



Rekomendacja 74/2024

z dnia 23 lipca 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu lecniczego Agamree (vamorolonum) we wskazaniu dystrofia mięśniowa Beckera

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Agamree (vamorolonum) we wskazaniu dystrofia mięśniowa Beckera.

Uzasadnienie rekomendacji

Produkt leczniczy Agamree (vamorolonum, WAM) został zarejestrowany w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a (DMD) u pacjentów w wieku 4 lat i starszych. Wnioskowane wskazanie natomiast dotyczy populacji z dystrofią mięśniową Beckera, zatem jest wskazaniem off-label.

Zgodnie z wytycznymi w dystrofii mięśniowej Beckera (BDM) stosuje się leczenie objawowe (m.in. kardiomiopatii, chorób układu oddechowego i pokarmowego) oraz steroidy lecz istnieją ograniczone dowody na ich skuteczność w tej jednostce chorobowej.

Nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania WAM u pacjentów z dystrofią mięśniową Beckera.

Z oszacowań wpływ na budżet płatnika publicznego wynika, że roczny koszt stosowania WAM dla jednego pacjenta wynosi 1,6 mld zł (założenia: cena leku ze zlecenia, dawka 500 mg/dobę dla masy ciała ≥ 50 kg zgodnie z badaniem klinicznym NCT05166109). Wpływ na budżet płatnika publicznego dla populacji określonej przez Agencję w wariancie prawdopodobnym, tj. ok. 1 395 pacjentów wyniesie 2,2 mld. zł. Zatem można uznać, że terapia WAM jest terapią wysokokosztową. W dalszej części dokumentu przedstawiono także szacunki dla wariantu minimalnego i maksymalnego. Ograniczeniem analizy jest przede wszystkim niepewność w zakresie wielkości populacji docelowej i rzeczywistego zużycia leku.

Odnalezione wytyczne nie wskazują w leczeniu dystrofii mięśniowej Beckera wnioskowanej substancji czynnej. Nie zidentyfikowano rekomendacji refundacyjnych.

Biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, brak dowodów naukowych, wysokie koszty terapii, znaczące obciążenie budżetu płatnika publicznego, a także mając na uwadze fakt, iż wnioskowane wskazanie jest wskazaniem off-label oraz, że finansowanie WAM dla pacjentów z BDM w ramach

importu docelowego wiąże się z szeregiem ograniczeń organizacyjnych (m.in. brak możliwości ścisłego monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa leczenia WAM oraz kontrolowania wydatków płatnika publicznego; brak możliwości negocjacji wysokiej ceny leku) rekomenduję jak na wstępie.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Agamree, vamorolonum, zawiesina doustna, 40 mg/ml, we wskazaniu: dystrofia mięśniowa Beckera, 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 2024 r. poz. 930).

Problem zdrowotny

Dystrofia mięśniowa Beckera (BMD) jest chorobą genetyczną spowodowaną mutacją genu kodującego dystrofinę, czyli białka niezbędnego do prawidłowej czynności włókna mięśniowego. Ze względu na dziedziczenie w sposób recesywny sprzężony z chromosomem X, BMD występuje głównie u chłopców. BMD ujawnia się pomiędzy 5. a 15. r.ż. i prowadzi do obniżenia sprawności fizycznej, jednak jej przebieg jest znacznie łagodniejszy niż dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a. Pacjenci z BMD zwykle utrzymują zdolność chodzenia do czwartej lub piątej dekady życia, ale częściej dochodzi u nich do ciężkiej kardiomiopatii, która może wymagać przeszczepu serca.

Średni wiek zgonu chorych na BMD wynosi 45 r.ż., a najczęstszą jego przyczyną jest kardiomiopatia (50%). Częstość występowania dystrofii mięśniowej Beckera wynosi ok. 1/18 000 urodzeń.

Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione wytyczne w leczeniu dystrofii mięśniowej typu Beckera wskazują leczenie objawowe (m.in. kardiomiopatii, chorób układu oddechowego i pokarmowego) oraz na możliwość zastosowania steroidów (ograniczone dowody na ich skuteczność).

W obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 17.06.2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2024 r. poz. 44) brak jest produktów, dla których we wskazaniu refundacyjnym zapisano dystrofia mięśniowa Beckera.

W ramach ocen w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację w tym wskazaniu Prezes Agencji w 2018 r. wydał pozytywną rekomendację dla leków zawierających meksyletynę (produkty lecznicze: Mexiletine hydrochloride, Mexitil, Novo-Mexiletine), również Rada Przejrzystości pozytywnie wypowiedziała się w tym zakresie.

Według danych NFZ w 2023 r. liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem ICD-10 G71.0 wynosiła 3 425 osób (dorośli i dzieci), należy zaznaczyć, że wnioskowane wskazanie dotyczy węższej grupy chorych.

Opis wnioskowanego świadczenia

Vamorolonum (WAM) jest zmodyfikowanym kortykosteroidem, selektywnie wiąże się z receptorem glikokortykoidowym, co wywołuje działanie przeciwzapalne poprzez hamowanie transkrypcji genów za pośrednictwem NF-kB, lecz prowadzi do mniejszej aktywacji transkrypcyjnej innych genów. Ponadto WAM hamuje aktywację receptora mineralokortykoidowego przez aldosteron. Lek Agamree stosuje się w celu stabilizacji lub poprawy siły mięśni u pacjentów z DMD.

Zarejestrowane wskazanie zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) to leczenie dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a u pacjentów w wieku 4 lat i starszych. Wnioskowane w zleceniu MZ wskazanie jest więc wskazaniem off-label.

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 wyniku wyszukiwania odnaleziono jedynie informację o aktualnie trwającym badaniu klinicznym oceniającym WAM w leczeniu w dystrofii mięśniowej Beckera [NCT05166109 (VBP15-BMD-001)].

Dodatkowe informacje

ChPL produktu leczniczego Agamree wskazuje jako najczęstsze działania niepożądane: obrzęk twarzy (cechy cushingoidalne), zaburzenia psychiczne, wymioty, przyrost masy ciała i niedobór witaminy D. Stosowanie leku może powodować m. in. niewydolność nadnerczy, ciężką reakcję alergiczną, zaćmę lub jaskrę, osteoporozę, wzrost ciśnienia krwi i zatrzymywanie wody w organizmie.

W bazie ADRR zarejestrowano 48 zdarzeń niepożądanych (15 pacjentów). Najczęściej występowały zaburzenia ogólne i stanu w miejscu podania, infekcji i zakażeń, zaburzeń psychicznych, zakażeń funkcjonowania ucha i błędnika, żołądka oraz jelit, a także układu nerwowego.

Ograniczenia analizy

Brak dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania WAM u pacjentów z dystrofią mięśniową Beckera.

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 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.

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, szacunkowa cena brutto sprzedaży do apteki produktu leczniczego Agamree wynosi 8 083,15 euro tj. ok. 35 tys. zł. W przypadku wydania zgód na refundację dla Agamree szacunkowy koszt jego rocznego stosowania dla jednego pacjenta może osiągnąć prawie 1,6 mld zł. (założenia: cena WAM ze zlecenia MZ; dawka dla pacjenta powyżej 50 kg. 500 mg./dobę]).

(Dane dotyczące ceny produktu leczniczego pochodzą ze strony internetowej pl.everyone.org/agamree-vamorolone z dnia 03.04.2024 r.).

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego nie odnaleziono analiz ekonomicznych dotyczących stosowania WAM u pacjentów pediatrycznych z BMD.

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 2024 r. poz. 930)

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, analiza 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.

Przyjęte założenia do analizy:

- Perspektywa: NFZ;
- Horyzont czasowy: rok;
- Koszty interwencji: na podstawie informacji przekazanej w zleceniu;
- Średnią masę ciała pacjenta 70 kg (zgodnie z danymi literaturowymi: Zelikovich 2022), dawkowanie dla pacjentów powyżej 50 kg: 500 mg/dobę (aktualnie trwające badanie kliniczne);
- Populacja: wariant minimalny 500 pacjentów; wariant najbardziej prawdopodobny 1 395 pacjentów; wariant maksymalny 3 425 pacjentów.

W przypadku wydania zgód na refundację produktu leczniczego Agamree roczny koszt jego stosowania w wariantcie najbardziej prawdopodobnym wynosiłby 2,2 mld zł [min. 0,8 mld. zł.; max 5,5 mld. zł].

Ograniczenia analizy

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność co do wielkości populacji docelowej oraz ilości zużytego produktu.

Pozostałe ograniczenia omówiono w Raporcie Analitycznym Agencji.

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 jeden dokument dotyczący leczenia dystrofii mięśniowej Beckera tj. FBMDWG¹, w którym nie odniesiono się do stosowania WAM.

Rekomendacje refundacyjne

¹ Znaczenie skrótu: FBMDWG The French Becker Muscular Dystrophy working group.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla WAM we wskazaniu dystrofia mięśniowa Beckera.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z 24.04.2024 r. (znak pisma: PLD.45340.789.2024.AD), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Agamree, vamorolonum, zawiesina doustna, 40 mg/ml we wskazaniu: dystrofia mięśniowa Beckera, 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 2024 r. poz. 930) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 71/2024 z dnia 15 lipca 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Agamree (vamorolonum) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa Beckera

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 71/2024 z dnia 15 lipca 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Agamree (vamorolonum) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa Beckera
2. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: WS.4211.11.2024 „Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację Agamree (vamorolonum) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa Beckera”; data ukończenia opracowania: 9.07.2024 r.