



Rekomendacja nr 37/2022

z dnia 20 kwietnia 2022 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Wakix, Pitolisant, tabletki powlekane, 18 mg, 30 tabl., kod GTIN: 03760254600377, we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Wakix, Pitolisant, tabletki powlekane, 18 mg, 30, tabl., kod GTIN: 03760254600377, we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez, na warunkach zaproponowanych we wniosku.

Uzasadnienie rekomendacji

W analizie klinicznej przedstawiono wyniki badania klinicznego z randomizacją (RCT) „HARMONY I”, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo pitolisantu (PIT) względem stosowania modafinilu (MDF) oraz placebo (PLC). W ocenie występowania nadmiernej senności w czasie dnia (EDS) zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść PIT w porównaniu z PLC, zaś względem MDF różnica nie była istotna statystycznie. Wpływ na czujność i uwagę pacjentów oceniano z wykorzystaniem testu MWT, a uzyskane wyniki wskazują na zbliżoną skuteczność PIT względem MDF oraz na różnicę istotną statystycznie na korzyść PIT w porównaniu do PLC. Wyniki badania HARMONY I nie wykazały istotnego statystycznie wpływu terapii PIT względem PLC ani względem MDF na poprawę jakości życia pacjentów ocenianej z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D. Zdarzenia niepożądane pojawiały się z podobną częstością w porównaniu do MDF, a zarazem istotnie statystycznie częściej w ramieniu PIT względem PLC. Nie odnaleziono dowodów naukowych, w których PIT byłby bezpośrednio porównywany z pozostałymi technologiami alternatywnymi, tj. metylofenidatem oraz hydroksymaślanem sodu, co stanowi istotne ograniczenie analizy. Porównanie pośrednie PIT z hydroksymaślanem sodu sugeruje uzyskanie zbliżonych klinicznych efektów terapii.

Uwzględniono także wyniki analizy ekonomicznej, które wskazują, że terapia PIT jest [redacted]. Zastosowano analizę minimalizacji kosztów (CMA). Według oszacowań Wnioskodawcy cena zbytu netto za opakowanie preparatu Wakix, przy której koszt terapii z jego zastosowaniem jest taki sam jak koszt terapii komparatora, z perspektywy wspólnej, wynosi: względem metylofenidatu [redacted], względem hydroksymaślanu



sodu [REDAKTOWANE], a względem modafinilu [REDAKTOWANE]. Ceny zbytu netto wyliczone w porównaniu do [REDAKTOWANE] niż cena zbytu netto zaproponowana we wniosku. Analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wyniki miało przyjęcie [REDAKTOWANE].

[REDAKTOWANE], jednak oszacowanie Wnioskodawcy zostało przedstawione w porównaniu do leku oryginalnego zawierającego hydroksymaślan sodu. W innych krajach dostępne są odpowiedniki, których koszt jest znacznie niższy. Oszacowanie kosztów terapii w porównaniu do odpowiednika (dostępny na Słowacji produkt leczniczy Kalceks) skutkuje niemalże zrównaniem kosztów ([REDAKTOWANE]). W związku z dostępnością odpowiedników, [REDAKTOWANE]

W związku z brakiem złożonego wniosku o refundację prezentacji leku Wakix zawierającego 4,5 mg pitolisantu, który zgodnie z ChPL stanowi dawkę początkową leczenia oraz dawkę podtrzymującą w przypadku określenia minimalnej skutecznej dawki poniżej 18 mg dziennie, w ramach obliczeń własnych Agencji dokonano oszacowania obciążenie budżetu pacjenta związane z brakiem refundacji niższej dawki. Stosowanie leku zgodnie z ChPL może spowodować [REDAKTOWANE] obciążenia z perspektywy pacjenta, [REDAKTOWANE] w horyzoncie jednego roku.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na [REDAKTOWANE] wydatków płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej, niezależnie od zastosowania zaproponowanego we wniosku RSS. W wariantcie z RSS wzrost oszacowano na około [REDAKTOWANE] w pierwszym roku analizy i około [REDAKTOWANE] w roku drugim.

Mając na uwadze niepewność wynikającą ze sposobu oszacowania liczebności populacji docelowej, zasadnym jest wdrożenie instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy wydatki na leczenie populacji większej niż prognozowana w analizie Wnioskodawcy.

Pod uwagę wzięto także rekomendacje kliniczne, które wskazują pitolisant jako opcję terapeutyczną w nadmiernej senności dziennej w pierwszej linii leczenia. Rekomendacje refundacyjne pozytywnie odnoszą się do finansowania pitolisantu, choć dodaną wartość kliniczną oceniają jako umiarkowaną.

Prezes Agencji przychylił się także do wniosku Rady Przejrzystości dotyczącego zlecenia zasadności stosowania metylofenidatu we wskazaniu pozarejestryjnym.

Biorąc pod uwagę przedstawioną w ramach analizy klinicznej skuteczność interwencji, wyniki analizy ekonomicznej oraz wpływu na budżet, a także pozytywne rekomendacje kliniczne i refundacyjne, Prezes Agencji, uważa za zasadne ewentualne objęcie refundacją produktu leczniczego Wakix pod warunkiem jednoczesnego objęcia refundacją Wakix o dawce à 4,5 mg, pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz wdrożenia instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy wydatki na leczenie populacji większej niż prognozowana w analizie Wnioskodawcy.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Wakix, Pitolisant, tabletki powlekane, 18 mg, 30, tabl., kod GTIN: 03760254600377, proponowana cena zbytu netto [REDACTED].

Przedmiotowy wniosek dotyczy wyłącznie prezentacji w dawce à 18 mg. Podmiot odpowiedzialny nie złożył wniosku dla produktu leczniczego Wakix w dawce à 4,5 mg (kod GTIN: 03760254600360).

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta – ryczałt, produkt dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, finansowany w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Narkolepsja jest chorobą należąca do hipersomnii pochodzenia ośrodkowego, wywołaną niedoborem hipokretyny, neuropeptydu produkowanego przez komórki nerwowe bocznego podwzgórza. Cechuje się występowaniem nadmiernej senności, katapleksji, paraliżu przysennego oraz omamów hipnagogicznych lub hipnopompicznych.

Katapleksja polega na występowaniu krótkich epizodów utraty lub osłabienia napięcia mięśni poprzecznie prążkowanych szkieletowych, bez zaburzeń świadomości. Napad katapleksji trwa zwykle kilka-kilkanaście sekund, rzadko kilka minut. Objawy katapleksji są bardzo zróżnicowane. Najczęściej są łagodne i mają charakter ugięcia kolan, opadnięcia głowy, żuchwy lub powiek, drżenia mięśni twarzy, upuszczania trzymany przedmiotów, bełkotliwej mowy lub czynnościowego milczenia. W przypadku napadu całkowitego pacjent może upaść i doznać urazów. Do czynników wyzwalających należą gniew, śmiech, zaskoczenie, wysiłek fizyczny. W klasyfikacji ICD-10 narkolepsji z katapleksją odpowiada kod G47.4.

Termin paraliż przysenny oznacza porażenie wszystkich mięśni zależnych od woli, pojawiające się w momencie zasypiania lub budzenia się. Omamy hipnagogiczne to żywe marzenia senne, które występują w czasie zasypiania, natomiast omamy hipnopompiczne pojawiają się w półśnie przed wybudzeniem. Omamy mogą mieć charakter wzrokowy, słuchowy lub czuciowy.

Częstość występowania narkolepsji w populacji ogólnej większości państw europejskich i USA ocenia się na ok. 50/100 tys. osób, co po przełożeniu na populację Polski da oszacowanie około 15-20 tys. chorych. Szczyt zachorowania na narkolepsję przypada na drugą dekadę życia. Ogólna częstość występowania narkolepsji z katapleksją wynosi 0,02-0,18%.

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca jako terapię alternatywną dla stosowania pitolisantu w leczeniu dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez wskazań metylofenidat, modafinil i hydroksymaślan sodu. Są to technologie medyczne wymieniane przez ekspertów klinicznych oraz wytyczne, które prawdopodobnie zostaną zastąpione przez stosowanie pitolisantu. Wybór komparatorów uznano za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Pitolisant jest podawanym doustnie antagonistą receptora histaminowego H3/odwrotnym agonistą, który poprzez blokadę autoreceptorów histaminowych wpływa na aktywność neuronów histaminergicznych mózgu – głównego układu pobudzenia rozpowszechniającego projekcje do całego mózgu. Pitolisant moduluje również różne układy neuroprzekaźników, zwiększając uwalnianie acetylocholino, noradrenaliny i dopaminy w mózgu.

Zgodnie z ChPL Wakix, produkt leczniczy należy przyjmować w najniższej skutecznej dawce, w zależności od indywidualnej odpowiedzi i tolerancji danego pacjenta na lek, zgodnie ze schematem stopniowego zwiększania dawki, nie przekraczając przy tym maksymalnej dawki 36 mg/dobę:

- Tydzień 1: dawka początkowa 9 mg (dwie tabletki 4,5 mg) na dobę.
- Tydzień 2: dawkę można zwiększyć do 18 mg (jednej tabletki 18 mg) na dobę lub zmniejszyć do 4,5 mg (jednej tabletki 4,5 mg) na dobę.
- Tydzień 3: dawkę można zwiększyć do 36 mg (dwóch tabletek 18 mg) na dobę.

W każdym momencie dawka może zostać zmniejszona (do 4,5 mg na dobę) lub zwiększona (do 36 mg na dobę) zgodnie z oceną lekarza i odpowiedzią pacjenta na lek. Całkowitą dawkę dobową należy przyjmować w pojedynczej dawce rano podczas śniadania.

Produkt leczniczy Wakix (pitolisant) dopuszczony jest w procedurze centralnej do obrotu w dwóch dawkach, w których każda z tabletek powlekanych zgodnie z ChPL zawiera odpowiednio:

- Wakix, 18 mg - pitolisant w postaci chlorowodoru odpowiadającego 17,8 mg pitolisantu;
- Wakix, 4,5 mg - pitolisant w postaci chlorowodoru odpowiadającego 4,45 mg pitolisantu.

Należy podkreślić, że przedmiotowy wniosek dotyczy wyłącznie prezentacji w dawce à 18 mg i nie dotyczy produktu leczniczego Wakix w dawce à 4,5 mg. W ChPL Wakix nie zamieszczono informacji o możliwości dzielenia leku Wakix 18 mg. Dopuszczone do obrotu tabletki Wakix są okrągłe i obustronnie wypukłe, nie są to tabletki czterodzielne, tj. brak jest podziałki w kształcie krzyżyka ułatwiającej przełamanie na cztery zbliżonej wielkości części (ang. *cross-scored*), która była obecna w tabletkach na etapie oceny produktu przez CHMP (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*).

W celu stosowania produktu leczniczego Wakix zgodnie z ChPL pacjenci w początkowym etapie leczenia oraz w przypadku zapotrzebowania na dawkę mniejszą niż 18 mg najprawdopodobniej będą musieli zakupić opakowania leku Wakix 4,5 mg z własnych środków.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Wakix i obejmuje leczenie dorosłych chorujących na narkolepsję z katapleksją lub bez.

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 analizie klinicznej przedstawiono badanie kliniczne z randomizacją (RCT) „HARMONY I”, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo pitolisantu w dawkach od 10 do 40 mg/dobę (PIT; $n_{PIT} = 31$) względem stosowania modafinilu w dawkach od 100 do 400 mg/dobę (MDF; $n_{MDF} = 33$) oraz względem placebo (PLC; $n_{PLC} = 30$), w populacji dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez. Okres obserwacji wyniósł 8 tygodni. Ocenianymi punktami końcowymi były m.in.: poziom nadmiernej senności wg skali ESS (ang. *Epworth Sleepiness Scale*), liczba i czas trwania epizodów snu dziennego i senności, ocena jakości życia, ocena czujności wg skali MWT (ang. *Maintenance*

of Wakefulness Test) oraz wartość uzyskana w teście podtrzymywania uwagi SART (ang. *Sustained Attention to Response Test*).

Skuteczność

Wpływ terapii na jakość życia pacjenta został poddany analizie z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D. Na podstawie porównania uzyskanych po przeprowadzeniu terapii wyników stwierdzono brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy średnimi wynikami PIT vs MDF oraz PIT vs PLC (średni wynik końcowy: PIT 73,8; MDF 72,6; PLC 70,2).

Dla oceny wpływu stosowania PIT względem PLC na występowanie nadmiernej senności w czasie dnia (EDS, ang. *Excessive Daytime Sleepiness*) w badaniu HARMONY I zastosowano skalę senności Epwortha (ESS, ang. *Epworth Sleepiness Scale*). W ESS uzyskanie niższej wartości liczbowej wyniku wskazuje na poprawę stanu zdrowia. W ramieniu PIT zmiana względem wartości wyjściowej wyniosła -5,8, w ramieniu MDF -6,9, zaś w ramieniu PLC -3,4 punktów w skali ESS. W porównaniu PIT vs PLC zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść PIT (MD -3,0; 95%CI: -5,6; -0,4) oraz brak różnicy istotnej statystycznie w porównaniu PIT vs MDF (MC 0,12; 95%CI: -2,5; 2,7).

W badaniu HARMONY I oceniano także częstości występowania odpowiedzi świadczącej o normalizacji objawów (≤ 10 punktów w skali ESS na końcu badania). W ramieniu PIT punkt końcowy został osiągnięty u 45,2% pacjentów (14 z 31), w ramieniu MDF u 45,5% pacjentów (15 z 33), zaś w ramieniu PLC u 13,3% pacjentów (4 z 30). Iloraz szans PIT vs PLC wyniósł OR 5,35 (95%CI: 1,51-19,03; p = IS), zaś dla PIT vs MDF nie był istotny statystycznie. Dla złożonego punktu końcowego obejmującego normalizację objawów lub ich klinicznie istotną poprawę (ESSk ≤ 10 lub ESSk-ESSp ≥ 3 punkty), w ramieniu PIT odnotowano jego wystąpienie u 71,0% pacjentów (22 z 31), a w ramieniu PLC u 43,3% pacjentów (13 z 30). Iloraz szans PIT vs PLC wyniósł OR 3,20 (95%CI: 1,11-9,22; p = IS).

Czułość i uwaga były analizowane z wykorzystaniem testu wielokrotnego pomiaru utrzymania czuwania MWT, w którym przez 40 minut mierzono zdolność do pozostania w stanie czuwania, zaś wynik wyrażony jest w minutach. Zmiana w czułości na podstawie testu MWT uległa poprawie w ramieniu PIT (iloraz średnich uzyskanych czasów z końca i z początku badania: 1,32), poprawie w ramieniu MDF (iloraz średnich 1,72) oraz pogorszeniu w ramieniu PLC (iloraz średnich: 0,88). Różnica PIT vs MDF nie była istotna statystycznie (1,32 vs 1,72), zaś różnica PIT vs PLC była istotna statystycznie (1,32 vs 0,88; proporcja ilorazów 1,47; 95%CI: 1,01; 2,14; p = 0,044). Drugim z wykorzystanych narzędzi był test podtrzymania uwagi SART, w którym wynik wyrażony jest w postaci liczby błędów popełnionych przez pacjenta w czasie jego wykonywania – nieprawidłowych naciśnięć (błąd „NO-GO”) oraz pominięć naciśnięcia klawisza (błąd „GO”). Niższa liczba błędów wskazuje na lepszy stan zdrowia. Dla porównania PIT względem MDF nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie („NO-GO”: 0,82 vs 0,84; „GO”: 0,6 vs 0,79; razem błędy „NO-GO” oraz „GO”: 0,8 vs 0,89). W ramieniu PIT względem ramienia PLC zaobserwowano mniejszą liczbę błędów „NO-GO” (iloraz średnich: PIT 0,82, PLC 1,0; proporcja ilorazów 0,81; 95%CI: 0,67-0,99; p = IS), zaś różnice dla liczby błędów „GO” (PIT: 0,6; PLC 0,76) oraz ogółem („NO-GO” + „GO”: PIT 0,8 oraz PLC 1,0) nie uzyskały istotności statystycznej.

Ogólna ocena stanu zdrowia w badaniu HARMONY I oceniana była w skali CGI-C w domenie oceniającej katapleksję, w skali CGI-C w domenie oceniającej nadmierną senność w ciągu dnia (EDS) oraz w skali PGO (ogólna opinia chorego na temat skuteczności, ang. *Patient Global Opinion on Efficacy*). Dla porównania PIT vs MDF nie odnotowano różnic istotnych statystycznie. W przypadku porównania PIT względem PLC różnicę istotną statystycznie zaobserwowano jedynie w przypadku skali PGO (PIT: 85,7%; 24 z 28 pacjentów; PLC: 56,0%; 14 z 25 pacjentów; OR 4,71; 95%CI: 1,26-17,66; p = IS).

Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo pitolisantu (PIT) względem modafinilu (MDF) oraz względem placebo (PLC) oceniono na podstawie badania HARMONY I.

Zdarzenia niepożądane ogółem zaobserwowano u 71% (22 z 31) pacjentów w ramieniu PIT, 78,8% (26 z 33) w ramieniu MDF oraz 33,3% (10 z 30) pacjentów w ramieniu PLC. W przypadku porównania PIT vs MDF iloraz szans nie był istotny statystycznie. Iloraz szans PIT vs PLC wyniósł OR 4,84 (95%CI: 1,65; 14,47), a wynik był istotny statystycznie. Zdarzeniem niepożądanym występującym najczęściej był ból głowy (PIT: 11 z 31; MDF: 6 z 33; PLC: 6 z 30). Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 2 z 31 pacjentów w grupie PIT, 2 z 33 w grupie MDF i 2 z 30 pacjentów w grupie PLC, a różnice PIT vs MDF i PIT vs PLC nie były istotne statystycznie.

Dodatkowe informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa

HARMONY III

W jednoramiennym, otwartym badaniu HARMONY III przedstawiono dodatkowe dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania PIT wśród 102 dorosłych pacjentów, w okresie obserwacji wynoszącym 1 rok.

W populacji ogólnej średnia zmiana w ocenie nadmiernej senności (ESS) w ciągu dnia wyniku w 12 mies. względem wartości początkowych była istotna statystycznie i wyniosła -4,6 punktów. W populacji całkowitej odsetek chorych z wynikiem w skali ESS ≤ 10 punktów w 52 tyg. badania wyniósł 36,8%. Z kolei u 64,7% chorych odnotowano wynik świadczący o uzyskaniu normalizacji objawów i/lub ich klinicznie istotnej poprawie (ESS_k ≤ 10 lub ESS_k-ESS_p ≥ 3 punkty).

W badaniu HARMONY III ciężkie TEAE wystąpiły u 6,9% chorych. Wszystkie ciężkie TEAE określono jako niezwiązane z pitolisantem, z wyjątkiem jednego poronienia.

Porównanie pośrednie PIT vs hydroksymaślan sodu – wyniki przeglądu systematycznego Leher 2018

Skuteczność PIT względem hydroksymaślanu sodu została oceniona w sposób pośredni na podstawie zidentyfikowanego przeglądu systematycznego z metaanalizą Leher 2018 oraz publikacji Szakacs 2017. Na podstawie uzyskanych wyników nie stwierdzono istotnych statystycznie i klinicznie różnic między PIT (w dawce 40 mg/d) a hydroksymaślanem sodu (w dawce 9 g/d). Analiza górnych i dolnych przedziałów ufności dla porównania PIT vs hydroksymaślan sodu wskazuje, że przedziały te dla różnicy ESS są mniejsze niż wartość MCID, która wynosi 3. W związku z powyższym autorzy przeglądu wnioskuje, że PIT nie jest mniej skuteczny niż hydroksymaślan sodu.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej Wnioskodawcy jest brak badań bezpośrednio porównujących pitolisant z metylofenidatem oraz hydroksymaślanem sodu.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Podmiot odpowiedzialny

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 (wrażonej 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 166 758 zł ($3 \times 55\,586$ 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.

Analizę ekonomiczną Wnioskodawcy przeprowadzono z wykorzystaniem techniki analizy minimalizacji kosztów (CMA, ang. *cost minimization analysis*), w której koszty stosowania produktu leczniczego Wakix (pitolisant) odniesiono do kosztów stosowania leków aktualnie dostępnych w trybie importu docelowego, tj. modafinilu oraz hydroksymaślanu sodu, a także do leku najczęściej stosowanego w przedmiotowym wskazaniu, lecz w nim nierefundowanego – metylofenidatu. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + świadczeniobiorca), w horyzoncie czasowym jednego roku.

W analizie Wnioskodawcy uwzględniono jedynie ceny leków oraz ich dawkowanie. Za nieróżnicujące uznano koszty monitorowania, oceny skuteczności leczenia oraz leczenia zdarzeń niepożądanych. Średnie dawkowanie pitolisantu w kolejnych tygodniach przyjęto na podstawie badania HARMONY I i wyniosło ono 29,2 mg. W modelu uwzględniono dawkowanie na poziomie: w 1. tygodniu na poziomie 9 mg/dobę (zgodnie z ChPL); w 2. tygodniu 10,5 mg (założenie Wnioskodawcy). Dawkowanie metylofenidatu oraz modafinilu przyjęto na podstawie

[redacted]

Wartości dawkowania hydroksymaślanu sodu zaczerpnięto z ChPL Xyrem i w analizie podstawowej przyjęto średnie dawkowanie na poziomie 6,75 mg/dobę. Alternatywne dawkowanie wszystkich omawianych interwencji testowano w ramach analizy wrażliwości.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy koszt stosowania produktu leczniczego Wakix z perspektywy NFZ okazał się [redacted] od kosztu stosowania [redacted] w wariancie z RSS o [redacted]

[redacted]. Z perspektywy wspólnej i z uwzględnieniem RSS okazał się [redacted]

[redacted]

Według oszacowań Wnioskodawcy cena zbytu netto za opakowanie preparatu Wakix, przy której koszt terapii z jego zastosowaniem jest taki sam jak koszt terapii komparatora, z perspektywy wspólnej, wynosi: względem metylofenidatu [redacted], względem hydroksymaślanu sodu [redacted], a względem modafinilu [redacted]. Wartości ceny zbytu netto wyliczone w porównaniu do [redacted] niż cena zbytu netto zaproponowana we wniosku.

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia z wykorzystaniem alternatywnych wartości parametrów, które potencjalnie mogły w istotny sposób wpłynąć na wyniki analizy podstawowej. Największy wpływ na wyniki miało przyjęcie [redacted].

Obliczenia własne Agencji

W związku z brakiem złożonego wniosku o refundację prezentacji leku Wakix zawierającego 4,5 mg pitolisantu – stanowiąca dawkę początkową leczenia oraz podtrzymującą w przypadku określenia minimalnej skutecznej dawki poniżej 18 mg dziennie – w ramach obliczeń własnych Agencji przedstawiono wyniki z perspektywy pacjenta. Założono, że pacjenci w pierwszym miesiącu leczenia zmuszeni są zakupić 2 opakowania 30 DDD zawierające 4,5 mg pitolisantu, zatem koszt pierwszego miesiąca leczenia został usunięty z obliczeń dotyczących perspektywy płatnika. W związku z faktem, iż zakupu opakowań leku dokonuje pacjent oraz proponowany instrument dzielenia ryzyka obejmuje jedynie prezentacje 18 mg,

Koszt stosowania terapii lekiem Wakix
obciążenia z perspektywy pacjenta:

Zgodnie z informacją pozyskaną ze słowackiego wykazu produktów leczniczych, hydroksymaślan sodu jest dostępny także w postaci produktu Kalceks 500 mg/ml, a cena za opakowanie wynosi 158,90 EUR, czyli około 735 PLN. W sytuacji sprowadzania ze Słowacji produktu Kalceks w ramach importu docelowego cena za opakowanie po uwzględnieniu, zgodnie z art. 7 ust. 7 ustawy o refundacji, marży hurtowej w wysokości 10% oraz o marżę apteczną wyliczoną zgodnie z art. 7 ust. 4 ustawy o refundacji, wyniesie 841,21 PLN. Po wprowadzeniu otrzymanej wartości do modelu Wnioskodawcy całkowity koszt różniący wynosi [redacted] dla produktu Wakix oraz [redacted] dla produktu Kalceks. Koszt inkrementalny dla tego porównania wyniesie [redacted].

Ograniczenia

Najbardziej istotne ograniczenie analizy ekonomicznej Wnioskodawcy stanowią ograniczony dostęp do informacji na temat długookresowych wyników zdrowotnych stosowania porównywanych interwencji oraz niepewność oszacowań wynikających z porównania względem oryginalnego leku zawierającego hydroksymaślan sodu.

Model nie uwzględnia braku wnioskowania o refundację prezentacji leku zawierającego 4,5 mg substancji czynnej. Zakłada on sytuację, w której koszt stosowania leku Wakix zależy od miligrama substancji, a nie od 30 DDD (zgodnie z przedstawionym przez Wnioskodawcę dowodem dostępu leku w obrocie na terenie RP prezentacja zawierająca 4,5 mg substancji czynnej pitolisant kosztuje tyle samo co prezentacja zawierająca 18 mg).

W analizie ekonomicznej Wnioskodawcy została przedstawiona cena maksymalna leku Wakix względem metylofenidatu. Zgodnie z założeniem o braku refundacji metylofenidatu we wnioskowanym wskazaniu cena maksymalna nie powinna istnieć lub powinna wynosić zero.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

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 2022 r. poz. 463, 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.

Z powodu braku refundowanego komparatora okoliczności art. 13 ustawy o refundacji nie zachodzą.

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.

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ + świadczeniobiorca). Rozważono dwa scenariusze – istniejący oraz nowy. W scenariuszu istniejącym Wakix nie jest objęty refundacją, zaś finansowane są inne leki przyjmowane przez chorych na narkolepsję – metylofenidat (MET), modafinil (MOD) oraz hydroksymaślan sodu. Scenariusz nowy zakłada wprowadzenie do refundacji produktu Wakix oraz zmniejszenie udziału innych leków w leczeniu narkolepsji.

Liczebność populacji docelowej, która stosuje wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym, oszacowano w roku I i II odpowiednio na [redacted] osób, przy czym ogólną liczbę pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku oszacowano na [redacted] w pierwszym roku oraz [redacted] w roku drugim.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Wakix spowoduje [redacted] wydatków z perspektywy wspólnej w wariantcie z RSS o około [redacted] w pierwszym roku analizy i około [redacted] w roku drugim. Bez RSS wartości wyniosą odpowiednio [redacted].

Analiza wrażliwości wskazała, że największy wpływ na wydatki inkrementalne miało [redacted].

Obliczenia własne Agencji

W związku z brakiem wniosku o refundację prezentacji leku Wakix zawierającego 4,5 mg pitolisantu, która zgodnie z ChPL stanowi dawkę początkową leczenia oraz dawkę podtrzymującą w przypadku określenia minimalnej skutecznej dawki poniżej 18 mg dziennie, przygotowano analizę wpływu na budżet z uwzględnieniem braku refundacji tej prezentacji oraz koniecznością ponoszenia przez pacjentów pełnego kosztu jego zakupu.

W przypadku braku refundacji leku Wakix w dawce 4,5 mg oraz pozytywnej decyzji o refundacji leku Wakix w dawce 18 mg na warunkach zaproponowanych we wniosku, wydatki pacjentów rozpoczynających terapię w 1 roku horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy z uwzględnieniem zaproponowanego RSS [redacted], wydatki z perspektywy NFZ [redacted], a z perspektywy wspólnej [redacted]. W przypadku

braku uwzględnienia RSS wydatki pacjentów rozpoczynających terapię w 1 roku horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy [REDAKTOWANE], wydatki z perspektywy NFZ [REDAKTOWANE], natomiast z perspektywy wspólnej [REDAKTOWANE].

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy jest niepewność związana z indywidualną dobową dawką leku, która może mieścić się w zakresie od 4,5 mg do 36 mg i zgodnie z ChPL wymaga zastosowania odpowiedniej liczby tabletek à 4,5 mg. Złożony wniosek dotyczy jedynie prezentacji leku o dawce 18 mg i tylko taką dawkę uwzględniono w modelu. Jednocześnie ChPL Wakix nie wskazuje na możliwość dzielenia tabletek w celu uzyskania dawki niższej niż 18 mg. Cena w przeliczeniu na miligram substancji aktywnej jest różna dla opakowań tabletek à 18 mg i à 4,5 mg, przez co zastosowane w modelu założenie o liniowej zależności pomiędzy kosztami i przyjmowaną przez pacjenta dobową liczbą miligramów substancji aktywnej wydaje się nieuprawnione.

Istotnym ograniczeniem jest także założenie o cenie hydroksymaślanu sodu oraz brak opublikowanych danych epidemiologicznych dotyczących liczebności populacji docelowej w Polsce.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

W kontekście dostępności odpowiedników hydroksymaślanu sodu, [REDAKTOWANE]

Ponadto, ze względu na znaczną niepewność związaną z oszacowaniem liczebności populacji docelowej, która będzie stosowała wnioskowaną technologię w przypadku wydania pozytywnej decyzji o jej finansowaniu ze środków publicznych, zasadnym wydaje się wdrożenie instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy wydatki z budżetu płatnika publicznego przed obciążeniem zwiększonym na skutek faktycznej liczby pacjentów przekraczającą liczebność wskazaną jako maksymalną w scenariuszu nowym, tj. [REDAKTOWANE] w pierwszym roku analizy oraz [REDAKTOWANE] w roku drugim.

Uwagi do 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.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych. Wszystkie wytyczne wskazują na pitolisant jako opcję terapeutyczną w nadmiernej senności diennej w pierwszej linii leczenia. Dodatkowo we wszystkich wytycznych pitolisant rekomendowany jest u pacjentów z katapleksją. Jako inne opcje terapeutyczne narkolepsji w I linii wytyczne wymieniają modafinil (EAN/ESRS/EU-NN 2021, ASENT 2021, AASM 2021, Madscape 2020, Lopez 2016), hydroksymaślan sodu (ASENT 2021, AASM 2021, Lopez 2016), metylofenidat (Madscape 2020, Lopez 2016) oraz solriamfetol (EAN/ESRS/EU-NN 2021, ASENT 2021, AASM 2021, Madscape 2020). W leczeniu narkolepsji z katapleksją rekomenduje się także hydroksymaślan sodu (EAN/ESRS/EU-NN 2021, ASENT 2021, AASM 2021).

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (Zorginstituut 2019 – Holandia, G-BA 2016, HAS 2016) i 2 negatywne (AWMSG 2017 – Walia, SMC 2017 – Szkocja). Dwie rekomendacje są w trakcie przygotowania (NICE, CADTH).

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na kliniczną wartość dodaną związaną z zastosowaniem Wakix, którą oceniano jako umiarkowaną. Negatywne rekomendacje refundacyjne zostały wydane ze względu na brak przedłożenia odpowiednich dokumentów.

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę produkt Wakix jest finansowany w 7 krajach UE i EFTA na 31 wskazanych. W żadnym ze wskazanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 1 października 2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma PLR.4500.1706.2021.7.JWI), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktu leczniczego: Wakix, Pitolisantum, Tabletki powlekane, 18 mg, 30, tabl., kod GTIN 03760254600377, we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez, 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 2021 r. poz. 523, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 35/2022 z dnia 19 kwietnia 2022 roku w sprawie oceny leku Wakix (pitolisantum) we wskazaniu: u dorosłych chorujących na narkolepsję z katapleksją lub bez.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 35/2022 z dnia 19 kwietnia 2022 roku w sprawie oceny leku Wakix (pitolisantum) we wskazaniu: u dorosłych chorujących na narkolepsję z katapleksją lub bez.
2. Raport nr OT.4230.20.2021 pn. „Wniosek o objęcie refundacją leku Wakix (pitolisant) we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez. Analiza weryfikacyjna” z 7 kwietnia 2022 r.