



Rekomendacja nr 124/2021

z dnia 12 listopada 2021 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Xyrem (hydroksymaślan sodu) we wskazaniu: narkolepsja z katapleksją

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Xyrem (hydroksymaślan sodu) we wskazaniu: narkolepsja z katapleksją

Uzasadnienie rekomendacji

Pod uwagę wzięto, że narkolepsja jest zaburzeniem neurologicznym należącym do chorób rzadkich, a możliwości leczenia tego schorzenia są ograniczone.

Przeprowadzona analiza kliniczna dostarcza dowody na skuteczność hydroksymaślanu sodu we wnioskowanym wskazaniu w postaci metaanalizy badań (Alshaikh 2012), z której wynika, że zastosowanie ocenianej technologii, u chorych z narkolepsją z katapleksją, wpływa na zmniejszenie liczby ataków katapleksji, wydłużenie stanu czuwania oraz zmniejszenie częstotliwości napadów senności w porównaniu z placebo.

Ponadto najnowsze wytyczne europejskie EAN/ESRS/EU-NN z 2021 roku zalecają stosowanie hydroksymaślanu sodu w leczeniu nadmiernej senności dziennej, katapleksji oraz w przypadkach zaburzeń snu nocnego.

Uwzględniono również, że zgodnie z otrzymanymi danymi dotyczącymi wielkości refundacji wnioskowanej technologii dalsze finansowanie produktu Xyrem, w ramach importu docelowego, prawdopodobnie nie będzie skutkowało znacznym obciążeniem finansowym dla płatnika publicznego (w 2020 r. łączna wartość refundacji nie przekroczyła 100 tys. zł).

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Xyrem (natrii hydroxybutyras), roztwór doustny 500 mg/ml we wskazaniu narkolepsja z katapleksją na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.).



Problem zdrowotny

Narkolepsja to przewlekła hipersomnia, która charakteryzuje się zespołem objawów nazywanych tetradą narkoleptyczną (nadmierna senność w ciągu dnia, katapleksja, porażenie przysenne oraz omamy przysenne).

Nadmierna senność w ciągu dnia i katapleksja są uważane za osiowe objawy narkolepsji, przy czym należy podkreślić, że katapleksja na ogół występuje tylko w przebiegu narkolepsji. Pozostałe dwa objawy z tetrady narkoleptycznej mogą się pojawić także w innych zaburzeniach snu.

Dokonuje się podziału na narkolepsję z katapleksją i bez katapleksji. Katapleksja jest to nagły, spadek napięcia mięśni szkieletowych, któremu nie towarzyszy utrata przytomności. Napady katapleksji wywoływane są przez silne emocje (głównie pozytywne, rzadziej negatywne).

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

Szacuje się, że w krajach europejskich na narkolepsję choruje 0,02–0,05% populacji ogólnej. Ze względu na trudności diagnostyczne, zwłaszcza w przypadku dzieci, powyższe wskaźniki epidemiologiczne prawdopodobnie są zaniżone. Rodzinna narkolepsja jest rzadka, a ryzyko wystąpienia narkolepsji z katapleksją u krewnego I stopnia szacuje się na 1-2%.

Alternatywna technologia medyczna

Wyboru alternatywnych technologii medycznych dokonano na podstawie wytycznych klinicznych oraz Obwieszczenia MZ z dnia 18 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 roku.

Produkt leczniczy Xyrem nie ma aktualnie w Polsce refundowanych komparatorów w ocenianym wskazaniu.

Należy jednak zauważyć, że aktualnie w ocenie znajduje się produkt Wakix (pitolisant) we wskazaniu obejmującym oceniane (leczenie dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez, nr BIP 145/2021), a zgodnie z danymi otrzymanymi ze zleceniem MZ sprowadzane w ramach importu docelowego są też środki: Provigil (modafinil) 100 mg oraz Vigil (modafinil) 100 mg.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Xyrem zawiera hydroksymaślan sodu. Zgodnie z ChPL to lek o działaniu hamującym ośrodkowy układ nerwowy, który zmniejsza nadmierną senność w ciągu dnia i katapleksję u chorych na narkolepsję oraz modyfikuje strukturę snu redukując nieciągły, nocny sen. Dokładny mechanizm działania hydroksymaślanu sodu nie jest znany.

Lek jest wskazany do leczenia narkolepsji z katapleksją u pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 7 lat. Oceniane wskazanie jest zatem zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym leku.

Wnioskowana technologia medyczna była wcześniej przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu narkolepsja z katapleksją u osoby poniżej 18 roku życia, wówczas uznano objęcie refundacją produktu leczniczego Xyrem za zasadne.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności

zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do analizy klinicznej włączono:

- Alshaikh 2012 – przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający skuteczność i bezpieczeństwo stosowania hydroksymaślanu sodu u pacjentów z narkolepsją z katapleksją;
- Plazzi 2018 – randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badanie kliniczne przeprowadzone wśród pacjentów w wieku 7-16 lat ze zdiagnozowaną narkolepsją z katapleksją;
- Drakatos 2017 – jednoośrodkowe badanie retrospektywne przeprowadzone wśród 90 pacjentów z narkolepsją z katapleksją, u których zastosowano hydroksymaślan sodu.

Skuteczność kliniczna

Alshaikh 2012

Wyniki metaanalizy wykazały, że w porównaniu z placebo, zastosowanie hydroksymaślanu sodu:

- w dawce 4,5 g/doba wpływa na istotne zmniejszenie średniej tygodniowej liczby ataków katapleksji (MD= -8,46 [95% CI: -15,27; -1,64]);
- w dawce 9 g/doba wpływa istotnie na wydłużenie stanu czuwania (MD= 5,18 [95% CI: 2,59;7,78]), zmniejszenie częstotliwości napadów senności (MD=-9,65 [95% CI: -17,72-1,59]) oraz zwiększenie prawdopodobieństwa dużej lub bardzo dużej poprawy wyników leczenia wg skali Clinical Global Impression, CGI (RR: 2,42 [95% CI 1,77; 3,32]).

Plazzi 2018

U uczestników badania, którzy zostali wycofani z leczenia hydroksymaślanem sodu i losowo przypisani do grupy placebo odnotowano wzrost liczby cotygodniowych ataków katapleksji w porównaniu z uczestnikami przydzielonymi do kontynuowania leczenia hydroksymaślanem sodu. Mediana zmiany tygodniowej liczby ataków katapleksji w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła 12,7 w grupie placebo i 0,3 w grupie kontynuującej leczenie hydroksymaślanem sodu ($p < 0,0001$).

Średnia zmiana nasilenia katapleksji wg wyniku CGI-C była wyższa w grupie placebo i wyniosła -1,5 (SD: 1,2) względem wyniku -0,4 (SD: 1,1) w grupie hydroksymaślanu sodu ($p = 0,0006$). Odsetek uczestników z pogarszającymi się wynikami CGI dla nasilenia katapleksji (tj. bardzo duże pogorszenie oraz duże pogorszenie w ocenie pacjenta) był wyższy w grupie placebo (66%) niż w grupie hydroksymaślanu sodu (17,2%; $p = 0,0001$).

Drakatos 2017

Odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie częstości katapleksji o około $21,8 \pm 18,5$ zdarzeń/tydzień; $p < 0,0001$, przy czym nie stwierdzono korelacji między skutecznością w tym zakresie, a wiekiem, BMI oraz końcową dawką dobową hydroksymaślanu sodu.

Podawanie hydroksymaślanu sodu spowodowało zmniejszenie dawki innych leków u 56% (34/60) pacjentów, z czego większość pozostała na leczeniu skojarzonym (70,6%), a u 10% (6/60) leczenie z wykorzystaniem innych opcji terapeutycznych zostało pomyślnie przerwane.

Bezpieczeństwo

Alshaikh 2012

Wśród pacjentów otrzymujących hydroksymaślan sodu odnotowano wielokrotnie wyższe, w porównaniu do grupy placebo, prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych takich jak: nudności (RR: 7,74 [95% CI: 3,2; 19,2]), zawroty głowy (RR: 11,8 [95% CI: 1,6; 89,4]) i mimowolne moczenie (RR: 4,3 [95% CI: 1,1; 16,4]). Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania wymiotów.

Plazzi 2018

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi wynikającymi z leczenia (>5%) były: moczenie, nudności, wymioty, ból głowy, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie apetytu, zapalenie nosogardzieli i zawroty głowy. Większość zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem miała nasilenie łagodne lub umiarkowane.

Drakatos 2017

U 55,6% (50/90) pacjentów wystąpiły SE (side effects) i w prawie połowie tych przypadków (48%, 24/50) konieczne było odstawienie leku z późniejszym ustąpieniem SE. Najczęściej obserwowanymi były nudności (17,7%), wahania nastroju (15,5%) i moczenie nocne (12,2%).

Ograniczenia analizy

Niewielka liczba dowodów naukowych, uwzględnionych w analizie, pochodzi z badań zaprojektowanych jako badania RCT.

Metaanaliza danych w publikacji Alshaikh 2012 była możliwa tylko dla dwóch badań, których okres obserwacji był krótki - wynosił 8 i 12 tygodni.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 166 758 zł (3 x 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.

Jak wynika z informacji przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia, w 2020 roku wydano 36 zgód na refundację produktu leczniczego Xyrem sprowadzanego w ramach importu docelowego. Wszystkie zgody dotyczyły jednego pacjenta.

Szacunkowa cena netto sprzedaży leku do apteki (zawierająca marżę hurtową) produktu Xyrem roztwór doustny 500 mg/ml wynosi 2 363,45 zł za opakowanie 180 ml.

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 2021 r. poz. 523, z późn. zm.)

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

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Wydatki NFZ związane z refundacją leku Xyrem dla jednego chorego w 2020 r. wyniosły łącznie 93 950,37 zł (dopłata pacjenta: 115,20 zł). Zakłada się, że w kolejnych latach wydatki płatnika związane z finansowaniem ocenianej technologii będą kształtować się na podobnym poziomie.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Najnowsze wytyczne europejskie EAN/ESRS/EU-NN 2021 wskazują na stosowanie:

- hydroksymaślanu sodu w leczeniu nadmiernej senności dziennej (ang. excessive daytime sleepiness, EDS), katapleksji i zaburzeń snu nocnego (silna rekomendacja);
- modafinilu (silna rekomendacja) i metylofenidatu (słaba rekomendacja) w leczeniu EDS, ale nie w katapleksji (silna rekomendacja).

Rekomendacje refundacyjne

Spośród siedmiu rekomendacji refundacyjnych, trzy dokumenty wydane przez HAS w latach 2006, 2007 i 2017 były pozytywne w odniesieniu do finansowania produktu leczniczego Xyrem we wskazaniu leczenie narkolepsji u dorosłych pacjentów z katapleksją. Pozostałe rekomendacje tj. SMC 2006, 2007 oraz CADTH 2009 były negatywne z uwagi na koszty leczenia. Natomiast AWMSG dwukrotnie (2008 i 2021) nie mógł wydać rekomendacji z powodu braku wniosku producenta.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.1708.2021.1.AB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Xyrem (hydroksymaślan sodu) we wskazaniu: narkolepsja z katapleksją, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 124/2021 z dnia 8 listopada 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Xyrem (hydroksymaślan sodu) we wskazaniu: narkolepsja z katapleksją.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 124/2021 z dnia 8 listopada 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Xyrem (hydroksymaślan sodu) we wskazaniu: narkolepsja z katapleksją.
2. Raport nr OT.4211.36.2021 leku Xyrem (hydroksymaślan sodu) we wskazaniu: narkolepsja z katapleksją, data ukończenia: 3 listopada 2021 r.