

## Rekomendacja nr 38/2018

z dnia 8 maja 2018 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu lecniczego Xyrem (sodium oxybate) we wskazaniu: narkolepsja z katapleksją u osoby poniżej 18 roku życia.

**Prezes Agencji rekomenduje** wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Xyrem (sodium oxybate) we wskazaniu narkolepsja z katapleksją u osoby poniżej 18 roku życia.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne wytyczne kliniczne oraz dowody naukowe, uzasadniają finansowanie ze środków publicznych ocenianą technologię medyczną.

Analiza kliniczna ogranicza się do badań obserwacyjnych, w których opisane są serie przypadków. Wskazują one, że hydroksymaślan sodu wpływa na przebieg narkolepsji z katapleksją, zmniejszając liczbę i ciężkość epizodów katapleksji oraz zmniejszając senność. Należy jednak mieć na uwadze, że poprawę w ramach powyższych punktów końcowych odnotowano nie dla porównania z komparatorem, a dla pomiarów wykonywanych przed rozpoczęciem terapii oraz po jej zakończeniu. Dodatkowo są to badania, które uzyskały niewielką ilość punktów w skali NICE oceniającej jakość badań obserwacyjnych, a pacjenci podczas terapii hydroksymaślanem sodu otrzymywali także inne leki związane z chorobą. Do analizy włączono również randomizowane badania kliniczne oparte o populację osób dorosłych, gdzie interwencja była porównywana z placebo. Wyniki z tych badań wskazują na skuteczność wnioskowanej technologii lekowej w ramach odpowiedzi na leczenie, spadku ilości napadów katapleksji oraz zmniejszenia senności.

Odnalezione wytyczne kliniczne wymieniają hydroksymaślan sodu jako substancję leczniczą stosowaną w terapii narkolepsji z katapleksją. Odnoszą się one do populacji osób dorosłych, jednakże, w brytyjskiej rekomendacji Britton 2002 zamieszczono informację, że leki stosowane w narkolepsji mogą nie być zarejestrowane w populacji pediatrycznej, ale nie musi to oznaczać rezygnacji z ich zastosowania u dzieci.

Eksperti kliniczni wskazują na istotność stosowania wnioskowanego produktu leczniczego w narkolepsji z katapleksją w populacji pediatrycznej, jako leku pierwszego rzutu, w szczególności, że u 2/3 wszystkich chorych pierwsze objawy są obserwowane przed 18 r.ż.

Oszacowany roczny koszt terapii jednego pacjenta może wynosić, w zależności od uwzględnionego dawkowania, od około 30 000 zł do blisko 70 000 zł. Jednak z uwagi na konieczność przyjęcia do obliczeń arbitralnych założeń, wyniki należy traktować z ostrożnością.

Dane Ministerstwa Zdrowia wskazują, że zapotrzebowanie na oceniany lek jest niewielkie – w latach 2016-2017 wydano zaledwie 2 zgody na sprowadzenie produktu leczniczego Xyrem w ramach importu docelowego, przy czym nie podlegał on refundacji. Z uwagi na brak danych o liczebności populacji docelowej nie było możliwe oszacowanie prognozowanych wydatków płatnika z tytułu wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Xyrem, ale należy przypuszczać, że finansowanie leku nie powinno stanowić istotnego obciążenia budżetu.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Xyrem (sodium oxybate), roztwór doustny, 500 mg/ml, na podstawie 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 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.).

### **Problem zdrowotny**

Narkolepsja to przewlekła hipersomnia, która charakteryzuje się zespołem objawów nazywanych tetradą narkoleptyczną:

- nadmierna senność w ciągu dnia (ang. *excessive daytime sleepiness*, EDS);
- katapleksja – nagły spadek napięcia mięśni szkieletowych, któremu nie towarzyszy utrata przytomności;
- porażenie przysenne;
- omamy przysenne.

Nadmierna senność w ciągu dnia i katapleksja są uważane za osiowe objawy narkolepsji, przy czym katapleksja zazwyczaj występuje tylko w przebiegu narkolepsji. Pozostałe dwa objawy z tetrady narkoleptycznej mogą się pojawić również w innych zaburzeniach snu.

Zgodnie z klasyfikacją dokonuje się podziału na narkolepsję z katapleksją i bez katapleksji. Napady katapleksji wywoływane są przez silne emocje, głównie pozytywne (śmiech), rzadziej negatywne (złość, frustracja).

Przyczyny narkolepsji nie są w pełni wyjaśnione. Dotychczasowe dane wskazują, że u podłoża narkolepsji leży zanik neuronów podwzgórza wytwarzających hipokretyny, powstały prawdopodobnie w wyniku procesu autoimmunizacyjnego.

Rozpoznanie narkolepsji stwierdza się na podstawie występowania u pacjentów nadmiernej senności i epizodów snu w ciągu dnia, codziennie przez co najmniej 3-6 miesięcy, w połączeniu z informacjami o przebytych napadach katapleksji.

Diagnoza oparta jest głównie na wynikach badania polisomnograficznego i testu wielokrotnego pomiaru czasu latencji snu (ang. *multiple sleep latency test*, MSLT). Dodatkowo w rozpoznaniu narkolepsji wykorzystuje się dwa markery biologiczne: niskie stężenie hipokretyny 1 w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz obecność genu kodującego białko DQB1\*0602.

Narkolepsja wieku dziecięcego jest zaliczana do jednych z najstabilniej diagnozowanych chorób. Różny czas trwania snu u dzieci, ich reakcje i trudności w werbalizacji objawów stanowi utrudnienie w rozpoznaniu i ocenie objawów klinicznych choroby.

W przebiegu narkolepsji na początku choroby najczęściej pojawia się nadmierna senność w ciągu dnia, następnie katapleksja, a później porażenia przysenne i omamy przysenne. W okresie początkowym choroba rozwija się powoli i zwykle upływa długi okres od pierwszych objawów do wystąpienia pełnego obrazu klinicznego narkolepsji. Narkolepsja jest chorobą przewlekłą, która wpływa na większość aspektów życia pacjenta.

Szacuje się, że w krajach europejskich na narkolepsję choruje 0,02–0,05% populacji ogólnej. Ze względu na trudności diagnostyczne, zwłaszcza w przypadku dzieci, powyższe wskaźniki epidemiologiczne prawdopodobnie są zaniżone.

Rodzinną narkolepsja jest rzadka, a ryzyko wystąpienia narkolepsji z katapleksją u krewnego I stopnia wynosi 1–2%.

### **Alternatywna technologia medyczna**

W wytycznych odnoszących się do populacji osób dorosłych wskazano, że w narkolepsji z katapleksją, oprócz hydroksymaślanu sodu, stosowane są:

- leki przeciwdepresyjne (tj. klomipramina, fluoksetynę, wenlafaksyna, reboksetyna i atomoksetyna – ze wskazaniem na klomipraminę);
- mazindol, seleginina, czy amfetaminę, jednak ich stosowanie jest ograniczone.

W jednych wytycznych (AASM 2007) wskazano, że w przypadku populacji pediatrycznej (u dzieci między 6 r.ż., a 15 r.ż.) możliwe jest stosowanie metylofenidatu lub modafinilu.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2017 r., poz. 129) w Polsce aktualnie nie są refundowane żadne produkty lecznicze we wnioskowanym wskazaniu, jakim jest narkolepsja z katapleksją u osoby poniżej 18 r.ż.

W związku z powyższym oceniono, że nie ma komparatora dla hydroksymaślanu sodu stosowanego we wnioskowanym wskazaniu, jakim jest narkolepsja z katapleksją u osób poniżej 18 r.ż.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Xyrem (hydroksymaślan sodu, ang. *sodium oxybate*) jest podawany doustnie w leczeniu narkolepsji z katapleksją u dorosłych pacjentów.

Wnioskowane wskazanie obejmuje pacjentów chorujących na narkolepsję z katapleksją, poniżej 18 roku życia, zatem lek ten będzie stosowany off-label.

Dokładny mechanizm działania hydroksymaślanu sodu nie jest znany. Wykazuje działanie hamujące na ośrodkowy układ nerwowy, zmniejszając nadmierną senność w ciągu dnia, katapleksję oraz modyfikuje strukturę snu. Uważa się, że sprzyja występowaniu snu wolnofalowego, wydłuża czas snu w nocy, wzmacnia stadium 3 i 4 snu oraz latencję snu z jednoczesnym zmniejszeniem częstotliwości występowania snu fazy REM w trakcie zasypiania.

### **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.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono informacje na temat jednego (NCT02221869) randomizowanego badania klinicznego porównujące hydroksymaślan sodu z placebo, w populacji pediatrycznej, jednak rezultaty tego badania nie są jeszcze dostępne. Wobec powyższego do analizy włączono 3 badania obserwacyjne o niższej wiarygodności, w postaci opisów przypadków w populacji pediatrycznej:

- Mansukhani 2012 – retrospektywne badanie obserwacyjne, jednośrodkowe; średnia długość leczenia: 33 miesiące; liczba pacjentów: 15 (14 otrzymywało dodatkowo leki na senność; 6 również leki na katapleksję); średnia wieku w momencie rozpoczęcia leczenia hydroksymaślanem sodu: 12 lat; średnia dawka początkowa: 3 g;
- Lecendreux 2012 – retrospektywne badanie obserwacyjne, dwuśrodkowe; średnia długość leczenia: 22,1 miesiące; liczba pacjentów: 27 (35% potrzymano hydroksymaślan sodu w monoterapii, natomiast reszta dodatkowo otrzymywała leki związane z narkolepsją); średnia wieku w momencie diagnozy to 10,3 lat, natomiast terapię rozpoczynano średnio po 29,4 miesiącach od diagnozy; średnia dawka początkowa: 5,9 g;
- Murali 2006 – retrospektywne badanie obserwacyjne, jednośrodkowe; średnia długość leczenia: 11,4 miesiąca; liczba pacjentów: 8 (wszyscy otrzymywali również leki na senność, natomiast 3 pacjentów dodatkowo leki związane z katapleksją); średnia wieku w momencie rozpoczęcia leczenia hydroksymaślanem sodu: 13,75 lat; dawki: od 3 do 7 g;

Jakość badań obserwacyjnych została oceniona zgodnie z kryteriami NICE (maksymalna ilość możliwych do otrzymania punktów: 8):

- Mansukhani 2012 – badanie otrzymało 4 punkty, pozostałe nie zostały przyznane ponieważ:
  - Badanie było jednośrodkowe; retrospektywne; nie zdefiniowano wyraźnie, że pacjenci byli kolejno włączani do badania; punkty końcowe nie były oceniane w wyodrębnionych grupach pacjentów.
- Lecendreux 2012 – badanie otrzymało 2 punkty, pozostałe nie zostały przyznane ponieważ:
  - Kryteria włączenia oraz wyłączenia pacjentów nie zostały jasno opisane; nie podano dokładnej definicji ocenianych punktów końcowych; badanie było retrospektywne; nie zdefiniowano wyraźnie, że pacjenci byli kolejno włączani do badania; główne rezultaty nie zostały jasno opisane; punkty końcowe nie były oceniane w wyodrębnionych grupach pacjentów.
- Murali 2006 – badanie otrzymało 2 punkty, pozostałe nie zostały przyznane ponieważ:
  - Badanie było jednośrodkowe; kryteria włączenia oraz wyłączenia pacjentów nie zostały jasno opisane; badanie było retrospektywne; nie zdefiniowano wyraźnie, że pacjenci byli kolejno włączani do badania; punkty końcowe nie były oceniane w wyodrębnionych grupach pacjentów.

Dodatkowo, z uwagi na brak badań porównawczych dla wnioskowanej populacji, włączono badania pochodzące z Charakterystyki Produktu Leczniczego Xyrem, odnoszącej się do populacji osób dorosłych. We wszystkich badaniach dozwolone było użycie środków pobudzających ośrodkowy układ nerwowy, natomiast leki przeciwdepresyjne, były odstawione przed aktywnym leczeniem. Włączono 3 randomizowane badania kliniczne, podwójnie zaślepienie, w których interwencją był hydroksymaślan sodu, natomiast komparatorem placebo:

- Badanie 1 – liczba pacjentów: 246 z narkolepsją; czas obserwacji: 8 tygodni;
- Badanie 3 – liczba pacjentów 136 z narkolepsją oraz katapleksją o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim; czas obserwacji: 4 tygodnie;

- Badanie 4 – liczba pacjentów: 55 z narkolepsją; u pacjentów stosowano wcześniej hydroksymaślan sodu, w badaniu otwartym, przez okres od 7 do 44 miesięcy; czas obserwacji: 4 tygodnie.

Stopień ciężkości katapleksji mierzony był w 3-stopniowej skali:

- Stopień 3 – całkowita słabość i upadek;
- Stopień 2 – pacjent odczuwa słabość, ale może zachować postawę podtrzymując się o jakiś przedmiot;
- Stopień 1 – pacjent odczuwa chwilową słabość (np. opadnięcie głowy lub otwarcie szczęki) jednak bez konieczności wsparcia się o jakiś przedmiot.

Stopień senności oceniano w skali senności Epworth'a. Wynik uzyskuje się przez zsumowanie punktacji, jaką zdobywa pacjent przez określenie możliwości zaśnięcia w 8 różnych sytuacjach w życiu codziennym. Prawdopodobieństwo zaśnięcia określa się jako: 0 – brak możliwości zaśnięcia, 1 – małe prawdopodobieństwo zaśnięcia, 2 – średnie prawdopodobieństwo zaśnięcia lub 3 – duże prawdopodobieństwo zaśnięcia. Wynik powyżej 11 punktów sugeruje wysokie prawdopodobieństwo problemów z nadmierną sennością.

Do oceny skuteczności wykorzystano również skalę Pediatric Daytime Sleepiness Scale, która składa się z kwestionariusza zawierającego pytania dotyczące senności i aktywności w ciągu dnia. Na każde pytanie, pacjent ma do wyboru ocenę od 0 do 4 gdzie 0 oznacza nigdy, a 4 bardzo często. Przy wszystkich pytaniach, (z wyjątkiem odnoszącego się do aktywności w ciągu dnia) wyższa ilość punktów oznacza wyższy poziom senności.

#### *Skuteczność w populacji pediatrycznej*

##### Mansukhani 2012

Po terapii hydroksymaślanem sodu:

- Mediana epizodów katapleksji spadła z 38,5 (0,5-700) tygodniowo do 0,5 (0-21);
- Średnia ciężkość w 3-stopniowej skali ciężkości katapleksji spadła z 3 do 1; (u 87% (13) pacjentów odnotowano poprawę w ramach ciężkości ataków katapleksji);
- Mediana wyniku w skali senności Epwortha (dla 10 pacjentów) zmalała z 18 do 12;
- W przypadku dwóch pacjentów dostępny był wynik w Pediatric Daytime Sleepiness Scale (PDSS), zaobserwowano spadek z 25 do 19 punktów u jednego, oraz z 19 do 8 punktów u drugiego pacjenta.

U 11 spośród 15 pacjentów (73%) oraz ich rodzice odczuli poprawę po rozpoczęciu leczenia w sferze związanej z edukacją pacjentów.

##### Murali 2006

Po terapii hydroksymaślanem sodu:

- Mediana epizodów katapleksji spadła z 38,5 (3-700) tygodniowo do 4,5 (<1-35);
- Średnia ciężkość w 3-stopniowej skali ciężkości katapleksji spadła z 2,75 do 1,75;
- Mediana wyniku w skali senności Epwortha zmalała z 19 do 12,5.

##### Lecendreux 2012

Po zakończeniu terapii hydroksymaślanem sodu:

- u 81,5% odnotowano poprawę w ramach epizodów katapleksji po zakończeniu terapii;

- u 85,2% odnotowano poprawę w ramach senności po zakończeniu terapii;
- Odsetek pacjentów, u których odnotowano poprawę w ramach problemów z przerywanym snem nocnym (70,4% wszystkich pacjentów) wyniósł 94,7%;
- Odsetek pacjentów, u których odnotowano poprawę w ramach problemów z paraliżem przysennym (40,7% wszystkich pacjentów) wyniósł 18,2%;
- Odsetek pacjentów, u których odnotowano poprawę w ramach problemów z halucynacjami przysennymi (63,0% wszystkich pacjentów) wyniósł 5,9%;
- u 3 za 27 pacjentów odnotowano umiarkowaną poprawę koncentracji oraz poprawę w sferze związanej z edukacją pacjenta.

### *Skuteczność w populacji osób dorosłych*

#### Badanie 1

Jako pierwszorzędową miarę skuteczności przyjęto zmiany w nadmiernej senności w ciągu dnia mierzone Skalą Senności Epwortha oraz zmiany w całkowitej ciężkości objawów i narkolepsji oceniane przez badacza z użyciem miary Clinical Global Impressions of Change (CGI-c).

Średni spadek punktacji w Skali Senności Epwortha w stosunku do wartości wyjściowych w grupie interwencji wyniósł 1 do 2 punktów (w zależności od dawki), natomiast w grupie placebo 0,5.

W skali CGI-c, odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie w grupie otrzymującej hydroksymaślan sodu wyniósł od 47,1% do 54,4% (w zależności od dawki), natomiast w grupie placebo 21,7%.

#### Badanie 3

Pierwszorzędową miarą skuteczności w tym badaniu była częstość napadów katapleksji. Średnia zmiana częstości, w stosunku do wartości wyjściowych, w grupie otrzymującej hydroksymaślan, wynosiła od -7 do -16 (w zależności od dawki), natomiast w grupie otrzymującej placebo -4.

#### Badanie 4

Oceniono skuteczność działania hydroksymaślanu sodu po jego odstawieniu po długotrwałym okresie stosowania na podstawie liczby napadów katapleksji. Wyniki wskazują, że w okresie 2 tygodni od odstawienia leku, w grupie stosującej hydroksymaślan sodu, nie zaobserwowano zmiany w porównaniu do stanu sprzed odstawienia, natomiast w grupie, która stosowała placebo, średnia zmiana wzrosła o 21 napadów.

### *Bezpieczeństwo*

#### Mansukhani 2012

Działania niepożądane odnotowano u 40% (6) pacjentów. Spośród tych pacjentów, 2 przerwało leczenie, w tym jeden z powodu działań niepożądanych.

#### Murali 2006

Działania niepożądane odnotowano u 75% (6) pacjentów. Trzech pacjentów przerwało leczenie, w tym dwóch z powodu działań niepożądanych.

#### Lecendreux 2012

Działania niepożądane odnotowano u 74,1% (20) pacjentów. Czterech pacjentów przerwało leczenie ze względu na działania niepożądane.

### *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

W Charakterystyce Produktu Leczniczego Xyrem znajduje się informacja, że brak jest dostępnych danych na temat bezpieczeństwa stosowania leku w osób poniżej 18 roku życia.

W populacji dorosłych zgodnie z ChPL odnotowywane są działania niepożądane z częstotliwością:

- Bardzo często (1/10):
  - Zaburzenia układu nerwowego (zawroty głowy, ból głowy), zaburzenia żołądka i jelit (nudności);
- Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ):
  - Zakażenia i zarażenia pasożytnicze (zapalenie nosa i gardła, zapalenie zatok), zaburzenia metabolizmu i odżywiania (jadłowstręt, spadek apetytu), zaburzenia psychiczne (depresja, katapleksja, niepokój, niezwykle sny, stan splątania, dezorientacja, koszmary senne, chodzenie we śnie, zaburzenia snu, bezsenność, trudności w kontynuowaniu snu, nerwowość), zaburzenia układu nerwowego (porażenie występujące podczas snu, senność, drżenie, zaburzenia równowagi, zaburzenia uwagi, niedoczulica, parestezje, uspokojenie polekowe, zaburzenia smaku), zaburzenia oka (niewyraźne widzenie), zaburzenia ucha i błędnika (zawroty głowy), zaburzenia serca (kołatanie serca), zaburzenia naczyniowe (nadciśnienie), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (duszność, chrapanie, przekrwienie nosa), zaburzenia żołądka i jelit, (wymioty, biegunka, ból w nadbrzuszu), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, (nadmierne pocenie, wysypka), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (bóle stawów, skurcze mięśni, bóle pleców), zaburzenia nerek i dróg moczowych (moczenie nocne, nietrzymanie moczu), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, (astenia, uczucie zmęczenia, uczucie bycia pijanym, obrzęki obwodowe), zaburzenia w badaniach diagnostycznych, (zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, zmniejszenie masy ciała), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (upadki);
- Niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ):
  - zaburzenia układu immunologicznego (nadwrażliwość), zaburzenia psychiczne, (próby samobójcze, psychoza, paranoja, omamy, zaburzenia myślenia, pobudzenie, trudności w zasypianiu), zaburzenia układu nerwowego (mioklonie, niepamięć, zespół niespokojnych nóg) oraz zaburzenia żołądka i jelit (nietrzymanie kału);

Dodatkowo w ChPL Xyrem opisano ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące:

- depresji oddechowej oraz ośrodkowego układu nerwowego;
- możliwości nadużywania i uzależnienia;
- zdarzeń neuropsychiatrycznych;
- pacjentów z padaczką;
- objawów odbicia i zespołu odstawiennego.

W komunikatach dotyczących ocenianej technologii pochodzących z URPL, EMA i FDA nie odnaleziono innych informacji niż tych zawartych w ChPL Xyrem.

### *Ograniczenia analizy*

Podstawowym ograniczeniem przedstawionej analizy jest fakt, że ocena skuteczności i bezpieczeństwa została oparta o badania zawierające jedynie opisy przypadków, natomiast randomizowane badania

kliniczne, włączone w ramach dodatkowej analizy skuteczności nie dotyczyły wnioskowanej populacji: poniżej 18 r.ż. Dodatkowo interwencja w tych badaniach była porównana jedynie z placebo.

Na wiarygodność analizy wpływają następujące ograniczenia:

- Część pacjentów w badaniach obserwacyjnych, oprócz hydroksymaślanu otrzymywało inne leki związane ze wskazaniem, natomiast zestaw tych preparatów nie był taki sam, zarówno przed, jak i po rozpoczęciu leczenia interwencją;
- Badania obserwacyjne, w których zawarto opisy przypadków nie były wysokiej jakości na co wskazują liczby uzyskanych punktów w ramach oceny w skali NICE;
- Niemożliwe było również określenie, do której linii leczenia odnoszą się odnalezione dowody naukowe.

### **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 134 514 zł (3 x 44 838 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.*

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, szacunkowa kwota brutto (cena hurtowa) za produkt leczniczy Xyrem (za opakowanie o pojemności 180 ml) wynosi 2 360 zł.

Przy dawkowaniu zgodnym z tym przyjętym w badaniach, roczny koszt terapii jednego pacjenta może wynieść od 30 638,4 zł (przydawkowaniu 3 g dziennie) do 68 347,2 zł (przy dawkowaniu 7 g dziennie).

### **Ograniczenia analizy**

Szacunkowa kwota brutto za jedno opakowanie leku pochodzi z danych przekazanych MZ przez jedną z hurtowni farmaceutycznych, tym samym nie uwzględnia marży detalicznej. Wobec tego rzeczywisty koszt opakowania leku dla płatnika będzie wyższy. Ponadto, ze względu na brak rejestracji leku w populacji dziecięcej, nie można jednoznacznie określić dawkowania wnioskowanego produktu leczniczego w tej populacji, zaś dawkowanie stosowane w badaniach na populacji pediatrycznej wahało się od 3 g do 7 g. Tym samym oszacowanie rocznego kosztu terapii pacjenta ocenianym lekiem ma wyłącznie charakter orientacyjny.



**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. 2017 poz. 1844 z późn. zm.);**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

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.*

Z otrzymanych danych wynika, że w latach 2016-2017 wydano łącznie 2 zgody na sprowadzenie produktu leczniczego Xyrem w ramach importu docelowego, sprowadzając łącznie 30 opakowań dla 1 pacjenta (wiek 16 lat). Podkreślenia wymaga jednak fakt, że produkt Xyrem nie podlegał refundacji.

Eksperti kliniczni nie wskazali precyzyjnych oszacowań dot. liczby pacjentów, którzy mogliby stosować ocenianą technologię medyczną.

Z uwagi na brak danych o wielkości populacji docelowej, niemożliwe jest oszacowanie wpływu sfinansowania przedmiotowej technologii w ramach importu docelowego na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

**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 3 wytyczne odnoszące się do leczenia katapleksji w przebiegu narkolepsji, lecz odnoszą się one do populacji osób dorosłych:

- European Academy of Neurology / European Federation of Neurological Societies 2011 (EAN/EFNS);
- American Academy of Sleep Medicine 2007 (AASM);
- Britton 2002 (wytyczne brytyjskie).

We wszystkich odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej hydroksymaślan sodu został wymieniony jako jedna z substancji możliwych do zastosowania w leczeniu katapleksji związanej z narkolepsją, przy czym w wytycznych Britton 2002, nie znalazł się wśród substancji rekomendowanych. Jednocześnie w tej rekomendacji zamieszczono informację, że leki stosowane w narkolepsji mogą nie być zarejestrowane w populacji pediatrycznej, jednak nie musi to oznaczać rezygnacji z ich zastosowania u dzieci.

W wytycznych europejskich z 2011 roku, EAN / EFNS, wskazano, że rekomendowany do zastosowania w pierwszej linii leczenia katapleksji w narkolepsji u osób dorosłych jest hydroksymaślan sodu, natomiast w drugiej linii leczenia leki przeciwdepresyjne.

W wytycznych amerykańskich z 2007 roku, AASM, wskazano, że hydroksymaślan sodu jest skuteczny m.in. w leczeniu katapleksji. W przypadku populacji pediatrycznej wskazano, że stosowanie metylofenidatu lub modafinilu w narkolepsji u dzieci między 6, a 15 r.ż. wydaje się względnie bezpieczne.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych i dokumentów dotyczących stosowania hydroksymaślanu sodu w leczeniu katapleksji w przebiegu narkolepsji:

- AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group) 2008;
- HAS (Haute Autorité de Santé) 2017, 2007, 2006;
- SMC (Scottish Medicines Consortium) 2007, 2006;
- CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) 2009;

Wśród odnalezionych rekomendacji, jedynie HAS wydał pozytywne rekomendacje (dla populacji osób dorosłych). Pozostałe negatywne rekomendacje zostały uzasadnione w większości nie wykazaniem efektywności kosztowej.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 12.01.2018 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLD.46434.184.2018.AP), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu: Xyrem, *sodium oxybate*, roztwór doustny, 500 mg/ml we wskazaniu: narkolepsja z katapleksją u osoby poniżej 18 roku życia na podstawie 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 2017

r. poz. 1844 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 37/2018 z dnia 9 kwietnia 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Xyrem (sodium oxybate) we wskazaniu: narkolepsja z katalepsją u osoby poniżej 18 roku życia.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 37/2018 z dnia 9 kwietnia 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Xyrem (sodium oxybate) we wskazaniu: narkolepsja z katapleksją u osoby poniżej 18 roku życia.
2. Raport nr OT.4311.3.2018 z dnia 4 kwietnia 2018 roku. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Xyrem (sodium oxybate) we wskazaniu: narkolepsja z katapleksją u osoby poniżej 18 roku życia.