

Rekomendacja nr 75/2016

z dnia 9 grudnia 2016

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego:

Translarna, ataluren, granulki do przygotowania zawiesiny doustnej, 30 saszetek po 125 mg; Translarna, ataluren, granulki do przygotowania zawiesiny doustnej, 30 saszetek po 250 mg;

Translarna, ataluren, granulki do przygotowania zawiesiny doustnej, 30 saszetek po 1000 mg w ramach programu lekowego „leczenie dystrofii mięśniowej typu Duchenne’a powodowanej mutacją nonsensowną (nmDMD) (ICD-10 G71.0)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego

- Translarna, ataluren, granulki do przygotowania zawiesiny doustnej, 30 saszetek po 125 mg;
- Translarna, ataluren, granulki do przygotowania zawiesiny doustnej, 30 saszetek po 250 mg;
- Translarna, ataluren, granulki do przygotowania zawiesiny doustnej, 30 saszetek po 1000 mg

w ramach programu lekowego „leczenie dystrofii mięśniowej typu Duchenne’a powodowanej mutacją nonsensowną (nmDMD) (ICD-10 G71.0)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Translarna we wnioskowanym wskazaniu.

Podstawowym ograniczeniem dotyczącym skuteczności wnioskowanej terapii jest brak informacji na temat wpływu stosowania terapii atalurenem na całkowite przeżycie pacjentów oraz wiek utraty zdolności chodzenia, co jest kluczowym zagadnieniem w rozpatrywanym wskazaniu. Ponadto należy zwrócić uwagę, że poprawę wyniku testu 6MWD w ciągu 48 tygodni u chorych stosujących ataluren w porównaniu do grupy kontrolnej uzyskano jedynie w przypadku wyselekcjonowanej podgrupy pacjentów i w zależności od zastosowanych testów statystycznych. Ponadto wiarygodność analizy obniżają: oparcie analizy o wyniki 1 badania RCT, które zawierało porównanie z placebo, brak wskazania wartości wyjściowych

przy analizie niektórych punktów końcowych oraz wykorzystanie różnych testów statystycznych w celu wykazania istotności statystycznej dla najważniejszych punktów końcowych badania (m.in. testu chodzenia)

Analiza ekonomiczna wykazała, że ICUR przekracza ustawowy próg opłacalności dla technologii medycznych ponad 30 krotnie, co wskazuje na wysoką nieefektywność kosztową omawianej terapii. Dodatkowo interpretując ten wynik należy mieć na uwadze, że model cechuje się wieloma ograniczeniami, m.in. w zakresie przyjęcia założenia o wydłużeniu przeżycia i opóźnienia wieku utraty zdolności chodzenia u pacjentów stosujących ataluren, co nie ma poparcia w ramach analizy klinicznej. Ze względu na wątpliwą wiarygodność oszacowań uzyskany wynik może nie odzwierciedlać rzeczywistości płatnika publicznego.

Analiza wpływu na budżet, przedstawiona przez wnioskodawcę, wskazała na obciążenie budżetu płatnika publicznego na poziomie 43,7 mln PLN w 1 roku oraz 54,8 mln PLN w 2 roku. Należy mieć na uwadze, że ograniczenia zidentyfikowane w ramach analizy klinicznej i ekonomicznej mają również zastosowanie do analizy wpływu na budżet.

Należy zauważyć, że wnioskowanie na podstawie każdej z przedstawionych analiz cechują znaczne ograniczenia. Wobec niepewnych efektów terapii i wątpliwości co do utrzymywania się ich w czasie, a także braku efektywności kosztowej ocenianej technologii i nieznanym realnym wpływie na budżet płatnika zasadnym wydaje się aby wnioskodawca zaproponował instrument podziału ryzyka odnoszący się do każdego obszaru. W odniesieniu do analizy klinicznej oraz ekonomicznej odpowiednim wydaje się mechanizm oparty o efekty zdrowotne, tzn. że w przypadku nieosiągnięcia pożądanego efektu koszty leczenia pokrywa, w całości bądź części, wnioskodawca. Natomiast odnośnie analizy wpływu na budżet zasadnym wydaje się aby wnioskodawca zaproponował mechanizm zabezpieczający budżet płatnika np. poprzez instrument podziału ryzyka oparty o umowę limitującą zużycie (cap).

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Translarna, ataluren, granulki do przygotowania zawiesiny doustnej, 30 saszetek po 125 mg, kod EAN: 5909991276591, cena zbytu netto: [REDACTED]
- Translarna, ataluren, granulki do przygotowania zawiesiny doustnej, 30 saszetek po 250 mg, kod EAN: 5909991276607, cena zbytu netto: [REDACTED]
- Translarna, ataluren, granulki do przygotowania zawiesiny doustnej, 30 saszetek po 1000 mg, kod EAN: 5909991276614, cena zbytu netto: [REDACTED]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, w ramach programu lekowego „Leczenie dystrofii mięśniowej typu Duchenne’a powodowanej

mutacją nonsensowną, (nmDMD) (ICD-10 G71.0)”. Wniosek zawiera propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Dystrofie mięśniowe (miopatie dystroficzne) (ICD-10: G71.0) cechują się zwyrodnieniem i zanikiem mięśni w następstwie uwarunkowanych genetycznie defektów różnych składników komórek mięśniowych. W obrazie wycinka mięśnia charakterystyczne jest współwystępowanie cech zwyrodnienia i regeneracji, z przeważającym z upływem czasu zanikiem mięśni. Wyróżnia się:

- dystrofie mięśniowe wrodzone (wrodzona dystrofia mięśniowa związana z niedoborem merozyny, wrodzona dystrofia mięśniowa Fukuyamy);
- dystrofie mięśniowe o późniejszym początku klinicznym:
 - dystrofinopatie – dystrofie mięśniowe Duchenne’a i Beckera;
 - dystrofie obręczowo-kończynowe spowodowane mutacjami wielu różnych genów;
 - dystrofia twarzowo-łopatkowo-ramieniowa objawiająca się osłabieniem i zanikiem mięśni twarzy, stabilizatorów łopatki i zginaczy grzbietowych stopy, później także mięśni ramienia i obręczy biodrowej.

Dystrofia mięśniowa typu Duchenne’a (DMD, ang. Duchenne muscular dystrophy) jest najczęstszą i najcięższą chorobą nerwowo-mięśniową o dziedziczeniu sprzężonym z chromosomem X. Ze względu na sposób dziedziczenia na DMD chorują przede wszystkim chłopcy. Odnotowuje się pojedyncze przypadki zachorowań wśród dziewczynek z zespołem Turnera ze względu na występowanie tylko jednego chromosomu X.

Częstość występowania dystrofii mięśniowej typu Duchenne’a wynosi 1/3500-6000 chłopców. U chorych obserwuje się znacznie niższą jakość życia niż u zdrowych osób, co związane jest z szybko postępującą progresją choroby i obniżaniem sprawności fizycznej aż do momentu utraty możliwości samodzielnego poruszania się. Upośledzenie sprawności chorego wpływa także na jego rodzinę i opiekunów, ze względu na konieczność sprawowania całodobowej opieki.

Większość chorych na DMD umiera około 20. roku życia. Najczęstszą przyczyną zgonu jest niewydolność oddechowa (ok. 40%) powiązana z infekcją płucną lub bez niej, a następnie niewydolność serca, wtórna do postępującej kardiomiopatii (10–40%).

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, leczenie pacjentów chorych na dystrofii mięśniowej typu Duchenne’a opiera się na terapii glikokortykosteroidami (GKS), zwłaszcza prednizonem, prednizolonem i deflazokortem.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2016 r. poz.110), obecnie ze środków publicznych nie jest finansowany żaden produkt leczniczy we wskazaniu leczenie dystrofii mięśniowej typu Duchenne’a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny.

Należy jednak nadmienić, że wskazane w rekomendacjach klinicznych alternatywne technologie są obecnie dostępne dla pacjentów:

- Deflazakort nie jest obecnie dopuszczony do obrotu w Polsce ale może być sprowadzany w ramach procedury importu docelowego.
- Prednizon oraz prednizolon znajdują się w aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2016 r. poz.110) w sprawie wykazu leków refundowanych i są wydawane pacjentom z chorobą Duchenne’a za pełną odpłatnością.

Opis wnioskowanego świadczenia

Ataluren (ATA), substancja czynna produktu leczniczego Translarna, umożliwia rybosomom translację pełnej cząsteczki mRNA mimo zbyt wczesnie występującego kodonu stop i tym samym wytworzenie łańcucha białkowego o pełnej długości (utworzenie łańcucha białkowego o niepełnej długości jest przyczyną choroby).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Translarna, wnioskowany lek jest wskazany do stosowania w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u pacjentów chodzących w wieku od 5 lat.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

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 skuteczności ATA przeprowadzono w porównaniu z placebo (PLC). Do analizy włączono 1 randomizowane badanie (Badanie 007). Liczba pacjentów włączonych do badania wynosiła 174 osoby, zaś okres obserwacji 48 tygodni. Badanie zostało ocenione na 5/5 punktów w skali Jadad.

Dodatkowo do analizy włączono niepublikowane randomizowane badanie (Badanie 020) porównujące ATA vs. PLC. Liczba pacjentów włączonych do badania wynosiła 230 osób, zaś okres obserwacji 48 tygodni. Badanie zostało ocenione na 3/5 punktów w skali Jadad.

W ramach analizy klinicznej posłużono się następującymi parametrami:

- MD-różnica średnich (ang. mean difference)
- OR-iloraz szans (ang. odds ratio)
- RD-różnica ryzyka (ang. risk difference)
- NNT-liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)

Skuteczność

W Badaniu 007 raportowano różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej dla analizowanych punktów końcowych, obejmujących:

- zmianę wyniku (mniejsza różnica w pokonywanym dystansie względem) w teście 6MWD (dystans pokonywany w czasie 6-minutowego testu chodzenia) w grupie ATA odpowiednio dla przyjętego testu statystycznego:
 - w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat; ITT)
 - z zastosowaniem metody LOCF dla brakujących danych (model efektów mieszanych dla wielokrotnych pomiarów (MMRM), dane nieprzekształcone) MD (95% CI) wynosiła 26,4 (-4,2; 57,1);
 - z zastosowaniem metody członu interakcyjnego „wartość początkowa x wartość uzyskana” w czasie wizyty (ANCOVA, dane nieprzekształcone) MD(95% CI)=26,4 (-4,2; 57,1);

- w skorygowanej populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. corrected intention-to-treat, cITT)
 - dla wartości nominalnej (analiza post-hoc, z testem permutacyjnym, dane nieprzekształcone) MD(95% CI)=31,28 ([redacted]);
 - dla wartości nominalnej i skorygowanej (MMRM, analiza post-hoc, dane nieprzekształcone) MD(95% CI)=31,7 (5,1; 58,3);
- Zmniejszenie ryzyka pogorszenia wyniku 6MWD w grupie ATA; RD(95% CI)=-0,18 (-0,35;-0,003); NNT (95% CI)=6 (3; 334)
- Zmniejszenie ryzyka progresji choroby o 48% w grupie ATA (populacja ITT); HR (95% CI)= 0,52 (bd);
- Zmianę wyniku w teście sprawnościowym obejmującym wchodzenie po 4 stopniach w populacji cITT, MD(95% CI)= -2,40 [redacted] oraz populacji cITT przy wykorzystaniu testu statystycznego MMRM; MD(95% CI)=-2,6 (-4,8; -0,4)

Brak istotnie statystycznych różnic odnotowano w zakresie:

- Poprawy jakości życia;
- Zmiany wyniku testu 6MWD dla populacji ITT (MMRM, dane nieprzekształcone);
- Testów sprawnościowych w funkcji czasu: schodzenie po 4 stopniach, 10-metrowy marsz lub bieg, wstawanie z pozycji leżącej;
- Wyników badań biometrycznych.

Przeprowadzona metaanaliza wyników badań (Badanie 007 i Badanie 020) wykazała różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej obejmujące:

[redacted]

[redacted]

zmianę [redacted]

- zmianę wyników w testach sprawnościowych:
 - wchodzenie po 4 stopniach, MD=-3,4 (bd);
 - schodzenie po 4 stopniach, MD=-4,3 (bd);
 - wynik 10-metrowego marszu lub biegu, MD=-2,2 (bd);

[redacted]

zmianę [redacted]

- zmianę wyników w testach sprawnościowych
 - wchodzenie po 4 stopniach, MD=-1,6 (0,675);
 - schodzenie po 4 stopniach, MD=-2,0 (0,712);
 - wynik 10-metrowego marszu lub biegu, MD=-1,4 (0,608).

Bezpieczeństwo

Wyniki analizy bezpieczeństwa w Badaniu 007 dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie leczenia nie wykazały różnic istotnych statystycznie między grupami ATA i PLC.

Łącznie obserwowano występowanie zdarzeń niepożądanych u 96% (Badanie 007) i u 90% (Badanie 020) pacjentów z grupy ATA oraz u 98% (Badanie 007) i u 88% (Badanie 020) pacjentów z grupy PLC.

W Badaniu 007 w grupie ATA odnotowano ciężkie zdarzenia niepożądane u 2 (3,5%) pacjentów, obejmujące: zapalenie wyrostka robaczkowego oraz odwodnienie, natomiast w grupie PLC u 3 (5,3%): ból brzucha, grypę i ospę wietrzną (1 pacjent), drgawki typu grand mal (duże napady padaczkowe) (1 pacjent) oraz złamanie kości udowej (1 pacjent).

Najczęściej obserwowane zdarzenia niepożądane w grupie ATA dotyczyły zaburzeń żołądka i jelit (74%), z czego 56% stanowiły wymioty. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze wystąpiły u 67% pacjentów, natomiast u 49% chorych odnotowano zdarzenia niepożądane w postaci urazów, zatruc i powikłań po zabiegach.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Translarna do bardzo częstych działań niepożądanych ($\geq 1/10$) należą bóle głowy oraz nudności i wymioty.

W dokumencie opublikowanym 11 kwietnia 2016 r. przez Pharmacovigilance Risk Assessment Committee zalecane jest usunięcie z ChPL ostrzeżenia dotyczącego możliwości interakcji z induktorami lub substratami UGT1A9.

Dane z bazy ADR reports zostały zaktualizowane w październiku 2016 roku. Łącznie zidentyfikowano 8 zdarzeń niepożądanych: zaburzenia żołądka i jelit (1); urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (1); badania diagnostyczne (2); zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (1); zaburzenia układu nerwowego (1); zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (2).

Skuteczność praktyczna

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca nie przedstawił badań dot. skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej.

Ograniczenia analizy

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

- Analiza kliniczna została oparta o 1 badanie RCT (Badanie 007), które charakteryzowało się krótkim okresem obserwacji, co utrudnia wnioskowanie na temat długookresowej skuteczności atalurenu. Do analizy klinicznej włączono także wyniki z niepublikowanego badania (Badanie 020), jednak ze względu na brak publikacji pełnych danych z badania wnioskowanie z nich jest ograniczone niepewnością (istnieje ryzyko udostępnienia tylko tych danych, które wykazują lepszą skuteczność ATA względem PLC). Ponadto w badaniach nie oceniano wpływu zastosowanego leczenia na czas przeżycia.
- Przegląd systematyczny badań przeprowadzono niezgodnie z założonymi kryteriami selekcji badań, które zakładały włączenie do przeglądu badań porównujących ataluren z komparatorem – glikokortykosteroidami, podczas gdy włączone badanie 007 dotyczy porównania ATA z placebo, gdzie w obu ramionach były stosowane glikokortykosteroidy. Glikokortykosteroidy stanowiły leczenie wspomagające i nie były stosowane przez wszystkich pacjentów (w grupie ATA- 71,9%, w grupie PLC-70,2%).
- Przeprowadzona synteza ilościowa jest niezgodna z wytycznymi oceny technologii medycznych, gdyż nie przeanalizowano heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej włączonych badań. Nie przeprowadzono również analizy wrażliwości oraz nie zamieszczono dokładnego opisu kryteriów włączenia badań do metaanalizy oraz kryteriów wyłączenia.
- Przy części punktów końcowych nie podano wartości wyjściowych dla każdej z ocenianych grup, jedynie końcowy parametr, np. średnią zmianę wyniku w teście 6MWD, lub sam wynik

końcowy bez SD albo bez przedziału 95% CI, co stanowi ograniczenie w zakresie wskazania wielkości uzyskanego efektu terapeutycznego. Ponadto dla części wyników, w których oceniano dany parametr jako zmianę średniej wartości względem wartości początkowej, w tabelach podano informację, która sugeruje, iż ocenie podlega wartość średniej, a nie jej zmiana. Takie przedstawienie danych może wpływać na ich utrudnioną, czy też błędną interpretację.

- W celu uzyskania istotności statystycznej dla analizowanych punktów końcowych wykorzystywano różne metody statystyczne oraz analizowano odmienne populacje. Powoduje to niejednoznaczność wyników badań oraz utrudnione wnioskowanie dotyczące wyższej skuteczności ATA względem PLC.

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

- Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do badania (Badanie 007) populację pacjentów stanowili chłopcy zarówno z dystrofią mięśniową typu Duchenne’a jak i dystrofią mięśniową typu Beckera, która charakteryzuje się łagodniejszym przebiegiem. Działanie to mogło mieć wpływ na uzyskanie lepszych efektów terapeutycznych w grupie ATA. Należy jednak wskazać, że zgodnie z danymi wnioskodawcy w badaniu dystrofię mięśniową typu Beckera miało [redacted].
- W kryteriach wykluczenia do Badania 007 uwzględniono istotną klinicznie chorobę lub powikłania dystrofii mięśniowej Duchenne’a/Beckera o ciężkim nasileniu – trwające lub w wywiadzie. Należy podkreślić, że kryteria włączenia/wykluczenia do proponowanego programu lekowego nie wykluczają takich przypadków, co może oznaczać, że wyniki uzyskane w tym badaniu będą lepsze niż obserwowane w praktyce klinicznej.
- W Badaniu 007 nie wykazano istotności statystycznej dla wyniku oceniającego zmianę 6MWD względem wartości początkowej w grupie ATA w populacji ITT, aczkolwiek w populacji cITT w analizie post-hoc istotność statystyczna została wykazana. Evidence Review Group uznało, że analiza wyniku w skorygowanej populacji jest uzasadniona. Jednak zwraca uwagę fakt, iż w Badaniu 020 również nie wykazano istotności statystycznej dla analizowanego parametru, mimo że kryteria włączenia do badania obejmowały populację osób, których wyniki początkowe były tożsame z wynikami chorych z Badania 007, u których obserwowano najlepsze rezultaty zdrowotne. ERG uznało, że różnica w spadku wyniku 6MWD w obu analizowanych grupach nie jest znacząca.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[redacted]:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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.

Aktualny próg opłacalności wynosi 130 002 zł (3 x 43 334 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 ATA przeprowadzono względem leczenia objawowego obejmującego GSK (BSC), przy użyciu analizy kosztów-użyteczności w dożywotnym (50 lat) horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i wspólnej (pacjent+NFZ). W analizie uwzględniono koszty leków (atalurenu i kortykosteroidów – w obu grupach), przepisania i wydania leków, kwalifikacji do programu lekowego, diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, fizjoterapii, utraty zdolności chodzenia i jej konsekwencji (wózki inwalidzkie, wspomaganie oddychania, operacja skoliozy).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ATA w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu-użyteczności (ICUR) dla wskazanego porównania wyniósł:

- z perspektywy NFZ:
 - 4 008 213 PLN/QALY przy uwzględnieniu proponowanego RSS,
 - 4 164 760 PLN/QALY bez uwzględnienia RSS;
- Z perspektywy wspólnej :
 - 4 010 846 PLN/QALY w wariancie z RSS,
 - 4 167 394 PLN/ QALY w wariancie bez RSS.

co czyni wnioskowaną technologię nieefektywną kosztowo niezależnie od przyjętej perspektywy.

Wartość progowa ceny (względem progu opłacalności aktualnego na dzień złożenia wniosku wynoszącego 125 955 zł) zbytu netto leku wynoszą odpowiednio dla opakowań 125, 250 i 1000 mg:

- z perspektywy NFZ:
 - 947,96 zł, 1 895,91 zł i 7 583,66 zł z uwzględnieniem RSS oraz
 - 418,86 zł, 837,71 zł, 3 350,85 bez uwzględnienia RSS
- z perspektywy wspólnej:
 - 939,06 zł, 1 878,11 zł, 7 512,45 zł z uwzględnieniem RSS oraz
 - 409,96 zł, 819,91 zł, 3 279,65 zł bez uwzględnienia RSS.

Przeprowadzona jednokierunkowa analiza wrażliwości wskazała, że największy wpływ na wzrost wartości ICUR ma zmiana parametrów: stopa dyskonta wyników zdrowotnych 5% zamiast wartości 3,5% (wzrost ICUR o 42%), możliwość wystąpienia skoliozy po zakończeniu okresu dojrzewania (wzrost ICUR o 16%), ryzyko względne zgonu dla atalurenu - wartość 0,255 zamiast 0,67 (wzrost ICUR o 6%). Wartość ICUR w tych przypadkach wahała się od około 4,4 mln PLN/QALY do około 5,9 mln PLN/QALY.

Z kolei z największym spadkiem wartości ICUR (ok 14,6%) wiązało się testowanie parametru stosowanie sterydów - zastosowanie zmiany z wariantu „codziennie” do wariantu „z przerwami”.

W żadnym z testowanych przypadków wnioskowanie o efektywności kosztowej ocenianej technologii nie uległo zmianie (brak efektywności kosztowej).

Ograniczenia analizy

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

- Przyjęte w modelu ekonomicznym założenia mogą nie odpowiadać w pełni rzeczywistym warunkom, w których stosowany będzie ataluren. Szczególnie wątpliwości budzi przyjęcie następujących założeń:
 - Definicja zdolności chodzenia równa jest wynikowi testu 6MWD > 0 m;
 - Dane dot. masy ciała pacjentów oszacowano na podstawie danych brytyjskich;
 - Przyjęto, że terapia atalurem wpływa na mniejsze ryzyko zgonów (punkt ten nie był analizowany w ramach analizy klinicznej)
 - W modelu nie uwzględniono działań niepożądanych oraz nie uwzględniono innych przyczyn dyskontynuacji leczenia, z wyjątkiem utraty zdolności chodzenia.
- W analizie ekonomicznej dokonano oszacowań przy wykorzystaniu danych pochodzących z badania, w którym wykazano poprawę wyniku testu 6MWD w ciągu 48 tygodni u chorych stosujących ataluren w porównaniu do grupy kontrolnej jedynie w przypadku podgrupy pacjentów i w zależności od zastosowanych testów statystycznych. Oszacowanie, że stosowanie atalurenu opóźni czas utraty zdolności chodzenia u chorego o ok. 12,2 lata zostało wskazane na podstawie ekstrapolacji liniowej wyników przeprowadzonego testu (wg oszacowań wykonanych w ramach analizy wrażliwości uzyskano czas opóźnienia wieku utraty zdolności chodzenia równy 7,1 lat oraz 8,1 lat). Dodatkowo przyjęto, że wydłużenie czasu chodzenia zmniejszy ryzyko powikłań oddechowych i ortopedycznych, a także wydłuży przeżycie. Założenie utrzymywania się efektów zdrowotnych niezmiennie w czasie przez tak długi okres a także ich wpływ na wydłużenie przeżycia i oszacowania z tym związane obarczone są z dużą niepewnością. Jednocześnie należy stwierdzić, że w analizach przyjęto 50-letni horyzont czasowy, zaś dane literaturowe wskazują, że większość chorych dystrofią mięśniową typu Duchenne'a umiera około 20 roku życia, z kolei według Polskiego Towarzystwa Chorób Nerwowo-Mięśniowych w tej chwili przy odpowiednim leczeniu chorzy mogą dożyć maksymalnie do 30-40 r.ż. Można zatem stwierdzić, że założenia modelu w niewielkim stopniu odzwierciedlają stan rzeczywisty.
- W analizie uwzględniono spadek jakości życia opiekunów. W związku z faktem, iż nie przeprowadzono analizy z perspektywy społecznej, istnieje wątpliwość czy takie postępowanie jest właściwe.

Obliczenia własne Agencji

W związku ze zmianą wysokości progu opłacalności dla technologii medycznych przeprowadzono obliczenia własne uwzględniające jego aktualną wartość 130 002 PLN (3 x 43 334 PLN).

Przy wartości ICUR obliczonej w analizie podstawowej oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowe cen zbytu netto leku, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości aktualnego progu, wynoszą odpowiednio dla opakowań 125, 250 i 1000 mg:

- z perspektywy NFZ:
 - 961,64 PLN, 1 923,27 PLN i 7 693,08 PLN z uwzględnieniem RSS oraz
 - 432,53 PLN, 865,07 PLN, 3 460,28 PLN bez uwzględnienia RSS;
- z perspektywy wspólnej:

- 952,73 PLN, 1 905,47 PLN, 7 621,88 PLN z uwzględnieniem RSS oraz
- 423,63 PLN, 847,27 PLN, 3 389,07 PLN bez uwzględnienia RSS..

Ceny te są znacznie niższe niż wnioskowane.

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.

W związku z brakiem refundowanego komparatora we wnioskowanym wskazaniu nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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 2 letnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ. Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie ATA po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi po 28 osób w kolejnych latach finansowania.

Z perspektywy NFZ oszacowane wyniki inkrementalne w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej wyniosą:

- bez uwzględnienia RSS: 43,7 mln PLN w I roku i 54,8 mln PLN w II roku
- z uwzględnieniem RSS [] w I roku i [] w II roku..

Zgodnie z przedłożoną analizą wrażliwości wnioskodawcy największy wpływ na wyniki analiz ma: wiek utraty zdolności chodzenia, zarówno wariant minimalny jak i maksymalny. Założenia te powodują spadek / wzrost kosztów inkrementalnych o ok. 10% w pierwszym roku oraz o ok. 8 - 9% w drugim roku refundacji z perspektywy NFZ. Pozostałe testowane w analizie wrażliwości parametry mają niewielki wpływ na całkowite wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ (spadek/wzrost wydatków na poziomie 1-5%).

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- Ograniczenia analizy klinicznej i ekonomicznej, w szczególności wykorzystania danych brytyjskich w ocenie masy ciała pacjentów, mają również zastosowanie do analizy wpływu na budżet.
- Na podstawie wskazań ekspertów trudno jest zweryfikować poprawność przyjętych założeń dotyczących liczebności populacji docelowej, mimo że mieszczą się one we wskazanym przez nich przedziale. Jednak z uwagi na cenę leku i szacowany koszt terapii każde niedoszacowanie w tym zakresie może znacząco obciążyć budżet płatnika po objęciu leku refundacją.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Należy jednak zauważyć, że mimo propozycji RSS technologia nie jest efektywna kosztowo. Dlatego też konieczna jest taka modyfikacja mechanizmu, która pozwoliłaby na osiągnięcie ICUR co najmniej na poziomie progu opłacalności.

Uwagi do zapisów programu lekowego

- Kryteria włączenia pacjentów do Badania 007 uwzględniały pomiar stężenia kinazy kreatynowej w surowicy krwi, natomiast w kryteriach kwalifikacji pacjentów do leczenia w ramach zaproponowanego programu lekowego nie odniesiono się do potrzeby oceny tego parametru, a jest to istotny parametr oceniający stan mięśni.
- W programie lekowym zawarte są badania, które należy wykonać przy kwalifikacji do leczenia, aczkolwiek badanie genetyczne potwierdzające mutację nonsensowną genu dystrofiny pacjent będzie zmuszony wykonać oddzielnie. Tym samym koszt tego badania ponoszony będzie prawdopodobnie przez zakład opieki zdrowotnej, bądź z budżetu własnego pacjenta.

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.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oparte na założeniu, że wysokość limitu finansowania każdego leku znajdującego się na liście leków refundowanych w ramach programów lekowych oraz w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii (wskazanych w Obwieszczeniu MZ w sprawie wykazu leków refundowanych) będzie jednorazowo obniżana o 17,5% przy przedłużaniu decyzji administracyjnej dotyczącej analizowanych grup lekowych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w wyniku wdrożenia wyżej opisanego rozwiązania racjonalizacyjnego w analizowanym horyzoncie czasowym, płatnik publiczny zaoszczędzi ok. [redacted] w wariantcie z uwzględnieniem RSS oraz ok. 45,0 mln w wariantcie bez uwzględnienia RSS.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono łącznie 5 rekomendacji kliczniczych (American Academy of Neurology 2016, British Thoracic Society 2012, Centers for Disease Control and Prevention 2010, European Neuromuscular Centre 2010, American Academy of Pediatrics 2005).

Rekomendacje są spójne pod względem zaleceń. Wszystkie wskazują GKS, zwłaszcza prednizon, prednizolon i deflazokort, jako standardową terapię w dystrofii mięśniowej Duchenne'a. W większości wytycznych zwrócono jednak uwagę na działania niepożądane związane z długotrwałym stosowaniem GKS (zaburzenia wodno-elektrolitowe, nadciśnienie, hiperglikemia, osteoporoza, miopatia, zwiększona wrażliwość na infekcje).

W żadnej z rekomendacji nie odnaleziono informacji dotyczących wnioskowanej interwencji. Należy jednak zauważyć, że preparat Translarna uzyskał dopuszczenie do obrotu przez EMA w 2014 roku, w związku z czym nie mógł zostać ujęty w większości powyższych wytycznych.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono:

- jedną rekomendację pozytywną,
- jedną rekomendację pozytywną warunkową i
- dwie rekomendacje negatywne.

W rekomendacji pozytywnej wydanej przez Haute Autorité de Santé zwrócono uwagę na umiarkowane korzyści ze stosowania preparatu Translarna we wnioskowanym wskazaniu, jednak zauważono, że nie występuje klinicznie istotna alternatywa terapeutyczna. The National Institute for Health and Care Excellence z 2016 r. również pozytywnie zarekomendowało finansowanie atalurenu ze środków publicznych, jednak pod warunkiem obniżenia przez producenta ceny leku. W rekomendacjach negatywnych National Centre for Pharmacoeconomics z Irlandii i Scottish Medicines Consortium z Wielkiej Brytanii z 2016 r. zwraca się uwagę głównie na brak efektywności kosztowej terapii oraz na niewystarczająco poprawne przygotowanie analizy ekonomicznej przez wnioskodawcę.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, lek Translarna jest obecnie refundowany w 9 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym jednym o PKB zbliżonym do Polski (Węgry). We wszystkich krajach refundacja wynosi 100% i jest ograniczona do wskazań zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Instrumenty podziału ryzyka są stosowane jedynie w Wielkiej Brytanii.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 21.09.2016. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.414.2016.6.ISU), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Translarna, ataluren, granulki do przygotowania zawiesiny doustnej, 30 saszetek po 125 mg, kod EAN: 5909991276591; Translarna, ataluren, granulki do przygotowania zawiesiny doustnej, 30 saszetek po 250 mg, kod EAN: 5909991276607; Translarna, ataluren, granulki do przygotowania zawiesiny doustnej, 30 saszetek po 1000 mg, kod EAN: 5909991276614 w ramach programu lekowego „Leczenie dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a powodowanej mutacją nonsensowną (nmDMD) (ICD-10 G71.0)”, 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 125/2016 z dnia 5 grudnia 2016 roku w sprawie oceny leku Translarna (ataluren) kod EAN: 5909991276591, w ramach programu lekowego „Leczenie dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a powodowanej mutacją nonsensowną (nmDMD) (ICD-10: G71.0)”; 126/2016 z dnia 5 grudnia 2016 roku w sprawie oceny leku Translarna (ataluren) kod EAN: 5909991276607, w ramach programu lekowego „Leczenie dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a powodowanej mutacją nonsensowną (nmDMD) (ICD-10: G71.0)”; 127/2016 z dnia 5 grudnia 2016 roku w sprawie oceny leku Translarna (ataluren) kod EAN: 5909991276614, w ramach programu lekowego „Leczenie dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a powodowanej mutacją nonsensowną (nmDMD) (ICD-10: G71.0)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 125/2016 z dnia 5 grudnia 2016 roku w sprawie oceny leku Translarna (ataluren) kod EAN: 5909991276591, w ramach programu lekowego „Leczenie dystrofii mięśniowej typu Duchenne’a powodowanej mutacją nonsensowną (nmDMD) (ICD-10: G71.0)”
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 126/2016 z dnia 5 grudnia 2016 roku w sprawie oceny leku Translarna (ataluren) kod EAN: 5909991276607, w ramach programu lekowego „Leczenie dystrofii mięśniowej typu Duchenne’a powodowanej mutacją nonsensowną (nmDMD) (ICD-10: G71.0)”
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 127/2016 z dnia 5 grudnia 2016 roku w sprawie oceny leku Translarna (ataluren) kod EAN: 5909991276614, w ramach programu lekowego „Leczenie dystrofii mięśniowej typu Duchenne’a powodowanej mutacją nonsensowną (nmDMD) (ICD-10: G71.0)”
4. Raport nr OT.4351.33.2016 „Wniosek o objęcie refundacją leku Translarna (ataluren) we wskazaniu: leczenie dystrofii mięśniowej typu Duchenne’a powodowanej mutacją nonsensowną (nmDMD) (ICD-10: G71.0) Analiza weryfikacyjna”. Data ukończenia: 25 listopada 2016 r.