



Rekomendacja nr 107/2019

z dnia 5 grudnia 2019 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Relistor
(bromek metylonaltreksonu) we wskazaniu: leczenie zaparcia
wywołanego opioidami u pacjentów w wieku powyżej 18. roku
życia leczonych paliatywnie, u których odpowiedź na środki
przeczyszczające nie jest wystarczająca i którzy nie są kwalifikowani
do terapii preparatem złożonym oxycodoni hydrochloridum +
naloxoni hydrochloridum**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Relistor (bromek metylonaltreksonu) we wskazaniu: leczenie zaparcia wywołanego opioidami u pacjentów w wieku powyżej 18. roku życia leczonych paliatywnie, u których odpowiedź na środki przeczyszczające nie jest wystarczająca i którzy nie są kwalifikowani do terapii preparatem złożonym oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum **pod warunkiem** obniżenia ceny leku lub zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka, który w znaczący sposób obniżać będzie koszty refundacji preparatu.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Relistor (bromek metylonaltreksonu) w ocenianym wskazaniu.

Wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia dorosłych chorych leczonych paliatywnie z zaparciami wywołanymi opioidami, u których odpowiedź na środki przeczyszczające nie jest wystarczająca i którzy nie są kwalifikowani do terapii preparatem złożonym oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum. Obecnie w Polsce nie jest finansowane żadne aktywne leczenie pacjentów z ww. wskazaniem.

W ramach analizy skuteczności klinicznej preparatu Relistor przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego względem placebo, które wskazują na skuteczność wnioskowanej technologii w zakresie jakości życia, jak również zwiększenia częstotliwości wypróżnień u pacjentów. Należy jednak mieć na uwadze, że badania włączone do analizy są badaniami z krótkim horyzontem czasowym (2 tygodnie).



W zakresie oceny efektywności kosztowej, wyniki analizy wskazują, że wnioskowana technologia jest [REDAKTOWANE]

Jednocześnie, przeprowadzone obliczenia własne Agencji wykazały, że [REDAKTOWANE]

Analiza wpływu na budżet wskazuje [REDAKTOWANE] budżetu płatnika publicznego związane z refundacją preparatu Relistor wynoszące [REDAKTOWANE], przy czym ograniczenie oszacowań stanowią założenia dot. przejęcia rynku. W ocenie Agencji wydatki płatnika mogą być wyższe niż wykazane przez wnioskodawcę.

Mając na uwadze wyniki analizy ekonomicznej i wpływu na budżet, w tym niepewności związanych z wielkością udziału w rynku preparatu Relistor zasadne obniżenie ceny leku lub zaproponowanie instrumentu dzielenia ryzyka, który w znaczący sposób obniżyć będzie koszty refundacji preparatu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Relistor (bromek metylonaltreksonu), roztwór do wstrzykiwań, 12 mg/0,6 ml, 7 fiolek, 7 strzykawkę do wstrzykiwań z cofającą się igłą i 14 gazików nasączonych alkoholem, EAN: 05909990659944, cena zbytu netto: [REDAKTOWANE]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym z odpłatnością [REDAKTOWANE] w ramach nowej grupy limitowej. [REDAKTOWANE]

Problem zdrowotny

Zaparcie wywołane opioidami (ZWO, ang. *opioid-induced constipation* - OIC) zostało zdefiniowane jako (1) zaparcie występujące po raz pierwszy lub nasilające się podczas wprowadzania, zmiany lub intensyfikowania leczenia opioidami, spełniające dwa z sześciu poniżej wymienionych warunków (Kryteria Rzymskie IV 2016):

- zwiększony wysiłek (parcie) podczas >25% defekacji
- grudkowaty lub twardy stolec (BSFS 1–2) w >25% defekacji
- uczucie niepełnego wypróżnienia podczas >25% defekacji
- uczucie przeszkody w odbycie lub odbytnicy podczas >25% defekacji
- konieczność ręcznego wspomaganie wypróżnienia (ręczna ewakuacja stolca, unoszenie dna miednicy) podczas >25% defekacji
- <3 samoistne wypróżnienia tygodniowo.

(2) Rzadko występują luźne stolce bez użycia leków przeczyszczających.

Konsekwencją spowolnienia pasażu, zwiększenia napięcia zwieraczy i odwodnienia mas kałowych, jest tworzenie oraz zaleganie w jelitach twardych kamieni kałowych, które mogą prowadzić do niedrożności przewodu pokarmowego. Niewielka wrażliwość jelit na rozciąganie obniża efektywność standardowego leczenia środkami przeczyszczającymi.

Brak odpowiedzi na leczenie prowadzi do powikłań, takich jak: zaleganie kału w odbytnicy lub okrężnicy, nietrzymanie stolca, niedrożność przewodu pokarmowego, wypadanie odbytnicy, guzki

krwawnicze, zakażenie dróg moczowych i zatrzymanie moczu. Pacjent może też doświadczyć problemów ze strony górnego odcinka pokarmowego, bólów głowy, ogólnego złego samopoczucia jak i splątania/delirium. Ze względu na to, że ZWO powoduje znaczne obniżenie jakości życia pacjentów, może prowadzić do zmniejszenia dawki lub zaprzestania terapii analgetykami opioidowymi, w efekcie leczenie przeciwbólowe jest nieskuteczne.

Zaparcie czynnościowe dotyka około 15% populacji ogólnej, dotyczy znacznego odsetka (32-87%) pacjentów w stadium zaawansowanym nowotworu. Wskaźnik chorobowości zaparcia wywołanego opioidami, u pacjentów z bólem nowotworowym, wynosi 5-97%, natomiast, u pacjentów przyjmujących analgetyki opioidowe w leczeniu bólu nienowotworowego odsetek pacjentów z ZWO wynosi 41-57%. Duże różnice we wskaźnikach chorobowości ZWO wynikają z różnic pomiędzy badanymi populacjami oraz metodami rozpoznania tego zaburzenia.

W opiece paliatywnej, zaparcie jest jednym z najczęściej występujących zaburzeń u osób starszych, wskaźnik chorobowości wynosi od 51% do 55%. W badaniach przeprowadzonych w polskiej populacji chorych objętych opieką paliatywną zaparcie stolca rozpoznano u 65% wszystkich chorych, u 75,8% pacjentów stosujących silne opioidy i u 49,4% chorych bez opioidu lub stosujących słabe analgetyki opioidowe.

Alternatywna technologia medyczna

W leczeniu zaparcí opioidowych, u chorych u których odpowiedź na środki przeczyszczające nie jest wystarczająca, wszystkie odnalezione wytyczne zalecają stosowanie antagonistów receptorów opioidowych o działaniu wyłącznie obwodowym (metylonaltreksonu, naloksegol, naldemedyna).

Aktualnie w Polsce nie jest finansowane żadne aktywne leczenie pacjentów z populacji docelowej przedmiotowego wniosku refundacyjnego.

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla produktu leczniczego Relistor wskazał naturalny przebieg choroby w trakcie leczenia standardowego lekami przeczyszczającymi, co należy uznać za wybór zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Bromek metylonaltreksonu (MNTX) jest selektywnym antagonistą wiązania opioidowego receptora mi. Zdolność bromku metylonaltreksonu jako aminy czwartorzędowej, do przenikania bariery krew-mózg jest ograniczona. Pozwala to na działanie bromku metylonaltreksonu jako obwodowego antagonisty opioidowego receptora mi, w takich tkankach jak tkanki przewodu pokarmowego, bez wpływu na działanie przeciwbólowe opioidów na ośrodkowy układ nerwowy.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Relistor jest wskazany w leczeniu zaparcí wywołanych opioidami w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie środkami przeczyszczającymi, u dorosłych pacjentów w wieku powyżej 18. roku życia.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne produktu leczniczego Relistor jest wskazaniem węższym niż wskazanie rejestracyjne i obejmuje leczenie zaparcia wywołanego opioidami u pacjentów w wieku powyżej 18. roku życia leczonych paliatywnie, u których odpowiedź na środki przeczyszczające nie jest wystarczająca i którzy nie są kwalifikowani do terapii preparatem złożonym oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum.

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 przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączyło:

- 3 pierwotne badania z randomizacją porównujące metylonalnaltrekson z placebo (przy równoczesnym stosowaniu standardowych środków przeczyszczających):
 - Thomas 2008 - Liczba pacjentów biorących udział w badaniu wynosiła 133 osób, zaś okres obserwacji wynosił: 2 tygodnie fazy podwójnie zaślepionej a następnie przedłużenie badania o 3-miesięczną fazę niezaślepioną. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego określono jako niskie oraz nieznanne dla 3 domen (zaślepienie oceny efektów, selektywne raportowanie, inne źródła błędu);
 - Slatkin 2009 - Liczba pacjentów biorących udział w badaniu wynosiła 154 osób, faza podwójnie zaślepiona obejmująca podanie jednej dawki, a następnie przedłużenie badania o 28 dniową fazę niezaślepioną. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego określono jako niskie oraz nieznanne dla 3 domen (zaślepienie oceny efektów, selektywne raportowanie, inne źródła błędu);
 - Bull 2015 - Liczba pacjentów biorących udział w badaniu wynosiła 230 osób, zaś okres obserwacji wynosił: 2 tygodnie fazy podwójnie zaślepionej a następnie przedłużenie badania o 10-miesięczną fazę niezaślepioną. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego określono jako niskie oraz nieznanne dla 5 domen (metoda randomizacji, ukrycie kodu randomizacji, zaślepienie oceny efektów, selektywne raportowanie, inne źródła błędu).
- 2 retrospektywne badania obserwacyjne: Merchan 2017, Sawhn 2012 dot. skuteczności praktycznej, w których udział wzięło 100 i 15 osób, zaś okres obserwacji wynosił 48h i 24h.

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił wyniki przeglądów systematycznych Candy 2018 i Siemens 2016. Wnioski z tych publikacji są zbieżne z badaniami pierwotnymi, w związku z czym odstąpiono od ich przedstawiania w niniejszym dokumencie.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR (ang. *Hazard Ratio*) – iloraz hazardu;
- OR (ang. *Odds Ratio*) – iloraz szans;
- RD (ang. *Risk Difference*) – różnica ryzyk;
- NNTB (ang. *Numer Needed To Treat For An Additional Beneficial Endpoint*) - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (numer needed to treat for an additional beneficial endpoint);
- NNTH (ang. *Number Needed to Treat For An Additional Harmful Endpoint*) - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy.

Jakość życia mierzono za pomocą kwestionariusza Global Clinical Impression of Change (GCIC), która jest 7-punktową skalą, w której wyższe wyniki w skali oznaczają lepszy stan zdrowia/lepszą perystaltykę jelit.

Skuteczność

Wyniki włączonych badań wskazują na różnice istotne statystycznie na przewagę metylonaltreksonu względem placebo dla następujących punktów końcowych:

- Ponad [redacted] wyższa szansa wypróżnienia bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania pierwszej dawki produktu leczniczego: [redacted] (metaanaliza badań Bull 2015, Thomas 2008, Slatkin 2009);
- Ponad [redacted] wyższa szansa wypróżnienia bez stosowania środków doraźnych w ciągu 24 godzin od podania pierwszej dawki produktu leczniczego: [redacted] (metaanaliza badań Bull 2015, Thomas 2008, Slatkin 2009);
- Ponad [redacted] wyższa szansa wypróżnienia bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania 2 lub więcej z 4 pierwszych dawek produktu leczniczego: [redacted] (metaanaliza badań Bull 2015, Thomas 2008);
- Ponad [redacted] wyższa szansa wypróżnienia bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 godzin od podania co najmniej 4. a maks. 7. dawki produktu leczniczego [redacted] (badanie Bull 2015);
- Ponad [redacted] wyższa szansa ≥ 3 wypróżnień bez stosowania środków doraźnych w ciągu tygodnia [redacted] (badanie Thomas 2008);
- o [redacted] niższa szansa stosowania środków doraźnych w trakcie trwania badania, [redacted] (badanie Bull 2015).

W zakresie jakości życia w fazie zaślepionej badań RCT Thomas 2008 oraz Slatkin 2009 w grupie przyjmującej metylonaltrekson w porównaniu do grupy placebo (przy równoczesnej możliwości stosowania standardowych środków przeczyszczających w obu grupach) zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów z poprawą jakości życia wg skali GCIC. W ocenie pacjenta w 14 dniowym okresie w badaniu Thomas 2008 obserwacji szansa poprawy była ponad [redacted] ([redacted] w grupie pacjentów stosujących Relistor. W badaniu Slatkin 2009 szansa poprawy była [redacted]) w ocenie pacjenta. W otwartej fazie przedłużonej badań Slatkin 2009 i Thomas 2008 w grupie przyjmującej metylonaltrekson (przy równoczesnej możliwości stosowania standardowych środków przeczyszczających) odpowiedź na leczenie w ciągu 4 godzin od podania pierwszej dawki zaobserwowano [redacted]. W badaniu Thomas 2008 poprawę w zakresie dolegliwości związanych z zaparciem zaobserwowano [redacted] w zależności od miesiąca obserwacji.

Dodatkowe informacje na temat skuteczności

U pacjentów onkologicznych (N=229) analiza *post-hoc* z badań Slatkin 2009 oraz Bull 2015 (Janku 2016) wykazała statystycznie istotną dłuższą medianę przeżycia całkowitego (OS) dla porównania MNTX vs. PLC: 76 dni [95%CI: 43-109] vs 56 dni [95%CI: 43-69%], $p=0,033$, HR=0,63 [95%CI: 0,42-0,95].

Pacjenci przyjmujący MNTX mieli większą szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie (wypróżnienie w ciągu 4h po pierwszym podaniu leku) w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo (62% vs 4%, $p<0,001$). Spośród 117 pacjentów leczonych MNTX, 72 pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie MNTX miało dłuższą medianę OS w porównaniu do 45 pacjentów z brakiem odpowiedzi na MNTX: 118 dni [95%CI: 46-190] vs 58 dni [95%CI: 1,7-113], $p=0,001$, HR=0,37 [95%CI: 0,20-0,67].

Ponadto 77 pacjentów z odpowiedzią na leczenie (w tym MNTX: 72, PLC: 5) miało dłuższą medianę OS w porównaniu do 152 pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie (MNTX: 45, PLC: 107): 118 dni [95%CI: 59-177] vs 55 dni [95%CI: 40-70], $p < 0,001$, HR: 0,42 [95%CI: 0,26-0,68].

U pacjentów z zawnosowaną chorobą inną niż nowotworową (N=134), nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym między grupą MNTX a PLC ($p=0,88$).

Bezpieczeństwo

W fazie zaślepionej badań RCT Thomas 2008 oraz Bull 2015 w grupie przyjmującej metylonaltekson w porównaniu do grupy placebo (przy równoczesnej możliwości stosowania standardowych środków przeczyszczających w obu grupach) zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpił ból brzucha, [redacted]

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami dla pozostałych zdarzeń niepożądanych, obejmujących: jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane, wydalanie gazów jelitowych, wymioty, nudności, obrzęk obwodowy, biegunka, upadek, poważne zdarzenia niepożądane.

Dodatkowe informacje nt. bezpieczeństwa

Według ChPL Relistor najczęstszymi działaniami niepożądanymi u wszystkich pacjentów leczonych bromkiem metylonalteksonu w trakcie wszystkich faz badań kontrolowanych placebo były: bóle brzucha, nudności, biegunka i wzdęcia. Ogólnie reakcje były łagodne lub umiarkowane.

W ramach wyszukiwania odnaleziono komunikaty bezpieczeństwa:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Komunikat dot. informacji, że po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego Relistor zgłaszano przypadki perforacji przewodu pokarmowego u pacjentów przyjmujących ten lek.
- Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA): Informacje dotyczą głównie przeciwwskazania do stosowania leku w przypadku niedrożności jelit lub historii niedrożności jelit. Lekarze powinni poradzić pacjentom zgłaszanie informacji takich jak schorzenia związane z nerkami, problemy związane z żołądkiem lub jelitami (w tym wrzody żołądka, chorobę Crohna, zapalenie uchyłków, raka żołądka lub jelita lub zespół Ogilviego) przed rozpoczęciem leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia istotne jest także poinformowanie w przypadku ciąży lub jej planowaniu.

Skuteczność praktyczna

Merchan 2017

Do analizy włączono 100 pacjentów, w tym 48 przyjmujących metylonaltekson. Mediana czasu do pierwszego wypróżnienia dla metylonalteksonu wyniosła 24 godziny. Liczba dawek, po której wystąpiło wypróżnienie, wyniosła 1 w przypadku metylonalteksonu. Liczba wypróżnień w ciągu 48 godzin dla metylonalteksonu wyniosła 1.

Zgodnie z wnioskami autorów w badaniu wykazano, iż podskórnie podawany metylonaltekson może stanowić skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu poopoioidowego zaparcia u pacjentów w stanach krytycznych.

Zapotrzebowanie na opioidy oraz wartości parametrów życiowych w trakcie stosowania leczenia nie różniły się w sposób istotny od wartości wyjściowych. Nie odnotowano innych niekorzystnych skutków związanych ze stosowaniem metylonalteksonu.

Sawh 2012

Wypróżnienie w ciągu 24 godzin od podania leczenia wystąpiło u 6 pacjentów przyjmujących metylonaltrekson (86%) oraz u żadnego z pacjentów otrzymujących standardową opiekę ($P = 0,001$). Mediana różnicy czasu do wypróżnienia między 2 grupami wynosiła 3,5 dnia ($P < 0,001$).

Zgodnie z wnioskami autorów w badaniu wykazano, że metylonaltrekson jest wysoce skuteczną i dobrze tolerowaną metodą terapii w przypadku zaparcia wywołanego opioidami w porównaniu do standardowej opieki u pacjentów w stanie krytycznym.

Nie odnotowano występowania poważnych zdarzeń niepożądanych (jeden epizod wymiotów) lub wzrostu zapotrzebowania na fentanyl lub analgezję. Śmiertelność na oddziale intensywnej terapii wynosiła 2/7 w przypadku pacjentów z grupy metylonaltreksону (29%) oraz 4/8 (50%) w grupie opieki standardowej ($P = 0,61$).

Zgodnie z wnioskami autorów w badaniu wykazano, że metylonaltrekson jest dobrze tolerowaną metodą terapii w przypadku zaparcia wywołanego opioidami w porównaniu do standardowej opieki u pacjentów w stanie krytycznym.

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy klinicznej mają wpływ aspekty wymienione poniżej:

- W kontekście zawężenia wnioskowanego wskazania refundacyjnego do pacjentów „którzy nie są kwalifikowani do terapii preparatem złożonym oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum”, w analizie klinicznej wnioskodawcy brakuje odniesienia się do tego, czy rodzaj stosowanego opioidu może mieć wpływ na skuteczność i bezpieczeństwo metylonaltreksону. Odnalezione przez Agencję prospektywne badanie obserwacyjne Neefjes 2019 sugeruje, że metylonaltrekson wykazuje skuteczność niezależnie od rodzaju stosowanego opioidu. Niemniej jednak obejmowało niewielką liczbę pacjentów ($N=23$), którzy stosowali głównie oksykodon i fentanyl. W analizie wnioskodawcy nie poruszono także kwestii, szczególnie w kontekście bezpieczeństwa leczenia, czy znaczenie ma stan sprawności pacjenta. Można bowiem przypuszczać, że część pacjentów z populacji docelowej dla metylonaltreksону, tj. pacjenci, którzy nie są w stanie przyjąć preparatu złożonego oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum ze względu na jego doustną postać, będzie w gorszym stanie sprawności. Niemniej jednak do powyższego ograniczenia wnioskodawca złożył uwagę, wskazując, że w wytycznych dot. leczenia zaparcí poopiodiowych oraz w badaniach resjetracyjnych nie wskazuje się konkretnej substancji. Badania uwzględnione w analizie są badaniami z krótkim horyzontem obserwacji - w badaniach Thomas 2008 i Bull 2015 wynosił 2 tyg, w badaniu Slatkin 2009 analizowano pojedyncze podanie metylonaltreksону.
- W publikacji Janku 2016 podkreślono, że żadne z badań uwzględnionych w analizie *post-hoc*, nie miało na celu wykazania różnic w przeżyciu pacjentów. Ponadto oba badania trwały tylko kilka tygodni i 58% pacjentów (62% w ramieniu metylonaltreksону oraz 54% w ramieniu placebo było cenzorowanych w momencie ostatniej obserwacji), co mogło przyczynić się do wysokiego ryzyka błędu związanego z niekompletnym zestawem danych.
- Z powodu różnic raportowanych punktów końcowych z badań pierwotnych w przypadku części punktów końcowych nie dysponowano dostatecznymi danymi aby możliwe było przeprowadzenie metaanalizy. W przypadku takich punktów końcowych ekstrahowane dane przedstawiono w formie tabelarycznej, co ogranicza wnioskowanie o relatywnej skuteczności i bezpieczeństwie.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 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 metylonaltreksonu przeprowadzono względem komparatora z wykorzystaniem techniki kosztów-użyteczności w dożywotnim (210 dni) horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent). W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszt zakupu leków (koszt substancji czynnych: metylonaltrekson (MNTX), substancje stosowane w ramach leczenia standardowego); koszt ponoszony na leczenie doraźne (ang. *rescue therapy*).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ:

- Ograniczenia opisane w analizie klinicznej, mają również przełożenie w analizie ekonomicznej.
- Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny w celu odnalezienia publikacji dotyczących użyteczności zdrowia w analizowanym problemie zdrowotnym. Włączono 3 publikacje (Penning-van Beest 2010, Christensen 2016, Coyne 2016), aczkolwiek w modelu uwzględniono wyłącznie jedną – Penning-van Beest 2010. W publikacji Christensen 2016 wartości użyteczności były [redacted] od wartości przyjętych w głównej publikacji (pacjenci z zaparciem: 0,555, pacjenci bez zaparcia: 0,629), natomiast w publikacji Coyne 2016 podano wartość jedynie dla pacjentów z zaparciem: 0,54. Należy mieć na uwadze, że w ramach analizy wrażliwości przetestowano m.in. zmianę parametrów dotyczących wartości użyteczności i wykazano, że ma to [redacted]. W związku z powyższym przeprowadzono obliczenia własne przy założeniu alternatywnych wartości użyteczności.

Obliczenia własne Agencji

Mając na uwadze ograniczenie związane z uwzględnionymi użytecznościami zdrowia przeprowadzono obliczenia własne za pomocą elektronicznego modelu wnioskodawcy, w którym podstawiono alternatywne wartości użyteczności stanów zdrowia pochodzące z publikacji Christensen 2016 pacjenci z zaparciem: 0,555, pacjenci bez zaparcia: 0,629. W publikacji Coyne 2016 podano wartość jedynie dla pacjentów z zaparciem: 0,54, która jest zbliżona do wartości z publikacji Christensen 2016, w związku z czym uznano, że weryfikacja wyników analizy ekonomicznej wyłącznie dla pierwszej z wymienionych publikacji będzie wystarczająca.

Zgodnie z oszacowaniami stosowanie bromku metylonaltreksonu w skojarzeniu z leczeniem standardowym w porównaniu do samego leczenia standardowego jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla tego porównania z perspektywy NFZ wyniósł [redacted] oraz [redacted]. Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności (o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy). Oszacowana cena progowa wyniosła [redacted].

Przeprowadzone obliczenia wykazały, że już [redacted].

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 754 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.

W związku z tym, że żadna technologia medyczna nie jest refundowana w danym wskazaniu, a analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badanie kliniczne porównujące ocenianą interwencję z placebo, w ocenie Agencji 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 uwzględniając horyzont czasowy wynoszący 2 lata, z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ+pacjent). Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie wnioskowaną technologię po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi [redacted] w I roku i [redacted] osób ([redacted] w II roku finansowania. W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszty wnioskowanego leku, koszty leczenia standardowego oraz koszty leczenia doraźnego.

Zgodnie z wynikami analizy, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Relistor z perspektywy płatnika publicznego spowoduje [redacted] na refundację [redacted] [redacted] odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Koszty inkrementalne w perspektywie wspólnej są zbliżone do kosztów w perspektywie płatnika publicznego: łączne [redacted] w wariantcie bez RSS oraz [redacted] [redacted], odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Mimo [redacted]

W analizie wrażliwości testowano wpływ zmian liczebności populacji. Wariant podstawowy został wyznaczony poprzez uśrednienie wariantów minimalnego oraz maksymalnego. Przyjęcie wariantu minimalnego oraz maksymalnego wiąże się z odpowiednio [redacted] [redacted] względem scenariusza podstawowego dla każdej z analizowanych perspektyw.

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet mają wpływ:

- Założenia dot. przejęcia rynku przez metylonaltekson oparto o szacunki eksperta klinicznego. Mimo niepewności związanej z rzeczywistym przejmowaniem rynku przez lek Relistor, wnioskodawca nie przeprowadził analizy wrażliwości dla tego parametru, w związku z czym w ramach obliczeń własnych założono maksymalny scenariusz, w którym wnioskowana technologia lekowa przejmuje 100% udziałów w rynku zarówno w 1. jak i 2. roku przyjętego horyzontu czasowego.

- W analizie wrażliwości wnioskodawcy nie przeprowadzono oszacowań, w których założono by maksymalne i minimalne ceny preparatów stosowanych w ramach leczenia standardowego (w analizie podstawowej przyjęto [redacted]). Niemniej jednak koszty te stanowią relatywnie niski udział w całkowitych kosztach (największe wydatki generuje lek Relistor).

Obliczenia własne Agencji

Niepewnym parametrem w analizie wnioskodawcy są założenia dotyczące przejęcia udziałów w rynku, gdyż oparto je wyłącznie na podstawie opinii jednego eksperta. Postanowiono zatem, w ramach analizy wrażliwości, przetestować wpływ założenia o 100% przejęciu udziałów w rynku, zarówno w 1. jak i 2. roku refundacji na wydatki płatnika publicznego. Pozostałe założenia z analizy wnioskodawcy pozostały bez zmian. Uwzględnienie 100% udziału w rynku wykazuje [redacted] inkrementalnych [redacted]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

[redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

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 wnioskodawca zaproponował rozwiązanie, w którym założył obniżenie limitu finansowania w grupie limitowej 1059.0, Dazatynib, w wyniku wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników leku Sprycel.

Wprowadzenie na rynek nowych odpowiedników o cenie 25% niższej niż obecnie refundowany lek Sprycel oraz przejęcie przez odpowiedniki całości rynku pozwoli na wygenerowanie [redacted]. Uwolnione środki pozwolą pokryć oszacowane maksymalne koszty refundacji leku Relistor poniesione przez płatnika publicznego w przeciągu dwóch lat.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono rekomendacje kliniczne następujących instytucji:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019;
- Polskie Towarzystwo Medycyny Paliatywnej (PTMP) 2014

- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2018
- The Association of the Scientific Medical Societies in Germany (AWMF) 2019
- Health Service Executive/Royal College of Physicians of Ireland (HSE-RCPI) 2015
- Scottish Palliative Care Guidelines (SPCG) 2019

W leczeniu zapańc opioidowych, u chorych u których odpowiedź na środki przeczyszczające nie jest wystarczająca, wszystkie odnalezione wytyczne zalecają stosowanie antagonistów receptorów opioidowych o działaniu wyłącznie obwodowym, w tym metylonaltreksonu. W większości wytycznych wymieniany jest również niedostępny w Polsce naloksegol (ESMO 2018, AWMF 2019, SPCG 2019, NCCN 2.2019), a w jednych wytycznych także naldemedyna zarejestrowana przez EMA w marcu 2019 r. (produkt leczniczy Rizmoic) (AWMF 2019). Ponadto według wytycznych częstotliwość występowania zapańc zmniejsza zastosowanie preparatu będącego połączeniem agonisty i antagonisty receptorów opioidowych, tj. preparatu złożonego oksykodon/nalokson (PTMP 2014, ESMO 2018, AWMF 2019, HSE-RCPI 2015).

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono rekomendacje 6 instytucji:

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)
- Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC),
- Scottish Medicines Consortium (SMC)
- Zorginstituutnederland
- Haute Autorité de Santé (HAS)

W 2009 r. kanadyjskie CADTH wydało rekomendację negatywną, ze względu na brak dowodów na wyższą skuteczność leku Relistor względem aktywnych komparatorów. W rekomendacji zwrócono również uwagę, że w dostępnych badaniach porównujących metylonaltrekson z placebo (leczenie środkami przeczyszczającymi) nie wystąpiły różnice w drugorzędowym punkcie końcowym (liczbie tygodniowych wypróżnień).

Australijskie PBAC pierwotnie wydało rekomendację negatywną (marzec 2019 r.) z powodu wysokiego współczynnika ICUR, a także zgłoszono wątpliwości do m.in. oszacowań wielkości populacji docelowej. Parę miesięcy później Agencja wydała rekomendację pozytywną (lipiec 2019 r.) ze względu na duże zapotrzebowanie i akceptowalną efektywność kosztową, pomimo zaznaczonych we wcześniejszym stanowisku ograniczeń.

Pozostałe rekomendacje agencji HAS, PHARMAC, SMC i Zorginstituutnederland są pozytywne: w stanowiskach głównie zwraca się uwagę na dodatkową korzyść kliniczną bromku metylonaltreksonu w porównaniu do środków przeczyszczających u pacjentów z ZWO, leczonych paliatywnie, u których odpowiedź na środki przeczyszczające jest niewystarczająca. Wszystkie rekomendacje dotyczą szerszego wskazania niż wnioskowane.



Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 19.09.2019 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1405.2019.1.RB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Relistor (bromek metylonaltreksonu), roztwór do wstrzykiwań, 12 mg/0,6 ml, 7 fiolek, 7 strzykawek do wstrzykiwań z cofającą się igłą i 14 gazików nasączonych alkoholem, EAN: 05909990659944 we wskazaniu leczenie zaparcia wywołanego opioidami u pacjentów w wieku powyżej 18. roku życia leczonych paliatywnie, u których odpowiedź na środki przeczyszczające nie jest wystarczająca i którzy nie są kwalifikowani do terapii preparatem złożonym oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum 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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 109/2019 z dnia 2 grudnia 2019 roku w sprawie oceny leku Relistor (bromek metylonaltreksonu) we wskazaniu: leczenie zaparcia wywołanego opioidami u pacjentów w wieku powyżej 18. roku życia leczonych paliatywnie, u których odpowiedź na środki przeczyszczające nie jest wystarczająca i którzy nie są kwalifikowani do terapii preparatem złożonym oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 109/2019 z dnia 2 grudnia 2019 roku w sprawie oceny leku Relistor (bromek metylonaltreksonu) we wskazaniu: leczenie zaparcia wywołanego opioidami u pacjentów w wieku powyżej 18. roku życia leczonych paliatywnie, u których odpowiedź na środki przeczyszczające nie jest wystarczająca i którzy nie są kwalifikowani do terapii preparatem złożonym oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum
2. Raport nr OT.4330.14.2019 „Wniosek o objęcie refundacją leku Relistor (bromek metylonaltreksonu) we wskazaniu: Leczenie zaparcia wywołanego opioidami u pacjentów w wieku powyżej 18. roku życia leczonych paliatywnie, u których odpowiedź na środki przeczyszczające nie jest wystarczająca i którzy nie są kwalifikowani do terapii preparatem złożonym oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum”. Data ukończenia: 22 listopada 2019 r.