



Rekomendacja nr 78/2021

z dnia 25 czerwca 2021 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Mestinon (bromek pirydostygminy) we wskazaniu: miastenia

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Mestinon (bromek pirydostygminy) we wskazaniu: miastenia.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Mestinon (bromek pirydostygminy) we wskazaniu: miastenia.

Przeprowadzono aktualizację w zakresie istnienia nowych dowodów naukowych oraz wytycznych klinicznych względem rekomendacji 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. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano nowych badań spełniających kryteria włączenia. Odnaleziono jedną aktualizację rekomendacji klinicznych (AAN 2020), w której zalecenia dotyczące stosowania pirydostygminy w miastenii pozostały takie same jak w wersji uwzględnionej w rekomendacji z roku 2018 (AAN 2016).

W wyniku aktualizacji nie zidentyfikowano danych, które wskazywałyby na brak zasadności finansowania pirydostygminy w leczeniu miastenii. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, omawiany lek należy do leków pierwszego rzutu, stosowanych w objawowym leczeniu miastenii. W związku z powyższym, kontynuowanie finansowania ze środków publicznych pirydostygminy w przedmiotowym wskazaniu można uznać za zasadne.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia (MZ) dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Mestinon (bromek pirydostygminy) we wskazaniu: miastenia, 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 2021 r., poz. 523).



Problem zdrowotny

Miastenia to nabyta choroba autoimmunologiczna, która charakteryzuje się występowaniem autoprzeciwciał przeciw białkom złącza nerwowo-mięśniowego – receptorowi acetylocholin (AChR) i receptorowej kinazie tyrozynowej swoistej dla mięśni.

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, tzw. przełom miasteniczny. W trakcie leczenia inhibitorami cholinesterazy (ChE) może wystąpić tzw. przełom cholinergiczny, który objawia 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 6 tys. pacjentów.

Alternatywna technologia medyczna

Poza pirydostyginą w leczeniu objawowym miastenii w ramach leczenia pierwszego rzutu stosowana jest również terapia neostyginą, 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 klinicznych podkreśla się konieczność indywidualnego dostosowania terapii.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2021 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2021 r., poz. 32) we wskazaniu „miastenia” refundowane są leki zawierające substancje czynne: Pyridostigmini bromidum (produkt leczniczy Mestinon, tabletki drażowane, 60 mg) oraz Ambenonium, Prednisonum, Tacrolimusum.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (znak pisma PLD.45341.670.2021.2.SG), w ramach importu docelowego w przedmiotowym wskazaniu sprowadzany był także produkt leczniczy Kalymin Retard.

Opis wnioskowanego świadczenia

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

Pirydostygmina jest inhibitorem esterazy cholinowej, czyli enzymu rozkładającego acetylocholiny. 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).

Wskazanie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych 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.

W ramach analizy klinicznej została przeprowadzona aktualizacja w zakresie istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem rekomendacji 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. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia opublikowanych po dacie wyszukiwania zastosowanej w raporcie z 2018 roku.

Bezpieczeństwo

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ChPL Mestinon

Do rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) występujących działań niepożądanych produktu Mestinon Retard należą: wysypka.

Pozostałe działania występują z nieznaną częstością (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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 155 514 zł/QALY.

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.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (znak pisma PLD.45341.670.2021.2.SG), cena produktu leczniczego *Mestinon Retard, Pyridostigmini bromidum, tabletki 180 mg* wynosi 676,16 PLN za 50 tabletek, natomiast produktu leczniczego *Mestinon, Pyridostigmini bromidum, syrop 60 mg/ml* wynosi 6 185,38 PLN za opakowanie po 473 ml. Podane wartości pochodzą z raportów Zintegrowanego Systemu Monitorowania Obrotu Produktami Leczniczymi (ZSMOPL) za rok 2020. Są to szacunkowe ceny sprzedaży leków do apteki, zawierające marżę hurtową w wysokości 10%.

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. 2020 poz. 357 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.

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 przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (znak pisma PLD.45341.670.2021.2.SG), w 2020 roku liczba osób (unikalne numery PESEL), dla której pozytywnie rozpatrzono wnioski o refundację wyniosła dla *Mestinon Retard tabletki 180 mg* i *Mestinon syrop 60 mg/ml* odpowiednio 21 i 3.

Dla *Mestinon Retard tabletki 180 mg* pozytywnie rozpatrzono 42 wnioski, które objęły 446 opakowań. Łączna kwota refundacji wyniosła 301 567,36 PLN.

Z kolei dla *Mestinon syrop 60 mg/ml* pozytywnie rozpatrzono 7 wniosków, które objęły 57 opakowań. Łączna kwota refundacji wyniosła 352 566,66 PLN.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

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.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

W ramach aktualizacji wytycznych klinicznych i rekomendacji towarzystw naukowych względem rekomendacji nr 29/2018 z dnia 3 kwietnia 2018 r. odnaleziono jeden nowy dokument – aktualizacja wytycznych American Academy of Neurology z roku 2020. Względem wytycznych AAN z 2016, które były uwzględnione we wspomnianej wyżej rekomendacji, nie zmieniono zaleceń dotyczących stosowania pirydostygminy.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 7 maja 2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma PLD.45341.670.2021.2.SG), odnośnie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Mestinon Retard, Mestinon (pyridostigmini bromidum) we wskazaniu: miastenia, na podstawie art. 39 ust. 3 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), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 78/2021 z dnia 21 czerwca 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Mestinon Retard, Mestinon (pyridostigmini bromidum) we wskazaniu: miastenia.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 78/2021 z dnia 21 czerwca 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Mestinon Retard, Mestinon (pyridostigmini bromidum) we wskazaniu: miastenia.
2. Raport nr OT.4211.17.2021 pn. „Mestinon (bromek pirydostygminy) we wskazaniu: miastenia. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację”.