Rekomendacja nr 43/2016

z dnia 11 lipca 2016

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie objęcia refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Modulen IBD, proszek, 400g, puszka, we wskazaniu: dieta kompletna zawierająca TGF-beta 2 (transformujący czynnik wzrostu beta-2) w indukcji remisji u dzieci i młodzieży powyżej 5. roku życia z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Modulen IBD, proszek, 400g, puszka, we wskazaniu: dieta kompletna zawierająca TGF-beta 2 (transformujący czynnik wzrostu beta-2) w indukcji remisji u dzieci i młodzieży powyżej 5. roku życia z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Modulen IBD we wnioskowanym wskazaniu w ramach refundacji aptecznej.

Analiza kliniczna nie wykazała wyższości wnioskowanej technologii medycznej nad obecnie refundowanymi komparatorami (w zakresie wyłącznego żywienia dojelitowego). Należy mieć na uwadze ograniczenia wynikające z braku dostępnych dowodów naukowych (badania RCT porównujące Modulen IBD z żywieniem doustnym i dojelitowym).

Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie preparatu Modulen IBD podawanego doustnie jest tańsze od wyceny świadczeń szpitalnych, a względem innych diet nie jest konkurencyjne cenowo. Należy mieć także na uwadze ograniczenia analizy ekonomicznej, które wynikają m.in. z porównania Modulenu IBD podawanego doustnie z wyłącznym żywieniem dojelitowym oraz rozbieżności w oszacowaniu kosztów świadczeń towarzyszących.

Pomimo, że analiza wpływu na budżet wskazuje na obniżenie wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją wnioskowanej technologii istotne jest zwrócenie uwagi na fakt, że analiza ta obarczona jest niepewnościami związanymi z oszacowaniem liczebności populacji docelowej. Zgodnie z obliczeniami Agencji, uwzględniającymi większą liczebność populacji (w tym dane otrzymane z NFZ dotyczące populacji leczonej poprzez żywienie

dojelitowe), płatnik publiczny może spodziewać się nie spadku wydatków (jak wykazał to wnioskodawca) a ich wzrostu.

Należy również wskazać, że możliwość zastosowania preparatu podawanego doustnie w miejsce żywienia dojelitowego podawanego za pomocą sondy może u dzieci stanowić wartość dodaną w terapii choroby Leśniowskiego-Crohna. Ważne jest także, że obecnie w przypadku niepowodzenia lub przeciwwskazań do żywienia dojelitowego jako II linię leczenia zaleca się stosowanie u dzieci glikokortykosteroidów, które obarczone jest ryzykiem występowania działań niepożądanych niekorzystnie wpływających na rozwój dziecka (m.in. możliwość zahamowania wzrostu). W związku z czym preparat Modulen IBD może stanowić pożądaną terapię alternatywną.

Jednocześnie Prezes Agencji wskazuje na potrzebę modyfikacji obecnie funkcjonujących świadczeń z zakresu żywienia dojelitowego w warunkach szpitalnych oraz domowych (określonych Zarządzeniem Nr 81/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r. oraz Nr 63/2015/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 września 2015 r.) w zakresie możliwość podawania preparatów żywieniowych droga doustną. Zaproponowane rozwiązanie pozwoli na zwiększenie wachlarza opcji żywieniowych w populacji dzieci, przy jednoczesnym zachowaniu kontroli rynkowej (zakup preparatów w ramach przetargów otwartych).

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Modulen IBD, proszek, 400g, puszka, kod EAN: 7613035091399, cena zbytu netto: , we wskazaniu: dieta kompletna zawierająca TGF-beta 2 (transformujący czynnik wzrostu beta-2) w indukcji remisji u dzieci i młodzieży powyżej 5. roku życia z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę z poziomem odpłatności dla pacjenta: ryczałt, w ramach nowej grupy limitowej. Wniosek obejmuje propozycję instrumentu podziału ryzyka.

Problem zdrowotny

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) należy do grupy nieswoistych chorób zapalnych jelit o nieznanej etiologii. Definiuje się ją jako przewlekły, zazwyczaj ziarniniakowy proces zapalny, który może dotyczyć każdego z odcinków przewodu pokarmowego – od jamy ustnej do odbytu. Występujące zmiany mają charakter odcinkowy (tj. między fragmentami układu pokarmowego zmienionymi chorobowo występują odcinki zdrowe), niesymetryczny i pełnościenny.

W obrazie klinicznym ChLC dominujące są objawy dysfunkcji przewodu pokarmowego, a charakterystyczne objawy pozajelitowe i powikłania metaboliczne wskazują na zakłócenie ogólnoustrojowej homeostazy. Do objawów nieswoistych, ogólnych zaliczamy: osłabienie, gorączkę i zmniejszenie masy ciała. Objawy miejscowe zależą od lokalizacji, rozległości i stopnia zaawansowania zmian w przewodzie pokarmowym. Najczęściej zajęty jest końcowy odcinek jelita krętego (ok. 40-50% chorych) lub zarówno jelito cienkie, jak i grube (ok. 30-40%). Zajęcie wyłącznie jelita grubego dotyczy ok. 20% chorych. Do znacznie rzadszych zalicza się zajęcie: bliższego odcinka jelita cienkiego, górnego odcinka przewodu pokarmowego lub wyrostka robaczkowego.

W celu oceny aktywności oraz monitorowania choroby u dzieci stosuje się wskaźnik PCDAI (pediatryczna skala oceny aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna ang. Pediatric Crohn's Disease Activity Index). W skali PCDAI ocena aktywności choroby została oparta na następujących parametrach: bóle brzucha, stolce (dziennie), samopoczucie, stężenie hemoglobiny (g/dl), OB (mm/h) / ESR (mm/h), stężenia albumin (g/dl), wskaźnik Cole'a (%), badanie palpacyjne brzucha, zmiany

okołoodbytnicze, objawy pozajelitowe (gorączka >38ºC, zapalenie jamy ustnej, stawów itp.). Poszczególne objawy w tej skali są stopniowane, a maksymalna liczba punktów wynosi 100, przy czym:

- 0-10 – brak aktywności,
- 11-25 – łagodna postać choroby,
- 26-50 – umiarkowana postać choroby,
- >51 – ciężka postać choroby.

Zapadalność na Chorobę Leśniowskiego-Crohna w krajach Unii Europejskiej wynosi 5/100 000 osób rocznie. Głównie chorują osoby w wieku 15-25 lat, z niewielką przewagą płci żeńskiej. U około 15% chorych choroba rozpoczyna się w wieku dziecięcym.

W przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna rokowanie co do wyleczenia jest niepomyślne. U wielu chorych udaje się uzyskać zaledwie czasową remisję, a co najmniej połowa pacjentów z ChLC w ciągu życia musi być operowana. Zwykle wyniki operacji nie są zadowalające, co powoduje konieczność jej powtórzenia (co drugi chory wymaga ponownego zabiegu). W chorobie jelita cienkiego częstość nawrotów jest wysoka i dotyka nawet 70% chorych. W przypadku ChLC jelita grubego rokowania pooperacyjne oceniane są jako lepsze, pomimo występowania nawet po zabiegu proktokolektomii wznowy w jelicie krętym u ok. 7-10% chorych.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, opcjami terapeutycznymi zalecanymi w celu indukcji remisji u dzieci z chorobą Leśniowskiego-Crohna są przede wszystkim: wyłączne żywienie dojelitowe (WŻD) w ramach I linii leczenia oraz kortykosteroidy stosowane doustnie.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 27) obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu choroba Leśniowskiego-Crohna jest preparat Entocort, zawierający substancję czynną budesonidum, a we wskazaniu choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego finansowane są preparaty zawierające substancje czynne: mercaptopurinum, mesalazinum, sulfasalazinum.

WŻD jest w Polsce finansowane w ramach katalogu świadczeń szpitalnych lub katalogu świadczeń kontraktowanych odrębnie. W pierwszym przypadku żywienie dojelitowe (kod: 5.53.01.0000006) rozliczane jest w ramach leczenia szpitalnego, gdzie wartość świadczenia wynosi 2 punkty za jeden dzień leczenia (zarządzenie Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia nr 81/2014). W przypadku katalogu świadczeń kontraktowanych odrębnie, żywienie dojelitowe odbywa się w warunkach domowych (kod: 11.0000.048.02), a wartość świadczenia wynosi 8 punktów za jeden dzień leczenia (zarządzenie Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia nr 88/2013/DSOZ). Jednostka rozliczeniowa jest ustalona zarządzeniem prezesa NFZ i wyceny świadczenia pkt i ceny punktu. Dla szpitala koszt stanowi cena ustalana w ramach przetargu.

Opis wnioskowanego świadczenia

Modulen IBD jest środkiem spożywczym (podawanym doustnie lub przez zgłębnik) specjalnego przeznaczenia żywieniowego, zawierającym transformujący czynnik wzrostu beta-2 (TGF-beta 2, cytokina przeciwzapalna, wystepujaca także w formie naturalnej).

Zarejestrowane wskazanie obejmuje dietę kompletną zawierającą TGF-beta 2 (transformujący czynnik wzrostu beta-2) w indukcji remisji u dzieci i młodzieży powyżej 5. roku życia z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna. Wnioskowane wskazanie pokrywa się ze wskazaniem rejestracyjnym.

Zgodnie z informacjami z Załącznika 1 do zarządzenia Nr 81/2014 Prezesa NFZ i Załącznika nr 1 do zarządzenia Nr 88/2013/DSOZ Prezesa NFZ, preparat Modulen IBD może być aktualnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu świadczeń szpitalnych oraz w warunkach domowych (jako świadczenie zdrowotne kontraktowane odrębnie) wyłącznie w ramach WŻD.

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.

Do analizy klinicznej włączono 12 pierwotnych badań, w tym 9 dla ocenianej interwencji

- 1 badanie retrospektywne (Berni Canani 2006) bezpośrednio porównujące Modulen IBD (MOD) z dietą elementarną Neocate (NEO), dietą półelementarną Pregomin oraz kortykosteroidami. Liczba pacjentów włączona do badania wynosiła 37 osób, zaś okres obserwacji 8 tygodni. Ocena badania w skali NOS wyniosła odpowiednio: dobór próby: 3 gwiazdki, porównywalność: 1 gwiazdka, punkt końcowy: 3 gwiazdki.
- 7 badań, w których Modulen IBD jest stosowany jako wyłączne żywienie dojelitowe (WŻD) w indukcji remisji u dzieci z ChLC:
    - 1 badanie RCT porównanujące MOD z metyloprednizolonem (Borelli 2006). Liczba pacjentów włączona do badania wynosiła 37 osób, zaś okres obserwacji 10 tygodni. Ocena badania w skali Jadad wynosiła 3/5 pkt.
    - badania bez grupy kontrolnej oceniające skuteczność MOD (4 badania obserwacyjne: Navas-Lopez 2015, Cameron 2013, Buchanan 2009, Gavin 2005; 2 badania eksperymentalne: Gerasimidis 2012, Fell 2000;). Liczba pacjentów włączona do badań wynosiła 17-114 osób, zaś okres obserwacji 6-8 tygodni. Ocena badań w skali NICE wynosiła 3-8/8 punktów.
- 1 badanie obserwacyjne z grupą kontrolną (Rubio 2011) porównujące MOD p.o vs. MOD NGT (podanie przez zgłębnik nosowo-żołądkowy). Liczba pacjentów włączona do badania wynosiła 106 osób, zaś okres obserwacji 8 tygodni. Ocena badania w skali NOS wyniosła odpowiednio: dobór próby: 3 gwiazdki, porównywalność: 32 gwiazdki, punkt końcowy: 3 gwiazdki.

Dla komparatorów włączono 3 badania:

- 1 badanie eksperymentalne Osmolitve (OSM) vs. grupa kontrolna (Whitten 2010);
- 1 badanie kohortowe, OSM vs. kortykosteroidy: (Lambert 2012);
- 1 badanie eksperymentalne Peptisorb (PEP) vs. grupa kontrolna (Wędrychowicz 2011).

Liczba pacjentów włączona do ww. badań wynosiła 39-57 osób, zaś okres obserwacji od 6 tygodni do 24 miesięcy. Ocena badania Lambert 2012 w skali NOS wynosiła: dobór próby: 3 gwiazdki, porównywalność: 3 gwiazdki, punkt końcowy: 3 gwiazdki. Ocena pozostałych badań wynosiła 0/5 punktów w skali Jadad.

Skuteczność

W ramach analizy skuteczności oceniano m.in.: aktywność choroby mierzona za pomocą skali PCDAI, stan zapalny błony śluzowej jelit oraz remisja kliniczna.

Aktywność choroby mierzona za pomocą skali PCDAI

We wszystkich ocenianych badaniach wykazano istotne statystycznie obniżenie wartości wyników w skali PCDAI względem wartości początkowych. Średni wynik po zakończeniu leczenia był niższy od wartości początkowych:

- w grupie MOD od 25 pkt. (Fell 2000, N=29) do 44,5 pkt. (Rubio 2011, N=61),
- w grupie NEO o 28,1 pkt. (Berni Canani 2006, N=12),
- w grupie PEP o 19 pkt. (Wędrychowicz 2011, N=24),
- w grupie OSM o 18,1 pkt. (Whitten 2010, N=23).

Zgodnie z klasyfikacją PCDAI, obniżenie wyniku o 12,5 pkt. w skali PCDAI oznacza uzyskanie odpowiedzi klinicznej na leczenie, a wartość <10 pkt. oznacza chorobę będącą w remisji. Średnie wyniki końcowe dla preparatu Modulen IBD wynosiły <10 pkt. (od 3,7 do 9,6 pkt.), co oznacza, iż w badanej populacji chorych osiągnięto remisję kliniczną, a wynik był istotny klinicznie.

Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie dla porównania MOD vs. NEO w odniesieniu do średnich wyników w skali aktywności choroby PCDAI.

Stan zapalny błony śluzowej jelit

We wszystkich ocenianych badaniach wykazano istotne statystycznie obniżenie wartości wyników dotyczących stanu zapalnego błony śluzowej jelit względem wartości początkowych. W badaniu Berni Canani 2006 wyniki w skali endoskopowej oraz histologicznej były niższe odpowiednio:

- w grupie MOD o 1,75 oraz 1,91 ($p<0,001$),
- w grupie NEOo 1,92 oraz 2,17 ($p<0,001$).

W publikacjach Borelli 2006 oraz Fell 2000 oceniano gojenie się błony śluzowej jelit również w skalach endoskopowej i histologicznej, aczkolwiek w badaniu Borelli 2006 ocena endoskopowa została przedstawiona w skali CDEIS (zmiana wyniku o 7; $p<0,001$), natomiast w badaniu Fell 2000 powyższa ocena opierała się na wynikach kolonoskopii (zmiana wyniku o 1; $p<0,001$).

Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie między grupą chorych przyjmujących preparat Modulen IBD, a grupą chorych przyjmujących preparat Neocate w odniesieniu do średnich wyników oceny stanu zapalnego błony śluzowej w skalach endoskopowej i histologicznej.

Remisja kliniczna

Wyniki analizowanych badań jednoramiennych (lub pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną) wskazują, że odsetek remisji klinicznej u chorych w grupie MOD wynosił od 47% (Gerasimidis 2012) do 94% (Navas-Lopez 2015) populacji badanej, natomiast w grupie OSM od 70% (Whitten 2010) do 84% (Lambert 2012).

Bezpieczeństwo

W ramach analizy bezpieczeństwa przedstawiono dane dla zdarzeń niepożądanych (Navas-Lopez 2015, Borelli 2006) oraz działań niepożądanych (Fell 2000).

Wśród zdarzeń niepożądanych raportowano: wzdęcia, nudności lub wymioty, biegunkę, bóle brzucha i bezsenność. Zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 4/27 pacjentów z badania Borelli 2006 i u żadnego pacjenta z badania Navas-Lopez 2015.

W badaniu Fell 2000 u 5 na 29 pacjentów zanotowano działania niepożądane ogółem, u 3 zaparcia i u 2 nudności.

Dodatkowe dane odnaleziono w ulotce informacyjnej wnioskowanego preparatu, w której wymieniono przeciwwskazania do stosowania Modulenu IBD, takie jak: objawy niedrożności układu pokarmowego, postać penetrująca choroby, galaktozemia, niechęć do mlecznych składników diety oraz alergia na białka mleka krowiego.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Przy wyborze komparatora uwzględniono jedynie środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego podawane drogą inną niż doustna. Zasadnym jednak byłoby uwzględnienie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego podawanych również doustnie, ze względu na sposób podania wnioskowanej technologii medycznej – doustnie lub przez zgłębnik.
- Odnaleziono tylko jedno badanie retrospektywne bezpośrednio porównujące preparat Modulen IBD i wybrany komparator. Ponadto, nie odnaleziono badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego dla wymienionych opcji terapeutycznych. Odnaleziono jedynie badania jednoramienne dla interwencji badanej i komparatorów, częściowo retrospektywne, o zróżnicowanych liczebnościach populacji, co obniża ich wiarygodność.
- W ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących profil bezpieczeństwa preparatu Modulen IBD względem wybranych komparatorów.
- W odniesieniu do punktu końcowego: remisja kliniczna należy zwrócić uwagę na fakt, iż w badaniach dot. preparatu OSM remisję kliniczną definiowano jako wynik <15 pkt. w skali PCDAI, podczas gdy dla wnioskowanej interwencji medycznej remisję kliniczną oznaczało uzyskanie <10 pkt., dlatego też odsetek remisji w grupie MOD może być zaniżony.
- Nie we wszystkich badaniach włączonych do analizy klinicznej przedstawiono przedział wiekowy pacjentów pediatrycznych kwalifikujących się do leczenia, w związku z powyższym nie ma pewności, iż wyniki przedmiotowych badań dotyczą populacji zgodnej z populacją wnioskowaną.
- Wyniki dla ocenianej interwencji analizowano niezależnie od drogi podania (doustnie, przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub gastrostomię).

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Cześć badań włączonych do analizy klinicznej charakteryzowała niska ocena jakości (0/5 pkt w skali Jadad, 3/8 pkt. w skali NICE). Ponadto badania cechowały się małą liczebnością grup pacjentów, zaś okres obserwacji w większości z nich nie przekraczał 10 tygodni.
- Wyniki badania Berni Canani 2006 w skali PCDAI zostały przedstawione wyłącznie na wykresie, co utrudnia precyzyjne odczytanie średniej i odchylenia standardowego dla analizowanych wyników, przez co przedstawione dane obarczone są ryzykiem ich niedoszacowania lub przeszacowania;
- W przypadku części badań, w czasie leczenia żywieniowego, dopuszczone było stosowanie leczenia wspomagającego (m.in. leków immunosupresyjnych, produktów leczniczych zawierających kwas 5-aminosalicylowy, leków steroidowych lub antybiotyków (azatiopryna, mesalazyna), leków obniżających pH środowiska jelit). W badaniu Gerasimidis 2012 dodatkowo chorzy mogli spożywać napoje takie jak herbata, kawa oraz lemoniada, zaś w badaniu Gavin 2005 chorzy mogli dodatkowo dodawać do formuły syrop.

- W publikacji Berni Canani 2006 badano łącznie trzy preparaty: Neocate (dieta elementarna), Pregomin (dieta półelementarna) oraz Modulen IBD (dieta polimeryczna) w porównaniu z glikokortykosteroidem – metyloprednizolonem. W ramach analizy klinicznej nie przedstawiono wyników badań dla preparatu Pregomin ze względu na fakt, iż nie został odnaleziony na liście zarejestrowanych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego. Jednakże brak rejestracji w Polsce produktu leczniczego nie powinien wpływać na przedstawione wyniki.
- W przypadku badań, w których komparatorem dla WŻD były glikokortykosteroidy (Borelli 2006 oraz Lambert 2012) lub grupa osób zdrowych stanowiących grupę kontrolną (Whitten 2010 oraz Wędrychowicz 2011) wnioskodawca nie przedstawił wyników dla powyższych komparatorów. Przedstawiono jedynie wyniki dla pojedynczych ramion z badań, co należy uznać za niewłaściwe, ponieważ niektóre wytyczne kliniczne wskazują na możliwość stosowania GKS w leczeniu dzieci z ChLC, jednak z zastrzeżeniem niepowodzenia terapii WŻD. W przedłożonej przez wnioskodawcę analizie klinicznej nie przedstawiono pełnej charakterystyki badań, a jedynie informacje bezpośrednio dotyczące stosowania WŻD.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

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 2016 rok próg opłacalności wynosi 125 955 zł (3 x 41 985 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 efektywności kosztowej preparatu Modulen IBD względem WŻD przeprowadzono z wykorzystaniem techniki minimalizacji kosztów (CMA) w 8 tygodniowym horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ+pacjent).

Zgodnie z oszacowaniami stosowanie preparatu Modulen IBD w miejsce aktualnie realizowanego WŻD jest zarówno w perspektywie NFZ jak i wspólnej tańsze o odpowiednio:

- bez RSS: 1 071,75 zł (NFZ) i 909,95 zł (wspólna);
- z RSS: [redacted].

Wnioskodawca przedstawił oszacowanie ceny zbytu netto zgodnej z § 5 ust. 4 Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero. Cena ta jest wyższa od wnioskowanej (80 zł) zarówno w perspektywie NFZ jak oraz wspólnej i wynosi:

- bez RSS: 97,80 zł (NFZ) i 95,12 zł (wspólna);
- z RSS: [redacted]

Przeprowadzona jednokierunkowa analiza wrażliwości, zgodnie z którą najbardziej skrajne wyniki oszacowań uzyskano przy uwzględnieniu alternatywnych wartości następujących parametrów:

- odsetek chorych hospitalizowanych przez cały okres leczenia (20%): -1 512,48 zł (bez RSS) i [redacted]
- odsetek chorych hospitalizowanych po zaostrzeniu choroby (100%): -152,23 (bez RSS i [redacted]

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Założenia analizy odnoszą się do porównania doustnego podawania Modulenu z WŻD, co nie w pełni odpowiada wnioskowanemu wskazaniu (możliwość podawania Modulenu w ramach WŻD). Należy mieć na uwadze, że w analizie ekonomicznej nie ma informacji o cenie jednostkowej preparatów dietetycznych wykorzystywanych w ramach aktualnie realizowanego świadczenia WŻD. W obliczeniach uwzględniono koszt całościowych świadczeń WŻD. Wykorzystywane w nich preparaty są kupowane przez poszczególnych świadczeniodawców w przetargach otwartych. Z otrzymanych przez Agencję informacji wynika, iż preparat Modulen IBD jest niekonkurencyjny cenowo w porównaniu do innych diet podawanych dojelitowo.
- W związku z aktualnymi warunkami refundacji i rozliczania świadczeń występują znaczne rozbieżności w kosztach świadczeń towarzyszących dla porównywanych technologii. W przypadku Modulenu IBD, poza wspólnymi dla wszystkich pacjentów kosztami diagnostyki i leczenia wstępnego (które są prowadzone w trakcie 1 tygodniowej hospitalizacji) oraz monitorowania, świadczeniodawca będzie ponosił jedynie wydatki związane z zakupem preparatu. W ramieniu komparatora trzeba natomiast dodatkowo uwzględniać koszty procedury WŻD podawanego przez sondę, które w znaczący sposób wpływają na bilans wydatków. Jednocześnie refundacja pozostałych diet odbywa się w ramach świadczeń szpitalnych rozliczanych całościowo, przez co nie jest możliwe określenie dokładnych kosztów samych preparatów stosowanych w procedurach WŻD.

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. 2015 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.

Modulen IBD jest środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego a nie lekiem, w związku z czym zapisy art. 13 ust 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015 poz. 345) nie dotyczą tego preparatu.

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 publicznego przeprowadzono w 3 letnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ oraz wspólnej (pacjent + NFZ). Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie Modulen IBD po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi 228, 287, 343 osób w kolejnych latach finansowania.

Zgodnie z wynikami analizy wnioskodawcy uzyskanymi dla perspektywy NFZ, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Modulen IBD spowoduje spadek wydatków płatnika publicznego o ok. 301, 407, 506 tys. zł dla kolejnych lat przyjętego horyzontu czasowego.

Z perspektywy wspólnej, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Modulen IBD wiązać się będzie ze spadkiem wydatków o ok.: 342 tys. zł., 441 tys. zł., 535 tys. zł. w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Zakres wyników inkrementalnych w wariancie minimalnym bez uwzględnienia RSS wyniósł od -282 tys. zł do -480 tys. zł z kolei w wariancie maksymalnym od -329 tys. zł. do -545 tys. zł. (z RSS od -430 tys. zł. do -694 tys. zł) w kolejnych latach refundacji.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- Głównym ograniczeniem analizy, jest brak dostępnych rzetelnych danych o wielkości populacji docelowej oraz o odsetkach pacjentów, którzy będą stosować preparat Modulen. W analizie wnioskodawcy założono, iż spośród pacjentów kwalifikujących się do leczenia, dietę podawaną doustnie otrzymuje ok. 5% chorych. Biorąc pod uwagę opinie ekspertów klinicznych, oszacowanie to wydaje się zaniżone. Eksperci wskazują bowiem, że dieta przemysłowa doustna jest obecnie stosowana u ok. 10%-40% chorych. Duże rozbieżności w odpowiedziach ekspertów klinicznych wskazują na trudności z precyzyjną oceną w zakresie

tej populacji, a także powodują znaczne ograniczenie wnioskowania płynącego z analizy w zakresie aktualnej praktyki klinicznej.

- Należy także zaznaczyć, że oszacowany parametr jakim jest liczba pacjentów, u których stosuje się leczenie sondą (zarówno z nawrotami jak i nowozdiagnozowani) jest niezgodny z danymi otrzymanymi od NFZ, w których wskazano, iż ten rodzaj leczenia w 2015 roku był finansowany u ok. 120 osób.

Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych przyjęto zgodnie z danymi NFZ, że 120 osób leczonych jest za pomocą refundowanego WŻD. Pozostałe założenia obejmowały:

- wielkość populacji docelowej w pierwszym roku wynosi 320 chorych;
- wielkość populacji docelowej wzrasta zgodnie z założeniami podstawowego wariantu analizy o 35 chorych rocznie;
- w ramach scenariusza istniejącego, refundowane świadczenie WŻD podawane za pomocą sondy, jest realizowane w ramach świadczeń szpitalnych i ambulatoryjnych/domowych u odpowiednio 120, 155 oraz 190 pacjentów w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego;
- w ramach scenariusza istniejącego, pozostali pacjenci stosują finansowaną z własnych środków terapię WŻD podawaną doustnie.

W wariancie analizy z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia zaproponowanego RSS, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych środka spożywczego Modulen IBD spowoduje wzrost łącznych wydatków o ok.: 3,4 mln zł., 3,3 mln zł., 3,1 mln zł. w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

W wariancie analizy z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem zaproponowanego RSS, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych środka spożywczego Modulen IBD spowoduje wzrost łącznych wydatków o ok.: 3,3 mln zł., 3,1 mln zł., 3,0 mln zł. w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

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 w ocenianych wskazaniach.

Wyniki analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do świadczeń ze środków publicznych, przedstawionej przez wnioskodawcę nie wykazały wzrostu kosztów refundacji (z budżetu na refundację leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych), w związku z czym, zgodnie z przepisami ustawy o refundacji, wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W ramach wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych (European Crohn's and Colitis Organisation / European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition 2014, National Institute for Health and Care Excellence 2012, North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition 2012, British Socjety Of Paediatric Gastroenterology, Hepatology And Nutrition 2010, Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii 2007).

Opcjami terapeutycznymi zalecanymi w celu indukcji remisji u dzieci z chorobą Leśniowskiego-Crohna są przede wszystkim: wyłączne żywienie dojelitowe w ramach I linii leczenia oraz kortykosteroidy stosowane doustnie. Ze względu na skuteczność wyłącznego żywienia dojelitowego w procesach gojenia śluzówki jelita, zaleca się, zwłaszcza w populacji pediatrycznej, rozpoczynanie leczenia od WŻD. Ponadto w wytycznych zwraca się uwagę na korzystniejszy profil bezpieczeństwa WŻD w porównaniu do kortykosteroidów.

Odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne (Haute Autorité de Santé (HAS) 2015, Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) 2008,2010). Obydwie rekomendacje były pozytywne.

W rekomendacji HAS stwierdzono, że dostępne dane dotyczące preparatu Modulen IBD pozwalają na przedłużenie pozwolenia na refundację w zakresie leczenia domowego dla pacjentów dorosłych i dzieci w wieku powyżej 5 lat z niedożywieniem lub z ryzykiem niedożywienia. Jednocześnie stwierdzono brak wyższej skuteczności Modulenu IBD w porównaniu do standardowych diet polimerycznych oraz terapii sterydowej (niewiele wyższa skuteczność w populacji dzieci).

W rekomendacji PTAC odnaleziono informację, iż wytyczne dotyczące stosowania Modulenu IBD w populacji pediatrycznej, powinny być zaopiniowane przez lekarzy pediatrii (2008 r.). Po przeglądzie dodatkowych informacji, Modulen IBD uznano za odpowiednie leczenie dzieci z chorobą Leśniowskiego-Crohna mające na celu indukcję remisji. Komisja zarekomendowała refundację preparatu, zaznaczając jednak, że koszt Modulenu IBD jest zbyt wysoki w porównaniu do kosztu standardowej terapii żywieniowej (2010 r.).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Modulen IBD jest finansowany w 11 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych) w tym 1 o zbliżonym PKB do Polski. Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W Grecji finansowanie Modulenu IIBD jest ograniczone do kwoty 400€ na miesiąc, natomiast w Luksemburgu i na Węgrzech dopłata pacjenta wynosi odpowiednio 20% i 45%.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 16.03.2016. Ministra Zdrowia (znak pisma:PLR.4600.145.3.2016.DD), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Modulen IBD, proszek, 400g, puszka, we wskazaniu: dieta kompletna zawierająca TGF-beta 2 (transformujący czynnik wzrostu beta-2) w indukcji remisji u dzieci i młodzieży powyżej 5. roku życia z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna 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. po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości 66/2016 z dnia 11 lipca 2016 roku w sprawie oceny środka spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego Modulen IBD, we wskazaniu: dieta kompletna zawierająca TGF-beta 2 (transformujący czynnik wzrostu beta-2) w indukcji remisji u dzieci i młodzieży powyżej 5.roku życia z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 66/2016 z dnia 11 lipca 2016 roku w sprawie oceny środka spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego Modulen IBD, we wskazaniu: dieta kompletna zawierająca TGF-beta 2 (transformujący czynnik wzrostu beta-2) w indukcji remisji u dzieci i młodzieży powyżej 5.roku życia z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna

2. Raport nr OT.4350.4.2016 „Wniosek o objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Modulen IBD we wskazaniu: dieta kompletna zawierająca TGF-beta 2 (transformujący czynnik wzrostu beta-2) w indukcji remisji u dzieci i młodzieży powyżej 5. roku życia z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna" Data ukończenia: 30 czerwca 2016 r.