

Rekomendacja nr 9/2016

z dnia 5 lutego 2016

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,088 mg, 30 szt., Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,18 mg, 30 szt., Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,35 mg, 30 szt., Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,35 mg, 100 szt., Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,7 mg, 100 szt., Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,7 mg, 30 szt.

W leczeniu objawów u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona w monoterapii oraz w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przetłaczania-zjawisko „on-off”)

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,088 mg, 30 szt., Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,18 mg, 30 szt., Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,35 mg, 30 szt., Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,35 mg, 100 szt., Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,7 mg, 100 szt., Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,7 mg, 30 szt., w leczeniu objawów u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona w monoterapii oraz w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przetłaczania-zjawisko „on-off”)

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa, za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Hitoff na proponowanych warunkach.

Przeprowadzona analiza kliniczna nie wykazała wyższości pramipeksolu nad obecnie refundowanymi komparatorami, jednocześnie nie wskazując na niższą skuteczność wnioskowanej technologii. Należy mieć przy tym na uwadze liczne ograniczenia analizy klinicznej wynikającej zarówno z przeprowadzonego porównania pośredniego oraz różnorodności i liczebności włączonych badań.

Analiza ekonomiczna wskazuje, że stosowanie paramipeksolu względem ropinirolu jest tańsze z perspektywy NFZ, zaś względem pirybedylu droższe z perspektywy NFZ.

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wskazuje na obniżenie wydatków płatnika publicznego, jednak uwzględnienie kosztów leków zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia, wskazuje, że pozytywna decyzja refundacyjna wiązać się będzie z dodatkowymi wydatkami płatnika publicznego rządu od 25 do 90 tys. PLN.

Wskazać jednak należy, że odnalezione rekomendacje kliniczne rekomendują stosowanie antagonistów dopaminy, w tym paramipeksolu, w leczeniu choroby Parkinsona.

W opinii Prezesa Agencji wnioskowana technologia może stanowić opcję terapeutyczną dla pacjentów z chorobą Parkinsona a jej objęcie refundacją rozszerzyłoby możliwości leczenia w tym wskazaniu, jednakże finansowanie ze środków publicznych powinno mieć miejsce wyłącznie w przypadku obniżenia kosztów terapii do poziomu kosztów terapii pirybedylem w perspektywie wspólnej.

Przedmiot wniosku

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

- Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,088 mg, 30 szt., kod EAN: 5909990804405, cena zbytu netto: [redacted]
- Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,18 mg, 30 szt., kod EAN: 5909990804443, cena zbytu netto: [redacted]
- Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,35 mg, 30 szt., kod EAN: 5909990804467, cena zbytu netto: [redacted]
- Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,35 mg, 100 szt., kod EAN: 5909990804474, cena zbytu netto [redacted]
- Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,7 mg, 100 szt., kod EAN: 5909990804498, cena zbytu netto: [redacted]
- Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,7 mg, 30 szt. Kod EAN: 5909990804481, cena zbytu netto: [redacted]

W leczeniu objawów u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona w monoterapii oraz w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”).

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę z poziomem odpłatności dla pacjenta: 30% w ramach istniejącej grupy limitowej 170.0 „Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych”.

Problem zdrowotny

Choroba Parkinsona (ChP) należy do pierwotnych schorzeń zwyrodnieniowych układu pozapiramidowego, zajmuje układ nigrostriatalny i przebiega z objawami zespołu hipertoniczno-hipokinetycznego, na który składają się: sztywność mięśni, spowolnienie ruchowe oraz drżenie spoczynkowe.

Choroba postępuje w czasie, Dodatkowo stan pacjenta pogarszają zaburzenia pozaruchowe (m.in. depresja, otępienie, zaburzenia snu, zaburzenia wegetatywne).

Epidemiologia

Według aktualnych danych w Polsce na chorobę Parkinsona cierpi około 80 tysięcy osób. Rocznie rozpoznaje się to schorzenie u około 1% osób powyżej 60 roku życia.

Głównym czynnikiem ryzyka wystąpienia parkinsonizmu jest wiek. Choroba ta rzadko występuje poniżej 50 roku życia, a wraz z wiekiem częstość jej występowania stopniowo wzrasta. W grupie wiekowej 50-54 lat współczynnik zapadalności wynosi 20/100 000, a w grupie wiekowej 60-64 już 30/100 000. Powyżej 65 roku życia następuje gwałtowny wzrost zapadalności i wśród osób w wieku 70-74 lat wynosi 80/100 000. Chociaż płeć nie ma zasadniczego znaczenia, to obserwuje się, iż w grupach wiekowych powyżej 70 roku życia częściej chorują mężczyźni – współczynnik wśród mężczyzn wynosi 100/100 000, a wśród kobiet 70/100 000.

Rokowanie

Choroba ma charakter postępujący - poczynając od występowania umiarkowanych zaburzeń ruchowych w postaci problemów z poruszaniem się i aktywnością życia codziennego we wczesnym stadium, aż do osiągnięcia ciężkiej niesprawności w stadium zaawansowanym prowadzącej do całkowitego uzależnienia chorego od pomocy innych osób. U 80-90% nieleczonych chorych po 15 latach dochodzi do znacznej niepełnosprawności lub śmierci. Leczenie wydłuża okres sprawności o 7-10 lat. Czynniki pogarszającymi rokowanie (szybsze nasilanie się zaburzeń ruchowych i krótsze przeżycie) u chorego ze świeżo rozpoznaną ChP są: starszy wiek w chwili ujawnienia się choroby, współistniejące choroby, sztywność mięśni i spowolnienie ruchowe będące pierwszymi objawami oraz gorsza odpowiedź na lewodopę.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. poz. 2015.86), obecnie we wskazaniu „Choroba i zespół Parkinsona”, finansowane ze środków publicznych, w ramach odpowiednich grup limitowych są leki zawierające substancje czynne :

- 169.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona – amantadyna
- 167.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona – biperiden
- 168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - leki doustne zawierające lewodopę z inhibitorem dekarboksylazy - levodopum + benserazidum, levodopum + benserazidum
- 170.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - agoniści receptorów dopaminowych - piribedilum, ropinirolum
- 171.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - selegilina

Opis wnioskowanego świadczenia

Pramipeksol jest agonistą dopaminy, wiążącym się wysoce selektywnie i swoiście z receptorami dopaminy z podrodziny D2, spośród których ma największe powinowactwo do receptorów D3 wykazując pełną istotną aktywność. Pramipeksol łagodzi objawy zaburzeń ruchowych związanych z chorobą Parkinsona przez pobudzanie receptorów dopaminy w ciele prądkowanym. Badania na zwierzętach wykazały, że pramipeksol hamuje syntezę, uwalnianie i przemianę dopaminy.

Wnioskowane wskazanie pokrywa się ze wskazaniem rejestracyjnym i obejmuje dorosłych pacjentów w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona, w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”).

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.

Ocenę kliniczną przeprowadzono w oparciu o:

- 32 randomizowane badania kliniczne (opisane w 35 referencjach), w tym:
 - 1 badanie kliniczne bezpośrednio porównujące pramipeksol (PRX) vs ropinirolu (RNL) w monoterapii: Thomas 2006,
 - 6 badań bezpośrednio porównujących pramipeksol vs. placebo w monoterapii: Hubble 1995, Parkinson Study Group 1997, Shannon 1997, Hauser 2010, Poewe 2011, Kieburtz 2011,
 - 14 badań bezpośrednio porównujących pramipeksol vs. placebo w skojarzeniu z lewodopą (LWD): Pogarell 2002, Wong 2003, Navan 2003, Barone 2010, Wermuth 1998, Guttman 1997, Mizuno 2003, Pinter 1999, Lieberman 1997, Möller 2005, Poewe 2007, Parkinson 2007, Schapira 2011, Molho 1995,
 - 5 badań bezpośrednio porównujących ropinirol vs. placebo w monoterapii: Adler 1997, Sethi 1998, Brooks 1998, Giladi 2007, Singer 2007,
 - 4 badania bezpośrednio porównujące ropinirol vs placebo w skojarzeniu z lewodopą: Rascol 1996, Lieberman 1998, Mizuno 2007, Barone 2007,
 - 1 badanie bezpośrednio porównujące pirybedyl (PBL) względem placebo w monoterapii: Rascol 2006 oraz 1 badanie bezpośrednio porównujące pirybedyl względem placebo
- 1 badanie kliniczne bez randomizacji bezpośrednio porównujące efekty kliniczne pramipeksolu względem ropinirolu Pérez-Pérez 2015,
- 8 badań o niższej wiarygodności - 2 retrospektywne badania kohortowe: König 1999, Arbouw 2008, 5 badań prospektywnych bez grupy kontrolnej: Pinter 2000, Takahashi 2008, Reichmann 2003, Lemke 2005 i 2006, Fedorova 2007 oraz 1 badanie przekrojowe Morita 2011,
- 14 publikacji dotyczących dodatkowej oceny bezpieczeństwa.

Liczebność populacji w badaniach wynosiła od 30 do 939 osób, zaś okres obserwacji od 9 do 96 tygodni. Badania zostały ocenione na 3-5/5 punktów w skali Jadad.

Skuteczność

Porównanie pramipeksol vs ropinirol w monoterapii (porównanie bezpośrednie i porównanie pośrednie)

W badaniu Pérez-Pérez 2015 porównującym PRX vs. RNL raportowano różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej w zakresie mniejszego ryzyka wystąpienia klinicznie istotnej apatii w grupie PRX: RR (ang. relative risk, ryzyko względne)=0,56 [95%CI: 0,35-0,90], p=0,002, (28/250 – 11,2% vs 30/150 – 20,3%).

Nie otrzymano różnic istotnych statystycznie dla pozostałych punktów końcowych, obejmujących:

- Wystąpienie przejściowego zjawiska wearing-off w czasie ≤ 17 miesięcy terapii - niepotwierdzone w subskali Ujednoliconej Skali Oceny Choroby Parkinsona III (Unified Parkinson's Disease Rating Scales, UPDRS)
- Wystąpienie zjawiska wearing-off w czasie 24 miesięcy terapii - potwierdzone zmianą w subskali UPDRS III
- Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS III
- Objawy neuropsychiatryczne, łącznie
- Pobudzenie
- Halucynacje
- Niepokój
- Rozhamowanie
- Nienormalne zachowania motoryczne
- Urojenia
- Depresja
- Euforia
- Drażliwość
- Odpowiedź na leczenie, poprawa w skali CGI (Skala oceniająca ogólne wrażenie poprawy stanu klinicznego pacjenta (Clinical Global Impression))
- Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności
- Odpowiedź na leczenie; redukcja nasilenia objawów o $\geq 20\%$ w subskali UPDRS II+III

Pramipeksol vs ropinirol w terapii skojarzonej z lewodopą (porównanie pośrednie)

W porównaniu PRX vs. RNL w skojarzeniu z LWD nie otrzymano różnic istotnych statystycznie w zakresie omawianych punktów końcowych:

- Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności
- Odpowiedź na leczenie; poprawa w skali CGI
- Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS II
- Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS III
- Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności
- Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS II
- Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS III

Pramipeksol vs pirybedyl w monoterapii (porównanie pośrednie)

W porównaniu PRX vs. PBL nie otrzymano różnic istotnych statystycznie w zakresie omawianych punktów końcowych:

- Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS II
- Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS III
- Wycofanie z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności
- Konieczność zastosowania lewodopy

Pramipeksol vs pirybedyl w terapii skojarzonej z lewodopą (porównanie pośrednie)

W porównaniu PRX vs. PBL w skojarzeniu z LWD nie otrzymano różnic istotnych statystycznie w zakresie omawianych punktów końcowych:

- Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS II
- Zmiana nasilenia drżenia spoczynkowego (punkt 20. subskali UPDRS III)
- Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS III

Bezpieczeństwo

Według porównań pośrednich opartych na badaniach RCT, stosowanie pramipeksolu w dawce 0,375-4,5 mg/dobę w porównaniu z ropinirolem stosowanym w dawce 0,75-24,0 mg/dobę (monoterapia) wiąże się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia senności w okresie obserwacji wynoszącym 18-24 tygodnie i istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia wymiotów w okresie obserwacji wynoszącym 31-39 tygodni.

Stosowanie pramipeksolu (terapia skojarzona z lewodopą) w dawce 0,375-4,5 mg/dobę w porównaniu z ropinirolem stosowanym w dawce 0,75-24,0 mg/dobę wiąże się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wycofania z dalszego udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 36-39 tygodni.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w pozostałych punktach końcowych obejmujących: zdarzenia niepożądane, ciężkie działania niepożądane, zawroty głowy, nudności, senność, wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych, zaparcia, zmęczenie, obrzęki obwodowe, bezsenność, wymioty, bóle głowy, nudności, astenię, hipotonię ortostatyczną, splątanie, bóle brzucha, dyskinezy, halucynacje.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu leczniczego Hitoff. Najczęściej zgłaszanymi (bardzo często ($\geq 1/10$)) działaniami niepożądanymi leku u pacjentów z chorobą Parkinsona: zawroty głowy, dyskinezy, senność, nudności.

W wyniku wyszukiwania Agencji nie odnaleziono dodatkowych ostrzeżeń/ komunikatów bezpieczeństwa na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency) i Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration).

Ograniczenia analizy klinicznej:

Na niepewność oszacowań ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii z zastosowaniem PRX (w monoterapii jak i w skojarzeniu z lewodopą) względem komparatorów, we wskazaniu choroby Parkinsona została przeprowadzona w porównaniu pośrednim przez placebo (odnaleziono jedno badanie RCT bezpośrednio porównujące pramipeksol względem ropinirolu). Należy mieć na uwadze ograniczenia, jakie wiążą się z tym sposobem porównania.
- Niektóre badania włączone do analizy charakteryzowały się m.in. brakiem opisu metody randomizacji, brakiem opisu metody zamaskowania, brakiem danych dotyczących przyjętych założeń.
- Część badań charakteryzowała się niewielką liczbą włączonych pacjentów (30 pacjentów) oraz wysokim odsetkiem utraty pacjentów w trakcie badania (>20%).
- Większość badań przeprowadzono w populacji pacjentów w stosunkowo dobrym stanie klinicznym (wczesne/umiarkowane stadium):

- Badanie Thomas 2006 dotyczące bezpośredniego porównania pramipeksolu z ropinirolem w monoterapii dotyczyło tylko pacjentów w bardzo wczesnym stadium choroby Parkinsona i nie obejmowało oceny bezpieczeństwa stosowania porównywanych agonistów dopaminy.
- Zidentyfikowane badania wykorzystane do porównania pośredniego pramipeksolu względem pirybedylu, stosowanych zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z lewodopą, dotyczyły tylko pacjentów w wczesnym/umiarkowanym stadium choroby Parkinsona.

Należy mieć na uwadze że wnioskowane wskazanie umożliwia stosowanie ocenianego leku także w stadium zaawansowanej choroby, gdzie skuteczność leczenia może nie być taka sama jak w przypadku stadium początkowego.

- Badania wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego pramipeksolu z ropinirolem lub pirybedylem różniły się w zakresie: długości okresów obserwacji, schematu leczenia współistniejącego za pomocą innych leków przeciwparkinsonowych, dawkowania lewodopy podawanej jako lek podstawowy w przypadku terapii add-on, co może mieć wpływ na otrzymane wyniki analizy.
- Włączone do analizy badania różniły się pod względem leczenia towarzyszącego, co należy brać pod uwagę przy interpretacji wyników, gdyż dodatkowa terapia mogła mieć wpływ na uzyskiwane wyniki.
- Badania uwzględnione w ramach porównań pośrednich różniły się między sobą pod względem ocenianych punktów końcowych, bądź ich definicji, w związku z czym przeprowadzenie porównania pośredniego było możliwe tylko dla niewielkiej liczby punktów końcowych. Ponadto w badaniach nie oceniano wszystkich istotnych klinicznie punktów końcowych w zakresie oceny skuteczności leczenia choroby Parkinsona, w szczególności dotyczących następowania faz/ stanów „on”-„off”.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie przedstawił instrumentów dzielenia ryzyka (RSS, ang. risk sharing scheme).

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 125 955 zł (3 x 41 985 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę opłacalności pramipeksolu względem ropinirolu i pirybedylu przeprowadzono z wykorzystaniem techniki minimalizacji kosztów (CMA). Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz perspektywy wspólnej, tj. NFZ i pacjenta. Porównania dokonano w horyzoncie 4,06 roku.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie leku Hitoff jest tańsze z perspektywy NFZ o [] od ropinirolu i o [] od pirybedylu. Natomiast z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) stosowanie leku Hitoff jest droższe o [] od ropinirolu i o [] od pirybedylu. Powyższe oszacowania otrzymano przy założeniu średniej ważonej ceny leku Hitoff. Jako wagi wykorzystano spodziewaną przez wnioskodawcę liczbę zrefundowanych opakowań poszczególnych prezentacji leku Hitoff.

W analizie wnioskodawcy oszacowanie maksymalnych cen zbytu netto z perspektywy NFZ jest niemożliwe z uwagi na mechanizm grupy limitowej. Z perspektywy wspólnej maksymalne ceny zbytu netto są niższe od wnioskowanych w przypadku pięciu prezentacji, wyższe jedynie dla opakowania Hitoff 0,7 mg, 100 tab:

- Hitoff 0,088 mg (0,125 mg soli) x 30: 3,98 PLN (PRX vs. RNL), 3,34 PLN (PRX vs. PBL),
- Hitoff 0,18 mg (0,25 mg soli) x 30: 8,44 PLN (PRX vs. RNL), 7,17 PLN (PRX vs. PBL),
- Hitoff 0,35 mg (0,5 mg soli) x 100: 67,28 PLN (PRX vs. RNL), 58,82 PLN (PRX vs. PBL),
- Hitoff 0,35 mg (0,5 mg soli) x 30: 18,24 PLN (PRX vs. RNL), 15,71 PLN (PRX vs. PBL),
- Hitoff 0,7 mg (1 mg soli) x 100: 141,15 PLN (PRX vs. RNL), 124,24 PLN (PRX vs. PBL),
- Hitoff 0,7 mg (1 mg soli) x 30: 38,78 PLN (PRX vs. RNL), 33,70 PLN (PRX vs. PBL).

Ograniczenia:

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Z uwagi na małą dostępność informacji na temat kosztów opieki, dobowej dawki agonistów receptorów dopaminowych i średniej długości ich stosowania w warunkach polskich, przyjęto założenie oparte o odnalezione badania, co może nie odpowiadać w pełni rzeczywistym warunkom.
- W analizach przyjęto koszty leków zgodne z nieaktualnym już Obwieszczeniem MZ z dn. 26 sierpnia 2015 r.

Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzono aktualizację obliczeń wnioskodawcy w oparciu o aktualne obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. oraz informację Departamentu Gospodarki Lekowej NFZ o liczbie zrefundowanych opakowań w okresie styczeń-wrzesień 2015.

Zgodnie z zaktualizowanymi oszacowaniami stosowanie leku Hitoff jest tańsze z perspektywy NFZ o [] od ropinirolu i droższe o [] od pirybedylu. Z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) stosowanie leku Hitoff jest droższe o [] od ropinirolu i o [] od pirybedylu. Powyższe oszacowania otrzymano przy założeniu średniej ważonej ceny leku Hitoff. Jako wagi wykorzystano spodziewaną przez wnioskodawcę liczbę zrefundowanych opakowań poszczególnych prezentacji leku Hitoff. Należy jednak zaznaczyć, że dla pięciu z wnioskowanych prezentacji Hitoff jest lekiem droższym, a na wynik z wykorzystaniem średniej wpływa relatywnie niska cena opakowania Hitoff 0,7 mg, 100 tab.

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. 2015 poz. 345)

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 uwagi na fakt, iż analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości produktu leczniczego Hitoff nad obecnie refundowanymi produktami leczniczymi, w opinii Agencji zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Zgodnie z wykonanymi oszacowaniami cena zbytu netto za opakowanie leku Hitoff nie powinna przekraczać kwoty:

Hitoff vs. ropinirol

- Hitoff 0,088 mg (0,125 mg soli) x 30 tabl.: 3,48 PLN z perspektywy NFZ i 3,67 z perspektywy wspólnej
- Hitoff 0,18 mg (0,25 mg soli) x 30 tabl.: 7,44 PLN z perspektywy NFZ i 7,80 PLN z perspektywy wspólnej
- Hitoff 0,35 mg (0,5 mg soli) x 100 tabl.: 60,49 PLN z perspektywy NFZ i 62,91 PLN z perspektywy wspólnej
- Hitoff 0,35 mg (0,5 mg soli) x 30 tabl.: 16,22 PLN z perspektywy NFZ i 16,95 PLN z perspektywy wspólnej
- Hitoff 0,7 mg (1 mg soli) x 100 tabl.: 127,47 PLN z perspektywy NFZ i 132,32 PLN z perspektywy wspólnej
- Hitoff 0,7 mg (1 mg soli) x 30 tabl.: 34,70 PLN z perspektywy NFZ i 36,16 PLN z perspektywy wspólnej

Hitoff vs. pirybedyl

- Hitoff 0,088 mg (0,125 mg soli) x 30 tabl.: 3,16 PLN z perspektywy NFZ i 3,15 z perspektywy wspólnej
- Hitoff 0,18 mg (0,25 mg soli) x 30 tabl.: 6,78 PLN z perspektywy NFZ i 6,78 PLN z perspektywy wspólnej
- Hitoff 0,35 mg (0,5 mg soli) x 100 tabl.: 56,09 PLN z perspektywy NFZ i 56,08 PLN z perspektywy wspólnej
- Hitoff 0,35 mg (0,5 mg soli) x 30 tabl.: 14,90 PLN z perspektywy NFZ i 14,90 PLN z perspektywy wspólnej
- Hitoff 0,7 mg (1 mg soli) x 100 tabl.: 118,68 PLN z perspektywy NFZ i 118,66 PLN z perspektywy wspólnej
- Hitoff 0,7 mg (1 mg soli) x 30 tabl.: 32,07 PLN z perspektywy NFZ i 32,06 PLN z perspektywy wspólnej

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.

Oceny wpływu na budżet płatnika objęcia refundacją terapii pramipeksolem we wnioskowanym wskazaniu dokonano w 3-letnim horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta. Populację docelową oszacowano na 4 266 osób w pierwszym roku finansowania, 9 981 osób w drugim i 17 145 w trzecim roku finansowania.

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Hitoff w wariantcie prawdopodobnym spowoduje obniżenie wydatków płatnika publicznego o: 6 831 PLN w pierwszym roku finansowania, 15 454 PLN w drugim i 25 740 PLN w trzecim roku finansowania.

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- W analizach przyjęto koszty leków zgodne z nieaktualnym już Obwieszczenia MZ z dn. 26 sierpnia 2015 r.
- Wykazane w analizach obniżenie wydatków płatnika publicznego wynikać będzie głównie z przejęcia udziałów preparatów ropinirolu o przedłużonym uwalnianiu, co może budzić pewne wątpliwości w odniesieniu do rzeczywistej sytuacji rynkowej. Przy mniejszym przejęciu rynku obniżenie wydatków może nie mieć miejsca.

Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzono aktualizację obliczeń wnioskodawcy w oparciu o aktualne obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. oraz informację DGL NFZ o liczbie zrefundowanych opakowań w okresie styczeń-wrzesień 2015.

W ramach aktualizacji analizy wpływu na budżet ustalono, że podjęcie decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Hitoff spowoduje, przy najbardziej prawdopodobnej wielkości populacji i realnych wartościach parametrów niepewnych, zwiększenie wydatków dla płatnika publicznego na poziomie:

- 24 693 PLN w 2015 roku,
- 55 123 PLN w 2016 roku
- 90 840 PLN w 2017 roku.

Ustalono, że finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych będzie związane z wydatkami z budżetu płatnika publicznego przeznaczonymi na refundację leku Hitoff wynoszącymi, przy najbardziej prawdopodobnej wielkości populacji i realnych wartościach parametrów niepewnych:

- 3 137 050 PLN w 2015 roku,
- 7 359 622 PLN w 2016 roku,
- 12 607 389 PLN w 2017 roku.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W ramach wyszukiwania odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych (Polskie Towarzystwo Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych PTChPiZR 2014, Parkinson Society Canada 2012, European Federation of Neurological Societies i Movement Disorders Society – European Section 2013, National Health and Medical Research Council NHMRC 2011, Agency for Healthcare Research and Quality AHRQ 2010, Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN 2010, National Institute for Health and Care Excellence NICE 2006, American Academy of Neurology AAN 2006, World Health Organization WHO 2006). Wszystkie rekomendują stosowanie antagonistów dopaminy w leczeniu choroby Parkinsona.

Wytyczne PSC 2012, EFNS i MDS-ES 2013, SIGN 2010, NICE 2006 na wczesnym etapie choroby rekomendują leki takie jak: inhibitory MAO-B (rasagilina, selegilina), lewodopa, agoniści dopaminy (pramipeksol, ropinirol), amantadyna oraz leki cholinergiczne.

Ponadto wytyczne AHRQ 2010 rekomendują zastosowanie: połączenia lewodopa/karbidopa, agonistów dopaminy (bromokryptyna, pramipeksol, ropinirol), inhibitorów COMT (tolkapon), leków antycholinergicznych, amantadyny, inhibitorów MAO-B, niektórych antydepresantów, leków przeciwpsychotycznych. Rekomendowane jest także połączenie kilku terapii np.: karbidopa/lewodopa/entakapon.

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne, z czego 2 były pozytywne (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), 2009, Haute Autorité de Santé (HAS), 2015 2011) i 2 negatywne (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), 2007, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), 2008).

W negatywnych rekomendacjach wskazuje się m.in. na gorszy profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii niż placebo i porównywalną skuteczność i profil bezpieczeństwa do lewodopy z benserazydem oraz brak wystarczających dowodów klinicznych świadczących, że preparat Sifrol (pramipeksol) jest „nie-gorszy” od kabergoliny lub lewodopy/karbidopy w analizowanym wskazaniu.

W pozytywnej rekomendacji PBAC wskazano natomiast, że jest ona uwarunkowana wynikami analizy minimalizacji kosztów względem kabergoliny.

Francuska Agencja HAS zaproponowała 65% poziom refundacji.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Hitoff nie jest finansowany w żadnym z krajów Unii Europejskiej i Europejskiego Stowarzyszenia Wolnego Handlu (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 18.11.2015r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.2857.2015.MR), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,088 mg, 30 szt., Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,18 mg, 30 szt., Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,35 mg, 30 szt., Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,35 mg, 100 szt., Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,7 mg, 100 szt., Hitoff, Pramipexolum, tabl., 0,7 mg, 30 szt. We wskazaniu u dorosłych w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona, w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”) po uzyskaniu Stanowiską Rady Przejrzystości nr 14/2016 z dnia 1 lutego 2016 roku w sprawie oceny leku Hitoff (pramipeksolum) kod EAN: 5909990804405, we wskazaniu: u dorosłych w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona, w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”); 15/2016 z dnia 1 lutego 2016 roku w sprawie oceny leku Hitoff (pramipeksolum) kod EAN: 5909990804443, we wskazaniu: u dorosłych w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona, w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności

leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”), nr 16/2016 z dnia 1 lutego 2016 roku w sprawie oceny leku Hitoff (pramipeksolum) kod EAN: 5909990804474, we wskazaniu: u dorosłych w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona, w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”), nr 17/2016 z dnia 1 lutego 2016 roku w sprawie oceny leku Hitoff (pramipeksolum) kod EAN: 5909990804474, we wskazaniu: u dorosłych w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona, w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”), nr 18/2016 z dnia 1 lutego 2016 roku w sprawie oceny leku Hitoff (pramipeksolum) kod EAN: 5909990804481, we wskazaniu: u dorosłych w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona, w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”), nr 19/2016 z dnia 1 lutego 2016 roku w sprawie oceny leku Hitoff (pramipeksolum) kod EAN: 5909990804498, we wskazaniu: u dorosłych w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona, w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”)lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”)

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 14/2016 z dnia 1 lutego 2016 roku w sprawie oceny leku Hitoff (pramipeksolum) kod EAN: 5909990804405, we wskazaniu: u dorosłych w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona, w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”)
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 15/2016 z dnia 1 lutego 2016 roku w sprawie oceny leku Hitoff (pramipeksolum) kod EAN: 5909990804443, we wskazaniu: u dorosłych w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona, w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”)
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 16/2016 z dnia 1 lutego 2016 roku w sprawie oceny leku Hitoff (pramipeksolum) kod EAN: 5909990804474, we wskazaniu: u dorosłych w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona, w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”)
4. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 17/2016 z dnia 1 lutego 2016 roku w sprawie oceny leku Hitoff (pramipeksolum) kod EAN: 5909990804474, we wskazaniu: u dorosłych w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona, w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”)
5. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 18/2016 z dnia 1 lutego 2016 roku w sprawie oceny leku Hitoff (pramipeksolum) kod EAN: 5909990804481, we wskazaniu: u dorosłych w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona, w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”)
6. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 19/2016 z dnia 1 lutego 2016 roku w sprawie oceny leku Hitoff (pramipeksolum) kod EAN: 5909990804498, we wskazaniu: u dorosłych w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona, w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”)

7. Raport nr AOTMiT-OT-4350-30/2015 „Wniosek o objęcie refundacją leku Hitoff (pramipeksol) we wskazaniu: u dorosłych w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona, w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”)