



Rekomendacja nr 128/2023

z dnia 22 listopada 2023 r.

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

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazakort) we wskazaniu: miastenia.

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 miastenia.

Nie odnaleziono nowych dowodów naukowych dla ocenianego wskazania.

Odnaleziono aktualizację międzynarodowego Konsensusu Ekspertów z 2021 r. Wytyczne w pierwszej linii leczenia rekomendują stosowanie bromku pirydostygminy, a w przypadku niedostatecznych efektów zdrowotnych lub nasilających się skutków ubocznych zaleca się terapię glikokortykosteroidami (GKS, tj. prednizon, prednizolon, metyloprednizolon). W wytycznych nie odnaleziono informacji o stosowaniu deflazakortu w miastenii.

Wydatki płatnika publicznego, przy założeniu liczebności populacji wskazanej przez eksperta klinicznego wyniosą od ok. 210 tys. zł do ok. 312 tys. zł. Natomiast finansowanie produktu leczniczego Calcort u jednego pacjenta w ramach importu docelowego będzie generowało roczne wydatki od 318,89 zł do 389,84 zł.

Aktualizacja dostępnych informacji podtrzymuje przyjęte dotychczas wnioskowanie i rekomendację wskazującą na brak zasadności finansowania produktu Calcort w ocenianym wskazaniu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazakort), tabletki 6 mg, 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. 2023 poz. 826 t.j. z późn.).

Problem zdrowotny

Miastenia (ang. *myasthenia gravis*, łac. *myasthenia gravis pseudoparalytica*, MG), jest nabytą chorobą autoimmunologiczną, cechującą się występowaniem autooprzeciwciał przeciw białkom złącza

nerwowo-mięśniowego – receptorowi acetylocholino (AChR) i receptorowej kinazie tyrozynowej swoistej dla mięśni (ang. *muscle, skeletal, receptor tyrosine kinase* – MuSK).

Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione wytyczne kliniczne w leczeniu objawowym i immunosupresyjnym w I linii leczenia wskazują na stosowanie bromku pirydostygminy. W przypadku niedostatecznych efektów zdrowotnych lub nasilających się skutków ubocznych zaleca się terapię glikokortykosteroidami (GKS), m.in. prednizonem. Wytyczne jako jedną z opcji leczenia wskazują również na możliwość przeprowadzenia tymektomii.

Obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są w ramach wskazań rejestracyjnych: pirydostygmina, metyloprednizolon oraz w ramach wskazań pozarejestracyjnych: prednizolon, takrolimus.

W ramach importu docelowego we wskazaniu miastenia sprowadzane są: Mestinon (bromek pirydostygminy) oraz Mytelase (chlorek ambenonium).

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkty lecznicze Calcort, tabletki à 30 mg są lekami zawierającymi substancję czynną deflazakort (DFZ). Deflazakort jest pochodną prednizonu, 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 nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych ocenianego leku.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, w okresie od stycznia 2021 r. do września 2023 r., we wnioskowanym wskazaniu dla produktu leczniczego Calcort został złożony 1 wniosek o refundację w ramach importu docelowego, który został zawieszony.

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: miastenia.

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 190 380 zł (3 x 63 460 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.

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 2023 r. poz. 826, 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.

W oparciu o wytyczne praktyki klinicznej oraz opinię ekspertów za technologię alternatywną dla produktu leczniczego Calcort (deflazakort) uznano inne glikokortykosteroidy, tj. prednizon, prednizolon i metyloprednizolon.

Oszacowany średni koszt jednej dawki (przyjmowanej co 2 dni) ocenianego produktu oraz refundowanych komparatorów wynosi:

- 2,62 zł dla produktu leczniczego Calcort, 6 mg,
- 0,73 zł dla refundowanych produktów leczniczych zawierających prednizon,
- 0,88 zł dla refundowanych produktów leczniczych zawierających prednizolon,
- 0,49 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 5,4-krotnie wyższy względem metyloprednizolonu.

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

- 210 467,82 zł dla wariantu minimalnego – założono przejęcie 25% udziałów od najdroższego komparatora i liczebność populacji wynoszącą 660 pacjentów,
- 311 875,50 zł dla wariantu maksymalnego – założono przejęcie 30% udziałów od najtańszego komparatora i liczebność populacji wynoszącą 800 pacjentów.

Ograniczenia

Według szacunków eksperta klinicznego Calcort mógłby być stosowany przez 25-30% pacjentów leczonych przewlekłe GKS, co przekłada się na 660-800 pacjentów. Natomiast zgodnie z uzyskanymi informacjami z MZ w okresie od 2021 do 30 września 2023 r. złożono 1 wniosek dotyczący refundacji produktu Calcort w ramach importu docelowego w ocenianym wskazaniu.

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

W ramach aktualizacji względem rekomendacji 97/2019 odnaleziono aktualizację międzynarodowego Konsensusu Ekspertów z 2021 r.

Odnalezione wytyczne w leczeniu objawowym w I linii leczenia wskazują na stosowanie bromku pirydostygminy. W przypadku niedostatecznych efektów zdrowotnych lub nasilających się skutków ubocznych zaleca się terapię glikokortykosteroidami (GKS). Jako podstawowy preparat wytyczne wskazują prednizon, również jako preferowany w leczeniu miastonii w ciąży, miastonii dziecięcej, MuSK-MG oraz miastonii ocznej.

Wytyczne wskazują także na możliwość przeprowadzenia tymektomii (usunięcie grasicy).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 29.08.2023 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.1996.2023.1.AD), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Calcort, deflazacort, tabletki 6 mg, we wskazaniu: miastenia 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, z późn. zm.) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 127/2023 z dnia 6 listopada 2023 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Calcort (deflazacort) we wskazaniu: miastenia.

ZASTĘPCA PREZESA

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 127/2023 z dnia 6 listopada 2023 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Calcort (deflazakort) we wskazaniu: miastenia.
2. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację nr OT.4211.14.2023 „Calcort (deflazakort) we wskazaniu: miastenia”. Data ukończenia: 31 października 2023 r.