

Rekomendacja nr 5/2016

z dnia 18 stycznia 2016 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Vimizim,
elosulfaza alfa, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji,
2 mg/kg masy ciała, 1 fiol. po 5 ml, w ramach programu lekowego
„Leczenie mukopolisacharydozy typu IVA (zespół Morquio A) (ICD-
10 E76.2)”**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Vimizim, elosulfaza alfa, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/kg masy ciała, 1 fiol. po 5 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie mukopolisacharydozy typu IVA (zespół Morquio A) (ICD-10 E76.2)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za niezasadne finansowanie terapii elosulfazą alfa u pacjentów z mukopolisacharydozą typu IVA (zespół Morquio A).

Dostępne dowody naukowe wskazują na skuteczność wnioskowanej terapii w porównaniu z placebo w odniesieniu do takich punktów końcowych jak: odległość pokonana w trakcie 6 minutowego marszu, stężenie siarczanu keratanu w moczu. Jednakże to samo badanie nie wykazało istotnego statystycznie wpływu na: jakość życia mierzoną w skali MPS HAQ, liczbę schodów pokonaną w ciągu 3 minut, parametry pulmonologiczne, potrzebę korzystania z wózka inwalidzkiego. Czas obserwacji w tym badaniu wynosił 24 tygodnie, co jest czasem znacznie krótszym niż okres, w którym pacjent miałby stosować lek (kilkanaście-kilkadziesiąt lat). Brak jest pewności co do utrzymywania się efektów wykazanych w badaniu przez pozostały czas trwania terapii. Dodatkowo należy wskazać, że w żadnym z badań nie oceniano istotnych klinicznie punktów końcowych, jak przeżycie czy też czas do progresji choroby.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że wnioskowana technologia bez uwzględniania RSS ponad 34 krotnie przekracza ustawowy próg opłacalności kosztowej (RSS nie wpływa w znaczący sposób). Roczny koszt leczenia jednego pacjenta wynosi ponad 2 mln PLN (aktualnie pacjenci żyją 20-30 lat), a brak jest badań wskazujących na skuteczność wnioskowanej terapii w całym horyzoncie leczenia. Jednocześnie należy wskazać, że w analizie

uwzględniono różnice na korzyść wnioskowanej technologii, dla których w badaniu nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami (liczba schodów pokonana w ciągu 3 minut, potrzeba korzystania z wózka inwalidzkiego).

Natomiast analiza wpływu na budżet wskazuje na wzrost wydatków z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia wynoszący ponad 100 mln PLN w każdym roku finansowania leku Vimizim, a RSS, podobnie jak w przypadku analizy ekonomicznej, nie wpływa w znaczący sposób na uzyskane wyniki, nie redukując ryzyka finansowego płatnika związanego z pozytywną decyzją refundacyjną dla ocenianej technologii medycznej.

Dodatkowo większość odnalezionych rekomendacji refundacyjnych negatywnie odnosiła się do finansowania leku Vimizim w terapii mukopolisacharydozy typu IVA. Negatywne stanowiska uzasadniane były niepewnościami dotyczącymi korzyści klinicznych związanych z leczeniem i/lub wyników analizy ekonomicznej.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Vimizim, elosulfaza alfa, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/kg masy ciała, 1 fiol. po 5 ml, kod EAN: 5909991137632, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi [REDACTED].

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny w ramach złożonego wniosku przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Mukopolisacharydoza typu IV (MPS IV – ang. *mucopolysaccharidosis type IV*) jest chorobą dziedziczną autosomalnie recesywnie wywołaną na skutek defektu materiału genetycznego. Omawiany wniosek dotyczy postaci MPS IVA, w której zaburzeniu ulega wytwarzanie enzymu N-acetylogalaktozaminy-6-sulfatazy (GALNS – ang. *galactosamine-6-sulfatase*), czego efektem jest nagromadzenie się glikozoaminoglikanu (GAG – ang. *glycosaminoglycans*) w tkankach.

W odróżnieniu od innych MPS, u pacjentów z MPS IVA występuje charakterystyczna kompresja kręgosłupa w odcinku szyjnym, na skutek której może dojść do ograniczenia mobilności pacjenta. Zazwyczaj choroba ta objawia się nieprawidłowościami w budowie szkieletu oraz stawów, obejmującymi: niski wzrost, koślawe kolana, dysplazję stawu biodrowego, nadmierną ruchomość stawów. Dodatkowo występują zaburzenia funkcjonowania: serca, oczu, aparatu słuchowego, układu oddechowego.

Brak jest dokładnych danych dotyczących częstości występowania choroby w Polsce. Zapadalność na MPS IVA szacuje się w zakresach od 1 na 76 000 do 1 na 640 000 żywych urodzeń, w zależności od populacji. Zgodnie z danymi przedstawionymi przez [REDACTED].

Aktualnie większość pacjentów umiera w drugiej lub trzeciej dekadzie życia. Jednakże w związku z poprawą opieki oczekiwana długość życia pacjentów z MPS IVA ulega wydłużeniu.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych brak jest leku finansowanego bezpośrednio we wnioskowanym wskazaniu. Jako komparator dla ELS

wnioskodawca wskazał obecnie stosowane standardowe leczenie objawowe nakierowane na łagodzenie objawów choroby i obejmujące: farmakoterapię, fizjoterapię, tlenoterapię, chirurgię oraz rehabilitację.

Opis wnioskowanego świadczenia

Elosulfaza alfa jest egzogenną, rekombinowaną formą ludzkiego enzymu lizosomalnego 6-sulfatazy N-acetylogalaktozaminy, która po podaniu dożylnym ma być przejmowana przez lizosomy i wykorzystywana do katabolizmu siarczanu keratanu gromadzonego w komórkach osób chorych na mukopolisacharydozę typu IVA. Degradacja siarczanu keratanu prowadzi do złagodzenia objawów choroby.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Vimizim posiada jedno wskazanie rejestracyjne:

- do stosowania w leczeniu mukopolisacharydozy typu IVA (zespół Morquio A, MPS IVA) u pacjentów w każdym wieku.

Kryteria włączenia do wnioskowanego programu stanowią zawężenie do wyżej wymienionego wskazania. W ramach programu leczenia mają być pacjenci powyżej 5 roku życia oraz u których choroba nie jest w stanie ciężkim lub zaawansowanym.

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.

Analizę kliniczną oparto na 5 badaniach pierwotnych:

- dwa badania z randomizacją:
 - MOR-004 – badanie randomizowane, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ELS względem PLC wśród osób w wieku co najmniej 5 lat, okres obserwacji w badaniu był ograniczony do 24 tygodni w celu nie przedłużania choremu braku dostępu do operacji, która była kryterium wykluczenia ze względu na fakt, iż jest ona potencjalnym czynnikiem zakłócającym; w badaniu wzięło udział 176 pacjentów, hipotezą badawczą było *superiority*, wiarygodność metodologiczną badania oceniono na 4 z 5 punktów w skali Jadad (brak szczegółowego opisu randomizacji)
 - MOR-008 – badanie randomizowane, z którego aktualnie dostępne są dane dotyczące bezpieczeństwa terapii, wykorzystane w uzupełniającej analizie bezpieczeństwa; w badaniu wzięło udział 25 pacjentów, okres obserwacji w badaniu wynosił 27 tygodni; wiarygodność metodologiczną badania oceniono na 4 z 5 punktów w skali Jadad (brak szczegółowego opisu randomizacji);
- trzy badania bez randomizacji:
 - MOR-005 – przedłużenie badania MOR-004 (w pierwszym etapie choroby stosowali dawki ELS takie jak w badaniu MOR-004, a chorzy z grupy PLC zmieniali terapię na ELS,

w drugim etapie wszyscy chorzy stosowali zalecaną dawkę ELS); badanie to wciąż trwa (w związku z tym nie poddano ocenie wiarygodności metodologicznej), a planowany okres obserwacji wynosi ok 240 tygodni. W badaniu wzięło udział:

- w I etapie: 175 pacjentów
- w II etapie: 169 pacjentów
- MOR-002 i jego przedłużenie MOR-100 – badania jednoramienne, podczas badania MOR-002 chorzy otrzymywali ELS w zwiększających się dawkach a następnie w badaniu MOR-100 w dawce zgodnej z zalecaną, włączone do niniejszej analizy w celu oceny długookresowego przyjmowania ELS, w szczególności parametrów pulmonologicznych będących główną przyczyną zgonów u chorych na MPS IVA, a wymagających długiego okresu obserwacji; w badaniu wzięło udział 20 pacjentów, a okres obserwacji wynosił 72-84 tygodnie dla MOR-002 oraz maksymalnie 192 tygodnie dla MOR-100. Wiarygodność metodologiczna badania została oceniona na 6 z 8 punktów w skali NICE.
- 1 badanie oceniające naturalną historię choroby:
 - MorCAP – badanie do którego włączono 352 pacjentów (z czego 97 spełniało kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu (≥ 5 lat i ≥ 30 i ≤ 325 metrów w teście 6MWT)) z MPS IVA, interwencją w badaniu było leczenie objawowe, a planowany okres obserwacji wynosi 10 lat. Na chwilę obecną opublikowano wyniki po roku i dwóch latach obserwacji.

Skuteczność ELS w dawce 2 mg/kg/tydzień w porównaniu z placebo (PLC) w leczeniu MPS IVA oceniano w jednej randomizowanej próbie klinicznej (MOR-004). Zgodnie z jej wynikami stosowanie ELS w porównaniu z PLC istotnie statystycznie:

- zwiększało o 22,48 metrów dystans przebyty w ciągu 6 minut (6MWT – ang. *6 minute walk test*) – różnica średnich (MD – ang. *mean difference*) wynosiła 22,48 (95% CI: 4,0; 40,9);
- zmniejszało stężenie keratanu w moczu o 40,7 $\mu\text{g}/\text{mg}$ – MD=-40,7 (95% CI: -49,0; -32,4);
- z zakresu odpowiedzi na leczenie:
 - zwiększało o 76% prawdopodobieństwo uzyskania poprawy $\geq 20\%$ w 3MSCT – ryzyko względne (RR – ang. *relative risk*) wynosiło 1,76 (95% CI: 1,01; 3,09);
 - zwiększało ponad dwukrotnie prawdopodobieństwo poprawy $\geq 20\%$ maksymalnej wentylacji dowolnej (MVV – ang. *maximal voluntary ventilation*) – RR=2,43 (95% CI: 1,02; 5,80);
 - zwiększało prawie trzykrotnie prawdopodobieństwo poprawy dwóch lub więcej parametrów spośród: $\geq 15\%$ poprawa 6MWT, $\geq 20\%$ poprawa 3MSCT, $\geq 20\%$ poprawa MVV – RR=2,60 (95% CI: 1,27; 5,34);

Nie wykazano w badaniu istotnej statystycznie różnicy między grupami dla punktów końcowych:

- jakość życia mierzona w skali MPS HAQ;
- liczba schodów pokonana w ciągu 3 minut (3MSCT – ang. *3 minute stair climb test*);
- parametry pulmonologiczne;
- potrzeba korzystania z wózka inwalidzkiego;
- z zakresu odpowiedzi na leczenie:
 - $\geq 15\%$ poprawa 6MWT,
 - $\geq 20\%$ poprawa 3MSCT,

- o poprawa ≥ 1 z parametrów: $\geq 15\%$ poprawa 6MWT, $\geq 20\%$ poprawa 3MSCT, $\geq 20\%$ poprawa MVV,
- o poprawa wszystkich parametrów: $\geq 15\%$ poprawa 6MWT, $\geq 20\%$ poprawa 3MSCT, $\geq 20\%$ poprawa MVV.

Pozostałe badania porównywały różne dawki lub były jednoramienne. Wnioskowana dawka wynosi 2mg/kg/tydzień. Natomiast w związku z faktem, iż aktualnie większość pacjentów umiera w drugiej lub trzeciej dekadzie życia, a wnioskowany lek zgodnie z omawianym programem może być przyjmowany od 5 roku życia do zgonu pacjenta to przedstawiono wyniki w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji dla pacjentów przyjmujących dawkę zgodną z wnioskiem.

Zgodnie z wynikami badań po [REDAKTOWANE] obserwacji:

- odnośnie korzystania z wózka inwalidzkiego (w nawiasie podano wyjściowy status):

[REDAKTOWANE]

Dla porównania, w badaniu MorCAP badającego przebieg naturalny choroby, dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji odnotowano następujące zmiany:

- po 2 latach pacjenci uzyskiwali średnio o 13,67 metrów (błąd standardowy (SE) =10,76)) gorszy wynik w 6MWT w porównaniu do wartości początkowej – wartość tą mierzono u 38 pacjentów;
- po 2 latach pacjenci uzyskiwali średnio o 4,78% (SE=1,49) lepszy wynik w teście FVC w porównaniu do wartości początkowej – wartość tą mierzono u 32 pacjentów
- po 2 latach pacjenci uzyskiwali średnio o 0,19% (SE=5,38) lepszy wynik w teście MVV w porównaniu do wartości początkowej – wartość tą mierzono u 29 pacjentów.

Bezpieczeństwo

W żadnym z analizowanych badań nie obserwowano zgonów u chorych przyjmujących ELS.

Zgodnie z wynikami badania MOR-004, stosowanie ELS w porównaniu z PLC wiązało się z istotną statystycznie:

- ponad pięciokrotnie wyższą szansą wystąpienia umiarkowanego zdarzenia niepożądanego określonego przez badacza jako możliwie lub prawdopodobnie związane z lekiem stosowanym w badaniu – iloraz szans (OR – ang. *odds ratio*) wynosił 5,24 (95% CI: 1,63; 16,83), a NNH (liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora (technologii opcjonalnej) spowoduje pojawienie się jednego, dodatkowego,

negatywnego efektu klinicznego w określonym czasie (NNH – ang. *number needed to harm*) wynosiła 4 (95% CI: 2; 12);

- ponad dziewięciokrotnie wyższą szansą wystąpienia zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania lub zakończenia podawania leku, wymagające uwagi ze strony personelu medycznego – OR=9,49 (95% CI: 3,01; 29,91), a NNH=4 (95% CI: 3; 9);
- ponad pięciokrotnie wyższą szansą wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych obserwowanych przynajmniej raz – OR=9,49 (3,01; 29,91), a NNH 4 (3,9).

Aktualnie dostępne są również szersze informacje na temat profilu bezpieczeństwa elosulfazy alfa zawarte w raporcie oceniającym lek w ramach centralnej procedury rejestracyjnej na terenie Unii Europejskiej z lutego 2014 roku. Obejmuje on dane z badań: MOR-002, MOR-100, MOR-004, MOR-005, MOR-007, MOR-008. Ogółem, baza zawiera dane 235 pacjentów w wieku od 0,8 do 57,4 lat eksponowanych na tę substancję przez maksymalnie 169,7 tygodni ciągłego leczenia. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zaliczane są: wymioty, gorączka, ból głowy, kaszel, zawroty głowy, biegunka, ból kończyn, ból stawów, ból brzucha, zapalenie nosogardzieli, zmęczenie, ból gardła, zapalenie górnych dróg oddechowych, ból w nadbrzuszu, wysypka.

Do ciężkich zdarzeń niepożądanych raporotwanych u pacjentów stosujących ELS zalicza się: deformacja kolana, słaby dostęp do żyły, zapalenie ucha środkowego, zapalenie dolnych dróg oddechowych, cewnikowanie żyły, cewnikowanie żyły centralnej, implantacja wyrobu medycznego, zapalenie płuc, reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość, reakcje w miejscu podania, przemieszczenie stawu, operacja kolana, usunięcie wyrobu medycznego, gorączka.

Łącznie reakcje nadwrażliwości obserwowane były u ok. 20% pacjentów stosujących ELS w dawce 2 mg/kg/tydzień. Z powodu takich reakcji dwie infuzje musiały być przerwane, a jedna nie mogła być dokończona. Reakcje te nie były zależne od dawki, a ich częstość nie zmieniała się z czasem trwania badań.

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące czynniki:

- brak badań odnoszących się do wpływu elosulfazy alfa na punkty końcowe istotne klinicznie, jak przeżycie czy też czas do progresji choroby;
- brak informacji w badaniu MOR-004 na temat tego, co stanowiło leczenie objawowe, wobec czego nie można stwierdzić czy interwencje te mogły mieć wpływ na uzyskane wyniki;
- 24 tygodnie okresu obserwacji w badaniu MOR-004 były wystarczające, by zaobserwować zmiany pomiędzy grupami, nie były jednak wystarczające do oceny trwałości obserwowanego efektu, co jest szczególnie istotne w kontekście rzeczywistego czasu leczenia (nawet kilkanaście lat);
- MPS HAQ – narzędzie zastosowane do oceny jakości życia, opracowane było dla pacjentów z mukopolisacharydozą typu I, wobec czego trudno stwierdzić czy jest wystarczająco czułe na zmiany dot. jakości życia pacjentów z wnioskowanym wskazaniem;
- dla wielu punktów końcowych obserwowano bardzo duże miary rozrzutu, co może wskazywać na znaczną niepewność przedstawionych wyników i możliwość ich uzyskania w praktyce.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach złożonego wniosku zaproponowano instrument dzielenia ryzyka polegający na

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 125 955 PLN (3 x 41 985 PLN).

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.

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przedstawił analizę kosztów-użyteczności w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce ELS w leczeniu chorych na MPS typu IV A w ramach programu lekowego. ELS wraz ze standardowym leczeniem objawowym zostało porównane ze standardowym leczeniem objawowym. Analiza została przeprowadzona z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta), która została określona jako tożsama z perspektywą NFZ. Zastosowano model Markowa w dożywotnym horyzoncie czasowym (przyjęto 100 letni okres modelowania). Uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszt leku (ELS);
- koszt podania ELS;
- koszt leczenia objawowego w naturalnym przebiegu choroby;
- koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszt leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Zgodnie z wyliczeniami wnioskodawcy ICUR wynosi:

- 4 324 740,83 PLN/QALY bez uwzględnienia proponowanego instrumentu podziału ryzyka (RSS – ang. *risk sharing scheme*);
- ██████████ PLN/QALY z RSS.

Natomiast cena progowa wynosi 99,61 PLN.

Na niepewność przedstawionych oszacowań mają wpływ następujące czynniki:

- model został wykonany w horyzoncie dożywotnym, natomiast dostępne dane dotyczą maksymalnie 72-tygodniowego okresu obserwacji, co sprawia że dane wejściowe i założenia są niepewne dla długiego okresu stosowania interwencji;
- w modelu użyto wartości, dla których nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami: 3MSCT, zależność od wózka inwalidzkiego;
- wiele założeń modelu dotyczących m.in. czasu do wystąpienia objawów, odroczenia pojawienia się objawów klinicznych, prawdopodobieństw operacji oraz skutków operacji zostało oparte na opiniach 3 ekspertów, które zgodnie z klasyfikacją dowodów naukowych są na najniższym poziomie wiarygodności.

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 2015 r., poz. 345.)

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.

W przedstawionym przez wnioskodawcę randomizowanym badaniu wykazano wyższość nad standardowym leczeniem, dlatego też nie 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.

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 ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca przedstawił oszacowania, mające na celu przedstawienie skutków finansowych spowodowanych przez Vimizim. Obliczenia przedstawiono w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego. Wielkość populacji oparto o badanie ankietowe przeprowadzone wśród ekspertów klinicznych, którego wyniki wskazują, że średnia liczebność populacji [redacted], a zwiększanie populacji w kolejnych latach horyzontu czasowego ustalono na poziomie [redacted] rocznie.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne: koszt leku, jego podania, leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych, diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.

Na podstawie przedstawionych założeń lek Vimizim spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o:

- bez uwzględnienia RSS: 108,94 mln PLN w 1 roku i 111,26 mln PLN w 2 roku;
- z uwzględnieniem RSS: [redacted] w 1 roku i [redacted] w 2 roku.

Niepewność co do przedstawionych wyżej wyników wzbudza przyjęcie przez autorów analizy wpływu na budżet (BIA) wnioskodawcy założenia, że lek Vimizim będzie podawany w ambulatorium, natomiast wg ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, lek ten będzie podawany głównie w szpitalu. Podanie w szpitalu może być realizowane w ramach 3 rodzajów świadczeń, tj.: hospitalizacja w trybie

jednodniowym związana z wykonaniem programu (9 pkt.), hospitalizacja związana z wykonaniem programu (9 pkt.) lub też hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci (10 pkt.).

Dodatkowo, przy tak znacznym koszcie związanym z leczeniem jednego pacjenta (ok. 2 mln PLN rocznie) bardzo ważne jest przedstawienie oszacowań populacji jak najbliższych rzeczywistości. Wnioskodawca wielkość populacji oparł o badanie ankietowe przeprowadzone wśród ekspertów klinicznych. Jednakże liczby przedstawione przez ekspertów poproszonych przez Agencję o stanowisko wskazywały inne wartości. W sytuacji, gdy populacja jest nie do oszacowania, brak jest możliwości przedstawienia wiarygodnych wyliczeń dotyczących wpływu na budżet.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Złożony przez wnioskodawcę proponowany instrument podziału ryzyka w nieznaczny sposób wpływa na opłacalność ELS obniżając ICUR [REDAKTOWANE]. Mechanizm ten nie sprawia, że wnioskowana technologia staje się opłacalna, ani nie zabezpiecza budżetu płatnika przed wzrostem wydatków. Zasadnym wydaje się, aby w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej proponowany RSS został pogłębiony oraz w związku z niepewnością co do czasu trwania uzyskanych efektów, powinien się on odnosić do uzyskiwanych efektów leczenia oraz ich trwałością.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zapisy przedmiotowego programu lekowego są miejscami niejasne i nieprecyzyjne. Niemniej jednak, ze względu na brak efektywności kosztowej terapii oraz kilkudziesięcioletni czas terapii, wprowadzenie pewnych uściśleń wydaje się konieczne, np:

- jednym z kryteriów wykluczenia jest „znaczny postęp choroby pomimo leczenia w ocenie lekarza prowadzącego lub Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultraradzkich”, jednakże brak jest precyzyjnego określenia czym jest „postęp choroby”. Brak jasnych kryteriów może zaważyć na zarówno całościowej efektywności terapii, jak i jej kosztach w warunkach rutynowej praktyki klinicznej;
- zgodnie z treścią proponowanego programu lekowego kwalifikowani będą pacjenci z ciężką lub zaawansowaną postacią choroby. Jednakże, brak jest definicji ciężkiej i zaawansowanej postaci choroby. Dostępne wytyczne kliniczne wskazują na brak możliwości klasyfikacji pacjentów na podgrupy w oparciu o obraz kliniczny choroby, jej nasilenie i/lub progresję. Wynika to z różnorodności cech genotypowych i fenotypowych, ograniczonych danych o przebiegu naturalnym i patofizjologii choroby oraz faktu, że pacjent może wykazywać nasiloną postać choroby w jednej domenie, ale nie w innej (np. można obserwować ciężką postać oddechową, ale normalny wzrost).

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

W ramach analizy racjonalizacyjnej przedstawiono rozwiązanie polegające na obniżaniu ceny urzędowej każdego leku widniejącego na liście leków refundowanych w ramach programów lekowych i w ramach chemioterapii przy przedłużaniu decyzji refundacyjnej. Łączna wartość przedstawionych obliczeń przewyższa sumę wydatków związanych z lekiem Vimizim oszacowanych w ramach analizy wpływu na budżet.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono jedną rekomendację kliniczną odnoszącą się do wnioskowanego wskazania: Hendriksz 2014c. Wskazuje ona, że leczenie elosulfazą alfa powinno zostać rozpoczęte jak najszybciej po rozpoznaniu MPS IVA.

Odnaleziono następujące rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii:

- 2 rekomendacje pozytywne: Haute Autorité de Santé 2014, Gemeinsamer Bundesausschuss 2014;
- 1 rekomendację pozytywną z ograniczeniem: The National Institute for Health and Care Excellence 2015 - w związku z wysokim kosztem terapii, zastosowanie ELS zostało ograniczone do finansowania w ramach *managed access agreement*;
- 4 rekomendacje negatywne: Scottish Medicines Consortium 2015, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2015, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 2014, All Wales Medicines Strategy Group 2014.

W rekomendacjach pozytywnych zwrócono głównie uwagę na: dodatkową korzyść kliniczną związaną z leczeniem elosulfazą alfa oraz fakt, że choroba jest rzadka a pacjenci nie mają innych opcji terapeutycznych, z wyjątkiem leczenia paliatywnego. W rekomendacjach negatywnych wzięto głównie pod uwagę: niepewną korzyść kliniczną związaną z leczeniem elosulfazą alfa i/lub niepewne wyniki analizy ekonomicznej.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Vimizim jest finansowany w 4 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych): Austria, Dania, Niemcy, Wielka Brytania. Wszędzie poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%, a finansowanie dotyczy wskazanie zgodnego z ChPL. Nigdzie nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. W żadnym kraju o zbliżonym do Polski PKB *per capita* lek nie jest refundowany.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 5.10.2015r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1792.(4).2015/MKR), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego Vimizim, elosulfaza alfa, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/kg masy ciała, 1 fiol. po 5 ml, kod EAN: 5909991137632, w ramach programu lekowego „Leczenie mukopolisacharydozy typu IVA (zespół Morquio) (ICD-10 E76.2)”, 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. z 2015 r., poz. 345), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 7/2016 z dnia 18 stycznia 2016 roku w sprawie oceny leku Vimizim (elosulfaza alfa) kod EAN: 5909991137632 we wskazaniu: leczenie mukopolisacharydozy typu IVA (zespół Morquio A).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości Stanowisko Rady Przejrzystości nr 7/2016 z dnia 18 stycznia 2016 roku w sprawie oceny leku Vimizim (elosulfaza alfa) kod EAN: 5909991137632 we wskazaniu: leczenie mukopolisacharydozy typu IVA (zespół Morquio A).
2. Raport AOTMiT-OT-4351-44/2015Wnioski o objęcie refundacją produktu leczniczego Vimizim (elosulfaza alfa) w ramach programu lekowego: leczenie mukopolisacharydozy typu IV A (zespół Morquio A) (ICD-10 E76.2). Analiza weryfikacyjna.