



Rekomendacja nr 27/2020

z dnia 1 kwietnia 2020 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego:
Rizmoic (naldemedyna) we wskazaniu:

**Leczenie zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów
z chorobą nowotworową i uprzednio leczonych środkami
przeczyszczającymi**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Rizmoic (naldemedyna) we wskazaniu: Leczenie zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową i uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi **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, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Rizmoic (naldemedyna), we wnioskowanym wskazaniu.

W ramach analizy skuteczności klinicznej naldemedyny przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego względem placebo oraz wyniki porównania pośredniego względem oksykodonu w połączeniu z naloksonem, tylko w zakresie bezpieczeństwa.

Wyniki porównania bezpośredniego z placebo wskazują na skuteczność preparatu w zakresie odpowiedzi na leczenie czy zwiększenia częstości wypróżnień. Również w zakresie jakości życia odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii.

Niemniej jednak w zakresie analizy klinicznej niemożliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego z refundowanym komparatorem ze względu na heterogeniczność badań oraz odmienne punkty końcowe. W zakresie analizy bezpieczeństwa natomiast nie wykazano różnic pomiędzy ocenianymi terapiami.

Analiza ekonomiczna przeprowadzona w oparciu o analizę minimalizacji kosztów wykazuje, że wnioskowana terapia jest [redacted]. Niemniej jednak należy wskazać, że [redacted].



przeprowadzone oszacowania własne Agencji wskazują, że różnica w kosztach pomiędzy ocenianymi terapiami może być dużo wyższa niż oszacowana przez wnioskodawcę.

Analiza wpływu na budżet wykazuje na dodatkowe wydatki dla płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej w wysokości [redacted] mln zł w kolejnych latach finansowania.

Analiza kliniczna wskazuje, że omawiana technologia jest terapią skuteczną i bezpieczną w omawianym wskazaniu i może przyczynić się do poprawy jakości życia chorych z nowotworami, jej refundacja jest uzasadniona. Mając jednak na uwadze brak informacji na temat skuteczności leku w porównaniu z refundowanym komparatorem, zasadne jest obniżenie ceny leku lub zaproponowanie instrumentu dzielenia ryzyka, który w znaczący sposób obniżać będzie koszty refundacji preparatu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Rizmoic (naldemedyna), tabletki powlekane, 200 mikrogramów, 28 tabletek, tabletki w blistrach, kod EAN: 05060431940073, cena zbytu netto: [redacted].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w aptece na receptę, wydawany bezpłatnie do wysokości limitu finansowania w ramach nowej grupy limitowej. Wniosek nie zawiera propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Zaparcie wywołane opioidami (ZWO, ang. *opioid-induced constipation*, OIC) zostało zdefiniowane jako:

- zaparcie występujące po raz pierwszy lub nasilające się podczas wprowadzania, zmiany lub intensyfikowania leczenia opioidami, spełniające dwa z sześciu 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 odbyciu lub odbytnicy podczas >25% defekacji
 - konieczność ręcznego wspomaganie wypróżnienia (ręczna ewakuacja stolca, unoszenie dna miednicy) podczas >25% defekacji,
 - <3 samoistne wypróżnienia tygodniowo.
- rzadko występują luźne stolce bez użycia leków przeczyszczających.

W przeciwieństwie do innych chorób czynnościowych jelit, w kryteriach rozpoznania ZWO nie uwzględnia się czasu trwania objawów.

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 zaparć opioidowych, u chorych, u których odpowiedź na środki przeczyszczające nie jest wystarczająca, wszystkie odnalezione wytyczne zalecają stosowanie antagonistów receptorów opioidowych o działaniu wyłącznie obwodowym.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18.02.2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. (Poz. 11), we wskazaniu: leczenie zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową i uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi, obecnie żadne produkty lecznicze nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce. Natomiast we wskazaniu ból w przebiegu chorób nowotworowych – u pacjentów, u których występują zaparcia poopioidowe finansowane są preparaty złożone zawierające oksykodon z naloksonem.

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla produktu leczniczego Rizmoic we wnioskowanym wskazaniu wskazał jako komparator główny preparaty złożone zawierające oksykodon w połączeniu z naloksonem oraz placebo jako komparator dodatkowy. Dla każdego z wybranych komparatorów oraz technologii wnioskowanej założono jednocześnie stosowanie standardowego leczenia zaparć (stosowanie środków przeczyszczających). Wybór ten jest zgodny z wytycznymi i uznać należy za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Naldemedyna jest działającym obwodowo antagonistą receptorów opioidowych mu w tkankach, takich jak żołądek i jelita, osłabiając w związku ze swoją aktywnością wpływ opioidów na zaparcia, ale nie wpływając na efekt wywierany przez opioidy w obrębie (OUN).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Rizmoic jest wskazany do stosowania w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi.

Wioskowane wskazanie jest węższe niż rejestracyjne i dotyczy leczenia zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową i uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi.

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 włączono m.in:

- 2 pierwotne badania z randomizacją porównujące naldemedynę (NAL) z placebo (PLC):

- o badanie fazy III COMPOSE-4 (Katakami 2017, Katakami 2018). Liczba pacjentów: 193. Okres obserwacji: 2 tyg.

badanie fazy IIb (Katakami 2017b). Liczba pacjentów: 228 osób. Okres obserwacji: 4 tyg.

- badanie dla komparatora, wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego: Ahmedzai 2012, w którym porównywano oksykodon +nalokson (OXN) vs. oksykodon+placebo (OXY+PLC). Liczba pacjentów: 184. Okres obserwacji: 4 tyg.

Ryzyko błędu systematycznego w badaniach RCT oceniono na niskie lub niejasne. Jedynie w badaniu Ahmedzai 2012 w domenie metoda randomizacji ryzyko wystąpienia określono na wysokie/niejasne.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- RB (ang. *relative benefit*) - korzyść względna,
- MD (ang. *mean difference*) - różnica średnich.

W ramach analizy klinicznej wykorzystano kwestionariusze:

- Kwestionariusz oceny ciężkości zaparć (ang. *patient assessment of constipation symptoms*; PAC-SYM) – składa się z trzech domen dotyczących objawów brzusznych, odbytniczych oraz związanych ze stolcem, w których pacjent odpowiada na pytania z użyciem pięciostopniowej skali: 0 – brak objawu, 1 – łagodny, 2 – umiarkowany, 3 – ciężki oraz 4 – bardzo ciężki. Wyższy wynik oznacza większy negatywny efekt.
- Kwestionariusz oceny jakości życia związanej z występowaniem zaparć (ang. *patient assessment of constipation quality of life*; PAC-QOL) – składa się z 4 domen dotyczących dyskomfortu fizycznego, 8 domen dotyczących dyskomfortu psychospołecznego, 5 domen dotyczących satysfakcji z leczenia oraz 11 domen dotyczących zmartwień i dyskomfortu, w których pacjent odpowiada na pytania z użyciem skali Likerta (od 0 do 4 pkt) – im wyższy wynik tym większy negatywny efekt.

Skuteczność

Oksykodon+nalokson vs. placebo

Badanie Ahmedzai 2012, wskazane przez wnioskodawcę jako jedyne badanie kwalifikujące się do porównania pośredniego z naldemedyną, oceniało skuteczność oksykodonu z naloksonem na podstawie innych punktów końcowych niż w badaniach COMPOSE-4 i Katakami 2017b lub punktów końcowych odmiennie raportowanych, w związku z czym nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego w zakresie skuteczności analizowanych interwencji.

Należy jednak wskazać, że w powyższym badaniu, dla pierwszorzędowego punktu końcowego jakim było zmniejszenie objawów zaparcia ocenianych za pomocą BFI wykazano istotną statystycznie przewagę oksykodonu z naloksonem względem oksykodonu z placebo ($p < 0,01$). Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza PAC-SYM była istotnie statystycznie lepsza w grupie stosującej oksykodon z naloksonem ($p = 0,014$).

Naldemedyna vs placebo

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej naldemedyny w porównaniu do placebo wskazują na istotnie statystyczną różnicę na korzyść ocenianej interwencji w zakresie (okres obserwacji 2 tyg.):

- Odpowiedzi na leczenie: wynik metaanalizy obu badań wskazuje na ok. dwukrotnie wyższą szansę uzyskania odpowiedzi w grupie stosującej NAL, RB=2,07 [95% CI 1,64; 2,61]

- Zwiększenia częstości swobodnych wypróżnień (SBM) na tydzień względem wartości wyjściowej. Średnia liczba SBM w poszczególnych grupach wynosiła (NAL vs PLC):
 - COMPOSE-4: 5,16 vs. 1,54 MD=3,62 [95% CI 2,13; 5,12]
 - Katakami 2017b: 4,75 vs 1,5
- Zwiększenia częstości pełnych swobodnych wypróżnień (CSBM) na tydzień względem wartości wyjściowej. Średnia liczba CSBM w poszczególnych grupach wynosiła (NAL vs PLC):
 - COMPOSE-4: 2,76 vs. 0,71 MD=2,05 [95% CI 1,29; 2,81]
 - Katakami 2017b: 3,09 vs 0,60
- Zwiększenia częstości swobodnych wypróżnień (SBM) bez wysiłku na tydzień względem wartości wyjściowej. Średnia liczba SBM w poszczególnych grupach wynosiła (NAL vs PLC):
 - COMPOSE-4: 3,85 vs. 1,17 MD=2,67 [95% CI 1,20; 4,15]
 - Katakami 2017b: 3,32 vs 0,62
- Skrócenia czasu do pierwszego swobodnego wypróżnienia po podaniu inicjującej dawki preparatów. W badaniu COMPOSE-4 czas w poszczególnych grupach wynosił: 4,67 godz. vs. 26,58 godz.
- Skrócenia czasu do pierwszego pełnego, swobodnego wypróżnienia po podaniu inicjującej dawki preparatów. W badaniu COMPOSE-4 czas w poszczególnych grupach wynosił: 24,0 godz. vs. 218,5 godz.

W zakresie jakości życia w grupie NAL odnotowano istotne statystycznie większe zmniejszenie nasilenia objawów związanych ze stolcem w kwestionariuszu PAC-SYM (*stool domain*) oraz zmniejszenie stopnia niezadowolenia z efektów leczenia w kwestionariuszu PAC-QOL (*dissatisfaction domain*).

Jedynie w przypadku oceny ciężkości zaparć w kwestionariuszu PAC-SYM (NAL vs PLC: -0,25 vs -0,18) oraz oceny jakości życia w kwestionariuszu PAC-QOL (NAL vs PLC: -0,28 vs -0,15) nie wykazano różnicy istotnej statystycznie na korzyść naldemedyny, aczkolwiek uzyskane wyniki wskazują na korzystniejszy efekt po stronie ocenianej interwencji.

Bezpieczeństwo

Naldemedyna vs oksykodon+nalokson (porównanie pośrednie)

Wyniki porównania pośredniego nie wykazały istotnych statystycznie różnic między naldemedyną a naloksonem w zakresie profilu bezpieczeństwa. Warto jednak podkreślić, że wartości RR z porównania pośredniego, wykazują trend w kierunku większego ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych w grupie stosującej NAL względem OXN, za wyjątkiem nudności (RR=0,57, p=0,55).

Naldemedyna vs placebo (porównanie bezpośrednie)

Częstość występowania działań/zdarzeń niepożądanych w grupie naldemedyny względem placebo wynosiła odpowiednio 44% vs 26% (COMPOSE-4) lub 68% vs 52% (Katakami 2017b), a wynik metaanalizy wskazuje, że była to różnica istotna statystycznie (p=0,0022). W grupie NAL wystąpiły 2 zgony (2%), podczas gdy w grupie PLC żaden, aczkolwiek różnica ta nie była istotna statystycznie.

Istotnie statystycznie różnice na niekorzyść wnioskowanej interwencji względem grupy kontrolnej obserwowano dla następujących zdarzeń:

- działania/zdarzenia niepożądane o dużym nasileniu (13% vs 3%),

- wycofanie z badania z powodu działań/zdarzeń niepożądanych (9% vs 1%),
- wystąpienie zaburzeń żołądkowo-jelitowych (24% vs 9%)
- biegunka (20% vs 7%).

W badaniach COMPOSE-4 oraz Katakami 2017b podano informację, iż większość obserwowanych działań niepożądanych cechowała się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem.

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Dodatkowo w ramach analizy wnioskodawca przedstawił szereg opracowań wtórnych dot. skuteczności wnioskowanej technologii. Wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych są porównywalne – u pacjentów z zaparciami poopiodowymi naldemedyna skutecznie wpływa na zwiększenie częstości wypróżnień, a jej zastosowanie wiąże się z występowaniem łagodnych bądź umiarkowanych działań/zdarzeń niepożądanych – najczęściej biegunki.

Według ChPL Rizmoic, do bardzo częstych ($\geq 1/10$) działań niepożądanych występujących u pacjentów z chorobą nowotworową i zaparciami indukowanymi opioidami należy biegunka, natomiast do częstych ($>1/100$ do $<1/10$) należy ból brzucha.

Nie odnaleziono komunikatów dot. bezpieczeństwa ocenianego leku.

Skuteczność praktyczna

W ramach skuteczności praktycznej przedstawiono badanie Sato 2019, w którym wzięło udział 703 pacjentów (89 w grupie badanej)

Wyniki wskazują, że częstość występowania nudności i wymiotów indukowanych opioidami wyrażona jako konieczność zastosowania ratunkowego leku przeciwwymiotnego w okresie 7 dni od rozpoczęcia terapii opioidowymi lekami przeciwbólowymi była istotnie statystycznie niższa u pacjentów stosujących naldemedynę w porównaniu z chorymi, którzy nie otrzymywali leku (36,0% [32/89] vs. 47,2% [290/614]; $p=0,046$).

Dziesięciu chorych (11,2%) przyjmujących naldemedynę przerwało jej stosowanie ze względu na wystąpienie biegunki lub bólu brzucha w 6. dniu (mediana) trwania badania.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorem. Dodatkowo, mimo odnalezienia badań dot. skuteczności komparatora niemożliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego, ze względu na heterogeniczność badań oraz odmienne raportowanie ocenianych punktów końcowych. Możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego z jednym badaniem (Ahmedzai 2012) w zakresie wybranych punktów końcowych odnoszących się wyłącznie do profilu bezpieczeństwa.

Biorąc pod uwagę powyższe niemożliwe jest wnioskowanie w zakresie skuteczności dla porównania naldemedyny z komparatorem.

Na niepewność wyników analizy klinicznej mają wpływ aspekty wymienione poniżej:

- W badaniu Katakami 2017b tylko 14% pacjentów miało status w skali ECOG wynoszący 2, natomiast pozostali 0 (28% w grupie NAL i 33% w grupie PLC) oraz 1 (55% NAL i 49% PLC) a więc znaczna część badanych znajdowała się w lepszym stanie ogólnym wg skali ECOG (0 albo 1).
- Badanie Sato 2019 było jednośrodkowym badaniem retrospektywnym w związku z czym istnieje ryzyko zaistnienia błędów systematycznych (*bias*). Dodatkowo wpływ na wyniki mogło mieć zróżnicowanie badanych kohort pod względem stosowanych opioidów,

chorobowości na nowotwory przewodu pokarmowego (w grupie stosującej naldemedynę – ok. 50%, natomiast w grupie niestosującej naldemedyny – ok. 20%) oraz pod względem stosowanych ekwiwalentów doustnej morfiny.

- Istnieje duża rozbieżność w liczebności populacji stosującej naldemedynę w badaniu Sato 2019 w porównaniu do populacji niestosującej naldemedyny (89 vs 614), co wynikało z tego, że 63% badanych stosowało leczenie przeczyszczające przed stosowaniem naldemedyny, w związku z czym niewiele chorych wymagało jednoczesnego zastosowania NAL w leczeniu zaparć opioidowych.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*).

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 wnioskowanej technologii przeprowadzono w porównaniu do oksykodonu z naloksonem, z wykorzystaniem techniki minimalizacji kosztów (CMA) oraz w porównaniu z placebo z wykorzystaniem techniki kosztów-użyteczności (CUA). W obu analizach horyzont czasowy wynosi 5 lat z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej (płatnik+pacjent).

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszt stosowania wnioskowanej technologii, koszt stosowania leków złożonych oksykodonu z naloksonem, koszt stosowania oksykodonu, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, koszt standardowego leczenia zaparć.

CMA – porównanie NAL vs. OXN

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie naldemedyny z oksykodonem w miejsce terapii złożonej oksykodon z naloksonem jest [redacted] z perspektywy płatnika publicznego i [redacted] z perspektywy wspólnej, co odpowiada odpowiednio [redacted].

Dla porównania NAL vs. OXN przeprowadzono oszacowania, w których różnica między kosztem stosowania ocenianej interwencji a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero. Wynik odpowiada oszacowaniom zgodnym z art. 13, przedstawionymi w dalszej części rekomendacji.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że

CUA – porównanie NAL vs PLC

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie naldemedyny w miejsce placebo jest [redacted]. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów – użyteczności (ICUR) dla porównania naldemedyny vs placebo z perspektywy płatnika publicznego wyniósł [redacted] natomiast z perspektywy wspólnej [redacted]. Wartości te znajdują [redacted] o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, wartość progowa ceny zbytu netto leku wynosi (w perspektywie płatnika publicznego) [redacted].

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazały, że

Zgodnie z przeprowadzoną probabilistyczną analizą wrażliwości, stosowanie leku Rizmoic w miejsce placebo jest [redacted].

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej mają wpływ aspekty wymienione poniżej:

- W wyniku wyszukiwania wnioskodawcy nie odnaleziono żadnych badań bezpośrednio porównujących naldemedynę z głównym komparatorem OXN, a przeprowadzenie porównania pośredniego możliwe było wyłącznie dla punktów końcowych odnoszących się do profilu bezpieczeństwa, natomiast wyniki dotyczące skuteczności cechowały się zbyt dużą heterogenicznością. Zatem założenie wnioskodawcy o braku różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a komparatorem wpływa na niepewność wnioskowania w tym zakresie.

- [redacted]

-

Oszacowania własne Agencji

W ramach oszacowań własnych dokonano porównania kosztów technologii wnioskowanej w połączeniu z opioidami oraz terapii złożonej oksykodon z naloksonem.

Założono, że dzienna dawka oksykodonu wynosi 75 mg, co odpowiada 150 ekwiwalentom mg morfiny doustnej na dobę, uwzględniono aktualne koszty minimalne leków w przeliczeniu na 1 ekwiwalent mg morfiny. Z perspektywy płatnika publicznego oszacowany koszt 30-dniowej terapii lekiem Rizmoic wynosi [redacted] natomiast w połączeniu z oksykodonem koszt wynosi [redacted]. Technologia wnioskowana w połączeniu z oksykodonem względem preparatu złożonego oksykodon z naloksonem jest [redacted] niż wynika z CMA wnioskodawcy, co wynika z dłuższego horyzontu czasowego analizy wnioskodawcy i modelowania kosztów.

Warto wskazać, że w listopadzie 2019 r. przedmiotem oceny Agencji był lek z grupy antagonistów receptorów opioidowych, Relistor (bromek metylonaltreksonu), 12 mg/0,6 ml, 7 fiolek (nr w BIP Agencji 231/2019). Proponowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto wynosiła [redacted], z perspektywy płatnika publicznego koszt jednego podania bromku metylonaltreksonu wyniósł [redacted] i [redacted]. Zgodnie z ChPL leku Relistor u pacjentów objętych opieką paliatywną z zaparciami wywołanymi opioidami standardowy schemat leczenia to pojedyncza dawka podawana co drugi dzień. Lek Relistor jest zatem [redacted] niż produkt leczniczy Rizmoic, którego dzienny koszt wynosi [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 2020 r., poz. 357, 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 brakiem randomizowanych badań klinicznych, wskazujących na przewagę wnioskowanej technologii nad stosowaniem naloksonu zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Przeprowadzone obliczenia własne Agencji, uwzględniające konkretny preparat o najniższej cenie za DDD substancji, wskazują, że wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Rizmoic względem preparatu Oxylaxon, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 40+20 mg, 30 szt. wynosi [REDACTED].

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 i wspólnej. Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie wnioskowaną technologię po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi 1 991(764 – 5 015) i 4 279 (1 351 – 10 762) osób w kolejnych latach finansowania. W analizie uwzględniono takie same kategorie kosztów jak w analizie ekonomicznej.

Wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Rizmoic spowoduje z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED] wydatków na refundację o [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Wyniki analizy przeprowadzonej z perspektywy wspólnej, tj. płatnika publicznego i pacjentów, również wskazują na [REDACTED] wydatków – koszty inkrementalne wyniosły [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Scenariusze minimalny i maksymalny [REDACTED] [REDACTED] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Największy wpływ na wzrost kosztów oraz na zmienność wyników analizy w perspektywie płatnika publicznego ma [REDACTED] – koszty inkrementalne [REDACTED] wynoszą [REDACTED] [REDACTED] w analizie podstawowej w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego, natomiast [REDACTED] koszty inkrementalne wynoszą odpowiednio [REDACTED] [REDACTED] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego i [REDACTED] [REDACTED] niż w analizie podstawowej.

Ograniczenia analizy

W związku z brakiem szczegółowych danych epidemiologicznych, oszacowanie liczby pacjentów stosujących wnioskowaną technologię medyczną zostało przeprowadzone na podstawie danych sprzedażowych, co może wpływać na niepewność przyjętych założeń.

W analizie wnioskodawcy założono, że terapia NAL oraz OXN trwa [REDAKTOWANE], co odpowiada [REDAKTOWANE] opakowania NAL przypadającego na jednego pacjenta. W opinii eksperta średni czas stosowania opioidów w bólu nowotworowym oraz NAL w leczeniu ZWO jest krótszy niż 1 rok.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Mając na uwadze ograniczenia przeprowadzonych analiz oraz wysoki koszt stosowania terapii, zasadne jest zaproponowanie instrumentu dzielenia ryzyka, który w znaczący sposób zredukuje koszty terapii wnioskowanym lekiem.

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.

Wnioskodawca przedstawił analizę racjonalizacyjną, przedstawiającą potencjalne rozwiązania oszczędnościowe, których zastosowanie pozwoli na wygenerowanie [REDAKTOWANE]. Uwolnione środki pozwolą pokryć oszacowane maksymalne koszty refundacji leku Rizmoic poniesione przez płatnika publicznego w przeciągu dwóch lat.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono rekomendacje kliniczne odnoszące się do ocenianej technologii medycznej następujących instytucji:

- Polskie Towarzystwo Medycyny Paliatywnej - PTMP 2014
- European Society for Medical Oncology - ESMO 2018
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - AWMF 2019
- Health Service Executive Royal College of Physicians of Ireland - HSE-RCPI 2015
- Scottish Palliative Care Guidelines - SPCG 2019
- National Comprehensive Cancer Network - NCCN 1.2020
- American Gastroenterological Association - AGA 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. Spośród europejskich wytycznych naldemedyna jest wymieniona tylko w wytycznych AWMF 2019, co może być związane z tym, że została zarejestrowana

przez EMA stosunkowo niedawno, tj. w marcu 2019 r. W przypadku amerykańskich wytycznych naldemedyna jest rekomendowana przez wytyczne AGA 2019, natomiast w wytycznych NCCN 1.2020 nie odniesiono się do niej (w USA naldemedyna została zarejestrowana przez FDA w marcu 2017 r.).

We wszystkich siedmiu wytycznych wymieniany jest metylonaltrekson, a w pięciu wymieniany jest niedostępny w Polsce naloksegol (ESMO 2018, AWMF 2019, SPCG 2019, NCCN 1.2020, AGA 2019). Ponadto według wytycznych częstotliwość występowania zapań może być zmniejszona przez zastosowanie preparatu będącego połączeniem agonisty i antagonisty receptorów opioidowych, tj. preparatu złożonego oksykodon/nalokson (PTMP 2014, ESMO 2018, AWMF 2019, HSE-RCPI 2015, AGA 2019).

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych. Zgodnie z informacją dostępną na oficjalnej stronie NICE publikacja rekomendacji dotyczącej stosowania naldemedyny w leczeniu zapań indukowanych opioidami planowana jest na czerwiec 2020 r.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Rizmoic [REDAKTOWANE] z krajów UE i EFTA (na 31 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 14.01.2020r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1916.2019), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Rizmoic (naldemedyna), tabletki powlekane, 200 mikrogramów, 28 tabletek, tabletki w blistrach, kod EAN: 05060431940073na 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 2020 r., poz. 357, z późn. zm.) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 27/2020 z dnia 30 marca 2020 roku w sprawie oceny leku Rizmoic (naldemedyna) we wskazaniu: leczenie zapań indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową i uprzednio leczonych środkami przeciwszczającymi

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 27/2020 z dnia 30 marca 2020 roku w sprawie oceny leku Rizmoic (naldemedyna) we wskazaniu: leczenie zapań indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową i uprzednio leczonych środkami przeciwszczającymi
2. Raport nr OT.4330.3.2020 „Wniosek o objęcie refundacją leku Rizmoic (naldemedyna) we wskazaniu: Leczenie zapań indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową i uprzednio leczonych środkami przeciwszczającymi” Data ukończenia: 19 marca 2020 r.