



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Calcort (deflazakort) we wskazaniu: miastenia

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.14.2023

Data ukończenia: 31 października 2023 r.

Wykaz skrótów

AAN	American Academy of Neurology
AANEM	American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine
ABN	Association of British Neurologists
AChR	receptor acetylocholinowy
AChR	przeciwciała anty-receptor acetylocholinowy (ang. <i>acetylcholine receptor antibodies</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChE	cholinesteraza
EAN	European Academy of Neurology
EFNA	European Federation of Neurological Associations
GKS	glikokortykosteroidy
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IVIg	immunoglobuliny dożylnie (ang. <i>intravenous immunoglobulin</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PLEX	plazmafereza (ang. PLEX)
PNS	Peripheral Nerve Society
PTChNM	Polskie Towarzystwo Chorób Nerwowo-Mięśniowych
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
RCT	randomizowane kontrolowane badania kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
MGC	skala myasthenia gravis composite
MR	rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance</i>)
MuSK-MG	miastenia z przeciwciałami przeciw białku swoistemu dla mięśniowej kinazy tyrozyny (ang. <i>myasthenia gravis; associated with antibodies to muscle-specific tyrosine kinase</i>)
SIGN	The Scottish Intercollegiate Guidelines Network
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.)

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy)

Dane zakreślone **kolorem czarnym** informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: firm farmaceutycznych, których dane m.in. o cenach leków, zawarte są w bazie EURIPID.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: firmy farmaceutyczne, których dane m.in. o cenach leków, zawarte są w bazie EURIPID.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Spis treści

Wykaz skrótów	2
1. Przedmiot i historia zlecenia	5
1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia	5
2. Problem zdrowotny	7
3. Rekomendacje kliniczne	10
4. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	13
5. Wskazanie dowodów naukowych	14
5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	14
5.2. Opis badań włączonych do analizy	14
5.3. Ograniczenia badań i analizy	14
5.4. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa	15
6. Opinie ekspertów klinicznych	16
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 19	
7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	19
7.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	19
8. Podsumowanie	22
9. Źródła	25
10. Załączniki	26
10.1. Strategia wyszukiwania publikacji	26
10.2. Leki steroidowe refundowane we wskazaniu miastenia	27

1. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2022 poz. 2561 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 2023 r. poz. 826) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr: OT.4311.4.2019. Uprzednio, zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji uznali za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Calcort (deflazakort), tabletki 6 mg i 30 mg, we wskazaniu miastenia w 2019 roku (SRP nr 99/2019¹, RPA nr 97/2019²).

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia

Do pisma zlecającego MZ znak: PLD.45340.1996.2023.1.AD z dnia 29.08.2023 r. dołączono dane obejmujące liczbę złożonych wniosków o refundację produktu leczniczego Calcort we wskazaniu miastenia.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu szacunkowa cena netto sprzedaży produktu leczniczego Calcort do apteki, zawierająca marżę hurtową, wynosi 119,90 zł za opakowanie 6 mg, 100 tabletek (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu ZSMOPL z dnia 13.03.2023 r.).

Dodatkowo wraz z pismem znak: PLD.45340.1996.2023.3.AD z dnia 27.10.2023 r. przedstawiono dane dotyczące innych produktów leczniczych sprowadzanych w ramach importu docelowego we wskazaniu miastenia w okresie 2021 – 30 września 2023 r.. Przekazano również informację, że we wnioskowanym wskazaniu dla produktu leczniczego Calcort w okresie od 2021 r. do 30 września br. został złożony 1 wniosek o refundację w ramach importu docelowego, który został zawieszony.

W ramach importu docelowego we wskazaniu miastenia sprowadzane są: Mestinon (bromek pirydostygminy) oraz Mytelase (chlorek ambenonium). Leki te należą do grupy inhibitorów cholinesterazy, które to stanowią pierwszą linię leczenia objawowego przed włączeniem glikokortykosteroidów, dlatego też nie stanowią komparatorów dla deflazakortu.

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

¹https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/027/SRP/U_43_453_191028_s_99_Calcort_deflazacort_import.pdf
[data dostępu: 23.10.2023 r.]

²https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/027/REK/rp_97_2019_calcort_rzs_sle_miastenia_oko.pdf

[data dostępu: 03.07.2023 r.]

Tabela 1. Zestawienie – refundacja w imporcie docelowym produktu leczniczego Mestion retard tabletki 180 mg/Mestion syrop 60 mg/5 ml w okresie 2021 – 30 września 2023 r.

Rok	Postać	Liczba wniosków o sprowadzenie (ambulatoryjne i szpitalne)	Liczba wydanych zgód na sprowadzenie	Liczba wydanych zgód na refundację	Liczba sprowadzonych opakowań (opakowanie po 50 lub 100 tabletek lub butelka)	Liczba zrefundowanych sprowadzonych opakowań (50 lub 100 tabletek)	Liczba unikalnych numerów PESEL we wnioskach o refundację rozpatrzonych pozytywnie	Cena jednostkowa opakowania w zł (50 tabletek)	Łączna kwota zgód na refundację [zł netto]
2021	tabletki	59 (58 ambulatoryjnych i 1 szpitalne)	55 (ambulatoryjnych)	43	284 po 100 tabletek (ambulatoryjnych)	235 po 100 tabletek	26	733,61 zł	344 796,70
2022	tabletki	106 (ambulatoryjne)	103 (ambulatoryjne)	94	558 po 100 tabletek	479 po 100 tabletek	49	733,61 zł	702 798,38
2023	tabletki	69 ambulatoryjnych	69 ambulatoryjnych	61	744 po 50 tabletek	631 po 50 tabletek	43	733,61 zł	462 907,81
2021	płyn	3	3	2	27	19	2	1469,65	27923,35
2022	płyn	3	3	3	29	29	2	1469,65	42619,85

Tabela 2. Zestawienie - refundacja w imporcie docelowym produktu leczniczego Mytelase tabletki 10 mg w okresie 2021 – 30 września 2023 r.

Rok	Postać	Liczba wniosków o sprowadzenie (ambulatoryjne i szpitalne)	Liczba wydanych zgód na sprowadzenie	Liczba wydanych zgód na refundację	Liczba sprowadzonych opakowań	Liczba zrefundowanych sprowadzonych opakowań	Liczba unikalnych numerów PESEL we wnioskach o refundację rozpatrzonych pozytywnie	Cena jednostkowa opakowania w zł (50 tabletek)	Łączna kwota zgód na refundację [zł netto]
2021	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2022	tabletki	38 (36 ambulatoryjnych i 2 szpitalne)	37 (35 ambulatoryjnych i 2 szpitalne)	9	553 (540 ambulatoryjnych i 13 szpitalnych)	181	8	36,84	6668,04
2023	tabletki	53 ambulatoryjne	48 ambulatoryjnych	20	739	384	14	36,84	14146,56

2. Problem zdrowotny

ICD-10 G70.0 Miastenia i inne zaburzenia nerwowo-mięśniowe

Definicja

Miastenia (ang. *myasthenia gravis*, łac. *myasthenia gravis pseudoparalytica*, MG), jest nabytą chorobą autoimmunologiczną, cechującą się występowaniem autoprzeciwciał przeciw białkom złącza nerwowo-mięśniowego – receptorowi acetylocholiny (AChR) i receptorowej kinazie tyrozynowej swoistej dla mięśni (ang. *muscle, skeletal, receptor tyrosine kinase* – MuSK).

Źródło: OT.4211.1.2023

Etiologia i patogenez

W miastении dochodzi do degradacji AChR, w czym pośredniczy wiązanie 2 sąsiednich cząsteczek receptora przez przeciwciała dimerowe. U ~75% chorych stwierdza się przetrwałą grasicę (wyzwała produkcję przeciwciał w postaci przeciwciał anty-AChR) lub jej przerost, u ~10% – grasiczaka (nowotwór grasicy). Miastenia często współistnieje z innymi chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak choroba Gravesa i Basedowa, reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie wielomięśniowe. MG może być również indukowana lekami (D-penicylamina, interferon alfa).

Źródło: OT.4211.1.2023

Epidemiologia

Częstość występowania wynosi 50-125/mln, roczna zapadalność – 2-4/mln. MG dotyczy zarówno mężczyzn, jak i kobiet, występują 2 szczyty zachorowań: do 40. r.ż. (2-3 razy częściej chorują kobiety) i po 60. r.ż. (częściej chorują mężczyźni). Stwierdzono wzrastającą częstość miastении z autoprzeciwciałami przeciwko receptorowi AChR wśród osób starszych.

U niektórych noworodków matek z MG występuje przemijająca postać noworodkowa powodująca hipotonię i trudności w karmieniu. Występują również wrodzone formy genetyczne MG o odmiennej patogenezie (wrodzony zespół miasteniczny).

Źródło: OT.4211.1.2023

Objawy kliniczne i przebieg naturalny

Pierwsze objawy najczęściej dotyczą mięśni gałek ocznych – występuje podwójne widzenie, opadanie powiek, zaburzenia ruchów gałek ocznych. Zajęcie mięśni opuszkowych powoduje cichą mowę z przydźwiękiem nosowym, pojawiają się trudności w gryzieniu i połykaniu. Chory ma smutny wyraz twarzy, występuje charakterystyczny uśmiech Giocondy, opadanie głowy i żuchwy. Występują trudności w unoszeniu kończyn górnych, chodzeniu po schodach, podnoszeniu się z pozycji leżącej bez pomocy rąk, wstawaniu z pozycji kucznej. Bardzo charakterystyczne jest pogarszanie się objawów w miarę wysiłku fizycznego (apokamnoza) oraz stresu i nasilanie się w ciągu dnia (wyraźniejsze są wieczorem niż rano).

Choroba może przebiegać z samoistnymi rzutami i remisjami; może wystąpić przełom miasteniczny, a w czasie leczenia inhibitorami cholinesterazy (ChE) – przełom cholinergiczny.

Ze względu na umiejscowienie niedowładu mięśni i nasilenie objawów rozróżnia się 4 stadia choroby:

- I – miastenia oczna;
- IIA – łagodna postać uogólniona cechująca się niezadowolającą odpowiedzią na leki;
- IIB – umiarkowana postać uogólniona cechująca się niezadowolającą odpowiedzią na leki;
- III – ostro przebiegająca postać miastении z zaburzeniami oddechowymi i słabą odpowiedzią na leki;
- IV – późna, ciężka postać miastении – objawy takie jak w stadium III, ale przejście od stadium I lub II do stadium IV trwa 2 lata.

Źródło: OT.4211.1.2023

Diagnostyka

Badania pomocnicze:

- Badania elektrofizjologiczne:

- elektrostymulacyjna próba zużycia – coraz mniejsza odpowiedź ruchowa mięśnia w czasie stymulacji nerwu (tzw. Dekrement miasteniczny – w prawidłowym mięśniu spadek nie przekracza 8-10 %);
- Elektromiografia pojedynczego włókna mięśniowego – upośledzenie przewodzenia nerwowo-mięśniowego.
- Badania laboratoryjne:
 - przeciwciała anti-AChR w surowicy – wykrywa się je u ~75% chorych, znacznie częściej w przypadku uogólnionych objawów (80-100%) niż ograniczonych tylko do mięśni gałkoruchowych (50%) lub w okresie remisji (25%); w niektórych stanach (grasiczak bez miastonii, zespół miasteniczny Lamberta i Eatona, rak drobnokomórkowy płuca, stosowanie penicylaminy, 1-3% osób po 70 r.ż.) wynik może być fałszywie dodatni;
 - przeciwciała anti-MusK w surowicy – wykrywa się je u ~50% chorych, u których nie stwierdzono przeciwciał anti-AchR; rzadko w postaci ocznej.
- Badania obrazowe:
 - TK klatki piersiowej może ujawnić guz śródpiersia przedniego (najczęściej grasiczak) lub przetrwałą grasicę. W wątpliwych przypadkach należy wykonać badanie MR (rezonans magnetyczny).

Kryteria rozpoznania:

- wywiad;
- stwierdzenie apokamnozy;
- dodatni wynik próby farmakologicznej z inhibitorem ChE – po wstrzyknięciu i.v. 10 mg chlorku edrofonium następuje krótkotrwałe zmniejszenie lub ustąpienie objawów miastonii;
- wynik badań elektrofizjologicznych;
- wykrycie autoprzeciwciał.

Ocena stanu klinicznego:

Ze względu na fluktuacyjny charakter choroby do oceny stanu klinicznego stosuje się 10-punktową skalę MGC (Miastenia Gravis Composite), która przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Skala Miastenia Gravis Composite (MGC)

Czynność	Punktacja			
	>45 s = 0	11-45 s = 1	1-10 s = 2	natychmiast = 3
opadanie powiek przy patrzeniu w górę*	>45 s = 0	11-45 s = 1	1-10 s = 2	natychmiast = 3
podwójnie widzenie przy patrzeniu w bok (w lewo lub w prawo)*	>45 s = 0	11-45 s = 1	1-10 s = 3	natychmiast = 4
zamykanie oczu*	prawidłowe = 0	niewielkie osłabienie (otwarcie powiek palcami wymaga użycia siły) = 0	umiarkowane osłabienie (można łatwo otworzyć powieki palcami) = 1	ciężkie osłabienie (chory nie może utrzymać zamkniętych oczu) = 2
mowa [^]	prawidłowe = 0	okresowo mowa niewyraźna lub nosowa = 2	mowa stale niewyraźna lub nosowa, ale zrozumiała = 4	mowa trudna do zrozumienia = 6
żucie [^]	prawidłowe = 0	zmęczenie przy twardych pokarmach	zmęczenie przy miękkich pokarmach = 4	z głębnik żołądkowy = 6
połykanie [^]	prawidłowe = 0	rzadkie epizody krztuszenia się lub trudności z połykaniem = 2	częste trudności z połykaniem wymagające, np. zmiany diety = 5	z głębnik żołądkowy = 6
oddychanie (zaburzenia związane z miastenią)	prawidłowe = 0	duszność wysiłkowa = 2	duszność spoczynkowa = 4	zależność od respiratora = 9
zginanie lub prostowanie szyjnego odcinka kręgosłupa**	prawidłowe = 0	niewielkie osłabienie = 1	umiarkowane osłabienie (osłabienie o ~50±15%) = 3**	ciężkie osłabienie = 4
odwodzenie w stawie barkowym*	prawidłowe = 0	niewielkie osłabienie = 2	umiarkowane osłabienie (osłabienie o ~50±15%) = 4**	ciężkie osłabienie = 5
zginanie w stawie biodrowym*	prawidłowe = 0	niewielkie osłabienie = 2	umiarkowane osłabienie (osłabienie o ~50±15%) = 4**	ciężkie osłabienie = 5

*ocena na podstawie badania przedmiotowego
[^]ocena na podstawie wywiadu
[#]ocena ruchu wykazującego większe osłabienie
^{**}za umiarkowane osłabienie w badaniu szyi lub kończyn należy uważać takie, które odpowiada ~50%±15% spodziewanej prawidłowej siły. Mniejsze osłabienie należy klasyfikować jako niewielkie, a większe jako ciężkie.

Leczenie

Zalecenia ogólne:

- leczenie współistniejących chorób autoimmunologicznych i zakażeń (mogą przyspieszyć rozwój objawów miastenii);
- unikanie nadmiernego wysiłku fizycznego, częsty odpoczynek;
- przeciwwskazane jest przyjmowanie leków:
 - blokujących przewodzenie nerwowo-mięśniowe, np. atrakurium, miwakurium, pankuronium, wekuronium;
 - antybiotyków – aminoglikozydów (zwł. gentamycyny), chinolonów (cyprofloksacyny, norfloksacyny), ampicyliny, erytromycyny, klindamycyny, tetracyklin, chlorochiny i innych;
 - stabilizujących błonę komórkową – prokainamid, lidokainy, beta-blokerów, fenytoiny, chinidyny, blokerów kanału wapniowego;
 - magnezu i.v.;
 - penicylaminy;
 - leków działających na ośrodkowy układ nerwowy – chloropromazyny, fenytoiny, litu;
 - radiologicznych środków kontrastowych zawierających jod;
 - leków znieczulenia ogólnego – sukcyńlocholiny;
 - cisplatyny;
- ostrożność w zalecaniu szczepień.

Leczenie swoiste:

- Jeżeli ogniskowe lub uogólnione objawy są niewielkie, stosuje się inhibitory ChE (pirydostygmina, neostygmina, ambenonium, distygmina), które zwalniają rozkład acetylocholino, zwiększając tym samym jej stężenie w obrębie złącza nerwowo-mięśniowego i dostępność dla receptora. Najskuteczniejszym i najbezpieczniejszym lekiem jest pirydostygmina. Leczenie zaczyna się od dawki 60 mg podawanej 3-4x dziennie, maksymalna dawka dobową 360 mg. Ze względu na zmienne nasilenie objawów dawkowanie należy dokładnie ustalić z chorym. Najczęściej poprawa jest przejściowa, chociaż niekiedy występują wieloletnie remisje.
- Jeżeli leczenie inhibitorem ChE nie przynosi poprawy, należy rozważyć leczenie immunosupresyjne. Najczęściej stosuje się prednizon i azatioprynę, a w razie ich nieskuteczności – cyklofosfamid, cyklosporynę, metotreksat lub mykofenolan mofetylu.
- W przypadku rozpoznania lub podejrzenia grasiczaka należy wykonać tymektomię. Przeważa pogląd, że leczenie operacyjne jest wskazane w przypadku uogólnionej miastenii, zwłaszcza u młodych kobiet (20-40 lat) z krótkim wywiadem chorobowym. Poprawa występuje u 45-80% operowanych, a trwałe remisja u 20-30%. Śmiertelność okołooperacyjna wynosi <2%, a powikłania pooperacyjne występują u ~15%.

Źródło: OT.4211.1.2023

Rokowanie

U ~15% chorych występuje samoistna remisja. Najlepiej rokują przypadki miastenii ocznej. Przyczyny zgonów to niewydolność oddechowa w przebiegu przełomu miastenicznego lub cholinergicznego oraz powikłania leczenia GKS lub immunosupresyjnego.

Przełom miasteniczny to szybkie i ciężkie zaostrzenie objawów miastenii z objawami niewydolności oddechowej. Najczęściej występuje w pierwszych 2 latach choroby u ~20% chorych z uogólnioną miastenią. Starszy wiek i zajęcie mięśni oddechowych są czynnikami ryzyka wystąpienia przełomu miastenicznego i zgonu.

Przełom cholinergiczny występuje u chorych z nasilonymi objawami miastenii którzy zwiększają dawkę inhibitora ChE. Objawia się zaburzeniami oddychania, drżeniem mięśni, bólem brzucha i biegunką, charakterystyczne jest zwolnienie czynności serca i bardzo wąskie źrenice.

Leczenie przełomu miastenicznego i cholinergicznego polega na ustaleniu i eliminacji czynników wywołujących przełom – u 1/2 chorych przyczyną jest zakażenie układu oddechowego, stosowanie przeciwwskazanych leków, zbyt szybko wprowadzane lub odstawiane leczenie glikokortykosteroidami (GKS), ciąża, zaburzenia elektrolitowe; leczenie miastenii – wymiana osocza (3-6 zabiegów wykonywanych co drugi dzień) lub immunoglobulinami dożylnymi (ang. *IV immunoglobulin*, IVIg) 0,4 g/kg przez 5 kolejnych dni), metyloprednizolon 500-1000 mg/d przez 3 dni, a następnie prednizon 1 mg/kg, odstawia się inhibitory ChE; objawowe leczenie niewydolności oddechowej – w razie konieczności.

Źródło: OT.4211.1.2023

3. Rekomendacje kliniczne

W dniach 17-18.10.2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji dot. wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT dot. Calcortu z roku 2019 (nr: OT.4311.4.2019 we wskazaniu miastenia).

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (<https://www.sign.ac.uk>).
- Association of British Neurologists (ABN) (<https://www.theabn.org/>);
- European Academy of Neurology (EAN) (<https://www.ean.org/>);
- European Federation of Neurological Associations (EFNA) (<https://www.efna.net/>);
- Peripheral Nerve Society (PNS) (<https://www.pnsociety.com/>);
- Polskie Towarzystwo Chorób Nerwowo-Mięśniowych (PTChNM) (<https://www.ptchnm.org.pl>);
- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN) (<https://neuroedu.pl>).
- New Zealand Guidelines Group (www.nzgg.org.nz)
- American Academy of Neurology (AAN) (<https://www.aan.com/>)
- American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine (AANEM) (<https://www.aanem.org/>)

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: miastenia, wytyczne, rekomendacje, konsensus, myasthenia, myasthenia gravis, guidelines, recommendation, consensus.

Niniejszy raport zawiera aktualizację wytycznych klinicznych z opracowania OT.4311.4.2019. W trakcie prac nad raportem odnaleziono 1 wytyczne opublikowane w 2019 r. dotyczące leczenia miastenii: aktualizację międzynarodowego Konsensusu Ekspertów z 2021 r. Autorzy wytycznych wskazują stosowanie pirydostygminy jako leczenie pierwszej linii w przypadku leczenia objawowego i immunosupresyjnego w MG (*myasthenia gravis*). U pacjentów, u których nie zaobserwowano odpowiedzi na leczenie, zaleca się stosowanie glikokortykosteroidów (GKS). Jako podstawowy preparat wytyczne wskazują prednizon, natomiast brak informacji nt. zastosowania deflazakortu. Wszystkie cytowane dokumenty wskazują na zasadność terapii z użyciem GKS, mając na uwadze potencjalne działania uboczne takiej terapii i potrzebę stosowania najniższej terapeutycznej dawki i okresu stosowania. Autorzy dokumentu wskazują prednizon jako preferowane leczenie MG w ciąży, miastenii dziecięcej, MuSK-MG tj. miastenii z przeciwciałami przeciw białku swoistemu dla mięśniowej kinazy tyrozyny (ang. *myasthenia gravis; associated with antibodies to muscle-specific tyrosine kinase*) i miastenii ocznej. W przypadku pojawienia się przeciwciał anti-MuSK stosuje się terapię łączoną GKS z innymi terapiami immunosupresyjnymi (ang. *immunosuppressive therapy, IS*). Jedną z opcji leczenia jest przeprowadzenie tymektomii.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych rekomendacjach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przegląd zaleceń wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w toczniu rumieniowatym układowym

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Konsensus Ekspertów 2021 <u>źródło</u> finansowania: Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)</p> <p><u>konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiło konflikt interesów</p>	<p><u>Postępowanie terapeutyczne w miastenii (<i>myasthenia gravis</i>, MG)</u></p> <p><u>Leczenie objawowe i immunosupresja w miastenii.</u></p> <p>Pirydostygmina powinna być częścią początkowego leczenia większości pacjentów z miastenią. Dawkę pirydostygminy należy dostosować w razie potrzeby w zależności od objawów (mediana 8 pkt., zakres 4–9).</p> <p>Zdolność do odstawienia pirydostygminy może wskazywać, że pacjent osiągnął cele leczenia, co może pomóc w stopniowym zmniejszaniu dawek innych leków (mediana 8 pkt., zakres 4–9).</p> <p>Leczenie glikokortykosteroidami (GKS) lub niesteroidową terapią immunosupresyjną (ang. <i>immunosuppressive therapy, IS</i>) powinno być stosowane u wszystkich pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedniej odpowiedzi po pirydostygminie (mediana 8 pkt., zakres 4–9).</p> <p>Możliwe jest leczenie inhbitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego u pacjentów z poważną postacią MG, i gwałtownym pogorszeniem wydolności oddechowej (mediana 8 pkt., zakres 5–9).</p> <p>W przypadku niemożności lub braku odpowiedzi na terapię GKS zaleca się stosowanie jedynie niesteroidowej IS (mediana 8 pkt., zakres 6–9).</p> <ul style="list-style-type: none"> • azatiopryna

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • cyklosporyna • mykofenol mofetylu • metotreksat (mediana 9 pkt., zakres 5–9). • takrolimus <p><u>Leczenie pacjentów z oporną MG</u> (mediana 9 pkt., zakres 7–9).</p> <ul style="list-style-type: none"> • immunoglobuliny dożylnie (ang. <i>IV immunoglobulin</i>, IVIg) i plazmafereza (ang. <i>plasma exchange</i>, PLEX) • cyklofosamid • rytuksymab • ekulizumab (w przypadku MG z przeciwciałami anty-receptor acetylocholinowy (ang. <i>acetylcholine receptor</i>, AChR-Ab+)) w poważnej uogólnionej MG (mediana 9 pkt., zakres 2–9). <p>Należy zmniejszać dawkę GKS w przypadku osiągnięcia przez pacjentów zadowolającej odpowiedzi (mediana 8 pkt., zakres 7–9).</p> <p>U pacjentów stosujących IS w przypadku osiągnięcia i utrzymania zadowolającej odpowiedzi przez 6 miesięcy do 2 lat należy zmniejszać dawkę (mediana 8 pkt., zakres 7–9).</p> <p>IVIg i PLEX są stosowane jako leczenie krótkoterminowe w przypadku zagrażających życiu problemów z układem oddechowym lub dysfagią. Leczenie to można rozpocząć przed terapią GKS (mediana 9 pkt., zakres 7–9).</p> <p>IVIg wydaje się mniej skutecznie w przypadku łagodnego przebiegu MG a bo miastonii ocznej, natomiast PLEX w postaci ogólnej lub zaostrzonej (mediana 9 pkt., zakres 4–9).</p> <p>Możliwe jest stosowanie IVIg w terapii podtrzymującej u pacjentów z oporną MG (mediana 9 pkt., zakres 6–9).</p> <p><u>Tymektomia w MG</u></p> <p>W przypadku braku grasiczaka u pacjentów AChR-Ab+ z uogólnioną postacią MG, możliwe jest usunięcie grasicy w celu uniknięcia lub zmniejszenia dawki czy też skrócenia czasu stosowania IS (mediana 8 pkt., zakres 2–9).</p> <p>W przypadku współwystępowania grasiczaka, u pacjentów AChR-Ab+ z uogólnioną postacią MG zaleca się wycięcie grasicy (mediana 8 pkt., zakres 7–9).</p> <p><u>Miastenia oczna</u></p> <p>Oftalmopareza lub ptoza w ocznej MG powinna być leczona IS w przypadku braku odpowiedzi na antycholinestazy (mediana 9 pkt., zakres 7–9).</p> <p>Leczeniem pierwszego wyboru są GKS (mediana 9 pkt., zakres 6–9). Wydaje się, że niższe dawki GKS są korzystniejsze pod względem bezpieczeństwa niż wysokie dawki GKS (mediana 9 pkt., zakres 4–9).</p> <p>Pacjenci, z AChR-Ab+ miastenią oczną, u których nie zaobserwowano znaczącej poprawy, preferują nie stosować terapii IS lub u których występuje choroba oporna, mogą mieć oferowaną tymektomię (mediana 8 pkt., zakres 5–9).</p> <p><u>Miastenia dziecięca</u></p> <p>U dzieci z nabytą autoimmunologiczną miastenią oczną możliwe jest na początku leczenie wyłącznie pirydostygminą, gdyż występuje wyższe niż u dorosłych prawdopodobieństwo wystąpienia spontanicznej remisji (mediana 8,5 pkt., zakres 8–9).</p> <p>Można rozpocząć IS, jeśli cele terapii nie zostaną osiągnięte.</p> <p>Zaleca się stosowanie jak najniższych dawek GKS u dzieci, aby zminimalizować efekty uboczne (mediana 9 pkt., zakres 1–9).</p> <p>Alternatywnymi terapiami do IS są IVIg albo PLEX (mediana 9 pkt., zakres 1–9).</p> <p><u>Leczenie miastonii z przeciwciałami przeciw białku swoistemu dla mięśniowej kinazy tyrozyny (ang. <i>myasthenia gravis: associated with antibodies to muscle-specific tyrosine kinase</i>, MuSK-MG)</u></p> <p>Wielu pacjentów z MuSK-MG słabo reaguje na inhibitory acetylocholinoesterazy, a konwencjonalne dawki pirydostygminy często wywołują działania niepożądane (mediana 9 pkt., zakres 6–9).</p> <p>Pacjenci z MuSK-MG wykazują dobrą odpowiedź na terapię GKS i niesteroidowe IS. Prednizon jest lekiem z wyboru (mediana 8 pkt., zakres 5–9).</p> <p>Terapia z użyciem PLEX wydaje się przynosić dobre efekty, natomiast IVIg wykazuje mniejszą skuteczność (mediana 8 pkt., zakres 5–9).</p> <p>Rytuksymab jest uważany za potencjalną wczesną opcję leczenia u pacjentów z MuSK-Ab+ (mediana 9 pkt., zakres 4–9), u których obserwowano niesatysfakcjonującą odpowiedź na IS (mediana 8 pkt., zakres 4–9).</p> <p><u>Miastenia w przebiegu ciąży</u></p> <p>Doustna pirydostygmina jest lekiem pierwszego rzutu w czasie ciąży (mediana 9 pkt., zakres 7–9).</p> <p>Dożylnie inhibitory acetylocholinesterazy mogą wywoływać skurcze macicy i nie powinny być stosowane w czasie ciąży.</p> <p>Tymektomia powinna być opóźniona w czasie, gdyż wydaje się mało prawdopodobne, aby przyniosła korzyści podczas ciąży (mediana 9 pkt., zakres 8–9).</p> <p>Prednizon jest preferowanym IS w ciąży (mediana 9 pkt., zakres 5–9).</p> <p>W przypadku niesatysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie GKS, możliwe jest stosowanie azatiopryny i cyklosporyny. Mykofenol mofetylu i metotreksat wykazują właściwości teratogenne i są niezalecane (mediana 8 pkt., zakres 1–9).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Zalecenia zostały napisane na podstawie danych literaturowych oraz uzgodnione na drodze konsensusu ekspertów. Eksperti oceniali zalecenia w skali 9 stopniowej: 1-3 pkt. nieodpowiednie postępowanie 4-6 pkt. niepewne 7-9 pkt. odpowiednie postępowanie Ocena postępowania została podjęta na podstawie porównania względnych korzyści do szkodliwości.</p>

Skróty: GKS – glikokortykosteroidy; IS – terapia immunosupresyjna (ang. *immunosuppressive therapy*); IVIg – immunoglobuliny dożylne (ang. IV immunoglobulin); MG – miastenia (ang. *myasthenia gravis*); MuSK-MG – miastenia z przeciwciałami przeciw białku swoistemu dla mięśniowej kinazy tyrozyny (ang. *myasthenia gravis; associated with antibodies to muscle-specific tyrosine kinase*); PLEX – (plazmafereza, ang. *plasma exchange*).

4. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych:

- Wielka Brytania – <http://guidance.nice.org.uk/CG>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <https://www.cadth.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 17.10.2023 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego: *calcort*, *deflazacort*.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczącej finansowania deflazakortu w leczeniu miastenii.

5. Wskazanie dowodów naukowych

5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu aktualizacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianej substancji czynnej przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 20.10.2023 r., a jako datę odcięcia dla wyszukiwania przyjęto 14.10.2019 r. (raport OT.4311.4.2019).

Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 10.1.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Wyników wyszukiwania nie ograniczano względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwie osoby.

Kryteria włączenia publikacji do analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Pacjenci z miastenią	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań.
Interwencja	Calcort, deflazakort.	Nie zdefiniowano.
Komparator	Nie ograniczono.	Nie zdefiniowano.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji dotyczące odpowiedzi na leczenie oraz objawów charakterystycznych dla analizowanych wskazań.	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez, randomizowane, kontrolowane badania kliniczne. W przypadku gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań RCT włączano następujące typy badań: <ul style="list-style-type: none"> badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane, badania kliniczne jednoramienne, badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, serie przypadków i opisy przypadków. 	<ul style="list-style-type: none"> Publikacje pogładowe i przeglądy niesystematyczne, publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania, doniesienia konferencyjne, listy do redakcji.
Inne	Publikacje w języku polskim lub angielskim.	Nie zdefiniowano.

5.2. Opis badań włączonych do analizy

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu, które zostały opublikowane po dacie przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2019 roku (raport OT.4311.4.2019).

5.3. Ograniczenia badań i analizy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do analizy. W poprzednim raporcie nr OT.4311.4.2019 również nie odnaleziono żadnych badań spełniających kryteria włączenia dotyczących stosowania deflazakortu w miasteni.

5.4. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Calcort

Następujące stany kliniczne wymagają szczególnej ostrożności i konieczne jest częste monitorowanie pacjenta:

- choroby serca lub zastoinowa niewydolność serca (z wyjątkiem czynnego reumatycznego zapalenia serca), nadciśnienie tętnicze, zaburzenia zakrzepowo-zatorowe. Glikokortykosteroidy mogą powodować retencję sodu i wody oraz zwiększone wydalanie potasu. Konieczne może być ograniczenie soli w diecie i suplementacja potasu;
- zapalenie błony śluzowej żołądka lub przełyku, zapalenie uchyłków jelita, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, jeśli istnieje prawdopodobieństwo zbliżającej się perforacji, ropnia lub zakażeń ropotwórczych, świeże zespolenie jelitowe, czynnej lub utajonej choroby wrzodowej;
- cukrzyca oraz cukrzyca w wywiadzie rodzinnym, osteoporoza, **miastenia**, niewydolność nerek;
- niestabilność emocjonalna lub tendencje psychotyczne, padaczka;
- przebyta miopatia wywołana przez kortykosteroidy;
- niewydolność wątroby;
- niedoczynność tarczycy i marskość wątroby, które mogą nasilać działanie glikokortykosteroidów;
- opryszczkowe zapalenie spojówek.

Potwierdzono, że glikokortykosteroidy powodują nieregularne miesiączki i leukocytozę. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku Calcort.

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane raportowane dla produktu leczniczego Calcort.

Tabela 6. Działania niepożądane po podaniu produktu leczniczego Calcort wg ChPL

Częste (≥1/100 do 1<10)	Niezbyt częste (≥1/1000 do <1/100)
<ul style="list-style-type: none"> • przyrost masy ciała 	<ul style="list-style-type: none"> • zahamowanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza • zaburzenia cyklu miesięczkowego • objawy zespołu Cushinga • upośledzona tolerancja węglowodanów ze zwiększonym zapotrzebowaniem na terapię przeciwcukrzycową • retencja sodu i wody z nadciśnieniem • obrzęk i niewydolność serca • deficyt potasu i zasadowica hipokaliemiczna przy jednoczesnym podawaniu z beta2-agonistą i ksantynami • zakażenia oportunistyczne, nawrót latentnej gruźlicy • zwiększona podatność i cięższy przebieg infekcji z równoczesnym zmniejszeniem objawów klinicznych • osteoporoza • złamania kręgow i kości długich • ból głowy • zawroty głowy • przygnębienie, zmienny nastrój, zaburzenia behawioralne • zaburzenia zachowania • niestrawność • wrzody trawienne • krwotok • nudności • hirsutyzm • rozstępny • trądzik • obrzęk • nadwrażliwość, w tym anafilaksja

Działania niepożądane można zminimalizować, stosując najmniejszą skuteczną dawkę przez minimalny okres oraz podając dzienną dawkę jako pojedynczą dawkę poranną lub, gdy jest to możliwe, pojedynczą dawkę poranną co drugi dzień. Konieczna jest częsta kontrola pacjenta w celu odpowiedniego dostosowania dawki do aktywności choroby. Ponadto, nie odnaleziono ostrzeżeń/komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla ocenianej technologii na stronach URPL, EMA i FDA.

6. Opinie ekspertów klinicznych

Do momentu zakończenia pracy nad raportem otrzymano dwie opinie ekspertów klinicznych.

W swoim stanowisku dr n. med. Piotr Szczudlik wskazał, że w leczeniu miastonii kierujemy się zaleceniami, które wskazują na leczenie prednizonem jako lekiem z wyboru, należy jednak zaznaczyć że powyższe rekomendacje oparte w tym aspekcie są oparte na obserwacjach grup pacjentów. Niestety żaden z powyższych leków nie był porównywany pomiędzy sobą w leczeniu miastonii, nie należy się spodziewać, aby kiedykolwiek takie badanie się odbyło. Ponadto, Pan dr n. med. Piotr Szczudlik zauważył, że ze stosowania deflazakortu skorzystają pacjenci, u których istnieje duże ryzyko osteoporozy lub współistnieje osteoporoza, ponieważ w tym bardzo ważnym klinicznie aspekcie powyższa substancja przewyższa dostępne leczenie steroidami w Polsce.

Prof. dr hab. n. med. Anna Kostera-Pruszczyk wskazała, że w przypadku konieczności przewlekłego, a u niektórych chorych z miastenią, nawet dożywotniego stosowania leków z grupy kortykosteroidów, poważnym problemem staje się indywidualna tolerancja poszczególnych leków z tej grupy a także ich działań niepożądanych. Ponadto, ekspertka zwraca uwagę na fakt, że badania wskazują, że deflazacort w porównaniu do prednizolonu ma mniejszy negatywny wpływ na metabolizm kości i profil lipidowy, a także w porównaniu do betametazonu mniej wpływa na metabolizm glukozy i wiąże się z mniejszą insulinoopornością. Prof. dr hab. n. med. Anna Kostera-Pruszczyk przytacza badania porównujące stosowanie deflazacortu i prednizonu u chłopców z dystrofią typu Duchenne'a, które wskazują, że jeśli chodzi o skutki uboczne, przyrost masy ciała i działania niepożądane związane z zachowaniem wydają się być większe w przypadku prednizonu/prednizolonu niż w przypadku deflazacortu, podczas gdy stan kości, parametry wzrostu i zaćma wydają się gorsze w przypadku deflazacortu.

Eksperci podali szacunkowe liczby pacjentów, którzy mogą skorzystać z leczenia Calcortem sprowadzanym w ramach importu docelowego. Prof. dr hab. n. med. Anna Kostera-Pruszczyk ocenia, że 25-30% pacjentów leczonych przewlekłe glikokortykosteroidami skorzysta z terapii, co przekłada się na 660-800 chorych rocznie. Natomiast dr n. med. Piotr Szczudlik wskazał, że Calcort byłby stosowany u 30% pacjentów. Ekspert nie wskazał czy jest to odsetek populacji ogólnej chorych na miastenię, czy też jak możemy odnaleźć w opinii prof. dr hab. n. med. Anny Kostery-Pruszczyk, jedynie pacjentów leczonych przewlekłe glikokortykosteroidami. Zakładając, że ekspert odnosił się do danych z Tabeli 5 dotyczących ilu pacjentów obecnie stosuje steroidy, a ilu będzie stosować po refundacji leku Calcort, możliwa populacja wyniesie 810 pacjentów. Natomiast, jeśli dr n. med. Piotr Szczudlik odnosił się do 30% ogólnej populacji pacjentów, liczba ta wyniesie 2700 pacjentów (przypis analityka).

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 7. Liczebność populacji według stanowisk ekspertów klinicznych

Wskazanie miastenia	Prof. dr hab. n. med. Anna Kostera-Pruszczyk Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii UCK WUM	Dr n. med. Piotr Szczudlik Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego
Obecna liczba chorych w Polsce	Okolo 9000	Okolo 9000
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	2,36/100 000 osobolat	700-900
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w ramach importu docelowego	Szacunkowo 25-30% leczonych przewlekłe glikokortykosteroidami (660-800 chorych rocznie)	ok. 30%
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Sobieszczyk E i wsp. Myasthenia Gravis in Poland: National Healthcare Database Epidemiological Study. Neuroepidemiology. 2021;1-8. Sobieszczyk E i wsp. Myasthenia gravis treatment and severity in nationwide cohort. Acta Neurol Scand. 2022;145(4):471-478	Sobieszczyk E, Napiórkowski Ł., Kostera-Pruszczyk A. Myasthenia Gravis in Poland: National Healthcare Database Epidemiological Study. Neuroepidemiology 2021; Feb 19:1-8

Tabela 8. Stanowiska ekspertów klinicznych

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Anna Kostera-Pruszczyk Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii UCK WUM	Dr n. med. Piotr Szczudlik Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego
Aktualnie stosowane technologie medyczne, we wskazaniu miastenia – odsetek pacjentów aktualnie stosujących	<ul style="list-style-type: none"> • Prednizon i metyloprednizon³ • Azathiopryna – 28,5% aktualnie stosuje, 28,5% po objęciu Calcortu refundacją • Inne leki immunosupresyjne (methotrexat, mycophenolat mofetilu, cyclosporyna lub tacrolimus) – ok. 6-7% aktualnie stosuje, 6-7% po objęciu Calcortu refundacją 	<ul style="list-style-type: none"> • Dożylnie wlewy immunoglobulin ludzkich (b/iG)⁴ – 10% aktualnie stosuje, 10% po objęciu Calcortu refundacją • Zabiegi plazmaferezy⁵ – 8% aktualnie stosuje, 8% po objęciu Calcortu refundacją • Przeciwciała monoklonalne⁶: rituximab, eculizumab – 1% aktualnie stosuje, 1% po objęciu Calcortu refundacją • Inhibitory acetylo-cholinesterazy⁷ – 80% aktualnie stosuje, 80% po objęciu Calcortu refundacją • Azatiopryna⁸ – ok. 20% aktualnie stosuje, ok. 20% po objęciu Calcortu refundacją • Steroidy głównie prednizon⁹ – 30% aktualnie stosuje, 20% po objęciu Calcortu refundacją
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	W przypadku konieczności przewlekłego, a u niektórych chorych z miastenią, nawet dożywotniego stosowania leków z grupy kortykosteroidów, poważnym problemem staje się indywidualna tolerancja poszczególnych leków z tej grupy a także ich działań niepożądanych.	W chwili obecnej w Polsce dostępnych jest wiele różnych pochodnych steroidów np. prednizon, prednizolon, metyloprednizolon. Generalnie ich działanie jest dość podobne. W praktyce klinicznej różnice pomiędzy nimi są niewielkie. W leczeniu miastonii kierujemy się zaleceniami które wskazują na leczenie prednizonem jako lekiem z wyboru, należy jednak zaznaczyć że powyższe rekomendacje oparte w tym aspekcie są oparte na obserwacjach grup pacjentów. Niestety żaden z powyższych leków nie był porównywany pomiędzy sobą w leczeniu miastonii, nie należy się spodziewać, aby kiedykolwiek takie badanie się odbyło ¹⁰ .
Proszę wskazać, jakie potencjalnie problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	Ograniczona dostępność, brak refundacji,	Nie widzę dodatkowych problemów ze stosowania „Calcort, deflazakort, tabletki 6 mg, we wskazaniu: miastenia”. Jego stosowanie w praktyce klinicznej nie odbiega od stosowania innych dostępnych w Polsce preparatów.

³ Nie znam opracowań wskazujących na proporcję stosowania poszczególnych leków z tej grupy u chorych z miastenią, do oceny na podstawie danych o receptach refundowanych u chorych zgodnie z kodem ICD10 (G70.0), szacunkowo proporcja 70:30

⁴ Sanders et al. Neurology July 26 2016:87

⁵ Sanders et al. Neurology July 26 2016:87

⁶ Szacunki własne

⁷ Lek objawowy - stosowany niezależnie od innych leków

⁸ Sobieszczuk et al. Acta Neurol Scand. 2022

⁹ Sobieszczuk et al. Acta Neurol Scand. 2022

¹⁰ Skeje GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Harms L, Hilton-Jones D, Melms A, Verschuuren J, Horge HW; European Federation of Neurological Societies. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. Eur J Neurol. 2010 Jul;17(7):893-902. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03019.x. Epub 2010 Apr 12. PMID: 20402760.

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Anna Kostera-Pruszczyk Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii UCK WUM	Dr n. med. Piotr Szczudlik Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związanych z objęciem refundacją ocenianej technologii w ramach importu docelowego?	<i>Nie widzę istotnego zagrożenia nadużyć, kortykosteroidy są stosowane w miasteni w wyłącznie u chorych, którzy mają do takiej terapii medyczne wskazania. Ze względu na działania niepożądane terapii przewlekłej zarówno lekarz jak i pacjent dążą do ustalenia minimalnej dawki skutecznej, a w optymalnej sytuacji uzyskania stabilnej poprawy przy stopniowej redukcji dawki (brak „sterydozależności”), do jej odstawienia</i>	<i>Nie widzę możliwości nadużyć/niewłaściwego stosowania „Calcort, deflazakort, tabletki 6 mg, we wskazaniu: miastenia”. Jego stosowanie w praktyce klinicznej nie odbiega od stosowania innych dostępnych w Polsce preparatów.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które <u>mogą bardziej skorzystać</u> ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Tolerancja/rozwijanie działań niepożądanych po stosowaniu różnych preparatów doustnych z grupy kortykosteroidów są indywidualnie różnicowane. Nie są mi znane oparte o EBM czynniki pomagające w doborze optymalnego preparatu na podstawie badań przeprowadzonych w populacji chorych na miastenię. Natomiast publikowane dotychczas badania wskazują, że deflazakort w porównaniu do prednizolonu ma mniejszy negatywny wpływ na metabolizm kości i profil lipidowy, a także w porównaniu do betametazonu mniej wpływa na metabolizm glukozy i wiąże się z mniejszą insulinoopornością¹¹. Z kolei wyniki badań dotyczących deflazacortu i prednizonu u chłopców z dystrofią typu Duchenne’a wskazują, że jeśli chodzi o skutki uboczne, przyrost masy ciała i działania niepożądane związane z zachowaniem wydają się być większe w przypadku prednizonu/prednizolonu niż w przypadku deflazakortu, podczas gdy stan kości, parametry wzrostu i zaćma wydają się gorsze w przypadku deflazakortu¹²</i>	<i>W mojej ocenie ze stosowania „Calcort, deflazakort, tabletki 6 mg, we wskazaniu: miastenia” skorzystają pacjenci, u których istnieje duże ryzyko osteoporozy lub współistnieje osteoporoza, ponieważ w tym bardzo ważnym klinicznie aspekcie powyższa substancja przewyższa dostępne leczenie steroidami w Polsce¹³.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Jw., brak danych z EBM wskazujących jednoznacznie optymalną populację leczonych deflazacortem w porównaniu do pacjentów leczonych innymi lekami z tej samej grupy.</i>	<i>W mojej ocenie nie.</i>
Inne uwagi	<i>Brak</i>	<i>Brak</i>

¹¹ Przytoczone wyniki dotyczą stosowania deflazakortu we wskazaniu zespół nerczycowy (przypis analityka): Nayak S, Acharjya B. Deflazacort versus other glucocorticoids: a comparison. *Indian J Dermatol.* 2008;53(4):167-70

¹² Przytoczone wyniki dotyczą stosowania deflazakortu we wskazaniu dystrofia mięśniowa typu Duchenne’a (przypis analityka): Biggar WD i wsp. Comparing Deflazacort and Prednisone in Duchenne Muscular Dystrophy. *J Neuromuscul Dis.* 2022;9(4):463-476, Matthews E i wsp. Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(5):CD003725

¹³ Przytoczone wyniki dotyczą stosowania deflazakortu we wskazaniu zespół nerczycowy (przypis analityka): Olgaard K, Storm T, van Wouern N, Daugaard H, Egjford M, Lewin E, Brandt L. Glucocorticoid-induced osteoporosis in the lumbar spine, forearm, and mandible of nephrotic patients: a double-blind study on the high-dose, long-term effects of prednisone versus deflazacort. *Calcif Tissue Int.* 1992 Jun;50(6):490-7. doi: 10.1007/BF00582160. PMID: 1525702.

7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu szacunkowa cena netto sprzedaży produktu leczniczego Calcort do apteki, zawierająca marżę hurtową, wynosi 119,90 zł za opakowanie 6 mg, 100 tabletek (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu ZSMOPL z dnia 13.03.2023 r.).

W okresie od 2021 r. do 30 września br. w przedmiotowym wskazaniu dla w/w produktu leczniczego został złożony 1 wniosek o refundację w ramach importu docelowego, który został zawieszony.

Obecnie we wskazaniu miastenia refundowane są następujące technologie alternatywne: prednizon, prednizolon i metyloprednizolon.

Szczegóły przedstawiono w tabeli w załączniku 9.2 Leki steroidowe refundowane we wskazaniu miastenia.

7.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

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.

W celu porównania kosztów obecnie refundowanych komparatorów z kosztami produktu leczniczego Calcort wyznaczono koszt pojedynczej dawki jak i rocznej terapii Calcortem oraz komparatorów przypadający na jednego pacjenta (szczegóły: Tabela 9).

Oszacowany koszt za 1 dawkę leku (przyjmowaną co 2 dni) z perspektywy płatnika publicznego 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.

Według szacunków prof. dr hab. n. med. Anny Kostery-Pruszczyk, 25-30% leczonych przewlekłe glikokortykosteroidami (660-800 chorych rocznie) może zostać objętych leczeniem Calcortem sprowadzanym w ramach importu docelowego.

Zgodnie z oszacowaniami roczny koszt płatnika publicznego stosowania produktu leczniczego Calcort i komparatorów przypadający na 1 pacjenta wynosi:

- 479,19 zł dla Calcortu,
- 132,03 zł dla prednizonu,
- 160,30 zł dla prednizolonu,
- 89,35 zł dla metyloprednizolonu.

Finansowanie produktu leczniczego Calcort u jednego pacjenta w ramach importu docelowego będzie generowało wydatki od 318,89 zł do 389,84 zł, w zależności od przyjętego komparatora.

Natomiast wpływ na wydatki płatnika publicznego dla całej wskazanej przez ekspertów populacji wynosi:

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

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 9. Koszt płatnika publicznego stosowania produktu leczniczego Calcort oraz komparatorów przypadający na 1 pacjenta

Technologia medyczna	Koszt ponoszony przez płatnika publicznego [zł]		Komentarz/Źródło
	Koszt za 1 dawkę (przyjmowaną co 2 dni)	Koszt rocznej terapii	
Calcort, 6 mg	2,62	479,19	Koszt = 0,22 zł/mg Dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu ZSMOPL z dnia 13.03.2023 r., do ceny netto doliczono marżę detaliczną oraz odliczono opłatę ryczałtową. W oszacowaniach przyjęto stosowanie Calcortu w dawce 12 mg co 2 dni (ekwiwalent 10 mg prednizonu) – zgodnie z wytycznymi należy stosować jak najniższe dawki GKS
Prednizon	0,73	132,03	Koszt = 0,07 zł/mg Średni koszt za 1 mg zgodnie WLF z obwieszczenia MZ z dnia 20 czerwca 2023 r. Dawka: 10 mg co 2 dni
Prednizolon	0,88	160,30	Koszt = 0,09 zł/mg Średni koszt za 1 mg zgodnie WLF z obwieszczenia MZ z dnia 20 czerwca 2023 r. Dawka: 10 mg co 2 dni
Metylprednizolon	0,49	89,35	Koszt = 0,06 zł/mg Średni koszt za 1 mg zgodnie WLF z obwieszczenia MZ z dnia 20 czerwca 2023 r. Dawka: 8 mg co 2 dni

Tabela 10. Roczny koszt płatnika publicznego stosowania produktu leczniczego Calcort oraz komparatorów przypadający na populację docelową

Technologia medyczna	Roczny koszt ponoszony przez płatnika publicznego [zł]		Komentarz/Źródło
	N=660	N=800	
Calcort, 6 mg	316 265,23	383 351,79	Liczoność populacji zgodnie z oszacowaniami ekspertki prof. Anny Kostery-Pruszczyk: 660-800 pacjentów będzie mogło zastosować Calcort po objęciu go refundacją, koszty zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi w Tabeli 9.
Prednizon	87 795,87	106 419,24	
Prednizolon	105 797,40	128 239,28	
Metylprednizolon	58 967,94	71 476,29	

Tabela 11. Wpływ na wydatki płatnika publicznego – koszty inkrementalne

Wariant		Wpływ na budżet [zł]	Komentarz/Źródło
Wariant podstawowy (N=1)	Względem najdroższego komparatora	318,89	Wariant przyjęty w oparciu o dane dotyczące wniosków złożonych do MZ w sprawie refundacji produktu leczniczego Calcort w ramach importu docelowego. Jako najtańszą technologię alternatywną przyjęto metyloprednizolon, natomiast najdroższą prednizolon.
	Względem najtańszego komparatora	389,84	
Wariant minimalny w oparciu o opinię ekspertów		210 467,82	N=660, Calcort przejmuję 25% udziałów od najdroższej technologii alternatywnej tj. prednizolonu (szczegóły:Tabela 10)
Wariant maksymalny w oparciu o opinię ekspertów		311 875,50	N=800, Calcort przejmuję 30% udziałów od najtańszej technologii alternatywnej tj. metyloprednizolonu (szczegóły:Tabela 10)

Ograniczenia i założenia

W toku prac nad oszacowaniami wpływu na wydatki płatnika publicznego przyjęto pewne założenia. W celu wyboru odpowiedniego schematu leczenia pacjenta z miastenią należy wziąć pod uwagę postać choroby, nasilenie objawów oraz przeciwwskazania do stosowania konkretnych terapii. Wszelkie zmiany u pacjenta powinny być na bieżąco konsultowane z neurologiem doświadczonym w prowadzeniu chorych z miastenią, a w razie potrzeb należy modyfikować dawkowanie lub stosowane leki.

- Zalecaną dawkę deflazakortu oszacowano na podstawie wytycznych ABN 2015, w których podano dawkowanie prednizolonu stosowanego w leczeniu miastenui uogólnionej jako 7-8 mg co drugi dzień. Jednakże, na potrzeby obliczeń założono konserwatywnie, że tabletki nie będą dzielone (nie wszystkie tabletki zawierające prednizolon dostępne w ramach refundacji można podzielić). Biorąc pod uwagę wytyczne oraz dostępność leku Calcort w dawce 6 mg przyjęto, że pacjenci będą przyjmować deflazakort w terapii podtrzymującej w dawkach 12 mg co drugi dzień.
- Zgodnie z opinią prof. dr hab. n. med. Anny Kostery-Pruszczyk, przyjęto, że Calcort będzie stosować 25-30% pacjentów leczonych przewlekłe GKS, co przekłada się na 660-800 pacjentów. Jednakże, liczebności te mogą być znacznie przeszacowane mając na uwadze, że w okresie od 2021 r. do 30 września 2023 r. złożono 1 wniosek dot. refundacji produktu leczniczego Calcort w ramach importu docelowego.
- Przy terapii kortykosteroidami zaleca się stosowanie jak najniższych dawek przez jak najkrótszy czas i monitorowanie pacjenta (włączając przeprowadzenie niezbędnych badań laboratoryjnych) pod kątem wystąpienia działań niepożądanych. Na podstawie raportu „MIASTENIA jako problem kliniczny i społeczny. Wyzwania dla optymalizacji opieki nad pacjentem w Polsce”, gdzie autorzy wskazują, że czas leczenia miastenui kortykosteroidami wynosi nie mniej niż 6-12 miesięcy, przyjęto 12 miesięcy jako czas przyjmowania deflazakortu, jednak u części pacjentów może się pojawić potrzeba stosowania leków dożywotnio.
- Cena leku Calcort za opakowanie 6 mg, 100 tabletek w bazie EURIPID jest o [REDAKTOWANO] niż podana przez MZ zgodnie z raportem ZSMOPL i wynosi [REDAKTOWANO] po przeliczeniu na złotówki, z uwzględnieniem kursu ISK (korona islandzka) z dnia 24.10.2023 r.
- Przedstawiona w opracowaniu analiza uwzględnia wyłącznie koszty ponoszone przez NFZ, natomiast nie uwzględnia potencjalnego wpływu na efekty zdrowotne.

8. Podsumowanie

Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2022 poz. 2561 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 2023 r. poz. 826) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr: OT.4311.4.2019. Uprzednio, zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji uznali za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Calcort (deflazakort), tabletki 6 mg i 30 mg, we wskazaniu miastenia w 2019 roku (SRP nr 99/2019¹⁴, RPA nr 97/2019¹⁵).

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Do pisma zlecającego MZ znak: PLD.45340.1996.2023.1.AD z dnia 29.08.2023 r. dołączono dane obejmujące liczbę złożonych wniosków o refundację produktu leczniczego Calcort we wskazaniu miastenia.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu szacunkowa cena netto sprzedaży produktu leczniczego Calcort do apteki, zawierająca marżę hurtową, wynosi 119,90 zł za opakowanie 6 mg, 100 tabletek (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu ZSMOPL z dnia 13.03.2023 r.).

W okresie od 1 sierpnia 2022 r., do 28 sierpnia 2023 r. w przedmiotowym wskazaniu dla w/w produktu leczniczego został złożony 1 wniosek o refundację w ramach importu docelowego.

Problem zdrowotny

ICD-10 G70.0 Miastenia i inne zaburzenia nerwowo-mięśniowe

Miastenia (ang. myasthenia gravis, łac. myasthenia gravis pseudoparalytica, MG), jest nabytą chorobą autoimmunologiczną, cechującą się występowaniem autooprzeciwciał przeciw białkom złącza nerwowo-mięśniowego – receptorowi acetylocholin (AChR) i receptorowej kinazie tyrozynowej swoistej dla mięśni (ang. muscle, skeletal, receptor tyrosine kinase – MuSK).

Pierwsze objawy najczęściej dotyczą mięśni gałek ocznych – występuje podwójne widzenie, opadanie powiek, zaburzenia ruchów gałek ocznych. Zajęcie mięśni opuszkowych powoduje cichą mowę z przydźwiękiem nosowym, pojawiają się trudności w gryzieniu i połykaniu. Chory ma smutny wyraz twarzy, występuje charakterystyczny uśmiech Giocondy, opadanie głowy i zuchwy. Występują trudności w unoszeniu kończyn górnych, chodzeniu po schodach, podnoszeniu się z pozycji leżącej bez pomocy rąk, wstawaniu z pozycji kucznej. Bardzo charakterystyczne jest pogarszanie się objawów w miarę wysiłku fizycznego (apokamnoza) oraz stresu i nasilanie się w ciągu dnia (objawy są wyraźniejsze wieczorem niż rano). Choroba może przebiegać z samoistnymi rzutami i remisjami; może wystąpić przełom miasteniczny, a w czasie leczenia inhibitorami cholinesterazy (ChE) – przełom cholinergiczny.

Rekomendacje kliniczne

Niniejszy raport zawiera aktualizację wytycznych klinicznych z opracowania OT.4311.4.2019. W trakcie prac nad poprzednim opracowaniem odnaleziono 4 wytyczne dotyczące leczenia miastenii (ang. *myasthenia gravis*, MG): niemieckie DGN z 2016 r., brytyjskie ABN z 2015 r., europejskie EFNS/ENS z 2014 r. i Międzynarodowy Konsensus Ekspertów z 2016 r., w których wskazywane jest stosowanie glikokortykosteroidów. Nie odnaleziono informacji nt. zastosowania deflazakortu. Wszystkie cytowane dokumenty wskazują na zasadność terapii z użyciem GKS, mając na uwadze potencjalne działania uboczne takiej terapii i potrzebę stosowania najniższej terapeutycznej dawki.

W toku pracy nad aktualnym zleceniem, odnaleziono aktualizację międzynarodowego Konsensusu Ekspertów z 2021 r. W dokumencie odniesiono się do nowych dowodów i zaleceń nt. stosowania tymektomii, rytuksymabu

https://bjpold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/027/SRP/U_43_453_191028_s_99_Calcort_deflazacort_import.pdf
[data dostępu: 23.10.2023 r.]

¹⁵https://bjpold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/027/REK/rp_97_2019_calcort_rzs_sle_miastenia_oko.pdf
23.10.2023 r.]

[data dostępu:

w miasteniis z przeciwciałami przeciwko receptorom acetylocholino i kinazie swoistej dla mięśni (*muscle-specific kinase* – MuSK), ekulizumabu, metotreksatu oraz leczenie inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego. W aktualizacji wytycznych z 2021 r., zalecenia dotyczące zasadności stosowania GKS w leczeniu MG pozostało bez zmian jak również nie zawarto informacji dotyczącej stosowania deflazakortu.

Wskazanie dowodów naukowych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenie do analizy. W poprzednim raporcie nr OT.4311.4.2019 również nie odnaleziono żadnych badań dotyczących stosowania deflazakortu w miasteniis.

Opinie ekspertów klinicznych

Do momentu zakończenia pracy nad raportem otrzymano 2 opinie od ekspertów klinicznych.

W swoim stanowisku dr n. med. Piotr Szczudlik wskazał, że w leczeniu miasteniis kierujemy się zaleceniami które wskazują na leczenie prednizonem jako lekiem z wyboru, należy jednak zaznaczyć że powyższe rekomendacje oparte w tym aspekcie są oparte na obserwacjach grup pacjentów. Niestety żaden z powyższych leków nie był porównywany pomiędzy sobą w leczeniu miasteniis. Ponadto, dr n. med. Piotr Szczudlik zauważył, że ze stosowania deflazakortu skorzystają pacjenci, u których istnieje duże ryzyko osteoporozy lub współistnieją osteoporoza, ponieważ w tym bardzo ważnym klinicznie aspekcie powyższa substancja przewyższa dostępne leczenie steroidami w Polsce.

Prof. dr hab. n. med. Anna Kostera-Pruszczyk pisze, że w przypadku konieczności przewlekłego, a u niektórych chorych z miastenią, nawet dożywotniego stosowania leków z grupy kortykosteroidów, poważnym problemem staje się indywidualna tolerancja poszczególnych leków z tej grupy a także ich działań niepożądanych. Ponadto, ekspertka zwraca uwagę na fakt, że badania wskazują, że deflazakort w porównaniu do prednizolonu ma mniejszy negatywny wpływ na metabolizm kości i profil lipidowy, a także w porównaniu do betametazonu mniej wpływa na metabolizm glukozy i wiąże się z mniejszą insulinoopornością.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu szacunkowa cena netto sprzedaży produktu leczniczego Calcort do apteki, zawierająca marżę hurtową, wynosi 119,90 zł za opakowanie 6 mg, 100 tabletek (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu ZSMOPL z dnia 13.03.2023 r.).

W okresie od 2021 r. do 30 września br. w przedmiotowym wskazaniu dla w/w produktu leczniczego został złożony 1 wniosek o refundację w ramach importu docelowego.

W oparciu o wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów jako technologie alternatywne uznano: prednizon, prednizolon i metyloprednizolon.

Finansowanie produktu leczniczego Calcort u jednego pacjenta w ramach importu docelowego będzie generowało wydatki od 318,89 zł do 389,84 zł, w zależności od przyjętego komparatora. Natomiast wpływ na wydatki płatnika publicznego dla całej wskazanej przez ekspertów populacji wynosi:

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

Wśród głównych ograniczeń należy wskazać, że:

- Występuje znaczna różnica w zakresie wielkości populacji wnioskującej o refundację leku Calcort w ramach importu docelowego (1 wniosek) oraz opinią ekspertki (660-800 pacjentów). Wydatki wyznaczone w oparciu o opinię eksperta prowadzą najprawdopodobniej do znacznego przeszacowania wpływu na budżet płatnika publicznego.
- Na potrzeby obliczeń przyjęto, że pacjenci będą stosować Calcort w terapii podtrzymującej przez rok w dawce 12 mg co 2 dzień (założono brak dzielenia tabletek). Powyższe założenie może prowadzić do zawyżenia wyników wpływu na budżet, bowiem wytyczne zalecają przyjmowanie GKS w jak najmniejszej dawce przez najkrótszy dostępny okres. Należy przy tym zaznaczyć, że wszelkie zmiany u pacjenta powinny być na bieżąco konsultowane z neurologiem doświadczonym w prowadzeniu chorych z miastenią, a w razie potrzeb należy modyfikować dawkowanie lub stosowane leki.

- Cena leku Calcort za opakowanie 6 mg, 100 tabletek w bazie EURIPID jest [REDAKTOWANE] niż podana przez MZ zgodnie z raportem ZSMOPL i wynosi [REDAKTOWANE] po przeliczeniu na złotówki, z uwzględnieniem kursu ISK (korona islandzka) z dnia 24.10.2023 r.
- Przedstawiona w opracowaniu analiza uwzględnia wyłącznie koszty ponoszone przez NFZ, natomiast nie uwzględnia potencjalnego wpływu na efekty zdrowotne.

9. Źródła

Rekomendacje kliniczne

Konsensus Ekspertów 2021 International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis 2020 Update, Pushpa Narayanaswami, et al., Neurology Jan 2021, 96 (3) 114-122; DOI: 10.1212/WNL.00000000000011124, <https://n.neurology.org/content/96/3/114> (data dostępu 24.10.2023)

Pozostałe publikacje

ABN 2015 Sussman, Jon et al. "Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management guidelines." Practical neurology vol. 15,3 (2015): 199-206. doi:10.1136/practneurol-2015-001126 <https://pn.bmj.com/content/15/3/199.long> (data dostępu: 27.10.20123)

Raport miastenia Kostera-Pruszczyk Anna et al. „Miastenia jako problem kliniczny i społeczny. Wyzwania dla optymalizacji opieki nad pacjentem w Polsce.” Fundacja Zdrowie i Edukacja Ad Meritum. Warszawa, Maj 2023 <https://www.ptchm.org.pl/wp-content/uploads/2023/05/Raport-Miastenia-jako-problem-kliniczny-i-spoeczny.-Wyzwania-dla-optymalizacji-opieki-nad-pacjentem-w-Polsce.pdf> (data dostępu: 27.10.20123)

OT.4311.4.2019 Calcort AOTMiT Calcort we wskazaniach : reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, miastenia, zapalenie błony naczyniowej oczu. Opracowanie na potrzeby zbadania zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/027/RPT/27_OT.4311.4.2019_Calcort_\[d_eflazakort\]_RZS_SLE_miastenia_oko_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/027/RPT/27_OT.4311.4.2019_Calcort_[d_eflazakort]_RZS_SLE_miastenia_oko_BIP.pdf) (data dostępu 23.10.2023 r.)

Ulotka Calcort PACKAGE LEAFLET: INFORMATION FOR THE USER Calcort 6mg Tablets Deflazacort, <https://www.medicines.org.uk/emc/files/pil.13999.pdf> (data dostępu 23.10.2023 r.)

ChPL Calcort Podsumowanie Charakterystyki Produktu Calcort <https://www.medicines.org.uk/emc/product/13999/smpc#about-medicine>, (data dostępu 23.10.2023 r.)

10. Załączniki

10.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 12. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania: 19.10.2023r.)

Nr	Kwerenda	Liczba publikacji
#1	deflazacort[Title/Abstract]	495
#2	"deflazacort" [Supplementary Concept]	441
#3	#1 or #2	640
#4	myasthenia[Title/Abstract]	18 573
#5	"Myasthenia Gravis"[Mesh]	17 023
#6	#4 or #5	21 656
#7	#3 and #6	22 293
#8	"deflazacort"[Title/Abstract] OR "deflazacort"[Supplementary Concept] AND "myasthenia"[Title/Abstract] OR "Myasthenia Gravis"[MeSH Terms] AND (2019:2024[pdat])	1

Tabela 13. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 20.10.2023r.)

Nr	Kwerenda	Liczba publikacji
1	deflazacort.ab,kw,ti.	1620
2	exp deflazacort/	2871
3	1 or 2	3612
4	myasthenia.ab,kw,ti.	47330
5	exp myasthenia/ or exp myasthenia gravis/	45 311
6	4 or 5	58284
7	3 and 6	41
8	limit 7 to (human and (english or polish) and (article or article in press)) [Limit not valid in Journals@Ovid,Your Journals@Ovid,Ovid MEDLINE(R); records were retained]	24
9	limit 8 to yr="2019 -Current"	8

Tabela 14. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania 20.10.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba publikacji
1	MeSH descriptor: [Myasthenia Gravis] explode all trees	337
2	(myasthenia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	923
3	#1 or #2	933
4	("deflazacort"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	205
5	#3 and #4	0

10.2. Leki steroidowe refundowane we wskazaniu miastenia

Tabela 15. Alternatywne technologie refundowane we wskazaniu: miastenia zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 20 października 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Methylprednisolonum	Medrol, tabl., 16 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990683215	32,40	34,02	42,81	ryczałt	11,38
Methylprednisolonum	Medrol, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990683123	6,48	6,80	8,03	ryczałt	4,40
Methylprednisolonum	Meprelon, tabl., 16 mg	30 szt.	05909990835539	24,49	25,71	32,07	ryczałt	6,83
Methylprednisolonum	Meprelon, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990834501	6,48	6,80	8,03	ryczałt	4,40
Methylprednisolonum	Meprelon, tabl., 8 mg	30 szt.	05909990834464	12,25	12,86	16,05	ryczałt	4,29
Methylprednisolonum	Metypred, tabl., 16 mg	30 szt.	05909990316618	24,51	25,74	32,10	ryczałt	6,83
Methylprednisolonum	Metypred, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990316519	6,46	6,78	8,03	ryczałt	4,38
Prednisolonum	Encortolon, tabl., 5 mg	20 szt.	05904374007946	9,61	10,09	8,78	ryczałt	7,14
Prednisolonum	Predasol, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991356712	27,00	28,35	35,10	ryczałt	4,27
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909991289416	9,29	9,75	1,46	ryczałt	10,22
Prednisonum	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	20,20	21,21	14,56	ryczałt	13,71
Prednisonum	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990405411	27,00	28,35	29,12	ryczałt	9,54
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641192	28,08	29,48	36,40	ryczałt	5,33
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990641185	12,20	12,81	7,28	ryczałt	11,00