



Rekomendacja nr 95/2023

z dnia 18 września 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny produktu leczniczego Calcort (deflazakort) we wskazaniu: toczeń rumieniowaty układowy

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazakort) we wskazaniu: toczeń rumieniowaty układowy.

Uzasadnienie rekomendacji

Przeprowadzono aktualizację wyszukiwania w zakresie istnienia nowych dowodów naukowych oraz wytycznych klinicznych względem rekomendacji z 6 listopada 2019 roku nr 97/2019 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Calcort (deflazakort) we wskazaniach: reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, miastenia i zapalenie błony naczyniowej oczu. Ocena dotyczy wyłącznie wskazania toczeń rumieniowaty układowy (SLE).

Nie odnaleziono nowych dowodów naukowych dla ocenianego wskazania.

Odnaleziono aktualne rekomendacje Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego (PTR 2023), oparte na europejskich wytycznych The European League Against Rheumatism (EULAR 2019). Wytyczne PTR są spójne z zaleceniami przedstawionymi w poprzednim opracowaniu Agencji.

Według otrzymanych danych, w okresie od marca 2022 r. do maja 2023 r. produkt został sprowadzony dla 7 pacjentów z SLE, a łączna szacowana wartość refundacji produktu Calcort wynosiła ok. 5,5 tys. zł brutto w skali roku.

W związku z ograniczoną wielkością dotychczasowej populacji oraz ceną preparatu należy przypuszczać że obciążenie budżetu płatnika pozostanie na podobnym poziomie.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazakort), tabletki 6 mg i 30 mg, we wskazaniu toczeń rumieniowaty układowy 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. 2023 poz. 826).

Problem zdrowotny

Toczeń rumieniowaty układowy (SLE, ang. *lupus erythematosus systemicus*) to choroba autoimmunologiczna rozwijająca się wskutek złożonych zaburzeń układu odpornościowego, prowadzących do przewlekłego procesu zapalnego w wielu tkankach i narządach.

Częstość występowania w populacji rasy białej wynosi 20-50/100 000. Zapadalność szacuje się na 3-5/100 000 osób rocznie. Kobiety chorują 6-10-krotnie częściej niż mężczyźni.

SLE ma bardzo zróżnicowane nasilenie, przebiega z zaostrzeniami i remisjami, obejmuje wiele tkanek i narządów. Z reguły objawy narządowe i nieprawidłowości w badaniach pomocniczych, które dominowały na początku choroby, występują również w późniejszym okresie. Przez dłuższy czas mogą więc dominować objawy ze strony jednego narządu, nadające chorobie charakterystyczną postać, np. skórno-stawową, nerkową, neuropsychiatryczną, hematologiczną. Jednak w miarę rozwoju choroby zwykle dołączają się (przejściowo lub na stałe) nowe objawy. U 10-40% chorych dochodzi do długotrwałych (>1 rok) remisji lub okresów bez zaostrzeń choroby. U ~70% chorych pomimo osiągnięcia wstępnej remisji lub małej aktywności choroby dochodzi do zaostrzenia, a u 17-38% ma ono ciężki przebieg. U ludzi starszych SLE przebiega nieco łagodniej.

Przy właściwym rozpoznaniu i leczeniu 10 lat przeżywa około 80% chorych, a 20 lat – 65%. Jednak u ponad połowy chorych dochodzi do trwałego uszkodzenia narządów. Progresa uszkodzeń narządowych zależy w znacznym stopniu od obecności nadciśnienia tętniczego i stosowania GKS, korzystnie wpływa natomiast stosowanie hydroksychlorochiny. Rokowanie nie jest gorsze u chorych z toczniowym zapaleniem nerek; pomimo leczenia u 20% chorych rozwija się schyłkowa niewydolność nerek. Nawroty SLE w nerce przeszczepionej zdarzają się wyjątkowo rzadko (2%). Umieralność wśród chorych na SLE jest 3 razy większa niż w populacji ogólnej. Przyczyną zgonu we wczesnym okresie choroby są najczęściej zakażenia oraz ciężkie zmiany narządowe (zajęcie OUN, układu sercowo-naczyniowego, ostre toczniowe zapalenie płuc, ciężka nefropatia), a później – powikłania leczenia (zakażenia), następstwa przyspieszonej miażdżycy oraz zakrzepica.

Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione wytyczne wskazują, że u wszystkich pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym powinien być stosowany lek przeciwmalaryczny, tj. hydroksychlorochina (HCQ). Dodatkowo zalecana jest terapia glikokortykosteroidami (GKS), w tym najczęściej prednizon.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkty lecznicze Calcort, tabletki à 6 mg oraz Calcort, tabletki à 30 mg są lekami zawierającymi substancję czynną deflazakort (DFZ). Deflazakort jest pochodną prednizolonu, wykazującą działanie przeciwzapalne i immunosupresyjne.

Stosowany jest w leczeniu różnych chorób i jego skuteczność jest porównywalna z innymi steroidami przeciwzapalnymi.

Wnioskowany lek, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), jest wskazany do stosowania w leczeniu stanów takich jak:

- anafilaksja, astma, ciężkie reakcje nadwrażliwości;
- reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze przewlekłe zapalenie stawów, polimialgia reumatyczna;
- toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie skórno-mięśniowe, mieszana choroba tkanki łącznej (inna niż twardzina układowa), guzkowe zapalenie tętnic, sarkoidoza;
- pęcherzyca, pemfigoid pęcherzowy, piodermia zgorzelinowa;
- zespół nerczycowy ze zmianami minimalnymi (submikronowymi; ang. Minimal change nephrotic syndrome), ostre śródmiąższowe zapalenie nerek;
- gośćcowe zapalenie serca;
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna;

- zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie nerwu wzrokowego;
- niedokrwistość autoimmunohemolityczna, małopłytkowość samoistna;
- ostra i limfatyczna białaczka, chłoniak złośliwy, szpiczak mnogi;
- immunosupresja po przeszczepie.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych ocenianego leku.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, w okresie od marca 2022 r. do maja 2023 r., w ramach procedury importu docelowego, sprowadzono 53 opakowania produktu leczniczego Calcort (deflazakort), tabletki á 6 mg dla 7 pacjentów z SLE.

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 przeprowadzonym przeglądzie systematycznym nie odnaleziono nowych badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla produktu leczniczego Calcort we wskazaniu: toczeń rumieniowaty układowy.

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 175 926 PLN/QALY (3 x 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.

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, szacunkowa cena netto sprzedaży produktu leczniczego Calcort do apteki, zawierająca marżę hurtową, wynosi 119,90 zł za opakowanie 6 mg, 100 tabletek.

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 2022 r. poz. 2555 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.

Wydatki w okresie od marca 2022 do maja 2023 roku związane z refundacją produktu leczniczego Calcort wyniosły 6953 zł brutto (ok. 5 563 zł brutto w skali roku).

Oszacowany średni koszt dziennej dawki ocenianego produktu oraz refundowanych komparatorów wynosi:

- 1,3 zł dla produktu leczniczego Calcort, 6 mg,
- 0,4 zł dla refundowanych produktów leczniczych zawierających prednizon,
- 0,4 zł dla refundowanych produktów leczniczych zawierających prednizolon,
- 0,3 zł dla refundowanych produktów leczniczych zawierających metyloprednizolon.

Biorąc pod uwagę powyższe, koszt produktu leczniczego Calcort jest około 3,6-krotnie wyższy względem prednizonu, 3-krotnie wyższy względem prednizolonu oraz 4,9-krotnie wyższy względem metyloprednizolonu.

Przy założeniu liczebność populacji wskazanej przez eksperta klinicznego szacowany wpływ na budżet wynosi:

- 58 995 zł dla wariantu minimalnego – założono przejęcie 100% udziałów od najdroższego komparatora i liczebność populacji wynoszącą 185 pacjentów,

- 141 144 zł dla wariantu maksymalnego – założono przejęcie 100% udziałów od najtańszego komparatora i liczebność populacji wynoszącą 370 pacjentów.

Ograniczenia

Według szacunków KK w dziedzinie reumatologii Calcort mógłby być stosowany przez 1-2% populacji chorych, co przekłada się na liczbę 185-370 pacjentów. Natomiast zgodnie z uzyskanymi informacjami z MZ w okresie marzec 2022 – maj 2023 wydano zgody na refundację produktu leczniczego Calcort dla 7 pacjentów, w związku z czym zakłada się, że wielkość populacji docelowej została przeszacowana

Ponadto dawkowanie GKS oraz czas ich stosowania jest indywidualny w zależności od stanu klinicznego pacjenta i zalecanego leczenia.

Mając powyższe na uwadze przedstawione oszacowania należy traktować z ostrożnością.

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 innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono rekomendacje kliniczne wydane przez Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (PTR 2023), oparte na europejskich wytycznych The European League Against Rheumatism (EULAR 2019).

Wytyczne dotyczą leczenia w zależności od postaci klinicznej i stopnia zaawansowania tocznia rumieniowatego układowego. U wszystkich pacjentów, bez względu na stopień zaawansowania choroby, powinien być stosowany lek przeciwmalaryczny, tj. hydroksychlorochina (HCQ). Dodatkowo zalecana jest terapia glikokortykosteroidami (GKS), uwzględniająca początkowe leczenie dożylne, a następnie średnie i małe dawki w podaniu doustnym. U pacjentów z niską aktywnością choroby i remisją, należy dążyć do szybkiej redukcji i odstawienia GKS. W zależności od stopnia zaawansowania choroby, stosowane są również inne leki immunosupresyjne i cytotoksyczne. Natomiast w przypadku braku efektów leczenia z zastosowaniem leków klasycznych, zaleca się stosowanie leków biologicznych.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 06.06.2023 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.1294.2023.1.KSz), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Calcort, deflazacort, tabletki 6 mg, we wskazaniu: toczeń rumieniowaty układowy 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 2023 r. poz. 826) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 94/2023 z dnia 21 sierpnia 2023 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Calcort (deflazakort) we wskazaniu: toczeń rumieniowaty układowy.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 94/2023 z dnia 21 sierpnia 2023 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Calcort (deflazakort) we wskazaniu: toczeń rumieniowaty układowy.
2. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację nr OT.4211.9.2023 „Calcort (deflazakort) we wskazaniu: toczeń rumieniowaty układowy”. Data ukończenia: 17.08.2023 r.