



Rekomendacja nr 144/2023

z dnia 28 grudnia 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Daybue (trofinetyd) we wskazaniu: zespół Retta

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Daybue, trofinetide, roztwór doustny 200 mg/ml we wskazaniu: zespół Retta.

Uzasadnienie rekomendacji

Pod uwagę wzięto wyniki 3 badań RCT porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania trofinetydu do placebo (LAVENDER, Neu-2566-RETT-002, Neu-2566-RETT-001) oraz trwającego jednoramiennego badania DAFFODIL mającego na celu określenie bezpieczeństwa, skuteczności i farmakokinetyki trofinetydu.

W badaniu LAVENDER odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść trofinetydu w porównaniu do placebo w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych, tj. RSBQ oraz CGI-I. Niemniej na podstawie uzyskanych wartości współczynnika d Cohena i przyjętych założeń wyniki wykazały słabą siłę efektu terapii trofinetydu. Analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, że zdarzenia niepożądane występowały istotnie częściej u pacjentów przyjmujących trofinetyd niż w grupie kontrolnej.

Analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniami związanymi z brakiem długoterminowych wyników skuteczności i bezpieczeństwa trofinetydu. Przedstawione dane pochodzą z krótkich okresów obserwacji i nie pozwalają na wnioskowanie o wielkości efektu i znaczeniu klinicznym ocenianego leku. Jednocześnie brak jest danych o minimalnej klinicznie istotnej różnicy w zakresie uwzględnionych pierwszorzędowych punktów końcowych, a w celu określenia siły efektu interwencji, autorzy badań wykorzystali współczynnik d Cohena. Dodatkowo do badania LAVENDER zostali włączeni pacjenci w stanie stabilnym, co nie pozwala o wnioskowaniu o skuteczności terapii trofinetydu w populacji ogólnej pacjentów z zespołem Retta.

Ponadto nie odnaleziono publikacji dotyczących efektywności praktycznej dla trofinetydu, co skutkuje brakiem możliwości odniesienia wyników z badań klinicznych do rzeczywistej praktyki klinicznej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że roczne wydatki ponoszone przez płatnika publicznego na jednego pacjenta są zależne od masy ciała i mogą wynieść od ok. 2,8 mln zł do 6,6 mln zł. Przy założeniu liczebności populacji wskazanej przez eksperta klinicznego (450 pacjentów)

o uśrednionej masie ciała roczny koszt stosowania leku Daybue wyniesie co najmniej 2 mld zł. Należy jednak wskazać, że obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z rzeczywistym dawkowaniem Daybue uzależnionym od masy ciała pacjenta. Ograniczeniem analizy jest także niepewność związana z oszacowaniem populacji.

Koniecznym podkreślenia jest fakt, że produkt leczniczy Daybue nie został zarejestrowany przez Europejską Agencję Leków.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Daybue, trofinetide, roztwór doustny 200 mg/ml, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Zespół Retta jest zaburzeniem neurorozwojowym, uwarunkowanym genetycznie, powiązany z dziedziczeniem chromosomu X o charakterze dominującym. Choroba cechuje się gwałtownym cofnięciem rozwojowym w niemowlęctwie, częściowym lub całkowitym zanikaniu celowych ruchów rąk, utracie zdolności mowy, nieprawidłowościami chodu i stereotypowe ruchy rąk, często powiązane z opóźnieniem wzrostu głowy, poważną niepełnosprawnością intelektualną, drgawkami i zaburzeniami oddychania. Zespół może występować wraz z chorobami współistniejącymi, takimi jak choroby przewodu pokarmowego, skolioza i zaburzenia zachowania.

Według danych NFZ liczebność pacjentów ogółem z rozpoznaniem zespół Retta (ICD-10: F84.2) w latach 2014-2022 wynosiła 225-407 osób w skali roku.

Alternatywna technologia medyczna

Według odnalezionych wytycznych klinicznych leczenie zespołu Retta jest wielokierunkowe i wymaga multidyscyplinarnego podejścia, zależnego w dużej mierze od występujących objawów oraz chorób współistniejących. W oparciu o wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu RTT jest stosowane zarówno leczenie farmakologiczne jak i nefarmakologiczne (w tym wyroby medyczne). Brak jest alternatywnej terapii w populacji wskazanej do leczenia trofinetydem.

Z uwagi na szerokie spektrum objawów towarzyszących w zespole Retta, należy zakładać, że trofinetyd będzie stosowany jako leczenie dodane do dotychczas stosowanego najlepszego leczenia wspomagającego (BSC, ang. *best supportive care*).

Opis wnioskowanego świadczenia

Daybue to roztwór doustny, zawierający trofinetyd.

Zgodnie z ulotką Daybue jest wskazany w leczeniu zespołu Retta u dorosłych i dzieci w wieku 2 lat i starszych.

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 włączono wieloośrodkowe, kontrolowane, randomizowane, podwójnie zaślepienie badania porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania trofinetydu w porównaniu do placebo:

- LAVENDER – badanie III fazy, obejmujące pacjentki w wieku 5-20 lat. Do badania włączono 187 pacjentek, z czego 93 do grupy trofinetydu oraz 94 do grupy PLC. Okres leczenia wynosił 12 tygodni (dodatkowo 30-dniowy okres kontrolny u pacjentek, które nie wzięły udziału w 40-tygodniowym przedłużonym badaniu otwartym).;
- Neu-2566-RETT-002 (Glaze 2019) - badanie II fazy. Do badania włączono 82 pacjentki, z czego 58 stosowało trofinetyd (15 w dawce 50mg/kg, 16 w dawce 100 mg/kg, 27 w dawce 200 mg/kg) oraz 24 placebo. Okres przyjmowania placebo wynosił 14 dni, okres leczenia 42 dni, a okres kontrolny 10 dni.
- Neu-2566-RETT-001 (Glaze 2017) – badanie II fazy. Do badania włączono 56 pacjentek przyjmujących 35 mg/kg przez 14 dni - 5 trofinetyd i 4 placebo, 35 mg/kg przez 28 dni – 13 trofinetyd i 5 placebo oraz 70 mg/kg przez 28 dni – 18 trofinetyd i 11 placebo. Okres obserwacji wynosił 14 dni dla grupy przyjmującej trofinetyd w dawce 35 mg/kg i 14-dniowy okres kontrolny oraz 28 dni dla grup przyjmujących trofinetyd w dawce 35 i 70 mg/kg i 12-dniowy okres kontrolny.

Uwzględniono również trwające wieloośrodkowe, kontrolowane, otwarte jednoramienne badanie fazy II/III DAFFODIL (NCT04988867, Percy 2023a). Do badania włączono 14 pacjentek, z czego 10 zakończyło pierwszą 12-tygodniową fazę badania. Całkowity okres leczenia wyniósł 24 miesiące.

Skuteczność i bezpieczeństwo

LAVENDER

W celu określenia siły efektu interwencji wykorzystano współczynnik *d* Cohena (przyjmuje się, że 0,2 – efekt słaby, 0,5 – efekt umiarkowany oraz 0,8 – efekt silny (Cohen1988)).

Wyniki badania wskazują na istotnie statystyczną korzyść stosowania trofinetydu w porównaniu do PLC dla następujących punktów końcowych:

- zmiana wyniku kwestionariusza RSBQ¹:
 - wynik całkowity: LSM=-3,1 (95%CI: -5,7; -0,6), p = 0,0175; *d* Cohena=0,37;
 - w pozycjach kwestionariusza:

¹ RSBQ (ang. *Rett Syndrome Behaviour Questionnaire*) - kwestionariusz zachowania zespołu Retta – skala klasyfikacyjna, w której opiekun klasyfikuje częstotliwość występowania objawów, ankieta RSBQ jest opracowana w celu pomiaru częstotliwości występowania 45 aspektów neurobehawioralnych odzwierciedlających stopień zaawansowania choroby. Opiekun ocenia pozycję jako 0=nieprawdziwe, 1= w pewnym stopniu lub czasami prawdziwe, lub 2=bardzo prawdziwe. Narzędzie to zostało zatwierdzone przez FDA do badań nad RTT i jest szeroko stosowane do oceny RTT;

- kołysanie się i brak emocji na twarzy: LSM: -0,6 (95%CI: -1,1; -0,1), p=0,0132; d Cohena=0,39;
- strach i niepokój: LSM=-0,7 (95%CI: -1,1; -0,4), p=0,0003; d Cohena=0,58;
- zmiana wyniku w skali CGI-I²: LSM=-0,3 (95%CI: -0,5; -0,1), p = 0,003; d Cohena=0,47;
- zmiana wyniku oceny wg CSBS-DP-IT³: LSM=1,0 (95%CI: 0,3; 1,7), p = 0,0064; d Cohena=0,43;
- zmiana wyniku RTT-COMC⁴: LSM=-0,3 (95%CI: -0,6; 0), p=0,0257; d Cohena=0,36;

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla pozostałych punktów końcowych dotyczących skuteczności.

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa wykazano że u 92,5% pacjentów stosujących trofinetyd i 54,3% stosujących placebo wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment-Emergent Adverse Event*, TEAE). Poważne TEAE zaobserwowano u 3 pacjentów w każdej z grup, natomiast nie odnotowano żadnego zgonu w trakcie trwania badania. Najczęściej występującymi TEAE były: biegunka (trofinetyd: 80,6% vs PLC: 19,1%) oraz wymioty (trofinetyd: 26,9% vs PLC: 9,6%). Ze względu na TEAE leczenie przerwało 17,2% pacjentów w grupie trofinetydu oraz 2,1% w grupie placebo. Zarówno TEAE jak i przerwanie leczenia występowały IS częściej u pacjentów przyjmujących trofinetyd.

Neu-2566-RETT-002

Wykazano statystycznie istotną poprawę kliniczną dla dawki 200 mg/ kg mc. w porównaniu z placebo w zakresie:

wielkości efektu (% zmiana mediany wyniku)

- RSBQ – trofinetyd: 16% vs. placebo: 6%;
- RTT-DSC⁵ – trofinetyd: 15% vs. placebo: 5%;

średniej zmiany:

- CGI-I – trofinetyd: 3,0 vs. placebo: 3,5.

W badaniu nie odnotowano zgonu. Jedna pacjentka (grupa 200 mg/kg mc.) została wyłączona z badania na prośbę jej rodziców z powodu nasilonego łagodnego refluksu żołądkowo-przełykowego, umiarkowanej

² CGI-I (ang. *Clinical Global Impression of Improvement*) – skala służąca do oceny zmiany stanu chorego przez badacza w zakresie od 1 do 7, gdzie 1 oznacza znaczącą poprawę, 4 – brak zmiany, a 7 – znaczące pogorszenie;

³ CSBS-DP IT-Checklist (ang. *Communication and Symbolic Behavior Scales Developmental Profile Infant-Toddler Checklist*) – przesiewowa metoda oceny komunikacji u dzieci w wieku 6–24 miesięcy, która obejmuje język, komunikację niewerbalną oraz zastosowanie przedmiotów, ułatwiający wczesne rozpoznanie opóźnienia rozwoju mowy, autyzmu i ogólnego opóźnienia rozwoju. Lista składa się z 24 pozycji wypełnianych przez opiekuna. Każdy element jest oceniany przy użyciu trzystopniowej oceny częstotliwości: „jeszcze nie”, „czasami” i „często”;

⁴ RTT-COMC (ang. *RTT-Clinician Rating of Ability to Communicate Choices*) – wskaźnik zdolności do komunikowania wyborów – wypełniany przez lekarza zajmującego się RTT, którego celem jest ocena praktycznej zdolności pacjenta do zakomunikowania wyborów w sposób niewerbalny. Stosowana skala od 0 do 7, gdzie 0 oznacza normalne zdolności, a 7 – znaczące upośledzenie;

⁵ RTT-DSC-VAS (ang. *RTT-Clinician Domain Specific Concerns-Visual Analog Scale*) – skala w której lekarz klinicysta ocenia na wizualnej skali analogowej stopień zidentyfikowanych problemów indywidualne dla każdej osoby uczestniczącej w badaniu;

biegunki i łagodnych wymiotów, które ustąpiły po odstawieniu leku. Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 3 pacjentek (1 pacjentka otrzymująca placebo, 1 pacjentka otrzymująca 100 mg/kg m.c. 2x dziennie i 1 pacjentka otrzymująca 200 mg/kg m.c. 2x dziennie). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zgłaszanymi podczas badania we wszystkich grupach leczenia były: biegunka (27%), wymioty (15%), zakażenie górnych dróg oddechowych (12%) i gorączka (10%). Biegunkę odnotowano u 27% pacjentek w grupie przyjmującej dawkę 50 mg/kg mc, 13% w grupie otrzymującej dawkę 100 mg/kg mc., 56% w grupie otrzymującej dawkę 200 mg/kg mc.

Neu-2566-RETT-001

Wykazano, że wyłącznie grupa przyjmująca trofinetyd w dawce 70 mg/kg m.c. przekroczyła minimalne ustalone wymagania dotyczące dowodów na skuteczność terapii ($p < 0,2$). Trofinetyd uzyskał lepsze wyniki niż placebo dla:

- oceny zachowań motorycznych MBA⁶ – różnica -1,39 ($p=0,146$);
- CGI-I – różnica -0,4 ($p=0,164$);
- CaGI-I VAS⁷ – różnica -38,88 ($p=0,076$).

Pozostałe punkty końcowe nie osiągnęły minimalnych założeń. W grupie przyjmującej trofinetyd w dawce 70 mg/kg dwa razy dziennie wykazano wyższy wynik dla całkowitej efektywności terapii w porównaniu do placebo (średnia 2,7 vs 1,5, $p=0,091$) pod koniec okresu obserwacji. Nie wykazano zmian dla pozostałych schematów leczenia w porównaniu do grupy kontrolnej.

W analizie bezpieczeństwa wykazano, że trofinetyd zarówno w dawce 35 mg/kg, jak i 70 mg/kg był ogólnie dobrze tolerowany i bezpieczny. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w porównaniu do grupy kontrolnej były biegunka (39% w obu grupach przyjmujących trofinetyd w dawkach 35 mg/kg vs 15% placebo), irytacja (22% w grupie 35 mg/kg vs 15% placebo) i senność (17% w grupie 70 mg/kg vs 5% w grupie placebo). Większość działań niepożądanych ustąpiła po zakończeniu terapii. Trzy pacjentki przerwały badanie: jedna z powodu poważnych skutków ubocznych, druga przed podaniem pierwszej dawki leku, natomiast trzecia ze względu na wcześniej występujące graniczne wydłużenie odstępu QT (wzór Bazetta) po podaniu jednej dawki.

DAFFODIL

Przedstawiono wyniki dla pierwszorzędowych punktów końcowych:

- CGI-I - spadek wartości z 3,6 w 2 tygodniu leczenia do 3,3 w 12 tygodniu;
- ICND-QoL⁸ - zwiększenie wartości z 3,9 w punkcie początkowym do 4,2 w 12 tygodniu;

⁶ MBA (ang. *Motor Behavior Assessment*) ocena zachowania motorycznego) – skala klasyfikacyjna, w której lekarz klinicysta ocenia obecny poziom funkcji u osoby uczestniczącej w badaniu

⁷ CaGI-I VAS - ocena 3 najważniejszych problemów dla opiekuna na podstawie wizualnej skali analogowej - wskaźnik opisuje poprawę w sferach dotyczących najważniejszych symptomów syndromu Retta wskazanych przez opiekunów. Zgłaszane objawy zawierają się w sferach: komunikacji, ruchów rąk, napadów, możliwości poruszania i zakresu ruchu, dystonii, wstrzymywania oddechu, zachowania i dysfunkcji układu pokarmowego.

⁸ ICND-QoL (ang. *Overall Quality-of-Life Rating on the Impact of Childhood Neurologic Disability Scale*) - skala ogólnej jakości życia – w pozycji QoL opiekun proszony jest o ocenę ogólnej jakości życia pacjenta w 6-punktowej skali od 1 („słaba”) do 6 („doskonała”);

- CaGI-I⁹ - średnia wartość wyniosła 2,2 w 12 tygodniu, co oznacza znaczącą poprawę w porównaniu z punktem początkowym.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że u 12 pacjentek (85,7%) zaobserwowano jedno lub więcej zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE). Najczęściej raportowane były biegunka (64,3%) oraz wymioty (35,7%). Nie wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane ani przypadki zgonu w czasie trwania badania.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- badanie LAVENDER jest jedynym odnalezionym badaniem, w którym trofinetyd porównywano z placebo w zarejestrowanym schemacie dawkowania 200-500 mg/kg 2x dziennie. Pozostałe badania RCT były badaniami II fazy, gdzie tylko jedna grupa pacjentów (N=27) otrzymywała dawki 200 mg/kg 2x dziennie;
- nie odnaleziono pełnotekstowych badań opisujących wyniki badań długookresowych stanowiących fazę przedłużoną badania LAVENDER (okres obserwacji 12 tygodni) tj. badania LILAC-1 (okres obserwacji 40 tygodni) oraz LILAC-2 (okres obserwacji 32 miesiące);
- w celu określenia siły efektu interwencji, autorzy badań wykorzystali współczynnik *d Cohena* (w wytycznych nie odnaleziono informacji określających zmianę istotną klinicznie dla ocenianych punktów końcowych);
- do badania LAVENDER kwalifikowani byli pacjenci z chorobami współistniejącymi w stanie stabilnym, co ogranicza wnioski o efekcie klinicznym w populacji ogólnej pacjentów z zespołem Retta;
- w badaniu LAVENDER nie wykluczono stosowania innych leków (z wyłączeniem hormonu wzrostu, insuliny, insulinopodobnego czynnika wzrostu IGF-1), terapii nefarmakologicznych (dieta ketogeniczna, stymulacja nerwu błędnego), czy też terapii behawioralnej. Niemniej w badaniu nie raportowano stosowania innych terapii oprócz ocenianej interwencji;
- nie odnaleziono publikacji dotyczących efektywności praktycznej dla trofinetydu, przez co brak jest odniesienia wyników z badań klinicznych do rzeczywistej praktyki klinicznej.

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

⁹ CaGI-I (ang. *Caregiver Global Impression–Improvement*) – ocena w skali ogólnego wrażenia poprawy według opiekuna

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 190 380 zł (3 x 63 460 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.

Obecnie nie wydano zgód na finansowanie produktu leczniczego Daybue. Produkt leczniczy Daybue nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych.

Zgodnie z informacją przekazaną przez MZ szacunkowa cena netto sprzedaży produktu leczniczego Daybue do apteki, zawierająca marżę hurtową, wynosi 67 300 zł za butelkę 450 ml.

Szacunkowy roczny koszt terapii jednego pacjenta o uśrednionej masie ciała wyniesie ok. 4,44 mln zł.

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 2023 r. poz. 826, 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.

Zgodnie z oszacowaniami w zależności od masy ciała roczny koszt stosowania produktu leczniczego Daybue wyniesie:

- 2 766 426 zł dla pacjenta o masie ciała od 9 kg do mniej niż 12 kg,
- 3 319 711 zł dla pacjenta o masie ciała od 12 kg do mniej niż 20 kg,
- 4 426 281 zł dla pacjenta o masie ciała od 20 kg do mniej niż 35 kg,
- 5 532 852 zł dla pacjenta o masie ciała od 35 kg do mniej niż 50 kg,
- 6 639 422 zł dla pacjenta o masie ciała od 50 kg lub więcej.

Przy założeniu liczebności populacji wskazanej przez eksperta klinicznego (450 pacjentów) roczny koszt stosowania leku Daybue (przy uśrednionej masie ciała na podstawie badania Glaze 2019) wyniesie ok. 2 mld zł.

Ograniczenia analizy

Ograniczenia dotyczą następujących kwestii:

- Brak jest możliwości wiarygodnego oszacowania liczebności populacji docelowej.
- Dawkowanie jest zależne od masy ciała. Nie odnaleziono informacji dotyczących charakterystyki populacji osób z zespołem Retta w Polsce w związku z czym w oszacowaniach wykorzystano dane z badania Glaze 2019.
- Biorąc pod uwagę szerokie spektrum objawów towarzyszących w zespole Retta zakłada się, że trofinetyd będzie stosowany jako leczenie dodane do dotychczas stosowanego najlepszego leczenia wspomagającego (BSC). Jednak z uwagi na brak danych w opublikowanych badaniach o terapiach stosowanych w BSC w oszacowaniach uwzględniono wyłącznie koszt trofinetydu.

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 odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 4 stanowiska Konsensusu Ekspertów z 2013 r., 2016 r, oraz z 2020 r., w tym jedno międzynarodowe (Międzynarodowy Konsensus Ekspertów z 2020 r. odnoszący się do oceny, interwencji i długoterminowego postępowania w zakresie komunikacji osób z zespołem Retta).

Odnalezione wytyczne wskazują, że zespół Retta to złożone zaburzenie o ciężkim przebiegu wymagające multidyscyplinarnego podejścia. Wskazuje się na szereg terapii możliwych do zastosowania, w zależności od występujących objawów oraz chorób współistniejących.

W zakresie interwencji farmakologicznych stosuje się leki przeciwdrgawkowe, środki przeczyszczające, melatoninę w celu ułatwienia zasypiania oraz trazodon i klonidynę w celu utrzymania prawidłowego rytmu snu, leki przeciwdepresyjne (escitalopram) oraz leki znoszące blokadę nerwowo mięśniową. Dodatkowo w celu utrzymania zdrowych kości należy rozważyć suplementację wapniem oraz witaminą D. W przypadku rozpoznania osteoporozy stosuje się bisfosfoniany. W zakresie interwencji niefarmakologicznych u pacjentów z zespołem Retta wymagane są terapie, które skupiają się zarówno na zatrzymaniu jak i odwróceniu regresu neurorozwojowego: terapia mowy, odżywiania, zajęciowa, wspomaganie komunikacji, wzroku i inne. Pacjenci potrzebują również prostych oraz zaawansowanych urządzeń do komunikacji alternatywnej i wspomagającej (AAC, ang. *Augmentative and Alternative Communication*).

W odnalezionych wytycznych nie wskazano trofinetydu jako opcji terapeutycznej (Daybue został zarejestrowany w 2023 r.) W wytycznych nie wymienia się leczenia farmakologicznego modyfikującego przebieg choroby, farmakoterapia wymieniana jest jako leczenie wspomagające.

Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Daybue.

W dniu 10.03.2023 r. lek Daybue został zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych przez FDA (ang. *Food and Drug Administration*) w leczeniu zespołu Retta dorosłych i dzieci w wieku 2 lat i starszych.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z 17.10.2023 r. (znak pisma: PLD.45340.2403.2023.1.AB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Daybue, trofinetide, roztwór doustny 200 mg/ml, we wskazaniu: zespół Retta, 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 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 142/2023 z dnia 4 grudnia 2023 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Daybue (trofinetyd) we wskazaniu: zespół Retta.

ZASTĘPCA PREZESA

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 142/2023 z dnia 4 grudnia 2023 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Daybue (trofinetyd) we wskazaniu: zespół Retta;
2. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację: Daybue (trofinetyd) we wskazaniu: zespół Retta. Nr: OT.4211.27.2023. Data ukończenia: 30 listopada 2023 r.