



Rekomendacja nr 29/2018

z dnia 3 kwietnia 2018 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych: Mestinon Retard (pyridostigmini bromidum), tabletki 180 mg; Mestinon (pyridostigmini bromidum), syrop 60 mg/ml, we wskazaniu: miastenia

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Mestinon Retard (pyridostigmini bromidum), tabletki 180 mg; Mestinon (pyridostigmini bromidum), syrop 60 mg/ml, we wskazaniu: miastenia.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych ww. postaci bromku pirydostygminy w ocenianym wskazaniu.

W odnalezionym badaniu (Sieb 2010), dotyczącym oceny skuteczności oraz tolerancji na postać dawkowania bromku pirydostygminy o przedłużonym uwalnianiu, odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść ocenianej technologii medycznej w zakresie oceny klinicznej miastenii (według skali BMGS). Wykazano również poprawę jakości życia (ocenianą za pomocą narzędzia EuroQoL oraz narzędzia VAS).

Profil bezpieczeństwa był akceptowalny – w okresie obserwacji nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych. Ponadto, wnioski autorów badania wskazują na możliwość zwiększenia dziennej dawki bromku pirydostygminy przy jednoczesnej redukcji częstości zdarzeń niepożądanych.

Należy mieć jednak na uwadze, że analiza kliniczna podlega ograniczeniom, wśród których można wymienić: małą liczbę dowodów naukowych włączonych do przeglądu (1 badanie) i fakt, że ten typ badań jest nisko sklasyfikowany w hierarchii wiarygodności doniesień naukowych, małą liczebność populacji badanej, możliwość zakłócenia efektu terapii pirydostygminą o przedłużonym uwalnianiu przez terapie towarzyszące.



Należy również wskazać, że nie odnaleziono dowodów naukowych dla stosowania bromku pirydostygminy w postaci syropu, przy czym biorąc pod uwagę dane Ministerstwa Zdrowia postać ta jest rzadko stosowana w praktyce, jednak może być szczególnie przydatna w terapii pacjentów odczuwających trudności w połykaniu, co jest związane z zajęciem mięśni opuszkowych.

Znakomita większość wytycznych klinicznych uznaje za standard postępowania w leczeniu miastenii stosowanie bromku pirydostygminy. W wytycznych podkreśla się zalety inhibitorów cholinoesterazy, do których należy oceniana technologia, obejmujące m.in.: szybkie działanie, bezpieczeństwo oraz brak długotrwałych skutków ubocznych. Jednak wszystkie odnalezione dokumenty odnoszą się do produktów leczniczych zawierających pirydostygminę w postaci tabletek.

Oszacowania Agencji wskazują, że koszt refundacji w ramach importu docelowego jednego opakowania Mestinon Retard (50 tabletek) wynosi 760 PLN, Mestinon Retard (100 tabletek) 1 500 PLN, a koszt refundacji Mestinon syrop (473 ml w opakowaniu), wynosi 5 200 PLN. Należy przy tym zaznaczyć, że koszt NFZ za 1 opakowanie refundowanego już we wskazaniu miastenia leku Mestinon, tabl. drażowane, 60 mg (150 tabletek w opakowaniu) wynosi 111,86 PLN.

Istotne jest także wskazanie, że przy założeniu maksymalnego dziennego dawkowania, roczny koszt terapii Mestinon Retard jest 6 razy droższy niż postać aktualnie refundowana, natomiast koszt terapii Mestinon syrop jest około 92 razy droższy niż koszt terapii aktualnie refundowanego Mestinon 60 mg.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Mestinon Retard (pyridostigmini bromidum), tabletki 180 mg oraz Mestinon (pyridostigmini bromidum), syrop 60 mg/ml przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Miastenia to nabyta choroba autoimmunologiczna, która charakteryzuje się występowaniem autoprzeciwciał przeciw białkom złącza nerwowo-mięśniowego – receptorowi acetylocholino (AChR) i receptorowej kinazie tyrozynowej swoistej dla mięśni. U ok. 75% chorych stwierdza się przetrwałą grasicę lub jej przerost, a u ok. 10% grasiczaka.

Pierwsze objawy choroby najczęściej dotyczą mięśni gałek ocznych – występuje podwójne widzenie, opadanie powiek, zaburzenia ruchów gałek ocznych. Często pojawia się zajęcie mięśni opuszkowych powodujących cichą mowę z przydźwiękiem nosowym, a także trudności w gryzieniu i połykaniu. Występują trudności w unoszeniu kończyn górnych, chodzeniu po schodach, podnoszeniu się z pozycji leżącej bez pomocy rąk czy wstawaniu z pozycji kucznej. Charakterystyczną cechą choroby jest apokamnoza (słabnięcie mięśni podczas wysiłku) oraz nasilenie objawów w ciągu dnia (wieczorem wyraźniejsze niż rano).

Miastenia może przebiegać z samoistnymi rzutami i remisjami. Istnieje możliwość pojawienia się szybkiego i ciężkiego zaostrzenia objawów miastenii z objawami niewydolności oddechowej (przełom miasteniczny), a w trakcie leczenia inhibitorami cholinesterazy (ChE) – przełomu cholinergicznego, objawiającego się zaburzeniem oddychania, drżeniem mięśni, bólem brzucha i biegunką.

Częstość występowania szacowana jest na 5-125/mln, natomiast zapadalność na 2-4/mln. Szacuje się, że w Polsce na miastenię choruje około 6000 pacjentów.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, w latach 2016-2017, w ramach procedury importu docelowego, sprowadzono lek Mestinon Retard dla 10 pacjentów oraz lek Mestinon, syrop dla 1 pacjenta.

Alternatywna technologia medyczna

W oparciu o odnalezione wytyczne można wskazać, że poza pirydostygminą w leczeniu objawowym miastenii (leczenie pierwszego rzutu) stosowana jest również terapia neostygminą, ambenonium (AWMF 2017, PTN 2013, HAS 2015) oraz amifamprydyną (EFNS/ENS 2010). Dodatkowo rekomendacje wskazują na konieczność uzupełnienia leczenia poprzez wprowadzenie do terapii leków immunosupresyjnych (kortykosteroidów). W wytycznych podkreśla się także konieczność indywidualnego dostosowania terapii do każdego pacjenta.

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych główną alternatywną technologią wobec Mestinon Retard, tabl. 180 mg oraz Mestinon, syrop 60 mg/ml w ocenianym wskazaniu jest Mestinon, tabl. 60 mg, Mytelase (ambenonium), tabl. 10 mg, leki immunosupresyjne oraz przy zaostrzeniu choroby – immunoglobuliny i plazmaferezy. Ponadto eksperci wskazują, że brak dostępnego leku w postaci płynnej skutkuje brakiem możliwości dostosowania dawkowania leku oraz brakiem możliwości stosowania leku u pacjentów z nasilonym zaburzeniem połykania.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2018 r., poz. 13) w Polsce we wskazaniu: miastenia refundowane są leki zawierające substancje czynne: Pyridostigmini bromidum (produkt leczniczy Mestinon, tabletki drażowane, 60 mg), Ambenonium, Prednisonum, Tacrolimusum.

Ponadto lekiem nier refundowanym, ale dopuszczonym do obrotu na terytorium RP, zawierającym substancję czynną Pyridostigmini bromidum, jest produkt leczniczy Pirydostygminy bromek NRIM (Pyridostigmini bromidum), tabl. powlekane, 60 mg.

Ponadto z informacji przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia wynika, że w latach 2016-2017 nie wydano zgód na refundację dla innych leków sprowadzanych w ramach importu docelowego dla indywidualnych pacjentów we wskazaniu miastenia.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkty lecznicze Mestinon Retard, tabl. 180 mg oraz Mestinon, syrop 60 mg/ml są lekami zawierającymi substancję czynną bromek pirydostygminy.

Pirydostygmina jest inhibitorem esterazy cholinowej, enzymu rozkładającego acetylocholinę. Ułatwia przewodzenie impulsów w obrębie płytki nerwowo-mięśniowej i wywołuje zwężenie źrenic, bradykardię, zwiększenie napięcia mięśni szkieletowych oraz mięśniówki jelit, zwężenie oskrzeli i moczowodów oraz nasilenie wydzielania przez gruczoły ślinowe i potowe. Ponadto wywiera bezpośrednie działanie cholinomimetyczne na mięśnie szkieletowe. Powoduje zwiększenie siły mięśniowej oraz nasilenie reakcji na powtarzającą się stymulację nerwów.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego czas działania tabletek o przedłużonym uwalnianiu (Mestinon Retard, tabl. 180 mg) jest średnio 2,5 razy dłuższy od tabletek zwykłych (Mestinon, tabl. 60 mg).

Wnioskowane wskazanie odpowiada wskazaniom rejestracyjnym ocenianych leków.

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 skuteczności i bezpieczeństwa produktu Mestinon Retard, tabletki 180 mg włączono jedno wieloośrodkowe, prospektywne, nieinterwencyjne, otwarte badanie kliniczne (Sieb 2010). Celem badania była ocena skuteczności oraz tolerancji na postać dawkowania bromku pirydostygminy o przedłużonym uwalnianiu. Do badania zostało włączonych 72 pacjentów ze zdiagnozowaną i stabilną postacią miastenii, leczonych zwykłą postacią pirydostygminy, w tym 70,8% pacjentów otrzymywało dodatkową terapię immunosupresyjną, a 31,9% miało tymektomię (chirurgiczne usunięcie grasicy) średnio 4,9 lat przed włączeniem do badania. Okres obserwacji w badaniu wyniósł ok. 30 dni. Jakość badania została oceniona na 7/8 pkt wg skali NICE.

Natomiast nie odnaleziono badań dotyczących Mestinon, syrop 60 mg/5ml.

Skuteczność

W wyniku badania Sieb 2010 stwierdzono:

- Rozpoczęcie przyjmowania bromku pirydostygminy o przedłużonym uwalnianiu (SR-Pyr) związane było ze znaczącym zmniejszeniem liczby dziennych dawek (4,4 vs 3,6, $p=0,011$). Dawka SR-Pyr nie została zmieniona u większości pacjentów (86,1%) przez okres badania. Dawka została zwiększona u 6,9% pacjentów, a zmniejszona u 4,2%.
- Odnotowano różnice istotnie statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej w zakresie oceny klinicznej miastenii. Objawy kliniczne oceniono za pomocą skali BMGS (Besinger Myasthenia Gravis Score - skala składa się z 9 domen, każda oceniana jest od 0 (brak ograniczeń) do 3 (poważne ograniczenia), następnie punktacje z poszczególnych domen są sumowane i uśredniane, a uzyskany wynik mieści się w zakresie 0-3) w momencie włączenia do badania oraz po ok. 30 dniach od momentu przejścia na SR-Pyr. W populacji ogólnej oraz subpopulacji (wiek ≤ 60 lat), wynik w skali BMGS zmniejszył się w okresie obserwacji z $0,9 \pm 0,5$ do $0,6 \pm 0,4$ (poprawa o 33,3%).
- Odnotowano istotną statystycznie poprawę jakości życia ocenianą za pomocą:
 - poziomej wizualnej skali analogowej przez pacjentów (visual analogue scale, VAS) o zakresie od 0 (najgorszy wyobraźalny stan zdrowia) do 100 (najlepszy wyobraźalny stan zdrowia):
 - ◆ w grupie ogólnej odnotowano poprawę o 24,8% (wzrost z $53,2 \pm 20,1$ do $66,4 \pm 17,1$)
 - ◆ w podgrupie pacjentów (wiek ≤ 60 lat) odnotowano poprawę o 27,1% (wzrost z $53,1 \pm 22,8$ do $67,5 \pm 16,9$).
 - narzędzia EuroQoL (1 – najlepszy możliwy stan zdrowia; -0,594 najgorszy możliwy stan zdrowia):

- ◆ w populacji ogólnej odnotowano poprawę o 23,6% (wynik zwiększył się z 0,626 ±0,286 do 0,782 ±0,186)
- ◆ w subpopulacji (wiek ≤ 60 lat) odnotowano poprawę o 23,6% (wzrost z 0,632 ±0,283 do 0,781 ±0,185)

W powyższym zakresie odnotowywano poprawę, jednak nie przedstawiono informacji na temat istotności statystycznej wyników.

Bezpieczeństwo

Po rozpoczęciu terapii pirydostygminą o przedłużonym uwalnianiu odnotowano zmniejszenie częstotliwości występowania działań niepożądanych stwierdzonych przed wprowadzeniem SR-Pyr lub ich całkowite ustąpienie. Jednak podczas obserwacji odnotowano nowe zdarzenia niepożądane, takie jak: skurcze mięśni (3 zdarzenia), biegunka (3 zdarzenia), nagłe parcie na pęcherz moczowy (3 zdarzenia), nadmierna potliwość (2 zdarzenia), skurcze jelit (2 zdarzenia), nudności (2 zdarzenia), zator śluzowy (1 zdarzenie), drganie powieki (1 zdarzenie), bezsenność (1 zdarzenie). Ponadto po przejściu na terapię SR-Pyr skurcze mięśni zmniejszyły się u 7 pacjentów, pozostały bez zmian u 1 pacjenta, oraz po raz pierwszy pojawiły się u 3 pacjentów, którym znacząco zwiększono dawkę pirydostygminy.

Nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych w okresie obserwacji. W przypadku 47,2% pacjentów tolerancję na SR-Pyr oceniono jako dobrą, a u 29,2% jako bardzo dobrą. Zdarzenia niepożądane występowały częściej u młodszych uczestników badania: 52,8% (≤60 lat) vs 47,2% (>60 lat).

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność analizy klinicznej mają wpływ następujące ograniczenia:

- brak jakichkolwiek dowodów naukowych dla ocenianej substancji w postaci syropu oraz brak badań wysokiej jakości dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bromku pirydostygminy w formie o przedłużonym uwalnianiu; odnalezione badanie to badanie jednoramienne, wobec czego uczestnicy w odnalezionym badaniu nie podlegali procesowi randomizacji ani zaślepieniu;
- mała liczba doniesień naukowych dotyczących ocenianych technologii medycznych – ocenę skuteczności i bezpieczeństwa SR-Pyr oparto o 1 badanie kliniczne przeprowadzone na małej grupie uczestników;
- w odnalezionym badaniu Sieb 2010 część pacjentów (40,3%) po przejściu na terapię SR-Pyr w dalszym ciągu otrzymywała dodatkowo bromek pirydostygminy o szybkim uwalnianiu, co stanowi czynnik zakłócający efekt terapii SR-Pyr;
- ograniczeniem badania Sieb 2010 jest krótki okres obserwacji, co przekłada się na brak wiarygodnych badań nad długoterminowym efektem bromku pirydostygminy w formie o przedłużonym działaniu;
- interwencje takie jak leczenie immunospresyjne i potencjalna tymektomia nie były zakazane w badaniu wobec czego ich wpływ mógł zostać odnotowany w wynikach dla terapii SR-Pyr,
- do badania nie włączono pacjentów z objawami miastonii ocenianej na 2-3 punkty w skali BMGS. Populację badaną stanowili pacjenci głównie w II i III stadium miastonii (ok 80%) wg. MGFA. Odsetek pacjentów w najniższym (I) i najwyższym (IV) stadium choroby włączonych do badania jest niewielki, w związku z powyższym trudno ocenić skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ocenianej technologii u wszystkich pacjentów z miastenią.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 134 514 zł (3 x 44 838 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.

Dane dotyczące importu docelowego produktów leczniczych Menstinon Retard oraz Mestinson, syrop we wskazaniu miastenia wskazują, że w latach 2016-2017 sprowadzono łącznie:

- 330 opakowań produktu Mestinson Retard (50 tabletek a 180 mg), dla których łączna kwota refundacji wyniosła 250 800 zł brutto;
- 44 opakowania produktu Mestinson (100 tabletek a 180 mg), dla których łączna kwota refundacji wyniosła 66 000 zł brutto;
- 12 opakowań produktu Mestinson (syrop 473 ml), dla których łączna kwota refundacji wyniosła 62 400 zł brutto.

Razem wydatki płatnika z tytułu refundacji ww. produktów wyniosły 379 200 zł.

Na podstawie danych dotyczących kwot refundacji produktów leczniczych Mestinson Retard oraz Mestinson (syrop) udostępnionych przez Ministerstwo Zdrowia, przeprowadzono oszacowania średniego kosztu dla płatnika za 1 mg substancji czynnej. Koszt aktualnie refundowanej postaci pirydostygminy (Mestinson, 60 mg) wyliczono na podstawie danych NFZ (111,86 zł za opakowanie). Koszt ocenianych technologii za 1 mg wynosi:

- 0,01243 PLN, dla Mestinson, tabletki 60 mg;
- 0,08389 PLN, dla Mestinson Retard, tabletki 180 mg;
- 0,91614 PLN, dla Mestinson, syrop 60mg/5ml.

Całkowita dawka dobową produktu leczniczego wynosi w przypadku:

- Mestinson, 60 mg – zgodnie z ChPL, od 120 mg (2 tabl.) do 1200 mg (20 tabl.);
- Mestinson, 180 mg – zgodnie z odnalezioną ulotką, od 360 mg (2 tabl.) do 1080 mg (6 tabl.);
- Mestinson, syrop – zgodnie z odnalezioną ulotką, od 360 mg (30 ml) do 1500 mg (125 ml).

Przy założonych dawkach, roczny koszt terapii wynosi odpowiednio:

- Przy stosowaniu Mestinson, 60 mg: 544,43 zł - 5 444,34 zł;
- Przy stosowaniu Mestinson, 180 mg: 11 023,15 zł - 33 069,44 zł;

- Przy stosowaniu Mestinon syrop: 120 380, 80 zł - 501 586,65 zł.

Oszacowano, że przy założeniu maksymalnego dawkowania, roczny koszt terapii Mestinon Retard jest 6 razy droższy niż postać aktualnie refundowana, natomiast koszt terapii Mestinon syrop jest około 92 razy droższy niż koszt terapii aktualnie refundowanego Mestinon 60 mg.

Warto zaznaczyć, że w Polsce we wskazaniu miastenia, poza bromkiem pirydostygminy (Mestinon, 60 mg), refundowane są leki zawierające substancje czynne: ambenonium, prednisonum, tacrolimusum.

Zgodnie z danymi NFZ koszt refundacji w leczeniu objawowym miastonii 1 opakowania Mytelase, tabl. 10 mg (ambenonium) wynosi 14,38 zł.

Należy mieć na uwadze, że lek Mestinon, tabl. 60 mg refundowany jest również w porażennej niedrożności jelit oraz pooperacyjnym zatrzymaniu moczu. Należy jednak wskazać, że zgodnie z szacunkami 92,88% opakowań leku Mestinon, tabl. 60 mg zostało zrefundowanych we wskazaniu miastenia.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015 poz. 345)

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

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, 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.

Zgodnie z danymi Ministerstwa Zdrowia, w latach 2016-2017 wydatki związane z refundacją ocenianych produktów leczniczych we wskazaniu miastenia wyniosły z perspektywy płatnika publicznego ok. 377 964,80 zł, a z perspektywy pacjenta ok. 1 235,20 zł (przy założeniu, że zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej pacjent ponosi koszt w wysokości opłaty ryczałtowej (3,20 PLN) za każde zrefundowane opakowanie leku). Z danych tych wynika również, że koszty te dotyczyły terapii 10 pacjentów w przypadku tabletek o przedłużonym uwalnianiu oraz 1 pacjenta w przypadku syropu.

Brak danych dotyczących przyszłej wielkości populacji docelowej stosującej Mestinion Retard lub Mestinion syrop skutkuje brakiem możliwości oszacowania wydatków ponoszonych na refundację ocenianych technologii lekowych w kolejnych latach.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 10 rekomendacji klinicznych dot. leczenia miastenii, wydanych przez:

- Association of British Neurologists 2018 (UK)
- Association of the Scientific Medical Societies in Germany (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - AWMF) 2017 (Niemcy)
- American Academy of Neurology (AAN) 2016 (USA)
- Haute Autorité de Santé (HAS) 2015 (Francja)
- The Japanese Committee of Clinical Guidelines for MG 2015 (Japonia)
- European Federation of Neurological Societies / European Neurological Society (EFNS/ENS) - OCULAR 2014 (Europa)
- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN) 2013 (Polska)
- Ad Hoc Committee of the Croatian Society For Neurovascular Disorders, Croatian Medical Association (CMA) 2012 (Chorwacja)
- EFNS/ENS 2010 (Europa)
- Association of patients with myasthenia gravis 2009 (Czechy)

Należy wskazać, że wszystkie odnalezione wytyczne odnoszą się do produktu leczniczego zawierającego pirydostygminę (lek Mestinion) w tabletkach 60 mg. Wytyczne HAS 2015 oraz AWMF 2017 odnoszą się do Mestinion LP (Retard) tabletki 180 mg. Natomiast nie odnaleziono wytycznych odnoszących się do pirydostygminu w postaci syropu.

Wszystkie rekomendacje przedstawiają podobny schemat leczenia, tj. pirydostygminę jako leczenie z wyboru, z wyłączeniem wytycznych japońskich. Badacze z Japonii mimo, iż rekomendują pirydostygminę w leczeniu objawowym miastenii (leczenie pierwszego rzutu) to zaznaczają, iż dowody na działanie antycholinoesterazy są niewielkie.

Ponadto stosowana jest również terapia neostygmianą, ambenonium (AWMF 2017, PTN 2013, HAS 2015) oraz amifamprydyną (EFNS/ENS 2010). Dodatkowo rekomendacje wskazują na konieczność uzupełnienia leczenia poprzez wprowadzenie do terapii leków immunosupresyjnych (kortykosteroidów). Jeżeli nadal nie przynosi to efektów, należy wziąć pod uwagę dożylne podanie immunoglobuliny (IVIg) lub plazmaferezę (PE).

Zalety inhibitorów cholinoesterazy to wg wytycznych m.in.: szybkie działanie, bezpieczeństwo oraz brak długotrwałych skutków ubocznych.

Odnaleziono jedną rekomendację refundacyjną dla produktu leczniczego Mestinon LP 180 mg (tabletki o przedłużonym uwalnianiu) wydaną przez francuski Haute Autorité de Santé (HAS).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 16.01.2018. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.291.2018.AP), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Mestinon Retard (pyridostigmini bromidum), tabletki 180 mg; Mestinon (pyridostigmini bromidum), syrop 60 mg/ml przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod, na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U.2015 r. poz. 581 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2015 r. poz. 345, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 30/2018 z dnia 26 marca 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Mestinon Retard (pyridostigmini bromidum), tabletki 180 mg; Mestinon (pyridostigmini bromidum), syrop 60 mg/ml.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 30/2018 z dnia 26 marca 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leków: Mestinon Retard, Mestinon (pyridostigmini bromidum) we wskazaniu: miastenia.
2. Raport nr OT.4311.4.2018 „Mestinon Retard, Mestinon (pyridostigmini bromidum) we wskazaniu: miastenia. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację” z dn. 1 marca 2018 r.