

Rekomendacja nr 104/2021

z dnia 24 sierpnia 2021 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie objęcia refundacją leku Elmiron (pentozanu wielosiarczan sodowy) w ramach programu lekowego:

„Leczenie zespołu bolesnego pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera, śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (ICD-10 N 30.1)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją leku Elmiron (pentozanu wielosiarczan sodowy) w ramach programu lekowego: „Leczenie zespołu bolesnego pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera, śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (ICD-10 N 30.1)” na zaproponowanych warunkach.

Uzasadnienie rekomendacji

Na przedstawione rozstrzygnięcie w znacznej mierze wpływają niepewności związane z wyborem alternatywnej technologii medycznej, oszacowanie wskaźnika opłacalności oraz populacji docelowej.

Wynik analizy ekonomicznej, pomimo, że wskazuje na efektywność kosztową (ICUR wynosił 105 620 PLN/QALY) jest obciążony niepewnością ze względu na przyjęcie braku skuteczności dla BSC oraz przyjęcie rosnącego trendu odpowiedzi na leczenie. W ramach uwag do analizy weryfikacyjnej wnioskodawca przeprowadził dodatkowe oszacowania uwzględniające skuteczność BSC oraz zlikwidowanie rosnącego trendu odpowiedzi na leczenie. Pomimo faktu iż w nowym wariantcie wnioskowana technologia pozostała efektywna kosztowo (140 678 PLN/QALY) to wzrost wartości ICUR na poziomie 33% wskazuje na wrażliwość tego parametru, a w związku poddaje pod wątpliwość przedstawiony model oraz złożone analizy.

Wyniki przedstawione w ramach analizy wpływu na budżet również mogą nie mieć odzwierciedlenia w rzeczywistości. Podstawowym ograniczeniem analizy jest niepewność oszacowań i założeń przyjętych w oparciu o dane wykorzystane przez wnioskodawcę. Przede wszystkim podkreśla się wątpliwości związane z oszacowaniami populacji docelowej opartymi na konsensusie ekspertów. Podkreślając trudności diagnostyczne analizowanej jednostki chorobowej oraz fakt, iż definicja IC/BPS ulegała zmianom na przestrzeni ostatnich lat oraz brak szczegółowych danych epidemiologicznych brak jest możliwości jednoznacznego potwierdzenia prawidłowości oszacowań populacji przyjętych w analizie wnioskodawcy.

Do powyższych ograniczeń należy jeszcze dołożyć niepewność dotyczącą wyników analizy klinicznej, takie jak uwzględnienie w analizie głównej wieloczynnikowego badania Sant 2003, które nie dostarcza wszystkich danych z podziałem na poszczególne grupy terapeutyczne. Ograniczeniem są również różnice w czasie leczenia w badaniach włączonych do metaanalizy, który jednocześnie jest zbyt krótki by móc ocenić względną długotrwałą skuteczność wnioskowanej interwencji. Dodatkowo należy wskazać wątpliwość co do wyboru komparatora. Wnioskodawca jako komparator dla analizowanej technologii obrał BSC (ang. best supportive care), które zdefiniował jako monitorowanie stanu chorego przy jednoczesnym braku stosowania farmakoterapii doustnej, braku leczenia dopęcherzowego i braku leczenia chirurgicznego. Wytyczne praktyki klinicznej u pacjentów w II linii leczenia opisują możliwość stosowania także amitryptyliny, hydroksyzyny, które mogą stanowić praktykę kliniczną w Polsce i należałoby uznać je za komparatory dla wnioskowanej technologii.

Mając na względzie stanowisko Rady, wytyczne kliniczne oraz możliwą poprawę u pacjentów z IC/PBS, ale jednocześnie ograniczenia jakie charakteryzując przedstawione analizy (brak uwzględnienia wszystkich komparatorów, niepewność odnośnie efektywności kosztowej, nieznaną wielkość populacji) Prezes Agencji wskazuje na ewentualną zasadność finansowania wnioskowanej technologii pod warunkiem

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Wnioskowanie dotyczące pozytywnego efektu klinicznego jest zbieżne z Rekomendacją Prezesa (28/2018), która pozytywnie odnosiła się do finansowania w ramach importu docelowego leku Elmiron we wskazaniu śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego. Podkreślono w niej jednak, iż dowody są nieliczne, a w jednym z badań odnotowano silny efekt placebo, co osłabia moc wnioskowania na podstawie przytoczonych w analizie wyników. Ponadto, rekomendacja w trybie importu docelowego ma jednak inny, indywidualny kontekst kliniczny i odnosi się do ograniczonego odsetka pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do wnioskowanego programu lekowego.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Elmiron (pentozanu wielosiarczan sodowy) kapsułki twarde, 100 mg, 90 kaps. w butelce, kod EAN: 04260078520176, dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [REDAKTOWANE]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego, w ramach nowej grupy limitowej.

Problem zdrowotny

Zespół bolesnego pęcherza moczowego/śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (BPS/IC – ang. *painful bladder syndrome/ interstitial cystitis*) należy do przewlekłych schorzeń zapalnych.

Nazewnictwo i definicja zespołu bolesnego pęcherza moczowego uległy licznym zmianom w ostatnich latach. Na początku zespół bolesnego pęcherza moczowego (BPS) nosił nazwę śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego (tj. IC – interstitial cystitis), co służyło opisowi jednostki chorobowej związanej z procesem zapalnym w pęcherzu. Dokładne poznanie etiopatogenezy choroby skutkowało wprowadzeniem terminu „zespół bolesnego pęcherza moczowego”. Termin „śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego” (IC), określający jednostkę chorobową wchodzącą w skład BPS, został przyporządkowany chorobie o określonych zmianach stwierdzonych w badaniu cystoskopowym i histologicznym.

Z powodu ciągłej ewolucji definicji BPS istnieje trudność w ustaleniu częstości występowania analizowanego schorzenia. Wyniki badań epidemiologicznych BPS są niespójne. U kobiet BPS/IC jest stwierdzany znacznie częściej niż u mężczyzn (od 3:1 do 10:1). Częstość występowania BPS/IC wynosi 52–500/100 tys. u kobiet w porównaniu z 8–41/100 tys. u mężczyzn, a zapadalność jest szacowana na 1,2/100 tys.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z wytycznymi u pacjentów w II linii leczenia oprócz PPS można zastosować przede wszystkim: amitryptylinę, hydroksyzynę, leki immunosupresyjne i farmakoterapię dopęcherzową. Pomimo iż ww. leki nie są zarejestrowane w analizowanym wskazaniu są stosowane w leczeniu objawów związanych z BPS. Dodatkowo Konsultant Wojewódzki w dziedzinie urologii jako technologie alternatywne dla leku Elmiron wskazał m.in. leki doustne, leki dopęcherzowe w tym iniekcje toksyny botulinowej, psychoterapię, dietę, operację.

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla leku Elmiron (pentozanu wielosiarczan sodowy) wskazał brak leczenia aktywnego, tj. monitorowanie stanu chorego (w ramach wizyt w placówkach opieki medycznej; porady w placówkach opieki medycznej są finansowane ze środków publicznych) bez zastosowania farmakoterapii doustnej, leczenia dopęcherzowego i leczenia chirurgicznego.

Biorąc pod uwagę powyższe, terapie takie jak amitryptylina i hydroksyzyna powinny zostać uwzględnione jako komparatory dla wnioskowanej technologii. Lek amitryptylina refundowany jest w bólu i bólu neuropatycznym. Natomiast leki zawierające hydroksyzynę są stosunkowo niedrogie, więc cena nie stanowi przeszkody w ich stosowaniu dla pacjenta.

W przypadku przyjęcia za ekspertem, że po objęciu refundacją lek Elmiron będzie stosowany wraz z innymi technologiami m.in. dietą i lekami przeciwbólowymi, część terapii mogłaby zostać uwzględniona jako element najlepszej terapii wspomagającej.

Opis wnioskowanego świadczenia

Hipotetyczny mechanizm działania polisiarczanu pentozanu sodu obejmuje lokalne działanie w pęcherzu moczowym po podaniu ogólnoustrojowym i wydalanie z moczem poprzez wiązanie glikozaminoglikanów z nieprawidłową błoną śluzową pęcherza. Wiązanie glikozaminoglikanów z błoną śluzową pęcherza zmniejsza przyleganie bakterii do wewnętrznej powierzchni pęcherza, wskutek czego następuje również zmniejszenie częstości zakażeń. Zakłada się, że rolę odgrywać może tutaj potencjalna funkcja barierowa polisiarczanu pentozanu sodu zamiast uszkodzonej błony śluzowej nabłonka pęcherza moczowego oraz działanie przeciwzapalne polisiarczanu pentozanu sodu.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Elmiron jest wskazany w leczeniu zespołu bolesnego pęcherza moczowego charakteryzującego się występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnera u osób dorosłych z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zarejestrowanym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

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

Do analizy klinicznej wnioskodawca włączył 3 randomizowane badania kliniczne, w których komparator stanowiło placebo:

- Mulholland 1990 – prospektywne, randomizowane badanie kliniczne, podwójnie zaślepione (double-blind). Okres obserwacji w badaniu wynosił 3 miesiące, włączono do niego 110 pacjentek;
- Parsons 1993 – prospektywne, randomizowane badanie kliniczne, podwójnie zaślepione (double-blind). Okres obserwacji w badaniu wynosił 3 miesiące, włączono do niego 148 pacjentek;
- Sant 2003 – prospektywne, randomizowane badanie kliniczne, podwójnie zaślepione (ang. double-blind), podwójnie pozorowane (ang. double-masked), badanie o schemacie wieloczynnikowym (ang. factorial study) 2x2. Okres obserwacji w badaniu wynosił 6 miesięcy. W badaniu udział wzięło łącznie 136 pacjentek poddanych 4 schematom leczenia:
 - PPS: 29 (90% kobiet);
 - Hydroksyzyna: 31 (84% kobiet);
 - Terapia skojarzona: 30 (93% kobiet);
 - Grupa kontrolna: 31 (84% kobiet).

Ocena badań Mulholland 1990 oraz Parsons 1993 przeprowadzona przez wnioskodawcę przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration wykazała, że badania te cechuje niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego w każdej z domen, co świadczy o wysokiej wiarygodności badań. Badanie Sant 2003 oceniono w analizie wnioskodawcy jako próbę o średniej wiarygodności. W badaniu tym wnioskodawca jako nieznanie określił ryzyko popełnienia błędu w związku z brakiem jednoznacznych informacji na temat metody ukrycia kodu alokacji do grup oraz informacji wobec kogo zastosowano zaślepienie. Analitycy Agencji określili jako nieznanie również ryzyko popełnienia błędu związanego z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania, gdyż w badaniu Sant 2003 nie przedstawiono informacji na temat utraty pacjentów z badania z podziałem na poszczególne grupy terapeutyczne.

Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca przeprowadził metaanalizę wyników 3 badań (Mulholland 1990, Parsons 1997 oraz Sant 2003). Wszystkie badania włączone do analizy były wielośrodkowymi randomizowanymi, podwójnie zaślepionymi badaniami klinicznymi. Metaanaliza wykazała:

- 2,56 razy wyższą szansę wystąpienia co najmniej umiarkowanej poprawy w ocenie pacjenta po 3-6 mies. leczenia u pacjentów stosujących PPS w porównaniu z PLC (OR = 2,56 (95% CI: 1,47; 4,48) (Mulholland 1990, Parsons 1993 oraz Sant 2003);
- 3,15 razy wyższą szansę wystąpienia ogólnej poprawy w ocenie badacza rozumianej jako uzyskanie co najmniej „dobrej” oceny w porównaniu z wartością wyjściową na 6-punktowej skali obejmującej kategorie od „gorsza” do „doskonała” po 3 miesiącach leczenia w grupie pacjentów stosujących PPS w porównaniu z PLC (OR=3,15 (95% CI: 1,67; 5,93) (Mulholland 1990, Parsons 1993);
- 2,63 razy wyższą szansę zmniejszenia bólu tj. uzyskanie co najmniej umiarkowanej poprawy (50%) po 3 miesiącach leczenia w porównaniu z wartością wyjściową w ocenie pacjenta w grupie ocenianej interwencji w porównaniu z PLC (OR=2,63 (95% CI 1,45; 4,77) (Mulholland 1990, Parsons 1993);
- 1,98 razy wyższą szansę uzyskania co najmniej 1-punktowej poprawy w ocenie bólu po 3 miesiącach leczenia PPS w porównaniu z wartością wyjściową w ocenie pacjenta od analogicznej szansy w grupie kontrolnej (OR=1,98 (95% CI 1,19; 3,28) (Mulholland 1990, Parsons 1993);
- 2,12 razy wyższą szansę uzyskania co najmniej umiarkowanej poprawy w zakresie parcia na mocz (50%) po 3 miesiącach leczenia w porównaniu z wartością wyjściową w ocenie pacjenta w ramieniu PPS w porównaniu z grupą kontrolną (OR=2,12 (95% CI 1,13; 3,97) (Mulholland 1990, Parsons 1993);
- 1,96 razy wyższą szansę wystąpienia wzrostu objętości mikcji $\geq 20 \text{ cm}^3$ po 3 miesiącach terapii PPS w porównaniu z PLC (OR=1,96 (95% CI 1,13; 3,39) (Mulholland 1990, Parsons 1993).

Metaanaliza badań Mulholland 1990 i Parsons 1993 nie wykazała istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie intensywności parcia na mocz.

Nie wykazano istotnej heterogeniczności pomiędzy wynikami poszczególnych badań, poza punktem końcowym: skala intensywności parcia na mocz (poprawa o 1 punkt) w ocenie pacjenta, dla którego wykazano heterogeniczność wyników na poziomie 74,88%. W związku z powyższym uzyskany wynik należy interpretować z ostrożnością.

W odniesieniu do wyników pojedynczych badań w badaniu Mulholland 1990 nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie odsetka pacjentów mających 3 mikcje mniej na dobę, a w badaniu Parsons 1993 w odniesieniu do jakości życia w zakresie poprawy snu i stosunków płciowych.

W przypadku danych dychotomicznych nie było możliwości przeprowadzenia metaanalizy uzyskanych w poszczególnych badaniach wyników z powodu braku danych liczbowych.

W badaniach włączonych do analizy nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie średniego zmniejszenia natężenia bólu w stosunku do wartości wyjściowej (Mulholland 1990, Sant 2003), zmiany w stosunku do wyjściowej charakterystyki mikcji (średnia objętość na mikcję i całkowita dobową objętość moczu – Mulholland 1990 i Parsons 1993; liczba mikcji na dobę – Mulholland 1990, Sant 2003, oddawanie moczu w nocy – Mulholland 1990), średniej oceny parcia na mocz, średniego wskaźnika objawów IC, średniego wskaźnika dolegliwości związanych z IC oraz średniego wskaźnika IC w skali Wisconsin (Sant 2003).

Bezpieczeństwo

Dane z zakresu bezpieczeństwa dla badania Sant 2003 nie zostały uwzględnione przez wnioskodawcę w analizie ze względu na fakt, że autorzy badania nie przedstawili danych z zakresu bezpieczeństwa dla grupy pacjentów otrzymujących wyłącznie polisiarczan pentozanu sodu oraz grupy pacjentów otrzymujących PLC. Dostępne są jedynie dane, pacjentów otrzymujących jednocześnie dodatkowe

interwencje (analiza wieloczynnikowa, oceniano 4 schematy: hydroksyzynę + placebo, hydroksyzynę + PPS, PPS + placebo oraz PPS + hydroksyzynę).

W przypadku wszystkich analizowanych punktów końcowych wnioskodawca nie stwierdził statystycznie istotnych różnic pomiędzy ocenianymi grupami. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była niższa wśród pacjentów poddanych interwencji wnioskowanej w porównaniu z PLC, zarówno w badaniu Mulholland 1990 (PPS 6% vs PLC 13%), jak i Parsons 1993 (PPS 9% vs PLC 14%).

Z powodu zdarzeń niepożądanych w badaniu Mulholland 1990 utracono 1 pacjenta stosującego PPS (1,9%) oraz 2 osoby otrzymujące PLC (3,6%), natomiast w badaniu Parsons 1993 3 pacjentów leczonych PPS (4,1%) i 5 chorych otrzymujących BSC (6,8%).

W badaniach Mulholland 1990, Parsons 1993 zdarzeniami występującymi u co najmniej 3% pacjentów były: ból głowy, nudności, biegunka.

W analizowanych badaniach nie stwierdzono występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Nie stwierdzono heterogeniczności wyników w przypadku wszystkich analizowanych punktów końcowych. Jedynie w zakresie punktu końcowego: utrata pacjentów z badania ogółem współczynnik I^2 wyniósł 47,21%.

Dodatkowe dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach oceny skuteczności praktycznej i poszerzonej analizy bezpieczeństwa przytoczono wyniki dwóch prospektywnych badań długoterminowych Hanno 1997 oraz Jespsen 1998. W badaniu Hanno 1997 umiarkowaną lub lepszą poprawę ocenianą z wykorzystaniem narzędzia GRA uzyskało od 42 do 62% pacjentów (wzrost w czasie obserwacji). Wykazano, że stosowanie polisiarczanu pentozanu sodu jest związane z poprawą w zakresie objawów zespołu bolesnego pęcherza moczowego: bólu, parcia na mocz, częstości oddawania moczu, oddawania moczu w nocy. Poprawa uzyskana w zakresie typowych objawów zwiększała się wraz z czasem trwania badania. W badaniu Jespsen 1998 ogólną poprawę stwierdzono u 6,2% pacjentów stosujących leczenie >18 mies. i u 18,7% pacjentów stosujących leczenie <18 mies.

W zakresie bezpieczeństwa w badaniu Hanno 1997 leczenie przerwało 75,2% pacjentów w okresie > 60 mies. obserwacji (dane nieraportowane w badaniu Jespsen 1998). Najczęściej do przerywania leczenia w badaniach Hanno 1997 i Jespsen 1998 prowadził brak skuteczności leczenia odpowiednio u 22,6% i 46,5% pacjentów. Natomiast do przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych doszło u 15,4% pacjentów w badaniu Hanno 1997 i 18,6% pacjentów w badaniu Jespsen 1998.

Wnioskodawca przedstawił dodatkowo dwa randomizowane badania kliniczne: Parsons 1987, Nickel 2015. Ich konstrukcja nie odpowiadała w pełni ocenianej technologii. W próbie klinicznej Parsons 1987 oceniana interwencja była podawana w dawce 100 mg trzy razy na dobę lub w dawce 200 mg dwa razy na dobę w zależności od ośrodka, nie przedstawiono jednak szczegółowych informacji na temat liczby pacjentów przyjmujących dany schemat dawkowania. Natomiast do badania Nickel 2015 włączono szerszą populację pacjentów w odniesieniu do wskazania rejestracyjnego dla produktu leczniczego Elmiron – włączano pacjentów z łagodniejszą postacią choroby podczas nawrotu objawów, pacjenci otrzymywali również leczenie zachowawcze, które podkreślało korzyści z zastosowania BSC. Zostały one wykorzystane do przeprowadzenia analizy wrażliwości uwzględniającej najważniejsze wyniki 5 randomizowanych badań klinicznych: Mulholland 1990, Parsons 1993, Sant 2003, Parsons 1987 oraz Nickel 2015. Otrzymane efekty potwierdziły wyniki uzyskane w analizie podstawowej.

Odnalezione przeglądy systematyczne oceniających efektywność polisiarczanu pentozanu sodu: Hwang 1997, Dimitrakov 2007, Giannatoni 2012, Sntos 2018 oraz Vanophoven 2019 pomimo różnic metodologicznych, zawierają wyniki spójne z wynikami zawartymi w analizie klinicznej wnioskodawcy.

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników miały wpływ następujące aspekty:

- Wnioskodawca jako komparator dla analizowanej technologii wskazał BSC (ang. best supportive care), które zdefiniował jako monitorowanie stanu chorego przy jednoczesnym braku stosowania farmakoterapii doustnej, braku leczenia dopęcherzowego i braku leczenia chirurgicznego. Wytyczne praktyki klinicznej u pacjentów w II linii leczenia opisują możliwość stosowania także amitryptyliny, hydroksyzyny, które mogą stanowić praktykę kliniczną w Polsce i należałoby uznać je za komparatory dla wnioskowanej technologii lub składową BSC;
- Niewielka liczebność próby w badaniu Sant 2003, poniżej 35 pacjentów w każdym z ramion terapeutycznych;
- Wyniki dotyczące efektywności klinicznej ocenianej interwencji w pracach Mulholland 1990 oraz Parsons 1993 zostały zebrane w 3-miesięcznym horyzoncie czasowym leczenia, natomiast w próbie klinicznej Sant 2003 w 6-miesięcznym. Krótki czas trwania badań nie pozwala na ocenę długoterminowej skuteczności;
- W badaniu Sant 2003 nie przedstawiono informacji na temat utraty pacjentów z badania z podziałem na poszczególne grupy terapeutyczne;
- W badaniu Sant 2003 nie podano odsetka pacjentów, którzy podczas rozpoznania charakteryzowali się występowaniem wrzodów Hunnera lub glomerulacji, co stanowi kryterium włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

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.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 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.

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Elmiron (polisarczan pentozanu sodu, PPS) w leczeniu zespołu bolesnego pęcherza moczowego charakteryzującego się występowaniem glomerulacji albo wrzodów Hunnera u osób dorosłych z bólem o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nagłym parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu. Przedstawiono

analizę kosztów-użyteczności (CUA) w 5-letnim horyzoncie czasowym, uwzględniono perspektywę NFZ oraz wspólną. Biorąc pod uwagę sposób finansowania leku (tj. program lekowy) brak jest współpłacenia pacjenta za terapię, zatem obie perspektywy są tożsame.

W analizie uwzględniono koszty leków oraz koszty związane z programem lekowym.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w horyzoncie 5-letnim zastosowanie leku Elmiron we wnioskowanej populacji w miejsce BSC jest [REDAKTOWANE] i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ wyniósł 105 620 PLN/QALY. Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (155 514 PLN/QALY).

Uwzględniając powyższą wartość ICUR cena progowa wynosi [REDAKTOWANE] i jest [REDAKTOWANE] od ceny wnioskowanej. Interpretując tę wartość należy mieć na względzie, że oszacowano ją na podstawie modelu, który jako komparator zakładał BSC, a nie uwzględniał leczenia wymienianego w wytycznych klinicznych. Wobec powyższego ww. cena progowa nie powinna być brana pod uwagę w procesie negocjacyjnym.

Zgodnie z przeprowadzoną jednokierunkową analizą wrażliwości największy wpływ na wzrost wartości współczynnika ICUR ma przyjęcie wariantu zakładającego spadek użyteczności o 25% w porównaniu z wariantem podstawowym. Wówczas współczynnik ICUR zwiększył się o 33% w porównaniu z wariantem podstawowym. Natomiast wariant analizy wrażliwości, który w największym stopniu wpływa na spadek współczynnika ICUR to wariant zakładający wzrost użyteczności o 25% w porównaniu z wariantem podstawowym. W przypadku ww. wariantu współczynnik ICUR zmniejszył się o 20% w porównaniu z wariantem podstawowym. Niezależnie od testowanego parametru współczynnik ICUR w każdym wariantcie pozostawał poniżej progu opłacalności.

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników miały wpływ następujące aspekty:

- Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przyjął brak skuteczności dla BSC (BSC rozumiane jako brak aktywnego leczenia). Biorąc pod uwagę wyniki badań klinicznych, np.: Sant 2003, powyższe założenie jest nieuzasadnione. W ww. badaniu 13% pacjentów uzyskało odpowiedź na leczenie w ramieniu placebo, z tego względu należałoby uwzględnić odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź przy zastosowaniu placebo;
- Przyjęcie BSC rozumianego jako brak jakiegokolwiek leczenia jako komparatora jest niezasadne, ponieważ w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej pacjenci z zespołem bolesnego pęcherza moczowego otrzymują rekomendowane leczenie objawowe, które jest refundowane w wybranych objawach występujących u pacjentów z analizowanym wskazaniem, m.in. leki przeciwbólowe i przeciwhistaminowe. Należy wskazać, że przy uwzględnieniu powyższych terapii jako BSC oraz przyjęciu ich skuteczności, inkrementalny efekt uzyskiwany po zastosowaniu PPS prawdopodobnie będzie niższy niż oszacowany w ramach niniejszej analizy. Z uwagi na powyższe oszacowania przeprowadzone przez wnioskodawcę najprawdopodobniej nie odzwierciedlają rzeczywistej praktyki klinicznej;
- Wnioskodawca w analizie ekonomicznej przyjął, że w kolejnych cyklach leczenia odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie rośnie, tj. przyjęto, iż odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wzrasta do 12 miesięcy od rozpoczęcia terapii z zastosowaniem PPS. Wnioskodawca w uzupełnieniach analizy wskazuje, że powyższe założenie oparte jest m.in. na danych z badania Hanno 1997. Należy w tym miejscu wskazać, że w badaniu Hanno 1997 pacjenci, którzy nie doświadczyli zdarzeń niepożądanych lub nie zrezygnowali z badania z innych powodów, przez cały czas trwania badania przyjmowali lek Elmiron, podczas gdy

w analizowanym programie lekowym, jeżeli pacjent nie uzyska odpowiedzi na leczenie w ciągu 6 mies., nie może kontynuować terapii. Z tego względu zgodnie z treścią programu pacjenci, którzy nie uzyskają odpowiedzi na leczenie po 6 mies. nie będą mogli kontynuować leczenia, a więc przyjęcie trendu wzrostowego dla odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie po okresie 6 mies. jest niezasadne i nie będzie miało odzwierciedlenia w rzeczywistej praktyce klinicznej. Co więcej, w ramach analizowanego programu lekowego, warunkiem kontynuacji terapii po 6 mies. jest uzyskanie jakiegokolwiek odpowiedzi na leczenie, podczas gdy w badaniu Hanno 1997 odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako uzyskanie co najmniej umiarkowanej odpowiedzi „ang. *moderate*”. Różnice w definicji odpowiedzi na leczenie pomiędzy badaniem a analizowanym programem lekowym wpływa na fakt, iż przeprowadzone przez wnioskodawcę oszacowania w oparciu o dane z badania Hanno 1997 są obarczone niepewnością;

- Wnioskodawca w ramach przeglądu systematycznego nie odnalazł analiz dotyczących użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. Z tego względu oszacował wartości użyteczności przyjmując pewne założenia m.in. przyjęto zależność pomiędzy oceną objawów w skali ICSI oraz odsetkiem pacjentów z odpowiedzią na leczenie. Wartości oszacowane przez wnioskodawcę mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wartości użyteczności.

Obliczenia wnioskodawcy złożone w ramach uwag do analizy weryfikacyjnej

W ramach uwag do analizy weryfikacyjnej wnioskodawca przeprowadził nowy wariant obliczeń w modelu zakładający:

- przyjęcie skuteczności w ramieniu BSC wynoszącej 13%. Odsetek 13% wprowadzono dla miesięcy 0-3, 3-6 oraz 6-12, w kolejnych cyklach modelu odsetek ten maleje proporcjonalnie do jego spadku na ramieniu interwencji. Koszty na ramieniu komparatora pozostawiono bez zmian w stosunku do analizy podstawowej (podejście o charakterze konserwatywnym).
- przyjęcie, że odsetek pacjentów na ramieniu interwencji z odpowiedzią na leczenie w miesiącach 6-12 pozostanie bez zmian w stosunku do okresu poprzedniego (tj. 33,4% w miesiącach 3-6 oraz 6-12).

W nowym wariantcie obliczeń wartość inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów wynosi 140 678 PLN/QALY.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.)

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

Wnioskodawca przedstawił randomizowane badanie dowodzące wyższości PPS nad BSC, zatem nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ustawy o refundacji.

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.

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji leku Elmiron (pentozanu wielosiarczan sodowy) w leczeniu zespołu bolesnego pęcherza moczowego, przeprowadzono w 5-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej (płatnik publiczny + pacjent). Ze względu na znikomy koszt po stronie pacjenta, oszacowanie z perspektywy wspólnej różni się nieznacznie od perspektywy pacjenta.

W analizie uwzględniono koszty leków oraz koszty związane z programem lekowym.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy do programu lekowego w każdym roku będzie włączanych:

[Redacted text]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Elmiron na proponowanych warunkach wydatki z perspektywy płatnika wzrosną o:

[Redacted text]

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem przedstawionej analizy jest niepewność odnośnie wielkości populacji, która zostanie objęta proponowanym programem. Wnioskodawca oszacowania populacji docelowej oparł na konsensusie ekspertów opracowanym podczas Advisory Board w 2020 r. Wg konsensusu ekspertów, populację szacuje się na 742 pacjentów (APD wnioskodawcy).

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, liczba pacjentów, którzy mogliby stosować wnioskowaną technologię wynosi od 88 tys. do 132 tys. Natomiast według opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie urologii globalna liczba leczonych w Polsce mieścić się może w przedziale od ok. 300 do 1000. Zdaniem konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie urologii chorobowość/zapadalność stanowi ok. 30% populacji kobiet. Natomiast zgodnie z danymi NFZ za lata 2018 – 2020 liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg kodu ICD-10: N30.1 śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego w 2019 r. wynosiła 1968.

Mając na względzie rozbieżności w powyższych oszacowaniach, trudności diagnostyczne analizowanej jednostki chorobowej oraz fakt, iż definicja IC/BPS ulegała zmianom na przestrzeni ostatnich lat, brak jest możliwości jednoznacznego potwierdzenia prawidłowości oszacowań populacji przyjętych w analizie wnioskodawcy.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



Uwagi do programu lekowego



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.



Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 7 dokumentów stanowiących wytyczne kliniczne dotyczące leczenia zespołu bolesnego pęcherza moczowego:

- Zespół ekspertów – Uniwersytet Jagielloński – Katedra i Klinika Urologii 2019;
- European Association of Urology (EAU) 2019;
- The Japanese Urological Association (JUA) 2020;
- British Society of Urogynaecology, Royal College of Obstetricians & Gynaecologists (BSUG i RCOG) 2016;
- Canadian Urological Association (CUA) 2016;
- International Consultation on Urological Diseases (ICUD) 2017;
- American Urological Association (AUA) 2015;

W 5 z 7 odnalezionych wytycznych polisiarczan pentozanu sodu (PPS) rekomendowany jest jako opcja leczenia zespołu bolesnego pęcherza moczowego. Wytyczne nie są spójne w zakresie siły powyższej rekomendacji. EAU 2019 wskazują silną rekomendację, w polskich i amerykańskich (AUA 2015) wytycznych stopień rekomendacji określono jako B, wytyczne JUA 2020 wskazują natomiast poziom rekomendacji C, a międzynarodowe wytyczne ICUD 2017 – D (przy najwyższym poziomie dowodów). W wytycznych kanadyjskich CUA 2016 zaznaczono, iż spodziewane jest uzyskanie marginalnych korzyści u większości leczonych pacjentów stosujących PPS (stopień rekomendacji D, poziom dowodów 1 i 2 – dane niespójne). Natomiast brytyjskie wytyczne BSUG/RCOG 2016 nie rekomendują stosowania PPS.

Zarówno wytyczne polskie, jak i zagraniczne w przypadku niepowodzenia leczenia zachowawczego wymieniają liczne terapie doustne, które nie są zarejestrowane w leczeniu analizowanego problemu zdrowotnego, niemniej mogą być skuteczne w zmniejszaniu dolegliwości z nim związanych. Wśród nich wymieniane są najczęściej: leki przeciwdepresyjne: amitrypylina (wszystkie wytyczne) i leki przeciwhistaminowe: hydroksyzyna (niewymieniana przez EAU 2019, AUA 2015 i BSUG/RCOG 2016) i cymetydyna (niewymieniana przed polski konsensus i EAU 2019). Część wytycznych proponuje również stosowanie leków immunosupresyjnych (m.in. kortykosteroidy, cyklosporyna A, sulplast tosyłanu, pochodne azatriopryny i chlorochiny).

W wytycznych wymieniane są również leki stosowane dopęcherzowo, w tym najczęściej: dimetylosulfotlenek, heparyna i lidokaina, kwas hialuronowy, siarczan chondroityny, a także PPS. Niemniej w polskim konsensusie wskazano, że pomimo iż farmakoterapia dopęcherzowa zaliczana jest do terapii II linii leczenia, powinna ona zostać zastosowana dopiero przy niepowodzeniu terapii zachowawczych i doustnej farmakoterapii.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych:

- 4 pozytywne:
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019;
 - National Health Service (NHS) 2019;
 - Haute Autorité de Santé (HAS) 2018;
 - Zorginstituut Nederland 2020.
- 1 negatywną:
 - National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) 2019.

Wśród pozytywnych rekomendacji wskazuje się wyższą skuteczność PPS w porównaniu z placebo (NICE 2019, NHS 2019, Zorginstituut Nederland 2020) oraz możliwą niewiele wyższą skuteczność w porównaniu z terapią podaną dopęcherzowo (NICE 2019). Francuska rekomendacja dodatkowo wskazuje, że konieczna jest ocena terapii po 5 latach stosowania w warunkach realnej praktyki klinicznej (HAS 2018). W pozytywnych rekomendacjach NICE 2019 i NHS 2019 wskazują, iż terapia PPS jest nieefektywna kosztowo w porównaniu z BSC.



Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 28.05.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1231.2020.20.RBO) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją leku Elmiron (pentozanu wielosiarczan sodowy) w ramach programu lekowego: „Leczenie zespołu bolesnego pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera, śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (ICD-10 N 30.1)”, 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. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 104/2021 z dnia 23 sierpnia 2021 roku w sprawie oceny leku Elmiron (pentozanu wielosiarczan sodowy) w ramach programu lekowego „Leczenie zespołu bolesnego pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera, śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (ICD-10 N30.1)”

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 104/2021 z dnia 23 sierpnia 2021 roku w sprawie oceny leku Elmiron (pentozanu wielosiarczan sodowy) w ramach programu lekowego „Leczenie zespołu bolesnego pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera, śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (ICD-10 N30.1)”

2. Raport nr OT.4231.32.2021. Wniosek o objęcie refundacją leku Elmiron (pentozanu wielosiarczan sodowy) w ramach programu lekowego: „Leczenie zespołu bolesnego pęcherza moczowego z glomerulacjami lub zmianami Hunnera, śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego (ICD-10 N 30.1)”. Analiza weryfikacyjna.