żylnie. Podstawowe przyczyny rozwoju PNŻ to upośledzenie napięcia ściany żyłnej oraz upośledzenie funkcji zastawek w żyłach powierzchownych i głębokich.

Głównym celem postępowania leczniczego jest obniżenie lub zniesienie nadciśnienia żylnego leżącego u podstaw patofizjologii PNŻ. Natomiast celami farmakoterapii są: zapobieganie zmianom w składzie krwi, uszczelnienie bariery włośniczkowej, zmniejszenie lepkości krwi, poprawa tonusu żylnego, poprawa drenażu limfatycznego oraz wywieranie ochronnego wpływu na makrokrążenie.

PNŻ to choroba występująca powszechnie, szczególnie w krajach uprzemysłowionych i rozwijających się, w których dotyczy około 30–40% osób dorosłych. W populacji polskiej podmiotowe i przedmiotowe objawy tej choroby występują u 47%-51% kobiet i 37%-38% mężczyzn.

Czynne owrzodzenie żylnie w poszczególnych krajach występuje u 0,5 do 3,5% populacji. W populacji polskiej czynne owrzodzenia stwierdza się u 0,5% dorosłych, natomiast leczone lub wygojone owrzodzenia u 1,5%. Nie zaobserwowano większej częstości występowania owrzodzeń żylnych wśród kobiet. Współczynnik zapadalności dla owrzodzeń żylnych zawiera się w przedziale 150–180/100 tys. całej populacji i wzrasta.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z odnalezionymi przez wnioskodawcę wytycznymi postępowania oraz praktyką kliniczną u chorych z przewlekłą niewydolnością żylną (w tym z owrzodzeniami żylnymi) jako postępowanie standardowe rekomendowana jest zmiana trybu życia, w tym o ile to możliwe zwiększenie aktywności fizycznej, a także stosowanie elastycznych wyrobów uciskowych oraz fizjoterapia. W przypadku owrzodzeń jako leczenie wspomagające stosowane jest także tzw. leczenie miejscowe, polegające na oczyszczaniu rany oraz stosowaniu opatrunków specjalistycznych. Powyższe postępowanie terapeutyczne stosowane jest równoległe do farmakoterapii.

Eksperti kliniczni poproszeni przez Agencję o przekazanie opinii w przedmiotowej sprawie wskazują na konieczność wdrożenia leczenia przyczynowego PNŻ, nie jedynie objawowego.

W Polsce w ocenianych wskazaniach nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych żaden lek, natomiast pacjenci mają szeroki dostęp do suplementów diety i leków z kategorii OTC możliwych do zastosowania a w tych wskazaniach.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Diohespan zawiera diosminę, która zwiększa napięcie żyłne i działa ochronnie na naczynia. Na poziomie naczyń żylnych zmniejsza rozszerzalność żył oraz zastój żylny. Na poziomie mikrokrążenia zmniejsza zaś przepuszczalność włósniczek.

Objęcie refundacją jest wnioskowane dla stosowania produktu leczniczego Diohespan we wskazaniach:

- Leczenie objawów przewlekłej niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych takich jak: uczucie ciężkości nóg, ból nóg, nocne kurcze, obrzęki,
- Leczenie owrzodzeń w przebiegu niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych jako uzupełnienie innych metod terapii.

Wyżej wymienione wskazania są zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi ocenianego produktu leczniczego.

Dodatkowo Diohespan posiada zarejestrowane wskazanie: leczenie objawowe w przypadku nasilenia dolegliwości związanych z żylakami odbytu (hemoroidy). W przypadku refundacji z kategorią dostępności „lek wydawany w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń” – jak w pierwotnej wersji wniosku, populacja docelowa uległaby poszerzeniu (pacjenci z hemoroidami), przy braku przedstawienia dowodów naukowych dla tego wskazania analizach wnioskodawcy.

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.

Ocenę kliniczną leku Diohespan w przewlekłej niewydolności żylnej (PNŻ) oparto na następujących dowodach naukowych:

- 6 badaniach porównujących zmikronizowaną oczyszczoną frakcję flawonoidową (ang. micronized purified flavonoid fraction - MPFF) z placebo (PLC) (Chassignolle 1987, Danielsson 2002, Gilly 1994, Laurent 1988, Planchon 1990, Tsouderos 1989);
- 6 badaniach porównujących hydroksyetylorutozyd (HER) z PLC (Balmer 1980, MacLennan 1994, Prerovsky 1972, Pulvertaft 1979, Pulvertaft 1983, Unkauf 1996).

Jakość metodyczna większości prac wahała się od słabej (2/5 pkt) do dobrej (4/5 pkt) w skali Jadad, zaś długość okresu leczenia wynosiła od 4 do 26 tygodni, przy czym do analizy włączono dane dla 4 i 8 tyg. obserwacji.

Ocenę kliniczną leku Diohespan w owrzodzeniach żylnych (OŻ) oparto na następujących dowodach naukowych:

- 5 badaniach porównujących MPFF z PLC lub odstąpieniem od doustnego leczenia flebotropowego (OLF) (Glinski 1999, Guilhou 1997, Roztocil 2003, Saveljev 2002, Zuccarelli 2004),
- 7 badaniach porównujących pentoksyfilinę PXF z PLC (Arenas 1988, Belcaro 2002, Colgan 1990, Dale 1999, Falanga 1999, Schurmann 1986, Weitgasser 1983).

Wiarygodność metodyczna większości prac, oceniana w skali Jadad, wahała się od średniej (3/5 pkt) do bardzo dobrej (5/5 pkt), przy czym górną punktację otrzymało badanie dla PXF a nie dla wnioskowanej interwencji, dla której jakość dowodów była znacznie niższa, zaś długość okresu leczenia wynosiła od 6-8 do 24 tygodni.

PNŻ - Porównanie pośrednie MPFF vs HER

Dokonanie porównania pośredniego na podstawie przedstawionych przez wnioskodawcę dowodów naukowych było możliwe jedynie dla dwóch punktów końcowych: zmiana obwodu kostki oraz zmiana obwodu łydki.

Wyniki porównania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy MPFF a HER w odniesieniu do obiektywnej oceny objawów choroby mierzonej zmianą obwodu kostki (MD = 1,84 [-0,94; 4,61]) w 4-tygodniowym okresie interwencji. W przypadku zmiany obwodu łydki stwierdzono istotną statystycznie przewagę HER nad MPFF (MD = 4,96 [0,83; 9,09]).

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że obie terapię cechują się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Stosowanie ich nie zwiększa ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem jak również prowadzących do utraty z badania.

OŻ - Porównanie pośrednie MPFF vs PXF

Dokonanie porównania pośredniego na podstawie przedstawionych przez wnioskodawcę dowodów naukowych było możliwe dla punktów końcowych dot. liczby pacjentów z całkowicie wyleczonym owrzodzeniem ≤ 10 cm, liczby pacjentów z całkowicie wyleczonym owrzodzeniem referencyjnym ≤ 10 cm oraz liczby pacjentów z całkowicie wyleczonymi wszystkimi owrzodzeniami ≤ 10 cm.

Wyniki porównania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy MPFF a PXF w odniesieniu do odsetka pacjentów z całkowicie wygojonym owrzodzeniem ≤ 10 cm (bez względu czy analizowano owrzodzenia referencyjne czy wszystkie owrzodzenia) zarówno w 8- jak i 24-tygodniowym okresie interwencji.

Analiza bezpieczeństwa wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy MPFF a PXF w odniesieniu do odsetka pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych w 24-tygodniowym okresie interwencji.

Skuteczność praktyczna

W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono wyników badań odnoszących się do skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej.

Ograniczenia

Należy podkreślić, że istnieją czynniki wpływające na wiarygodność analizy klinicznej wnioskodawcy.

- Z uwagi na brak dowodów naukowych dla zmikronizowanej diosminy, wnioskodawca przedstawił badania dot. zmikronizowanej oczyszczonej frakcji flawonoidowej (MPFF) zawierającej 450 mg diosminy i 50 mg zanieczyszczeń diosminy w przeliczeniu na hesperydynę. Opisane powyżej interwencje nie są tożsame, trudno jest również ocenić wpływ zanieczyszczeń obecnych w produkcie leczniczym na efekt terapeutyczny uzyskiwany u pacjentów z wnioskowanymi wskazaniami.
- Wnioskodawca wykluczył spośród technologii alternatywnych wszystkie leki wydawane bez recepty (OTC), co wydaje się niezasadne, z uwagi na fakt, iż często zawierają one te same substancje czynne co leki wydawane na receptę. Wobec sytuacji, gdzie w analizie klinicznej i tak uwzględnia się leki nierefundowane należałoby uwzględnić również leki OTC.
- Wnioskodawca dokonał porównania pośredniego przez wspólny komparator zakładając homogeniczność włączanych do analizy badań. Należy podkreślić, że występowały rozbieżności pomiędzy rodzajem stosowanej kompresjoterapii, w części badań nie przedstawiono informacji o jej stosowaniu – w takich wypadkach wnioskodawca założył, że gdy kryteria wykluczenia z badania nie obejmowały kompresjoterapii to była ona dozwolona. Wydaje się, że przyjęcie takiego założenia przez wnioskodawcę może stanowić nadinterpretację. Poza kointerwencjami mogącymi mieć wpływ na ocenę skuteczności terapii, badania były niejednorodne pod względem płci i wieku uczestników, występowania żylaków, a także liczebności badanych populacji i okresu leczenia. Z kolei heterogeniczność badanych punktów końcowych nie pozwoliła na dokonanie obszernego porównania pośredniego (możliwe dla zaledwie kilku punktów końcowych). Należy mieć na uwadze, że nawet porównania dokonane na danych homogenicznych są zawsze obarczone pewnym niemożliwym do ominięcia błędem metodycznym w postaci porównania poprzez wspólny komparator dwóch różnych doświadczeń klinicznych, ograniczając jednocześnie wiarygodność pozyskanych wyników.
- Informacje o skuteczności i bezpieczeństwie na podstawie krótkookresowych obserwacji (najkrótsza we włączonych badaniach to 4 tygodnie) nie pozwalają na określenie trwałych skutków terapii, a także pełnego profilu bezpieczeństwa.
- Wobec ograniczonej możliwości wnioskowania na podstawie dokonanego porównania pośredniego, w ocenie wnioskodawcy wyniki badań względem placebo lub odstąpienia od leczenia stanowią istotne uzupełnienie analizy. W praktyce klinicznej wydaje się to jednak mało prawdopodobne, aby pacjent całkowicie zaniechał leczenia znoszącego uciążliwe objawy, z uwagi na duże rozpowszechnienie preparatów, które pacjent może nabyć we własnym zakresie, w tym posiadających status leku (OTC).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*)



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.

Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577 zł (3 x 39 859 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.

Ocenę opłacalności terapii diosminą wnioskodawca przeprowadził wykorzystując jako podstawowy komparator odstąpienie od leczenia farmakologicznego w obu wskazaniach i dla PNŻ wykonał analizę kosztów-konsekwencji (CCA), a dla OŻ analizę kosztów-użyteczności (CUA). Dodatkowo przeprowadził analizę minimalizacji kosztów (CMA) dla każdego ze wskazań, w której koszty diosminy porównywał z kosztami HER u pacjentów z PNŻ i kosztami PXF u pacjentów z OŻ.

Oceny kosztów dokonano z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

Przewlekła niewydolność żylna

CCA

Przeprowadzona analiza kosztów-konsekwencji w 5-miesięcznym horyzoncie czasowym wykazała, że z perspektywy płatnika publicznego średni koszt leczenia diosminą wyniósł ■■■ PLN, natomiast z perspektywy wspólnej ■■■ PLN. Koszt leczenia w przypadku odstąpienia od leczenia farmakologicznego wyniósł z obu perspektyw 0 PLN.

Dla porównania diosmina vs OLF w leczeniu PNŻ nie ma możliwości wyznaczenia ceny progowej (analiza kosztów konsekwencji).

CMA

Wyniki analizy minimalizacji kosztów w 5-miesięcznym horyzoncie czasowym wykazały, że terapia diosminą jest droższa niż terapia HER, a różnica w kosztach stosowania obu interwencji wynosi ■■■ PLN z perspektywy NFZ oraz ■■■ PLN z perspektywy wspólnej.

Z perspektywy płatnika publicznego średni koszt leczenia diosminą wyniósł ■■■ PLN, natomiast z perspektywy wspólnej ■■■ PLN. Koszt leczenia hydroksyetylorutozydem wyniósł ■■■ PLN z perspektywy NFZ oraz ■■■ PLN z perspektywy wspólnej.

Wyniki analizy wrażliwości, testującej zmianę ceny komparatora i długość horyzontu czasowego, wykazały, że w przypadku przyjęcia alternatywnej ceny za tabletkę HER terapia diosminą jest tańsza od terapii HER, w pozostałych analizowanych scenariuszach jest droższa niż terapia HER.

Cena, przy której koszty terapii diosminą i hydroksyetylorutozydem w leczeniu PNŻ są równe wynosi 12,61 PLN dla opakowania Diohespan 30 tabl. i 25,21 PLN dla opakowania Diohespan 60 tabl.

Owrzodzenia żylne

CUA

Wyniki analizy kosztów-użyteczności w rocznym horyzoncie czasowym wykazały, że zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i wspólnej terapia diosminą jest terapią dominującą nad OLF (jest tańsza i bardziej skuteczna). W przypadku uwzględnienia jedynie kosztów leku koszt uzyskania dodatkowej jednostki QALY w porównaniu do OLF w przypadku terapii diosminą wynosi [] PLN z perspektywy płatnika publicznego i [] PLN z perspektywy wspólnej.

We wszystkich scenariuszach analizy wrażliwości terapia diosminą jest tańsza i bardziej skuteczna niż OLF.

Cena progowa, przy której dodatkowy koszt uzyskania dodatkowego QALY zrównuje się z progiem opłacalności wynosi w zależności od opakowania odpowiednio:

- Perspektywa płatnika publicznego - Diohespan 30: 884,82 PLN oraz Diohespan 60: 1 769,64 PLN,
- Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów – Diohespan 30: 689,13 PLN oraz Diohespan 60: 1 378,25 PLN.

CMA

Wyniki analizy minimalizacji kosztów w 5-miesięcznym horyzoncie czasowym wykazały, że terapia diosminą jest tańsza niż terapia PXF, a różnica w kosztach stosowania wynosi [] PLN z perspektywy NFZ oraz [] PLN z perspektywy wspólnej.

Z perspektywy płatnika publicznego średni koszt leczenia diosminą wyniósł [] PLN, natomiast z perspektywy wspólnej [] PLN. Koszt leczenia pentoxyfiliłą wyniósł [] PLN z perspektywy NFZ oraz [] PLN z perspektywy wspólnej.

We wszystkich scenariuszach analizy wrażliwości terapia diosminą jest tańsza niż terapia PXF.

Cena, przy której koszty terapii diosminą i pentoxyfiliłą są równe wynosi 32,11 PLN dla opakowania Diohespan 30 tabl. i 64,21 PLN dla opakowania Diohespan 60 tabl..

Ograniczenia

Wątpliwości co do wyników analizy budzą założenia przyjęte przez wnioskodawcę.

- Horyzont uwzględnionych badań klinicznych dla OŻ wynosił maksymalnie 24 tygodnie, natomiast ze względu na brak danych o średnim czasie potrzebnym do wyleczenia owrzodzenia wyniki ekstrapolowano na roczny horyzont czasowy przyjmując stałe prawdopodobieństwo wyleczenia. Podejście takie może odbiegać od rzeczywistych efektów terapeutycznych.
- W analizie podstawowej dla OŻ założono brak przerywania terapii. Oszacowany na podstawie badań klinicznych odsetek przerywających terapię ma ograniczoną wiarygodność. Wpływ przyjęcia oszacowanego odsetka na wyniki zbadano w ramach analizy wrażliwości.
- Ze względu na fakt, że odnaleziono tylko jedno badanie oceniające częstość występowania nawrotów u pacjentów stosujących leki uwzględnione w niniejszej analizie, w celu określenia

częstości występowania nawrotów owrzodzeń uwzględniano wszystkie badania, bez względu na oceniane w nich interwencje.

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.)

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.

Okoliczności opisane art. 13 ust 3 ustawy o refundacji nie zachodzą, gdyż aktualnie nie jest refundowane żadne leczenie farmakologiczne w omawianych wskazaniach.

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.

Ocenę wpływu na budżet płatnika objęcia refundacją produktów leczniczych Diohespan w postaci tabletek wnioskodawca przedstawił w 3-letnim horyzoncie czasowym. Oceny dokonano z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Diohespan w postaci tabletek, stosowanego w populacji docelowej pacjentów z PNŻ oszacowanej przez wnioskodawcę, wydatki inkrementalne w trzech kolejnych latach analizy wyniosą:

- z perspektywy płatnika publicznego - około 47,7 mln PLN, 48,8 mln PLN i 50,6 mln PLN;
- z perspektywy wspólnej płatnika i pacjenta - około 38,5 mln PLN, 40,2 mln PLN i 41,7 mln PLN.

Natomiast zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy dla populacji pacjentów z OŻ, pozytywna decyzja refundacyjna dla Diohespanu przyniesie oszczędności w trzech latach analizy wynoszące:

- z perspektywy płatnika publicznego - około 282 tys. PLN, 295 tys. PLN i 306 tys. PLN;
- z perspektywy wspólnej płatnika - około 871 tys. PLN, 909 tys. PLN i 943 tys. PLN.

Agencja wykonała obliczenia własne, uwzględniając odsetki oszacowane przez eksperta w odniesieniu do pacjentów stosujących także inne preparaty zawierające ocenianą substancję czynną, które wskazują, że refundacja Diohespanu w populacji pacjentów z PNŻ wiąże się ze wzrostem kosztów płatnika publicznego w trzech kolejnych latach do poziomu około 609,7 mln PLN, 608,9 mln PLN i 607,7 mln PLN, natomiast w populacji pacjentów z OŻ wiąże się z oszczędnościami w trzech kolejnych latach w wysokości około 12,2 mln PLN, 12,1 mln PLN oraz 12,1 mln PLN.

W uwagach do analizy weryfikacyjnej Agencji wnioskodawca przedstawił alternatywne oszacowania które były dwukrotnie wyższe od tych pierwotnie przedstawionych.

Wpływ na wiarygodność wyników analizy mają przede wszystkim założenia dotyczące kalkulacji liczebności populacji docelowej, która wydaje się być niedoszacowana.

- Szacunki dotyczące rozpowszechnienia PNŻ w populacji polskiej oparto na danych z badania epidemiologicznego Kielar 2012 i Kielar 2013, które obejmuje 3 656 osób zamieszkujących jedną z dzielnic Warszawy. Są to dane lokalne, które mogą nie mieć przełożenia na skalę kraju, wobec czego nie pozwalają one na wiarygodne wnioskowanie.
- Analizy wnioskodawcy nie uwzględniają populacji pacjentów z hemoroidami, która mogłaby być beneficjentem pozytywnej decyzji refundacyjnej z uwagi na wnioskowaną dla leku Diohespan kategorię dostępności refundacyjnej.
- Należy wskazać, że w analizie wnioskodawca wykorzystał jedynie dane sprzedażowe dla produktu Diohespan, pomijając dane dla innych produktów stosowanych w PNŻ zawierające diosminę zmikronizowaną, co sprzyja znacznemu niedoszacowaniu populacji leczonej. Powyższe przypuszczenie znajduje potwierdzenie w opiniach ekspertów klinicznych, w związku z czym przedstawione w BIA wnioskodawcy oszacowania, należy traktować z dużą ostrożnością.
- W analizie przyjęto założenie o 20% wzroście sprzedaży diosminy po wprowadzeniu refundacji preparatu Diohespan. Oszacowania tego dokonano na podstawie szacunkowego odsetka pacjentów skłonnych jedynie do zakupu leku refundowanego na podstawie analogicznej grupy pacjentów leczonych cetyryzyną. Brak jest innych wiarygodnych danych pozwalających oszacować potencjalny wzrost sprzedaży diosminy, jednakże założony procent wzrostu sprzedaży wydaje się zbyt niski biorąc pod uwagę, że Diohespan zyskałby monopol będąc jedynym lekiem refundowanym w omawianych wskazaniach.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedstawiona analiza racjonalizacyjna miała na celu wskazanie rozwiązań dotyczących refundacji, które przyniosłyby oszczędności w budżecie płatnika na poziomie odpowiadającym co najmniej wzrostowi wydatków NFZ z tytułu objęcia refundacją wnioskowanego produktu leczniczego.

Wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na wyłączeniu z refundacji leków o miesięcznym koszcie terapii nie przekraczającej kwoty 10 zł.

Oszczędności szacowane w dwuletnim horyzoncie czasowym pozwoliłyby na uwolnienie z budżetu na refundację środków w wysokości wyższej niż obciążenie szacowane przez wnioskodawcę w ramach

analizy wpływu na budżet, jednak nie pokrywają one wydatków w wysokości oszacowanej przez Agencję.

Ograniczenia

Należy mieć na uwadze, że horyzont przedstawionej analizy racjonalizacyjnej nie jest spójny z tym przyjętym do szacowania obciążenia budżetu płatnika.

Realne oszczędności w wyniku zastosowania proponowanego rozwiązania mogą być niższe od szacowanych gdyż prognozy nie uwzględniają osób z prawem do bezpłatnego zaopatrzenia w określone leki oraz nie odnoszą się do konieczności utrzymania refundacji leków dla osób w wieku nieprodukcyjnym.

Ponadto zniesienie refundacji leków o miesięcznym koszcie terapii poniżej 10 zł może stanowić znaczące obciążenie dla pacjentów, z uwagi na znajdujące się w tej grupie (poniżej 10 zł) leki stosowane w ramach terapii uzupełniającej w leczeniu wielu chorób przewlekłych, a także możliwe stosowanie politerapii.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Nie odnaleziono żadnych dokumentów w postaci rekomendacji klinicznych oraz refundacyjnych dla wnioskowanej technologii, czyli zmikronizowanej diosminy.

Odnaleziono wiele wytycznych dotyczących postępowania w PNŻ - 14 dokumentów zawierających opis wytycznych praktyki klinicznej we wnioskowanym wskazaniu, z czego przeważająca większość ukierunkowana jest na postępowanie w leczeniu OŻ kończyn dolnych.

Analiza odnalezionych wytycznych wskazuje, że farmakoterapia rekomendowana jest głównie jako interwencja wspomagająca kompresjoterapię w leczeniu OŻ (6 opracowań):

- wytyczne EDF (ang. European Dermatology Forum) dotyczące diagnostyki i leczenia owrzodzeń żylnych nóg, 2014
- wytyczne AWMF (niem. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), dotyczące żylnego owrzodzenia nóg, 2013
- wytyczne PTLR (Polskie Towarzystwo Leczenia Ran) w sprawie leczenia owrzodzeń żylnych goleni, 2011
- wytyczne AWMA (Australian Wound Management Association) i NZWCS (New Zealand Wound Care Society) dotyczące prewencji i postępowania w owrzodzeniach żylnych kończyn dolnych, 2011
- wytyczne AAWC (Association for the Advancement of Wound Care) dotyczące postępowania w przypadku owrzodzeń żylnych, 2010
- wytyczne HAS (fr. Haute Autorité de Santé) dotyczące postępowania w przypadku owrzodzeń żylnych (bez opatrunków), 2006.

2 opracowania zdecydowanie rekomendują farmakoterapię jako podstawowe leczenie zachowawcze w postępowaniu z PNŻ i/lub OŻ:

- wytyczne SVSAVF (Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum) dotyczące postępowania w przypadku żylaków z towarzyszącą przewlekłą chorobą żylną, 2011
- wytyczne SIGN (ang. Scottish Intercollegiate Guidelines Network) dotyczące postępowania w przewlekłych owrzodzeniach żylnych, 2010.

1 dokument nie rekomenduje farmakoterapii w leczeniu OŻ:

- wytyczne KCE (ang. Belgian Health Care Knowledge Centre) dotyczące diagnostyki i leczenia żylaków nóg, 2011.

5 opracowań w ogóle nie odnosi się do postępowania farmakologicznego we wnioskowanych wskazaniach omawiając inne sposoby leczenia:

- wytyczne NICE (ang. National Institute for Health and Care Excellence) dotyczące postępowania w przypadku żylaków kończyn dolnych, 2013
- wytyczne SVSAVF Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum dotyczące postępowania w przypadku żylaków z towarzyszącą przewlekłą chorobą żylną, 2011
- wytyczne NHG (hol. Nederlands Huisartsen Genootschap) dotyczące postępowania w przypadku owrzodzeń żylnych, 2010
- wytyczne ASCRS (American Society of Colon and Rectal Surgeons) dotyczące praktycznych parametrów postępowania w przypadku hemoroidów, 2010
- wytyczne RNAO (Registered Nurses Association of Ontario) dotyczące postępowania w przypadku owrzodzeń żylnych, 2005.

Z danych refundacyjnych dostarczonych przez wnioskodawcę wynika, że produkt leczniczy Diohespan, 1000 mg (30 i 60 tabl.) nie znajduje się w obrocie krajów EU/EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13.02.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.177(3)2015.MS i PLR.4600.177(4)2015.MS), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Diohespan, Diosminum, 1000 mg, 30 tabl.; kod EAN 5909991104207 oraz Diohespan, Diosminum, 1000 mg, 60 tabl.; kod EAN 5909991104238; we wskazaniach: Leczenie objawów przewlekłej niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych takich jak: uczucie ciężkości nóg, ból nóg, nocne kurcze, obrzęki; Leczenie owrzodzeń w przebiegu niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych jako uzupełnienie innych metod terapii, 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 53/2015 z dnia 27 kwietnia 2015 roku w sprawie oceny leku Diohespan (diosminum), EAN 5909991104207, we wskazaniu: „leczenie objawów przewlekłej niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych takich jak: uczucie ciężkości nóg, ból nóg, nocne kurcze, obrzęki; leczenie owrzodzeń w przebiegu niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych jako uzupełnienie innych metod terapii” oraz Stanowiska Rady Przejrzystości nr 54/2015 z dnia 27 kwietnia 2015 roku w sprawie oceny leku Diohespan (diosminum), EAN 5909991104238, we wskazaniu: „leczenie objawów przewlekłej niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych takich jak: uczucie ciężkości nóg, ból nóg, nocne kurcze, obrzęki; leczenie owrzodzeń w przebiegu niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych jako uzupełnienie innych metod terapii”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 53/2015 z dnia 27 kwietnia 2015 roku w sprawie oceny leku Diohespan (diosminum), EAN 5909991104207, we wskazaniu: „leczenie objawów przewlekłej niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych takich jak: uczucie ciężkości nóg, ból nóg, nocne kurcze, obrzęki; leczenie owrzodzeń w przebiegu niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych jako uzupełnienie innych metod terapii”
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 54/2015 z dnia 27 kwietnia 2015 roku w sprawie oceny leku Diohespan (diosminum), EAN 5909991104238, we wskazaniu: „leczenie objawów przewlekłej

niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych takich jak: uczucie ciężkości nóg, ból nóg, nocne kurcze, obrzęki; leczenie owrzodzeń w przebiegu niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych jako uzupełnienie innych metod terapii”

3. Raport nr AOTMiT-OT-4350-9/2015. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Diohespan (diosminum) we wskazaniach: Leczenie objawów przewlekłej niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych takich jak: uczucie ciężkości nóg, ból nóg, nocne kurcze, obrzęki; Leczenie owrzodzeń w przebiegu niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych jako uzupełnienie innych metod terapii. Analiza weryfikacyjna.
4. Jolanta Neubauer-Geryk, Leszek Bieniaszewski, Przewlekła choroba żylna — patofizjologia, obraz kliniczny i leczenie, Choroby Serca i Naczyń 2009, tom 6, nr 3, 135–141