



Rekomendacja nr 46/2017

z dnia 25 lipca 2017r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Keveyis (dichlorofenamid), tabletki 50 mg, we wskazaniach: hiperkaliemiczne porażenie okresowe i hipokaliemiczne porażenie okresowe

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Keveyis (dichlorofenamid), tabletki 50 mg, we wskazaniach: hiperkaliemiczne porażenie okresowe i hipokaliemiczne porażenie okresowe przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację produktu Keveyis (dichlorofenamid), we wskazaniach: hiperkaliemiczne porażenie okresowe i hipokaliemiczne porażenie okresowe.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania dowodów naukowych nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących dichlorofenamid ze wskazanymi komparatorami. Ogranicza to zatem wnioskowanie na temat skuteczności terapii względem innych dostępnych opcji terapeutycznych. Należy zaznaczyć, że chociaż wskazane komparatory nie są refundowane ani zarejestrowane w ocenianych wskazaniach to są dostępne na rynku polskim i można je stosować w ramach wskazań pozarejestacyjnych

Dostępne badania przedstawiają porównanie ocenianej technologii z placebo. Na podstawie wyników można wskazać, że terapia charakteryzuje się skutecznością w zakresie większości ocenianych punktów końcowych jedynie we wskazaniu hipokaliemiczne porażenie okresowe (HOP). Natomiast dla wskazania hiperkaliemiczne porażenie okresowe (HIP) istotną statystycznie wyższość dichlorofenamidu uzyskano jedynie w zakresie mniejszego wskaźnika



ataków w przeliczeniu na tydzień. Warto w tym miejscu wskazać, że odnalezione wytyczne rekomendują stosowanie ocenianej substancji jedynie u pacjentów z HOP.

Oszacowania Agencji wskazują, że cena zbytu netto jednego opakowania leku wynosi 31 185,00 PLN. Należy przy tym zaznaczyć, że dostępne na terenie Polski acetazolamid oraz hydrochlorotiazyd, które wskazane zostały przez ekspertów jako komparatory dla ocenianego leku, są preparatami znacznie tańszymi. Cena rynkowa bez refundacji (odpłatność 100%) dla jednego opakowania wskazanych substancji nie przekracza 15zł.

Istotne jest także wskazanie, że populacja docelowa wskazana przez ekspertów wynosi maksymalnie ok. 140 pacjentów rocznie. Natomiast z danych Ministerstwa Zdrowia wynika, że w roku 2016 wydano łącznie 3 zgody na import docelowy, z czego tylko 1 dotyczyła produktu Keveyis.

Biorąc pod uwagę koszt refundacji preparatu Keveyis i brak danych pozwalających jednoznacznie wskazać na wyższą skuteczność leczenia dichlorofenamidem względem alternatywnych technologii w omawianych wskazaniach nie pozwala na wydanie pozytywnej rekomendacji Prezesa Agencji.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: produktu leczniczego Keveyis (dichlorofenamid), tabletki 50 mg, we wskazaniach: hiperkaliemiczne porażenie okresowe i hipokaliemiczne porażenie okresowe, przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod, na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2016 r. poz. 1793 z późn. zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Hiperkaliemiczne porażenie okresowe (HIP) to rzadko występująca choroba genetyczna, zaliczana do kanałopatii sodowych. Charakteryzuje się epizodycznymi napadami osłabienia mięśni związanymi ze wzrostem stężenia potasu w osoczu.

Napady osłabienia mięśni zwykle rozpoczynają się w dzieciństwie (w pierwszej lub drugiej dekadzie życia). Częstotliwość, czas trwania (od kilku minut do kilku godzin) oraz nasilenie (ogniskowe porażenie do całkowitego paraliżu) napadów są zmienne. Najczęściej obejmują mięśnie kończyn, oszczędzając mięśnie twarzy i mięśnie oddechowe. Napady są wywoływane przez odpoczynek po wysiłku, głód oraz zimno. Inne czynniki prowokujące napad to dieta bogata w potas, stres, infekcje, glikokortykosteroidy, znieczulenie lub ciąża.

Częstość występowania szacowana jest na około 1/200 000 urodzeń.

Hipokaliemiczne porażenie okresowe (HOP) jest rzadko występującą chorobą genetyczną charakteryzującą się przemijającymi napadami porażenia mięśni z towarzyszącą hipokaliemią, u podłoża której leży zaburzona funkcja kanałów jonowych.

Chorobę rozpoznaje się najczęściej w pierwszej lub drugiej dekadzie życia, jednak zdarzają się bardzo rzadkie przypadki występujące około 60.–70. roku życia. Napady osłabienia często występują późno w nocy, a czynnikami prowokującymi są dieta bogatowęglowodanowa, wysokosodowa lub odpoczynek po wysiłku. Alkohol, zimno lub stres również mogą być przyczyną ataku.

Oslabienie może trwać nawet do 24 godzin i zaczyna się zwykle od kończyn dolnych. Nasilenie jest różne, aczkolwiek niektóre napady potrafią być bardzo ciężkie i dotyczyć mięśni opuszkowych i oddechowych. Najczęściej z wiekiem częstotliwość ataków zmniejsza się, natomiast po latach może dojść do utrwalenia osłabienia mięśni.

Częstość występowania szacowana jest na około 1/100 000 urodzeń.

Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione wytyczne jako profilaktykę ataków, zarówno w hiperkaliemicznym jak i hipokaliemicznym porażeniu okresowym wskazują leki moczopędne, tj. hydrochlorotiazyd i acetazolamid. Dichlorofenamid zalecany jest jedynie w porażeniu hipokaliemicznym.

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych główną alternatywną technologią wobec dichlorofenamidu w ocenianych wskazaniach jest acetazolamid. Podobnie jak dichlorofenamid jest to inhibitor anhidrazy węglanowej, o słabszym, w porównaniu do dichlorofenamidu, działaniu.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dn. 27.06.2017 r. acetazolamid nie jest lekiem refundowanym w Polsce. Lek ten nie jest również zarejestrowany we wskazaniu HIP lub HOP, natomiast jest zarejestrowany w jaskrze, padaczce, obrzękach i w ostrej chorobie wysokościowej.

Ponadto jako alternatywny lek we wskazaniu hiperkaliemiczne porażenie okresowe można wskazać również hydrochlorotiazyd. Jest to lek o działaniu moczopędnym, który zwiększa wydalanie m.in jonów potasu. Lek ten podlega refundacji jako lek skojarzony z innymi substancjami takimi jak: telmisartan, ramipril, valsartan, candesartan cilexetil, cilazapril, losartan potassium, lisinopril, amilorid w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

W 2016 roku w ramach importu docelowego we wskazaniu hiperkaliemicznego porażenia okresowego sprowadzono produkt leczniczy Mexiletine Hydrochloride (meksyletyna).

Opis wnioskowanego świadczenia

Dichlorofenamid (DCP) jest inhibitorem anhidrazy węglanowej. Zwiększa on wydalanie wody, jonów potasowych, sodowych oraz wodorowęglanowych. Dokładny mechanizm działania w porażeniach okresowych nie jest do końca poznany.

Dnia 8 lipca 2015 lek Keveyis został zarejestrowany we wskazaniu hiperkaliemiczne i hipokaliemiczne porażenie okresowe przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA). Oceniany lek nie jest natomiast zarejestrowany w Unii Europejskiej. Jednocześnie decyzją Komisji Europejskiej nr EU/3/16/1616 z dnia 17 lutego 2016 produkt leczniczy Keveyis został wpisany na listę leków sierocych we wskazaniu porażenie okresowe.

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 skuteczności i bezpieczeństwa produktu Keveyis włączono 2 randomizowane badania kliniczne (SANSONE 2016, TAWIL 2000), które porównywały wnioskowaną technologię medyczną z placebo (PLC). Liczba pacjentów objętych badaniami wynosiła 65 i 42 pacjentów. Okres obserwacji w badaniach wynosił w zależności od fazy w badaniach od 35 tygodni do 1 roku. Ocenę jakości badań przeprowadzono za pomocą narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego według Cochrane Collaboration. Ryzyko popełnienia błędu w badaniach określono w większości parametrów jako niskie, jedynie w domenach niekompletne dane nt. efektów, selektywne raportowanie określono ryzyko jako niejasne.

Skuteczność

Hipokaliemiczne porażenie okresowe (HOP)

W badaniach raportowano różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej w porównaniu z placebo dla analizowanych punktów końcowych, obejmujących:

- Poprawę jakości życia ocenianą za pomocą kwestionariusza SF-36 (Kwestionariusz zawiera 36 pytań, które odnoszą się do obszarów: zdrowia fizycznego, PCS - ang. *physical component summary*, i psychicznego, MCS - ang. *mental component summary*. Im wyższa liczba punktów tym lepsza jakość życia) w zakresie:
 - SF-36- PCS; MD (średnia różnic, ang. mean difference) (95% CI)=7,29 (2,26; 12,32),
 - SF-36 –PCS, funkcjonowanie fizyczne; MD (95% CI)=11,87 (2,36; 21,38),
 - SF-36- PCS ograniczenie aktywności z powodu braku zdrowia fizycznego; MD (95% CI)=23,55 (10,51; 36,59),
 - SF-36- PCS odczuwanie bólu; MD (95% CI)=18,27 (2,88; 33,66),
 - SF-36 - MCSwitalność; MD (95% CI)=14,97(4,48; 25,46),
 - SF-36 - MCSfunkcjonowanie społeczne; MD (95% CI)=22,26 (8,78; 35,74),
- Mniejszą liczbę ataków na tydzień; Różnica median(95% CI)=-2,2(-6,8; -0,4),
- Mniejszy wskaźnik nasilenia ataków w przeliczeniu na tydzień; Różnica median(95% CI)=5,2 (-25,2; -1,2),
- Krótszy sumaryczny czas trwania ataku w przeliczeniu na tydzień; Różnica median(95% CI)=-19,8(-151,3; -1,2).

Brak różnic istotnych statystycznie odnotowano w zakresie poprawy jakości życia (SF-36):

- w sferze psychicznej oraz
- domenach SF-36-PCS ogólny stan zdrowia,
- SF-36-MCS ograniczenie aktywności z powodu problemów emocjonalnych,
- SF-36-MCS zdrowie psychiczne.

Hiperkaliemiczne porażenie okresowe (HIP)

W badaniach raportowano różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej w porównaniu z placebo jedynie w zakresie mniejszego wskaźnika nasilenia ataków w przeliczeniu na tydzień; Różnica median (95% CI) = -4,9(NA; 1,2).

Brak różnic istotnych statystycznie odnotowano w zakresie punktów końcowych:

- Jakość życia,

- Liczba ataków na tydzień,
- Czas trwania ataku [h/tydz].

Bezpieczeństwo

Hipokaliemiczne porażenie okresowe

W badaniu Sansone 2016 istotnie statystycznie częściej w grupie DCP niż w grupie PLC występowała parestezja ($p=0,046$). Pozostałe działania niepożądane także częściej występowały w grupie DCP niż PLC, jednak różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. Do działań tych należały m.in.: zaburzenia poznawcze, dysgeuzja, ból głowy, zmęczenie, niedoczulica, skurcze mięśni.

W badaniu Tawil 2000 liczbę działań niepożądanych przedstawiono łącznie dla wszystkich pacjentów ($N=34$), którzy ukończyli badanie. Działania niepożądane występowały częściej podczas fazy DCP niż w fazie PLC. Podobnie jak w badaniu Sansone 2016 najczęstszym działaniem niepożądany była parestezja ($n=16$ w fazie DCP vs 0 w fazie PLC). Dodatkowo, 8 z 40 pacjentów opuściło fazę przedłużoną badania przed jego zakończeniem z powodu działań niepożądanych.

W badaniu Sansone 2016 w kontekście bezpieczeństwa analizowano także zmiany parametrów życiowych i wyników testów neuropsychologicznych. Wyniki przedstawiono jako wartość zmiany po 9 tygodniach leczenia w porównaniu do wartości wyjściowej (MD). W grupie DCP w porównaniu z grupą PLC zaobserwowano istotnie statystycznie:

- pogorszenie wyniku Symbol Digit Modalities Test [MD=-8,8 (-14,5; -3,1), $p=0,003$],
- obniżenie ciśnienia skurczowego [MD = -13,1 mm Hg (-20,4; -5,8), $p=0,0008$],
- obniżenie tętna [MD=-8,0 mm Hg (-15,2;- 0,9), $p=0,03$],
- spadek wagi [MD = -1,6 kg (-3,0; -0,3), $p=0,03$].

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w pozostałych punktach końcowych, tj.:

- teście łączenia punktów A i B,
- wyniku kwestionariusza samopoczucia (POMS),
- ciśnieniu rozkurczowym.

Hiperkaliemiczne porażenie okresowe

W grupie DCP częściej niż w grupie PLC występowała parestezja, jednak różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła istotności statystycznej. Nie zaobserwowano także istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie pozostałych zdarzeń niepożądanych takich jak mdłości, wysypka, spadek wagi.

W badaniu Sansone 2016 w kontekście bezpieczeństwa analizowano także zmiany parametrów życiowych i wyników testów neuropsychologicznych. W grupie DCP w porównaniu z grupą PLC zaobserwowano istotnie statystycznie:

- pogorszenie wyniku Symbol Digit Modalities Test [MD = -8,8 pkt (-14,5; -1,5), $p=0,02$],
- wyniku testu łączenia punktów A [MD = 0,34 s (0,08; 0,61), $p=0,01$] i
- obniżenie ciśnienia skurczowego [MD =-9,4 mm Hg (-18,3; -0,6), $p=0,04$].

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w pozostałych punktach końcowych, tj.:

- teście łączenia punktów B,
- wyniku kwestionariusza samopoczucia (POMS),
- zmianie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego,
- wadze.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Na stronie Food and Drug Administration (FDA) opisano następujące poważne działania niepożądane dla preparatu Keveyis:

- nadwrażliwość / reakcja anafilaktyczna / reakcje idiosynkratyczne,
- hipokaliemia,
- kwasica metaboliczna,
- upadki.

Oprócz ww. poważnych działań niepożądanych podano informacje, że przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie preparatu Keveyis i wysokiej dawki aspiryny. Preparat Keveyis należy stosować ostrożnie u pacjentów otrzymujących małe dawki aspiryny.

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych występujących po zastosowaniu produktu leczniczego Keveyis. Do najczęstszych należą:

- choroby układu nerwowego,
- choroby skóry i tkanki podskórnej,
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania,
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe,
- zaburzenia psychiczne.

Ograniczenia analizy

Główne ograniczenie analizy klinicznej stanowi fakt, że nie odnaleziono badań porównujących DCP z acetazolamidem i hydrochlorotiazylem, wskazywanymi przez ekspertów i rekomendacje kliniczne jako technologie alternatywne dla dichlorofenamidu w leczeniu hiper- i hipokaliemicznego porażenia okresowego. Odnalezione badania porównywały ocenianą technologię z placebo, wobec czego nie jest możliwe określenie, która z aktywnych terapii uzyskaby korzystniejsze wyniki. Warto podkreślić, że porównanie z placebo może zwiększać skuteczność leku, przy czym nie ma możliwości weryfikacji wiarygodności wyników w porównaniu z właściwym komparatorem.

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

- W odnalezionych badaniach nie przedstawiono pełnej informacji na temat wyników. W badaniu Sansone 2016 nie podano jednostek w jakich oceniane były niektóre punkty końcowe, a także nie przedstawiono interpretacji tych wyników. Ponadto w badaniu Sansone 2016 nie podano wartości odchyłeń standardowych, w związku z czym niemożliwa była weryfikacja poprawności danych za wyjątkiem danych dotyczących bezpieczeństwa. Z kolei w badaniu Tawil 2000 nie przedstawiono cząstkowych wyników badań, a jedynie informacje o ich istotności statystycznej. W przypadku tego badania sposób przedstawienia wyników utrudniał ich interpretację.

- Analiza wyników dla punktów drugorzędowych badania Tawil 2000, tj. częstość ataków [MD = $0,9 \pm 1,4$ ataku, $p=0,02$] i wskaźnik nasilenia ataków [MD = $1,1 \pm 1,5$, $p=0,01$] wykazała istotną statystycznie przewagę DCP nad PLC w populacji HOP. Wyniki te są zbieżne z wnioskowaniem na podstawie badania Sansone 2016. W badaniu Tawil 2000 nie podano jednak danych cząstkowych, na podstawie których możliwa byłaby weryfikacja jego wyników, w związku z czym w analizie nie przedstawiono dokładnych wyników niniejszego badania.
- Nie odnaleziono wartości minimalnej istotnej klinicznie zmiany zarówno w HOP jak i HIP dla oceny jakości życia ocenianej kwestionariuszem SF-36, a także dla testów do oceny wskaźników neuropsychologicznych. Stanowi to ograniczenie analizy klinicznej, ponieważ utrudnia interpretację wyników – mimo uzyskania istotności statystycznej w niektórych punktach końcowych, określenie ich istotności klinicznej jest niemożliwe.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

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.

Aktualnie 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.

Nie odnaleziono danych, które pozwoliłyby w sposób wiarygodny przeprowadzić analizę ekonomiczną, która byłaby zgodna ze zleceniem Ministra Zdrowia. W związku z powyższym ograniczono się do przedstawienia kosztów związanych z ocenianym produktem leczniczym.

Wraz ze zleceniem otrzymano dane dotyczące importu docelowego (w obu wskazaniach) produktu leczniczego Keveyis (dichlorofenamid) w przedmiotowych wskazaniach w latach 2015-2017. Z otrzymanych danych wynika, że w 2016 r. sprowadzono łącznie 3 opakowania produktu leczniczego Keveyis we wskazaniu hiperkaliemiczne porażenie okresowe. Łączna kwota zgód na refundację wyniosła 93 555 zł.

Na podstawie danych dotyczących kwoty zgód na refundację udostępnionych przez Ministerstwo Zdrowia oszacowano cenę zbytu netto opakowania produktu Keveyis (dichlorofenamid) na 31 185 PLN.

Warto przy tym zaznaczyć, że na terenie Polski dostępne są 2 substancje (wskazane przez ekspertów jako komparatory dla substancji ocenianej), które również mogą być stosowane w ramach wskazań pozarejestacyjnych. Cena rynkowa (100%) za opakowanie tych preparatów wynosi:

- Diuramid (acetazolamid) – ok. 15 zł
- Hydrochlorothiazidum Polpharma (Hydrochlorotiazyd) – ok. 12 zł

Ograniczenia analizy

- W odniesieniu do kosztów ocenianego produktu leczniczego podkreślenia wymaga to, że sposób dystrybucji i tym samym sposób rozliczania, a także fakt uzyskania zgody na refundację lub jej braku, warunkują wysokość finansowania ze środków publicznych oraz alokację w budżecie płatnika publicznego kosztów związanych z nabyciem tych produktów. Tym samym brak jest pełnych danych o rzeczywistych kosztach omawianych technologii.
- Ponadto, należy mieć na uwadze, że w ramach importu docelowego sprowadzany był również preparat Mexiletine Hydrochloride (mexiletinum), jednak podobnie jak w przypadku ocenianej technologii, brak jest informacji o rzeczywistych kosztach tego produktu, Warto wskazać, że w 2016r. za sprowadzenie 8 opakowań Mexiletine NFZ zapłacił 3700, zaś a za 3 opakowania Keveyis NFZ zapłacił 93 555 zł, co wskazuje, że oceniana technologia nie jest konkurencją cenowo. Jednak w żadnych wytycznych/ekspertach/badaniach meksaletyna nie była zalecana/stosowana w ocenianych wskazaniach, co uniemożliwia wskazanie, czy stanowi opcję terapeutyczną we wnioskowanych wskazaniach.

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.

Nie dotyczy.

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.

Na podstawie danych dotyczących kwoty refundacji produktu Keveyis udostępnionych przez Ministerstwo Zdrowia, przeprowadzono oszacowania wpływu na budżet płatnika publicznego. Założono, że:

- koszt dla NFZ opakowania wnioskowanego produktu leczniczego wynosi 37 282,51PLN,
- liczebność populacji docelowej wynosi maksymalnie 140 osób rocznie.

Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Keveyis (dichlorofenamid) roczne wydatki płatnika publicznego wyniosą ok. 47,7 mln zł.

Ograniczenia analizy

- Zgodnie z otrzymanymi danymi z Ministerstwa Zdrowia w roku 2016 wydano zgody dla 1 pacjenta na refundację preparatu Keveyis i dla 1 pacjenta na pozostałe preparaty (8 opakowań). W oszacowaniach wpływu na budżet uwzględniono natomiast opinie ekspertów klinicznych, które mogą nie odzwierciedlać faktycznej liczby wydawanych zgód na refundację w przyszłości. Można zatem uznać założenia analizy za konserwatywne.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

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.

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

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne Niemieckiego Towarzystwa Neurologicznego z 2012r. Odnalezione wytyczne jako profilaktykę ataków, zarówno w hiperkaliemicznym jak i hipokaliemicznym porażeniu okresowym wskazują leki moczopędne, tj. acetazolamid oraz hydrochlorotiazyd (głównie w HIP). Dichlorofenamid zalecany jest jedynie w porażeniu hipokaliemicznym.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do omawianych technologii medycznych.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 09.02.2017. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.596.2017.AP), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Keveyis (dichlorofenamid), tabletki 50 mg, we wskazaniach: hiperkaliemiczne porażenie okresowe; hipokaliemiczne porażenie okresowe przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod., na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U.2015 r. poz. 581 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 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, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr nr 75/2017 z dnia 10 lipca 2017 roku w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Keveyis (dichlorofenamid), we wskazaniach: hiperkaliemiczne porażenie okresowe i hipokaliemiczne porażenie okresowe

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 75/2017 z dnia 10 lipca 2017 roku w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Keveyis (dichlorofenamid), we wskazaniach: hiperkaliemiczne porażenie okresowe i hipokaliemiczne porażenie okresowe
2. Raport nr OT.431.4.2017 „Keveyis (dichlorofenamid) we wskazaniach: hiperkaliemiczne porażenie okresowe i hipokaliemiczne porażenie okresowe. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację ” z dn. 05.07.2017 r.