



Rekomendacja nr 14/2015

z dnia 18 lutego 2015 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Sativex (delta-9- tetrahydrokannabinol + kannabidiol) w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej spastyczności w przebiegu stwardnienia rozсіяnego (ICD-10: G35)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją leku Sativex w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej spastyczności w przebiegu stwardnienia rozсіяnego (ICD-10: G35)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że wyniki dostępnych badań w niewystarczającym stopniu udowadniają efektywność kliniczną ocenianej substancji czynnej u pacjentów z ciężką spastycznością w przebiegu stwardnienia rozсіяnego, u których terapia baklofenem i tyzanidyną okazała się nieskuteczna.

Analiza ekonomiczna została oparta o wyniki badania klinicznego, którego metodyka nie jest spójna z założeniami proponowanego programu, przez co wyniki efektywności kosztowej mogą nie być uzyskane w rzeczywistości płatnika publicznego w Polsce.

Brak dokładnych danych dotyczących populacji, w której wnioskowana interwencja będzie stosowana sprawia, że oszacowanie wpływu na budżet na płatnika publicznego przedstawione przez wnioskodawcę wiąże się z dużą niepewnością. Założenia, które zostały tam przedstawione mogą nie mieć odzwierciedlenia w rzeczywistości płatnika.

Wskazanie przez wnioskodawcę na brak alternatywnych świadczeń nie jest zasadne, gdyż przy nieskuteczności terapii baklofenem i tyzanidyną nadal możliwe jest zastosowanie innych terapii, dla których spastyczność w przebiegu stwardnienia rozсіяnego jest wskazaniem do stosowania. Trudno jest wskazać jedną alternatywną terapię, ale nie zamyka to jednoznacznie możliwości terapeutycznych (baklofen podawany dooponowo, gabapentyna, benzodiazepiny).



Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Sativex (9-delta-tetrahydrokannabinol + kannabidiol), aerozol do stosowania w jamie ustnej, 3 pojemniki po 10 ml, EAN: 5909991029166, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi [REDACTED].

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane (MS – ang. *multiple sclerosis*) jest to choroba autoimmunizacyjna oddziaływująca na centralny układ nerwowy (mózg oraz rdzeń kręgowy). Poprzez demielinizację neuronów prowadzi do osłabienia przekazywanego sygnału bądź też całkowitego zablokowania. Nie znane są dokładne przyczyny tej choroby. Odnotowano większą częstość zachorowań u osób, u których wystąpiły przypadki MS w rodzinie.

Symptomy MS zależą od tego jakie nerwy oraz z jaką siłą zostały zaatakowane. Najczęściej choroba ta przyjmuje postać z rzutami i remisjami, która przechodzi w postać wtórnie postępującą. Występujące ataki cechuje różne nasilenie oraz czas trwania (może trwać kilka dni, tygodni bądź miesięcy).

Brak jest objawów charakterystycznych dla MS, są one podobne dla innych chorób, diagnozę stawia poprzez wykluczenie innych schorzeń. Podstawowymi badaniami stosowanymi w diagnozie są:

- Badania neurologiczne
- Badania MRI
- Badania płynu mózgowo-rdzeniowego drogą punkcji lędźwiowej
- Badania potencjałów wywołanych

W związku z faktem, że nie jest poznana przyczyna MS, brak jest leku na tę chorobę. Stosowane leczenie ma na celu spowolnienie progresji choroby, kontrolowanie symptomów oraz utrzymanie pacjenta w stanie pozwalającym mu na normalne funkcjonowanie.

Przedmiotem wniosku jest leczenie jednego z objawów towarzyszących MS jakim jest ciężka spastyczność.

MS jest spotykane częściej u kobiet niż u mężczyzn. Najczęściej diagnoza jest stawiana pomiędzy 20 a 40 rokiem życia. Według danych statystycznych populacja chorych na SM wynosi 40-60 tys. (zachorowalność wynosi 1,5-3,7/100 000 osób). Populacja wskazana we wniosku jest ciężka do oszacowania ze względu na brak dokładnych danych.

Alternatywna technologia medyczna

Według wytycznych klinicznych w terapii spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego mają zastosowanie:

- Rehabilitacja i fizjoterapia
- Leczenie doustne (baklofen, tyzanidyna, gabapentyna, benzodiazepiny, dantrolen, topleryzon)
- Leczenie dokanałowe (baklofen podawany dooponowo)
- Leczenie miejscowe (toksyna botulinowa, etanol, fenol)

- Zabiegi chirurgiczne (m.in. mielotomia, griseotomia, chordektomia, rhizotomia, neurotomia częściowa nerwu zasłonowego)

Według przedstawionego programu lekowego Sativex mógłby zostać zastosowany po nieskuteczności leczenia baklofenem oraz tyzanidyną. Wnioskodawca w swoim uzasadnieniu doboru komparatora wskazał, że brak jest technologii alternatywnej dla omawianej. W opinii Agencji wobec mnogości terapii możliwych do zastosowania i braku jednoznacznie określonych standardów postępowania, wskazać należy, że dopiero wyczerpanie wszystkich w/w możliwości (w dowolnym schemacie uwzględniającym zastosowanie kilku terapii jednocześnie) zamykałoby jednoznacznie możliwość zidentyfikowania alternatywnej technologii medycznej.

Opis wnioskowanego świadczenia

Delta-9-tetrahydrokannabinol (THC) jako częściowy agonista receptorów CB1 i CB2, stymuluje układ endokannabinoidowy, co w efekcie może modulować działanie neuroprzekaźników (np. zmniejszenie działania neuroprzekaźników pobudzających, takich jak kwas glutaminowy).

Wnioskowanym warunkiem objęcia refundacją jest stosowanie leku w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)”.

Ocena skuteczności 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 przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 5 badań randomizowanych, porównujących Sativex z placebo, dla których wyniki przedstawiono poniżej.

Spastyczność

Istotnie statystycznie wyniki dla produktu leczniczego Sativex względem placebo, wykazano dla:

- zmiany oceny spastyczności w skali VAS/NRS, w badaniach: Wade 2004 (wynik po 6 tyg.: MD=-2,28; wyniki pomiędzy dwoma pierwszymi i dwoma ostatnimi tygodniami leczenia: MD=-1,84), Collin 2007 (MD=-0,55), Novotna 2011 (MD=-0,83),
- zmiany oceny spastyczności w skali VAS/NRS: w metaanalizie 3 badań (Wade 2004, Collin 2007, Collin 2010) wykonanej w badaniu Wade 2010 (wynik po 6 tyg.: MD=-0,32; wynik uzyskany na koniec badania: MD=-0,33),
- liczby (odsetka) pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 30% poprawę (zmiana istotna klinicznie) w zakresie spastyczności w skali NRS – w badaniach: Collin 2007 (OR=2,38 [95%CI: 1,19; 4,78]), Novotna 2011 (OR=2,73 [95%CI: 1,59; 4,69]) oraz w obu metaanalizach przeprowadzonych przez wnioskodawcę na podstawie badań Wade 2004, Collin 2007 oraz Collin 2010 (z opcją badania Collin 2010 - wyniki uzyskane z danych zebranych na koniec badania OR=1,62 [95%CI: 1,15; 2,28]; z opcją badania Collin 2010 – wyniki z 6 tyg.: OR=1,57 [95%CI: 1,11; 2,23]).

Funkcjonowanie

Wykazano istotną statycznie różnicę w funkcjonowaniu pacjenta w jednym na trzy odnalezione badania. W badaniu Novotna 2011 Sativex wykazano średnią różnicę w wysokości 2,04 wg skali Barthelela.

Jakość życia, Funkcje poznawcze/psychiczne, Ocena motoryki i mobilności

Zastosowanie leku Sativex nie wpływa na jakość życia pacjenta, funkcje poznawcze oraz zmianę motoryki i mobilności.

Ocena zmiany stanu zdrowia

W ankietach wypełnianych przez pacjentów, istotne statystycznie wyniki, dla produktu leczniczego Sativex względem placebo, wykazano dla:

- całościowej oceny zmiany stanu zdrowia przez pacjenta w badaniu Notcutt 2012, gdzie pacjenci rzadziej w grupie Sativex względem placebo określali swój stan zdrowia jako „gorszy lub dużo gorszy” (OR=0,25 [95%CI: 0,06, 1,00]); (mała liczebność badania, nastawione na bezpieczeństwo nie skuteczność).
- całościowej oceny zmiany stanu zdrowia przez pacjenta w badaniach Wade 2004 (OR=2,10 [95%CI: 1,03; 4,28]) oraz Collin 2010 (OR=1,64 [95%CI: 1,02; 2,62]) – dane zaczerpnięte z metaanalizy Wade 2010.

W ankietach wypełnianych przez opiekunów, oraz według skali VAS nie wykazano istotnych statystycznie różnic. Wyniki ankiet przeprowadzanych na lekarzach są trudne do interpretacji ze względu na braki w opisie, brak szczegółowych danych i wskazań.

Skurcze/ból

Na 4 badania oceniające skurcze/bóle jedynie w badaniu Novotna 2011 odnotowano statystycznie istotną różnicę, zgodnie z którą różnica średnich dotycząca częstości skurczy w skali NRS wynosiła - 2,59.

Zaburzenia snu

W 4 badaniach oceniano zaburzenia snu, w 2 odnotowano istotną statystycznie różnicę dla punktów końcowych:

- jakość snu mierzona w skali VAS przekształconej na skalę NRS – w badaniu Wade 2004 (MD= -0,71)
- zaburzenia snu mierzone w skali NRS – w badaniach Novotna 2011 (MD=-0,88).

Inne ocenianie punkty końcowe

Z innych ocenianych punktów końcowych, w ramach badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, wykazano istotną statystycznie różnicę dla produktu leczniczego Sativex względem placebo dla:

- sprawność neurologiczna mierzona skalą Guy's Neurological Disability Scale (MD=1,81, p=0,048).
- w badaniu Notcutt 2012 (badanie efektów odstawienia), analiza ryzyka niepowodzenia leczenia wykazała istotną statystycznie korzyść z terapii lekiem Sativex względem placebo (HR=0,335 [90%CI: 0,162; 0,691]; p=0,013).

Wyniki analizy bezpieczeństwa wykazały istotną statystycznie różnicę zastosowania leku Sativex w porównaniu do placebo w przypadku następujących zdarzeń niepożądanych (związane z leczeniem oraz występujące w trakcie leczenia): zaburzenia uwagi, dezorientacja, zdarzenia niepożądane ogółem, senność, zawroty głowy, zawroty głowy o charakterze ośrodkowym, uczucie słabości/męczliwość, nudności, zmęczenie.

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Sativex najczęściej opisywane działania niepożądane podczas pierwszych czterech tygodni stosowania to zawroty głowy, które występowały głównie podczas początkowego okresu ustalania dawki oraz zmęczenie.

Uzyskane wyniki mogą nie być możliwe do odnotowania w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej z uwagi na niepewność oszacowań wynikającą z następujących aspektów:

- 1) Zgodnie z opisem badania Novotna 2011 pacjenci przed przystąpieniem do fazy 2 przez 4 tygodnie przyjmowali Sativex. Sami pacjenci nie wiedzieli, czy otrzymują placebo czy też Sativex (brak zaślepienia badacza jest istotny w kontekście oceny skuteczności terapii i późniejszej kwalifikacji pacjenta do dalszej fazy badania). Do fazy 2 badania włączeni zostali jedynie pacjenci u których odnotowano poprawę powyżej 20% w skali NRS (ok. 47% pacjentów). Następnie w drugiej fazie pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie zostali losowo przydzieleni do dwóch grup (placebo i Sativex). W takiej sytuacji w badaniu pozostała jedynie grupa pacjentów, którzy odpowiadają na leczenie i na podstawie ich wyników (w porównaniu do placebo) określono skuteczność terapii. Proponowana kwalifikacja do programu wskazuje na włączanie wszystkich pacjentów bez różnicowania stopnia odpowiedzi na leczenie;
- 2) Badanie Notcutt 2012 zostało zaprojektowane w celu sprawdzenia efektu odstawienia. W związku z czym do badania zostali włączeni pacjenci, którzy przyjmują Sativex i jest w ich przypadku skuteczny. Dodatkowo badanie to przeprowadzono na stosunkowo małej grupie osób (po 18 w grupie badanej i kontrolnej);
- 3) Do badania Wade 2004 nie włączono jedynie pacjentów ze spastycznością w przebiegu SM (zostali włączeni również pacjenci ze spazmami, kłopotami z nietrzymaniem moczu, drżeniem oraz bólem który prawdopodobnie nie był pochodzenia mięśniowo-szkieletowego). Dodatkowo w kryteriach włączenia brak informacji na temat nieskutecznego leczenia poprzedzającego włączenie do badania.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



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 119 577 zł (3 x 39 859 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.

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przeprowadził analizę użyteczności kosztów stosowania leku Sativex jako uzupełnienia standardowej opieki w porównaniu z postępowaniem standardowym w łagodzeniu spastyczności o ciężkim przebiegu w stwardnieniu rozsianym, u pacjentów u których brak jest wystarczającej odpowiedzi na inne produkty łagodzące spastyczność. W analizie przyjęto 5 letni horyzont czasowy.

Według oszacowań wnioskodawcy wartości współczynnika ICUR wyniesie:

- z perspektywy płatnika publicznego – 92 510,78 PLN/QALY (w wariancie z RSS [redacted]);
- z perspektywy wspólnej – 87 772,21 PLN/QALY (w wariancie z RSS [redacted]).

Cena zaproponowana w ramach instrumentu dzielenia ryzyka jest niższa od ceny progowej (uzyskanej na podstawie wyliczeń opartych na modelu wnioskodawcy), czyli zapewnia efektywność kosztową terapii (przy założeniu, że wyliczona opłacalność terapii jest możliwa do uzyskania w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej).

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-użyteczności mogą nie być osiągnięte z uwagi na założenia w analizie wnioskodawcy, które nie przedstawiają pełnego obrazu rzeczywistości płatnika publicznego:

- analiza kliniczna nie wykazała różnic w jakości życia pacjentów leczonych lekiem Sativex;
- analiza ekonomiczna została oparta na badaniu, którego konstrukcja nie odpowiada rzeczywistości płatnika publicznego. Efekty uzyskane w badaniu Novotna 2011 zostały zaobserwowane u osób, u których wiadome było, że reagują na leczenie wnioskowaną technologią (47% pacjentów). Natomiast w rzeczywistości (zgodnie z proponowanymi kryteriami włączenia do programu) leczenie otrzymywać będą Ci którzy zakwalifikują się do programu lekowego, a w kryteriach włączenia brak jest informacji, że pacjenci muszą być wrażliwi na leczenie Sativex;
- analiza ekonomiczna została przeprowadzona w 5 letnim horyzoncie czasowym, natomiast badanie, na którym została oparta posiada czas obserwacji równy 12 tygodniom, a wyniki w analizie klinicznej wskazują na brak zmian w ocenie spastyczności między dwoma pierwszymi a dwoma ostatnimi tygodniami leczenia.
- Do oceny efektywności użyto wyników opartych na skali NRS. Według nich Sativex statystycznie istotnie wpływał na spastyczność. Natomiast według bardziej obiektywnej zmodyfikowanej skali Ashwortha nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla tego samego punktu końcowego.

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. nr 122, poz.696 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.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości wnioskowanej technologii (Sativex + terapia antyspastyczna) nad technologią alternatywną (terapia

antyspastyczna) w tym obecnie refundowaną tyzanidyną, dlatego też nie zachodzą warunki 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.

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.

Wnioskodawca w przedstawionej analizie wpływu na budżet zastosował 2 letni horyzont czasowy. Wyniki jakie uzyskał według scenariusza podstawowego to: 6 852 382 PLN (z RSS [redacted]) w 1 roku finansowania oraz 11 242 576 PLN (z RSS [redacted]) w 2 roku.

W modelu wnioskodawcy założono, że w przypadku niepowodzenia terapii baklofenem oraz tyzanidyną Sativex jest jedyną możliwą opcją terapeutyczną.

Wytyczne wskazują, że u osób cierpiących na spastyczność w przebiegu stwardnienia rozsianego fizjoterapia powinna być traktowana jako równorzędny element leczenia objawowego obok farmakoterapii. Gdzie o skuteczności terapii decyduje wczesne rozpoczęcie, ciągłość, prowadzenie terapii wg 24-godzinne planu postępowania i objęcie opieką pacjenta przez zespół terapeutyczny.

W przypadku nieskuteczności baklofenu oraz tyzanidyny pozostają jeszcze inne technologie alternatywne: leczenie doustne (gabapentyna, benzodiazepiny, dantrolen, topleryzon), leczenie dokanałowe (baklofen podawany dooponowo), leczenie miejscowe (toksyna botulinowa, etanol, fenol), zabiegi chirurgiczne (m.in. mielotomia, griseotomia, chordektomia, rhizotomia, neurotomia częściowa nerwu zaślonowego).

Wyniki oszacowań wnioskodawcy mogą nie odpowiadać rzeczywistości płatnika publicznego z uwagi na

- niepewność oszacowań dotyczących liczebności populacji. Zakłada się 50% nieskuteczność istniejących terapii (wskazując na baklofen stosowany doustnie i tyzanidynę) bez odniesienia się do innych możliwych terapii oraz bez odniesienia do schematów postępowania wskazanych w wytycznych postępowania klinicznego;
- brak uwzględnienia w oszacowaniu populacji w 1 roku nowych rozpoznań i oparcie prognozy jedynie na populacji pacjentów stopniowo włączanych do programu osób, którzy aktualnie spełniają kryteria włączenia do programu;
- oszacowania populacji przedstawione w modelu do analizy wpływu na budżet wskazują, na przełomie 1 i 2 roku nastąpi znaczny spadek populacji, który już nie zostanie odbudowany.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

W związku z niepewnościami, które zostały przedstawione w akapitach dotyczących oceny ekonomicznej oraz wpływu na budżet, Prezes Agencji uznaje, że proponowany mechanizm podziału ryzyka nie odpowiada na wszystkie ryzyka związane z objęciem przedmiotowej terapii finansowaniem ze środków publicznych.

Wyniki badania Novotna 2011 wskazują, że po 4 tygodniach leczenia na terapię odpowiada ok. 47% pacjentów. W takim przypadku zasadnym wydaje się rozważenie mechanizmu dzielenia ryzyka pozwalającego zabezpieczyć płatnika publicznego przed ryzykiem finansowania leczenia osób niewrażliwych na Sativex np. poprzez:

- finansowanie w całości przez wnioskodawcę pierwszego cyklu leczenia
- finansowanie w całości przez wnioskodawcę leczenia pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi.

Wnioskodawca, w ramach załączonego we wniosku modelu do analizy ekonomicznej, przedstawił możliwość zastosowania wyżej wymienionych mechanizmów.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Proponowany opis programu lekowego:

- kanalizuje leczenie farmakologiczne na baklofen i tyzanidynę poprzez zastosowanie w kryterium włączenia ograniczenia do pacjentów, u których nieskuteczne okazało się leczenie baklofenem oraz tyzanidyną. Takie działanie sprawia, że aby pacjent, u którego zastosowano inne terapie i jest rozważany do leczenia lekiem Sativex musi być przeleczony także trzymiesięczną terapią baklofenem i tyzanidyną;
- nie zawiera sprecyzowanego zapisu mówiącego o wykluczeniu z badania w momencie, gdy nastąpi pogorszenie stanu pacjenta po 2 i kolejnym cyklu leczenia;
- w przedstawionym monitorowaniu program nie zawiera badań i konsultacji, które prowadziłyby do rozpoznania schizofrenii lub innych zaburzeń psychiatrycznych w trakcie trwania leczenia, chociaż schorzenia te należą do kryteriów wykluczenia;
- zakłada, że pacjent otrzyma maksymalnie 1 opakowanie leku na miesiąc oraz maksymalną liczbę dobowych podań na 12. W przypadku gdy pacjent będzie od pierwszego dnia cyklu stosował maksymalną dawkę to po ok. 23 dniach zostanie bez leczenia.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił rozwiązanie wykorzystujące możliwość obniżenia limitu finansowania, która będzie wynikać z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji. W analizie wykazano oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników dla trastuzumabu (Herceptin; grupa limitowa 1082.0). Wybór leków wynika ze zbliżającego się terminu wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla tych substancji, w związku z czym oszczędności będą generowane już od 2015 r.

Zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązanie spowoduje oszczędności w budżecie płatnika publicznego w wysokości przekraczającej szacowane maksymalne wydatki ponoszone w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji produktu leczniczego Sativex.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych odnoszących się do stosowania leku Sativex w leczeniu spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2014, American Academy of Neurology (AAN) 2014, Zalecenia Ekspertów 2013, Sociedad Espanola de Neurologia, Gold 2013, Croatian Society For Neurovascular Disorders Of Croatian Medical Association, Croatian Society Of Neurology Of Croatian Medical Association, Referral Center For Demyelinating Diseases Of The (CNS, CSNDCM CSNCMA RCDD) 2012.

Tylko wytyczne brytyjskie nie rekomendują stosowania leku Sativex w leczeniu spastyczności w stwardnieniu rozsianym ze względu na brak efektywności kosztowej tej terapii, jednak dopuszczają możliwość jego stosowania u chorych, którzy już rozpoczęli leczenie lekiem Sativex i mogą je kontynuować do czasu, kiedy ich lekarz prowadzący zadecyduje inaczej.

Wytyczne amerykańskie rekomendują stosowanie leku Sativex jako terapii uzupełniającej do standardowych terapii leczenia spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego, jednakże podkreślają, że Sativex jest prawdopodobnie nieefektywny w redukcji spastyczności mierzonej obiektywnymi skalami.

Wytyczne polskie zalecają stosowanie leku Sativex w objawowym leczeniu spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego, jednak nie wskazują, w której linii leczenia miałby być stosowany Sativex.

Wytyczne hiszpańskie rekomendują stosowanie leku Sativex u pacjentów ze spastycznością w przebiegu stwardnienia rozsianego nieodpowiadających właściwie na terapię baklofenem lub tyzanidyną w monoterapii (tj. jako drugą linię leczenia) jako terapia dodatkowa lub jako terapia skojarzona z baklofenem i tyzanidyną (jest to rekomendacja najbardziej odpowiadająca zapisom proponowanego programu lekowego).

Wytyczne chorwackie jedynie wymieniają Sativex jako opcję farmakologicznego leczenia spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego.

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne (francuską - HAS z 2014 r., australijską - PBAC z 2013 r. i szkocką - SMC z 2011 r.), odnoszące się do finansowania leku Sativex, jednakże wszystkie dotyczyły szerszej populacji niż wnioskowana, tj. osób ze spastycznością w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego w przebiegu stwardnienia rozsianego.

Tylko rekomendacja HAS z 2014 r. opowiadała się za finansowaniem leku Sativex w leczeniu objawów spastyczności w stopniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu stwardnienia rozsianego u osób dorosłych, którzy nie uzyskali wystarczającej odpowiedzi na inne leki i u których wykazano znaczną poprawę kliniczną tych objawów po początkowym okresie leczenia lekiem Sativex.

W dokumencie PBAC z 2013 r. nie rekomendowano objęcia refundacją leku Sativex w leczeniu spastyczności w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego w przebiegu stwardnienia rozsianego u chorych, którzy nie tolerują leków antyspastycznych lub/i u których nie wystąpiła właściwa odpowiedź na leczenie antyspastyczne. Jako główne przyczyny negatywnej rekomendacji podano brak wystarczających dowodów dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej terapii z terapią standardową u pacjentów, którzy nie tolerują leków antyspastycznych oraz brak dowodów dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej terapii z wysokimi dawkami baklofenu w monoterapii lub w połączeniu z dantrolenem lub diazepamem jako druga linia leczenia.

Negatywna rekomendacja SMC z 2011 r. wynika z braków formalnych (brak dokumentów potwierdzających dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu).

Na stronie brytyjskiej agencji HTA (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) odnaleziono informację z 2011 r. dotyczącą zawieszenia prac nad oceną leku Sativex w leczeniu spastyczności w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego w przebiegu stwardnienia rozsianego jako terapii dodatkowej. Odroczenie prac nastąpiło z powodu aktualizacji wytycznych dotyczących postępowania w stwardnieniu rozsianym. W zaktualizowanych wytycznych z 2014 r. dotyczących postępowania w stwardnieniu rozsianym nie rekomendowano jednak podawania chorym na

stwardnienie rozsiane leku Sativex w leczeniu spastyczności ze względu na fakt, że nie jest to terapia efektywna kosztowo. Zaznaczono, że nie dotyczy to chorych, którzy już rozpoczęli leczenie lekiem Sativex i mogą je kontynuować do czasu, kiedy ich lekarz prowadzący zadecyduje inaczej.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Sativex jest finansowany w 7 krajach (Dania, Hiszpania, Niemcy, Norwegia, Szwajcaria, Wielka Brytania, Włochy (na 30, dla których informacje przekazano)). W dwóch krajach na dzień złożenia wniosku refundacyjnego trwały negocjacje odnośnie refundacji (Francja, Portugalia). Nie przekazano informacji na temat finansowania leku Sativex w Chorwacji.

Najczęściej lek jest finansowany w 100%. W Danii, Norwegii i Szwajcarii finansowanie leku Sativex jest ograniczone do indywidualnych przypadków. Nie przedstawiono informacji na temat stosowania instrumentów podziału ryzyka (wnioskodawca zadeklarował, iż „nie dotyczy”).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 27.11.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-4610-161(9)/KKU/14, odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego Sativex (9-delta-tetrahydrokannabinol + kannabidiol), aerozol do stosowania w jamie ustnej, 3 pojemniki po 10 ml, EAN: 5909991029166, w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 22/2015 z dnia 18 lutego 2015 r. w sprawie oceny leku Sativex (9-delta-tetrahydrokannabinol + kannabidiol) (EAN: 5909991029166) w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)”

Piśmiennictwo

1. Gajewski P. (red.), Interna Szczeklika, Podręcznik chorób wewnętrznych, Medycyna Praktyczna 2014
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 22/2015 z dnia 18 lutego 2015 r. w sprawie oceny leku Sativex (9-delta-tetrahydrokannabinol + kannabidiol) (EAN: 5909991029166) w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)”
3. Raport nr AOTM-OT-4351-39/2014. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Sativex (delta-9-tetrahydrokannabinol + kannabidiol) w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)”. Analiza weryfikacyjna.