



Rekomendacja nr 55/2023

z dnia 30 maja 2023 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Wakix
(pitolisantum), tabletki powlekane, 4,5 mg, 30 tabl.,
GTIN: 03760254600360, we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych
na narkolepsję z katapleksją lub bez**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Wakix (pitolisantum), tabletki powlekane, 4,5 mg, 30 tabl., GTIN: 03760254600360, we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez i wydawanie leku w aptece na receptę za opłatą ryczałtową, pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz wdrożenia instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy wydatki na leczenie populacji większej niż prognozowana w analizie podstawowej Wnioskodawcy.

Uzasadnienie rekomendacji

Niniejsza rekomendacja dotyczy produktu leczniczego Wakix o dawce à 4,5 mg i powinna być rozpatrywana razem z dotyczącą dawki à 18 mg rekomendacją Prezesa Agencji nr 37/2022 z dnia 20 kwietnia 2022 r., ponieważ dostępność dawki 4,5 mg stanowi istotne uzupełnienie procesu terapeutycznego dla chorych dorosłych z narkolepsją z lub bez katapleksji.

W analizie klinicznej przedstawiono wyniki badania klinicznego z randomizacją (RCT) „HARMONY I”, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo pitolisantu (PIT) względem stosowania modafinilu (MDF) oraz placebo (PLC). W ocenie występowania nadmiernej senności w czasie dnia (EDS) zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść PIT w porównaniu z PLC, zaś względem MDF różnica nie była istotna statystycznie. Wpływ na czujność i uwagę pacjentów oceniano z wykorzystaniem testu MWT, a uzyskane wyniki wskazują na zbliżoną skuteczność PIT względem MDF oraz na różnicę istotną statystycznie na korzyść PIT w porównaniu do PLC. Wyniki badania HARMONY I nie wykazały istotnego statystycznie wpływu terapii PIT względem PLC ani względem MDF na poprawę jakości życia pacjentów ocenianej z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D. Zdarzenia niepożądane pojawiały się z podobną częstością w porównaniu do MDF, a zarazem istotnie statystycznie częściej w ramieniu PIT względem PLC. Nie odnaleziono dowodów naukowych, w których PIT byłby bezpośrednio porównywany z pozostałymi technologiami

alternatywnymi, tj. metylofenidatem oraz hydroksymaślanem sodu, co stanowi istotne ograniczenie analizy. Porównanie pośrednie PIT z hydroksymaślanem sodu sugeruje uzyskanie zbliżonych klinicznych efektów terapii.

Uwzględniono także wyniki analizy ekonomicznej, które wskazują, że terapia PIT jest [REDAKTOWANE]. Zastosowano analizę minimalizacji kosztów (CMA). Według oszacowań Wnioskodawcy cena zbytu netto za opakowanie preparatu Wakix, przy której koszt terapii z jego zastosowaniem jest taki sam jak koszt terapii komparatora, z perspektywy wspólnej, wynosi: względem metylofenidatu [REDAKTOWANE], względem hydroksymaślanu sodu [REDAKTOWANE], a względem modafinilu [REDAKTOWANE]. Ceny zbytu netto wyliczone w porównaniu do [REDAKTOWANE] niż cena zbytu netto zaproponowana we wniosku. Analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wyniki miało przyjęcie [REDAKTOWANE].

[REDAKTOWANE], jednak oszacowanie Wnioskodawcy zostało przedstawione w porównaniu do leku oryginalnego zawierającego hydroksymaślan sodu. W innych krajach dostępne są odpowiedniki, których koszt jest znacznie niższy. Oszacowanie kosztów terapii w porównaniu do odpowiednika (dostępny na Słowacji produkt leczniczy Kalceks) skutkuje niemalże zrównaniem kosztów ([REDAKTOWANE]). W związku z dostępnością odpowiedników, [REDAKTOWANE]

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej, niezależnie od zastosowania zaproponowanego we wniosku RSS. W wariancie z RSS i z perspektywy wspólnej wzrost oszacowano na około [REDAKTOWANE] w pierwszym roku analizy i około [REDAKTOWANE] w roku drugim.

Mając na uwadze niepewność wynikającą ze sposobu oszacowania liczebności populacji docelowej, zasadnym jest wdrożenie instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy wydatki na leczenie populacji większej niż prognozowana w analizie podstawowej Wnioskodawcy.

Pod uwagę wzięto także rekomendacje kliniczne, które wskazują pitolisant jako opcję terapeutyczną w nadmiernej senności diennej w pierwszej linii leczenia. Rekomendacje refundacyjne pozytywnie odnoszą się do finansowania pitolisantu, choć dodaną wartość kliniczną oceniają jako umiarkowaną.

Przedmiot wniosku

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

- Wakix (pitolisantum), tabletki powlekane, 4,5 mg, 30 tabl., GTIN: 03760254600360, proponowana cena zbytu netto [REDAKTOWANE] PLN.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta – ryczałt, lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, finansowany w nowej grupie limitowej. Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Narkolepsja jest chorobą należąca do hipersomnii pochodzenia ośrodkowego, wywołaną niedoborem hipokretyny, neuropeptydu produkowanego przez komórki nerwowe bocznego podwzgórza. Cechuje

się występowaniem nadmiernej senności, katapleksji, paraliżu przysennego oraz omamów hipnagogicznych lub hipnopompicznych.

Katapleksja polega na występowaniu krótkich epizodów utraty lub osłabienia napięcia mięśni poprzecznie prążkowanych szkieletowych, bez zaburzeń świadomości. Napad katapleksji trwa zwykle kilka-kilkanaście sekund, rzadko kilka minut. Objawy katapleksji są bardzo zróżnicowane. Najczęściej są łagodne i mają charakter ugięcia kolan, opadnięcia głowy, zuchwy lub powiek, drżenia mięśni twarzy, upuszczania trzymanyh przedmiotów, bełkotliwej mowy lub czynnościowego milczenia. W przypadku napadu całkowitego pacjent może upaść i doznać urazów. Do czynników wyzwalających należą gniew, śmiech, zaskoczenie, wysiłek fizyczny. W klasyfikacji ICD-10 narkolepsji z katapleksją odpowiada kod G47.4.

Termin paraliż przysenny oznacza porażenie wszystkich mięśni zależnych od woli, pojawiające się w momencie zasypiania lub budzenia się. Omamy hipnagogiczne to żywe marzenia senne, które występują w czasie zasypiania, natomiast omamy hipnopompiczne pojawiają się w półśnie przed wybudzeniem. Omamy mogą mieć charakter wzrokowy, słuchowy lub czuciowy.

Częstość występowania narkolepsji w populacji ogólnej większości państw europejskich i USA ocenia się na ok. 50/100 tys. osób, co po przełożeniu na populację Polski da oszacowanie około 15–20 tys. chorych. Szczyt zachorowania na narkolepsję przypada na drugą dekadę życia. Ogólna częstość występowania narkolepsji z katapleksją wynosi 0,02–0,18%.

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca jako terapię alternatywną dla stosowania pitolisantu w leczeniu dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez wskazał metylofenidat, modafinil i hydroksymaślan sodu. Są to technologie medyczne wymieniane przez ekspertów klinicznych oraz wytyczne, które prawdopodobnie zostaną zastąpione przez stosowanie pitolisantu. Wybór komparatorów uznano za zasadny.

Opis ocenianego świadczenia

Pitolisant jest podawanym doustnie antagonistą receptora histaminowego H₃/odwrotnym agonistą, który poprzez blokadę autoreceptorów histaminowych wpływa na aktywność neuronów histaminergicznych mózgu – głównego układu pobudzenia rozpowszechniającego projekcje do całego mózgu. Pitolisant moduluje również różne układy neuroprzekaźników, zwiększając uwalnianie acetylocholino, noradrenaliny i dopaminy w mózgu.

Produkt leczniczy Wakix (pitolisant) dopuszczony jest w procedurze centralnej do obrotu w dwóch dawkach, w których każda z tabletek powlekanych zgodnie z ChPL zawiera odpowiednio:

- Wakix, 18 mg - pitolisant w postaci chlorowodoru odpowiadającego 17,8 mg pitolisantu;
- Wakix, 4,5 mg - pitolisant w postaci chlorowodoru odpowiadającego 4,45 mg pitolisantu.

Zgodnie z ChPL Wakix, produkt leczniczy należy przyjmować w najniższej skutecznej dawce, w zależności od indywidualnej odpowiedzi i tolerancji danego pacjenta na lek, zgodnie ze schematem stopniowego zwiększania dawki, nie przekraczając przy tym maksymalnej dawki 36 mg/dobę:

- Tydzień 1: dawka początkowa 9 mg (dwie tabletki 4,5 mg) na dobę.
- Tydzień 2: dawkę można zwiększyć do 18 mg (jednej tabletki 18 mg) na dobę lub zmniejszyć do 4,5 mg (jednej tabletki 4,5 mg) na dobę.
- Tydzień 3: dawkę można zwiększyć do 36 mg (dwóch tabletek 18 mg) na dobę.

W każdym momencie dawka może zostać zmniejszona (do 4,5 mg na dobę) lub zwiększona (do 36 mg na dobę) zgodnie z oceną lekarza i odpowiedzią pacjenta na lek. Całkowitą dawkę dobową należy przyjmować w pojedynczej dawce rano podczas śniadania.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Wakix i obejmuje leczenie dorosłych chorujących na narkolepsję z katapleksją lub bez.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

W analizie klinicznej przedstawiono badanie kliniczne z randomizacją (RCT) „HARMONY I”, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo pitolisantu w dawkach od 10 do 40 mg/dobę (PIT; $n_{PIT} = 31$) względem stosowania modafinilu w dawkach od 100 do 400 mg/dobę (MDF; $n_{MDF} = 33$) oraz względem placebo (PLC; $n_{PLC} = 30$), w populacji dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez. Okres obserwacji wyniósł 8 tygodni. Ocenianymi punktami końcowymi były m.in.: poziom nadmiernej senności wg skali ESS (ang. *Epworth Sleepiness Scale*), liczba i czas trwania epizodów snu dziennego i senności, ocena jakości życia, ocena czujności wg skali MWT (ang. *Maintenance of Wakefulness Test*) oraz wartość uzyskana w teście podtrzymywania uwagi SART (ang. *Sustained Attention to Response Test*).

Skuteczność

Wpływ terapii na jakość życia pacjenta został poddany analizie z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D. Na podstawie porównania uzyskanych po przeprowadzeniu terapii wyników stwierdzono brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy średnimi wynikami PIT vs MDF oraz PIT vs PLC (średni wynik końcowy: PIT 73,8; MDF 72,6; PLC 70,2).

Dla oceny wpływu stosowania PIT względem PLC na występowanie nadmiernej senności w czasie dnia (EDS, ang. *Excessive Daytime Sleepiness*) w badaniu HARMONY I zastosowano skalę senności Epwortha (ESS, ang. *Epworth Sleepiness Scale*). W ESS uzyskanie niższej wartości liczbowej wyniku wskazuje na poprawę stanu zdrowia. W ramieniu PIT zmiana względem wartości wyjściowej wyniosła -5,8, w ramieniu MDF -6,9, zaś w ramieniu PLC -3,4 punktów w skali ESS. W porównaniu PIT vs PLC zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść PIT (MD -3,0; 95%CI: -5,6; -0,4) oraz brak różnicy istotnej statystycznie w porównaniu PIT vs MDF (MC 0,12; 95%CI: -2,5; 2,7).

W badaniu HARMONY I oceniano także częstości występowania odpowiedzi świadczącej o normalizacji objawów (≤ 10 punktów w skali ESS na końcu badania). W ramieniu PIT punkt końcowy został osiągnięty u 45,2% pacjentów (14 z 31), w ramieniu MDF u 45,5% pacjentów (15 z 33), zaś w ramieniu PLC u 13,3% pacjentów (4 z 30). Iloraz szans PIT vs PLC wyniósł OR 5,35 (95%CI: 1,51-19,03; $p = IS$), zaś dla PIT vs MDF nie był istotny statystycznie. Dla złożonego punktu końcowego obejmującego normalizację objawów lub ich klinicznie istotną poprawę (ESSk ≤ 10 lub ESSk-ESSp ≥ 3 punkty), w ramieniu PIT odnotowano jego wystąpienie u 71,0% pacjentów (22 z 31), a w ramieniu PLC u 43,3% pacjentów (13 z 30). Iloraz szans PIT vs PLC wyniósł OR 3,20 (95%CI: 1,11-9,22; $p = IS$).

Czujność i uwaga były analizowane z wykorzystaniem testu wielokrotnego pomiaru utrzymania czuwania MWT, w którym przez 40 minut mierzono zdolność do pozostania w stanie czuwania, zaś wynik wyrażony jest w minutach. Zmiana w czujności na podstawie testu MWT uległa poprawie w ramieniu PIT (iloraz średnich uzyskanych czasów z końca i z początku badania: 1,32), poprawie w ramieniu MDF (iloraz średnich 1,72) oraz pogorszeniu w ramieniu PLC (iloraz średnich: 0,88).

Różnica PIT vs MDF nie była istotna statystycznie (1,32 vs 1,72), zaś różnica PIT vs PLC była istotna statystycznie (1,32 vs 0,88; proporcja ilorazów 1,47; 95%CI: 1,01; 2,14; $p = 0,044$). Drugim z wykorzystanych narzędzi był test podtrzymania uwagi SART, w którym wynik wyrażony jest w postaci liczby błędów popełnionych przez pacjenta w czasie jego wykonywania – nieprawidłowych naciśnięć (błąd „NO-GO”) oraz pominięć naciśnięcia klawisza (błąd „GO”). Niższa liczba błędów wskazuje na lepszy stan zdrowia. Dla porównania PIT względem MDF nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie („NO-GO”: 0,82 vs 0,84; „GO”: 0,6 vs 0,79; razem błędy „NO-GO” oraz „GO”: 0,8 vs 0,89). W ramieniu PIT względem ramienia PLC zaobserwowano mniejszą liczbę błędów „NO-GO” (iloraz średnich: PIT 0,82, PLC 1,0; proporcja ilorazów 0,81; 95%CI: 0,67-0,99; $p = IS$), zaś różnice dla liczby błędów „GO” (PIT: 0,6; PLC 0,76) oraz ogółem („NO-GO” + „GO”: PIT 0,8 oraz PLC 1,0) nie uzyskały istotności statystycznej.

Ogólna ocena stanu zdrowia w badaniu HARMONY I oceniana była w skali CGI-C w domenie oceniającej katapleksję, w skali CGI-C w domenie oceniającej nadmierną senność w ciągu dnia (EDS) oraz w skali PGO (ogólna opinia chorego na temat skuteczności, ang. *Patient Global Opinion on Efficacy*). Dla porównania PIT vs MDF nie odnotowano różnic istotnych statystycznie. W przypadku porównania PIT względem PLC różnicę istotną statystycznie zaobserwowano jedynie w przypadku skali PGO (PIT: 85,7%; 24 z 28 pacjentów; PLC: 56,0%; 14 z 25 pacjentów; OR 4,71; 95%CI: 1,26–17,66; $p = IS$).

Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo pitolisantu (PIT) względem modafinilu (MDF) oraz względem placebo (PLC) oceniono na podstawie badania HARMONY I.

Zdarzenia niepożądane ogółem zaobserwowano u 71% (22 z 31) pacjentów w ramieniu PIT, 78,8% (26 z 33) w ramieniu MDF oraz 33,3% (10 z 30) pacjentów w ramieniu PLC. W przypadku porównania PIT vs MDF iloraz szans nie był istotny statystycznie. Iloraz szans PIT vs PLC wyniósł OR 4,84 (95%CI: 1,65; 14,47), a wynik był istotny statystycznie. Zdarzeniem niepożądanym występującym najczęściej był ból głowy (PIT: 11 z 31; MDF: 6 z 33; PLC: 6 z 30). Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 2 z 31 pacjentów w grupie PIT, 2 z 33 w grupie MDF i 2 z 30 pacjentów w grupie PLC, a różnice PIT vs MDF i PIT vs PLC nie były istotne statystycznie.

Dodatkowe informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa

HARMONY III

W jednoramiennym, otwartym badaniu HARMONY III przedstawiono dodatkowe dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania PIT wśród 102 dorosłych pacjentów, w okresie obserwacji wynoszącym 1 rok.

W populacji ogólnej średnia zmiana w ocenie nadmiernej senności (ESS) w ciągu dnia w 12 mies. względem wartości początkowych była istotna statystycznie i wyniosła $-4,6$ punktów. W populacji całkowitej odsetek chorych z wynikiem w skali ESS ≤ 10 punktów w 52 tyg. badania wyniósł 36,8%. Z kolei u 64,7% chorych odnotowano wynik świadczący o uzyskaniu normalizacji objawów i/lub ich klinicznie istotnej poprawie (ESSk ≤ 10 lub ESSk-ESSp ≥ 3 punkty).

W badaniu HARMONY III ciężkie TEAE wystąpiły u 6,9% chorych. Wszystkie ciężkie TEAE określono jako niezwiązane z pitolisantem, z wyjątkiem jednego poronienia.

Porównanie pośrednie PIT vs hydroksymaślan sodu – wyniki przeglądu systematycznego Leheret 2018

Skuteczność PIT względem hydroksymaślanu sodu została oceniona w sposób pośredni na podstawie zidentyfikowanego przeglądu systematycznego z metaanalizą Leheret 2018 oraz publikacji Szakacs 2017. Na podstawie uzyskanych wyników nie stwierdzono istotnych statystycznie i klinicznie różnic między PIT (w dawce 40 mg/d) a hydroksymaślanem sodu (w dawce 9 g/d). Analiza górnych i dolnych przedziałów ufności dla porównania PIT vs hydroksymaślan sodu wskazuje, że przedziały te dla różnicy ESS są mniejsze niż wartość MCID, która wynosi 3. W związku w powyższym autorzy przeglądu wnioskują, że PIT nie jest mniej skuteczny niż hydroksymaślan sodu.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej Wnioskodawcy jest brak badań bezpośrednio porównujących pitolisant z metylofenidatem oraz hydroksymaślanem sodu.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca

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, ang. life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, ang. 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 175 926 PLN/QALY (3 × 58 642 PLN).

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.

W niniejszej analizie uwzględniono leczenie pacjentów za pomocą obu prezentacji leku Wakix: 4,5 i 18 mg. Przedmiotowy wniosek refundacyjny dotyczy wyłącznie dawki 4,5 mg. Dawka 18 mg była wcześniej przedmiotem oceny Agencji.

Analizę ekonomiczną Wnioskodawcy przeprowadzono z wykorzystaniem techniki analizy minimalizacji kosztów (CMA, ang. *cost minimization analysis*), w której koszty stosowania produktu leczniczego Wakix (pitolisant) odniesiono do kosztów stosowania leków aktualnie dostępnych w trybie importu docelowego, tj. modafinilu oraz hydroksymaślanu sodu, a także do leku najczęściej stosowanego w przedmiotowym wskazaniu, lecz w nim nierefundowanego – metylofenidatu. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + świadczeniobiorca), w horyzoncie czasowym jednego roku.

W analizie Wnioskodawcy uwzględniono jedynie ceny leków oraz ich dawkowanie. Za nieróżnicujące uznano koszty monitorowania, oceny skuteczności leczenia oraz leczenia zdarzeń niepożądanych. Średnie dawkowanie pitolisantu w kolejnych tygodniach przyjęto na podstawie badania HARMONY I i wyniosło ono 29,2 mg. W modelu uwzględniono dawkowanie na poziomie: w 1. tygodniu na poziomie 9 mg/dobę (zgodnie z ChPL); w 2. tygodniu 10,5 mg (założenie Wnioskodawcy). Dawkowanie metylofenidatu oraz modafinilu przyjęto na podstawie

Wartości dawkowania hydroksymaślanu sodu zaczerpnięto z ChPL Xyrem i w analizie podstawowej przyjęto średnie dawkowanie na poziomie 6,75 mg/dobę. Alternatywne dawkowanie wszystkich omawianych interwencji testowano w analizie wrażliwości.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy koszt stosowania produktu leczniczego Wakix z perspektywy NFZ w wariantach z RSS jest [] od kosztu stosowania MET i MDF o odpowiednio [] PLN (bez RSS [] PLN) i [] PLN (bez RSS [] PLN) oraz [] o [] PLN (bez RSS [] PLN) od stosowania hydroksymaślanu sodu. Z perspektywy wspólnej i z uwzględnieniem RSS jest [] od kosztu stosowania MET i MDF o odpowiednio [] PLN (bez RSS [] PLN) i [] PLN (bez RSS [] PLN) oraz [] od kosztu stosowania hydroksymaślanu sodu o [] PLN (bez RSS [] PLN).

Według oszacowań Wnioskodawcy, cena zbytu netto za opakowanie preparatu Wakix, przy której koszt terapii z jego zastosowaniem jest taki sam jak koszt terapii komparatora, z perspektywy NFZ i z uwzględnieniem RSS, wynosi: względem metylofenidatu [] PLN, względem hydroksymaślanu sodu [] PLN, a względem modafinilu [] PLN. Wartości ceny zbytu netto wyliczone w porównaniu do [] niż cena zbytu netto zaproponowana we wniosku.

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia z wykorzystaniem alternatywnych wartości parametrów, które potencjalnie mogły w istotny sposób wpłynąć na wyniki analizy podstawowej. Największy wpływ na wyniki miało przyjęcie [] .

Ograniczenia

Ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826);

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.

Okoliczności art. 13 ustawy o refundacji nie zachodzą.

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.

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ + świadczeniobiorca). Rozważono dwa scenariusze – istniejący oraz nowy. W scenariuszu istniejącym Wakix nie jest objęty refundacją, zaś finansowane są inne leki przyjmowane przez chorych na narkolepsję – metylofenidat (MET), modafinil (MDF) oraz hydroksymaślan sodu. Scenariusz nowy zakłada wprowadzenie do refundacji produktu Wakix oraz zmniejszenie udziału innych leków w leczeniu narkolepsji.

Liczebność populacji docelowej, która stosuje wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym, oszacowano w roku I i II odpowiednio na [REDAKTOWANO] osób, przy czym ogólną liczbę pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku oszacowano na [REDAKTOWANO] w pierwszym roku oraz [REDAKTOWANO] w roku drugim.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Wakix spowoduje [REDAKTOWANO] wydatków z perspektywy wspólnej w wariantcie z RSS o około [REDAKTOWANO] w pierwszym roku analizy i około [REDAKTOWANO] w roku drugim. Bez RSS wartości wyniosą odpowiednio [REDAKTOWANO].

Analiza wrażliwości wskazała, że największy wpływ na wydatki inkrementalne miało [REDAKTOWANO].

Ograniczenia

Ograniczenia zostały opisane w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

W kontekście dostępności odpowiedników hydroksymaślanu sodu oraz istotnej różnicy w CMA względem MDF i MET, [REDAKTOWANO].

Ponadto, ze względu na znaczną niepewność związaną z oszacowaniem liczebności populacji docelowej, która będzie stosowała wnioskowaną technologię w przypadku wydania pozytywnej decyzji o jej finansowaniu ze środków publicznych, zasadnym wydaje się wdrożenie instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy wydatki z budżetu płatnika publicznego przed obciążeniem zwiększonym na skutek faktycznej liczby pacjentów przekraczającą liczebność wskazaną jako maksymalną w scenariuszu nowym, tj. [REDAKTOWANO] w pierwszym roku analizy oraz [REDAKTOWANO] w roku drugim.

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

[REDAKTOWANO]

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych. Wszystkie wytyczne wskazują na pitolisant jako opcję terapeutyczną w nadmiernej senności dziennej w pierwszej linii leczenia. Dodatkowo we wszystkich wytycznych pitolisant rekomendowany jest u pacjentów z katapleksją. Jako inne opcje terapeutyczne narkolepsji w I linii wytyczne wymieniają modafinil (EAN/ESRS/EU-NN 2021, ASENT 2021, AASM 2021, Madscape 2020, Lopez 2016), hydroksymaślan sodu (ASENT 2021, AASM 2021, Lopez 2016), metylofenidat (Madscape 2020, Lopez 2016) oraz solriamfetol (EAN/ESRS/EU-NN 2021, ASENT 2021, AASM 2021, Madscape 2020). W leczeniu narkolepsji z katapleksją rekomenduje się także hydroksymaślan sodu (EAN/ESRS/EU-NN 2021, ASENT 2021, AASM 2021).

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (Zorginstituut 2019 – Holandia, G-BA 2016 – Niemcy, HAS 2016 – Francja) i 4 negatywne (CADTH 2023 – Kanada, AWMSG 2017 – Walia, SMC 2017 – Szkocja, NCPE 2017 – Irlandia).

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na kliniczną wartość dodaną związaną z zastosowaniem Wakix, którą oceniano jako umiarkowaną. Negatywne rekomendacje refundacyjne zostały wydane ze względu na brak wykazanych istotnych dodatkowych korzyści płynących z refundacji leku Wakix lub brak przedłożenia wymaganych dokumentów.

Finansowanie w innych krajach

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę produkt Wakix jest finansowany w 10 krajach UE i EFTA na 30 wskazanych. W żadnym ze wskazanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja Prezesa została przygotowana na podstawie zlecenia z 15 lutego 2023 r. (znak pisma PLR.4500.144.2023.4.JWI) w sprawie oceny produktu leczniczego Wakix (pitolisantum), tabletki powlekane, 4,5 mg, 30 tabl., GTIN: 03760254600360, we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez, 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 2022 r. poz. 2555, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości.

Piśmiennictwo

1. Analiza weryfikacyjna nr OT.4230.20.2021 pn. „Wniosek o objęcie refundacją leku Wakix (pitolisant) we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez” z 7 kwietnia 2022 r.

2. Analiza weryfikacyjna nr OT.423.0.3.2023 pn. „Wniosek o objęcie refundacją leku Wakix (pitolisant) we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez” z 17 maja 2023 r.
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 35/2022 z dnia 19 kwietnia 2022 roku w sprawie oceny leku Wakix (pitolisantum) we wskazaniu: u dorosłych chorujących na narkolepsję z katapleksją lub bez.
4. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 57/2023 z dnia 29 maja 2023 roku w sprawie oceny leku Wakix (pitolisant) we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez.