



Rekomendacja nr 101/2024

z dnia 24 września 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację

produktu Calcort (deflazakort) we wskazaniu:

**miastenia rzekomoporaźna o ciężkim przebiegu z wielokrotnymi
przełomami miastenicznymi**

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu Calcort (deflazakort) we wskazaniu: miastenia rzekomoporaźna o ciężkim przebiegu z wielokrotnymi przełomami miastenicznymi.

Uzasadnienie rekomendacji

Produkt leczniczy Calcort (deflazakort) był już przedmiotem oceny Agencji i uzyskał negatywne rekomendacje wydane w 2019 i 2023 r. dla wskazania miastenia.

Niniejsza ocena dotyczy doprecyzowanego wskazania tj. indywidualnego pacjenta z miastenią o ciężkim przebiegu z wielokrotnymi przełomami miastenicznymi. Zgodnie z danymi otrzymanymi od Ministerstwa Zdrowia pacjent jest aktualnie leczony z wykorzystaniem deflazakortu (wskazanie pozarejestrycyjne, off-label).

W wyniku wyszukiwania, będącego aktualizacją poprzednich opracowań (OT.4211.14.2023, OT.4311.4.2019), nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. Brak jest zatem dowodów naukowych dotyczących stosowania ocenianej interwencji w leczeniu miastenii.

Uwzględniając otrzymane od Ministra Zdrowia (MZ) dane dotyczące importu omawianej technologii szacuje się, że wielkość populacji docelowej nie powinna być wyższa niż jeden pacjent wskazany w treści zlecenia. Roczny budżet związany z finansowaniem leku wynosiłby ok. 1 770 zł (dawkowanie 24 mg/dzień).

Biorąc pod uwagę odnalezione rekomendacje kliniczne, terapia immunosupresyjna z zastosowaniem GKS jest wskazywana jako terapia drugiego rzutu. Jednocześnie substancją wymienianą w zaleceniach jest prednizon.

W związku z powyższym, zebrane w procesie oceny informacje uznano za niewystarczające, by uzasadnić wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazakort) w ocenianym wskazaniu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazakort) tabletki 6 mg u indywidualnego pacjenta z miastenią ciężką rzekomoporażną o ciężkim przebiegu z wielokrotnymi przełomami miastenicznymi.

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 acetylocholiny (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. Z zajęcie mięśni opuszkowych powoduje cichą mowę z przydźwiękiem nosowym, pojawiają się trudności w gryzieniu i połykaniu. 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.

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).

Częstość występowania choroby wynosi 50-125 na 1 000 000 osób, roczna zapadalność – 2-4 na 1 000 000 osób. 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 autooprzeciwciałami przeciwko receptorowi AChR wśród osób starszych.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych aktualnie u pacjentów z miastenią stosuje się: prednizon, metyloprednizon, azatioprynę, inne leki immunosupresyjne (metotreksat, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna, takrolimus), dożylny wlew immunoglobulin ludzkich (b/iG), zabiegi plazmaferezy, przeciwciała monoklonalne (rytuksymab, ekulizumab), inhibitory acetylocholinoesterazy (I-AChE).

W zleceniu MZ nie wskazano innych produktów leczniczych sprowadzanych zza granicy w analizowanym wskazaniu.

Opis wnioskowanego świadczenia

Deflazakort jest pochodną prednizolonu. Wykazuje działanie przeciwzapalne i immunosupresyjne. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Calcort jest wskazany do stosowania w leczeniu różnych stanów chorobowych (w tym m.in.: astma, RZS, toczeń, zespół nerczycowy, pęcherzyca, WZJG, choroba Crohna, małopłytkowość samoistna).

Wskazanie oceniane nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych produktu leczniczego Calcort.

Lek we wskazaniu miastenia był oceniany dwukrotnie w Agencji (w 2023 r. i w 2019 r.), wówczas refundację w ramach importu docelowego uznano za niezasadną.

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 wyniku wyszukiwania nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

W poprzednich opracowaniach dotyczących oceny produktu leczniczego Calcort (raporty: OT.4311.4.2019, OT.4211.14.2023) również nie odnaleziono badań dotyczących stosowania deflazakortu w miastenii.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Calcort (deflazakort) do częstych ($\geq 1/100$ do $1 < 10$) działań niepożądanych zalicza się przyrost masy ciała.

Zgodnie z ChPL, 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.

Kluczowym ograniczeniem wnioskowania jest brak dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia miastenii z wykorzystaniem deflazakortu.

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 PLN/QALY.

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia szacunkowa cena netto sprzedaży produktu leczniczego Calcort do apteki, zawierająca marżę hurtową, wynosi 110,36 zł za opakowanie

6 mg, 100 tabletek (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu ZSMOPL z dnia 9.05.2024 r.).

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. 2024 r., poz. 930 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.

Na podstawie danych MZ przyjęto, że wielkość populacji docelowej nie będzie wyższa niż jeden wskazany pacjent. Wniosek dotyczy terapii indywidualnego pacjenta w oparciu o zanonimizowaną historię jego choroby.

U pacjenta uwzględnionego w zleceniu stosowana jest dawka 24 mg/dzień, w związku z czym roczny koszt terapii w jego przypadku będzie wynosił 1 770,40 zł.

Wyznaczono także koszty pojedynczej dawki na podstawie wytycznych oraz koszty roczne terapii produktem Calcort (deflazakort) 6 mg, przypadające na jednego pacjenta.

Na podstawie wytycznych uwzględniono dawkowanie 12 mg deflazakortu co 2 dni (ekwiwalent 10 mg prednizonu). Oszacowany koszt za 1 dawkę leku z perspektywy płatnika publicznego wynosi 2,42 zł. Z kolei szacowany roczny koszt stosowania produktu leczniczego Calcort (deflazakort) u 1 pacjenta wynosi 442,60 zł.

Powyższe może nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego z uwagi na niepewności wynikające ze sposobu dawkowania leku oraz jego ceny.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Według odnalezionych wytycznych, w pierwszej linii leczenia uogólnionej miastonii rzekomoporaźnej (gMG) stosuje się pyridostygminę. W przypadku niedostatecznych efektów po zastosowaniu inhibitorów cholinesterazy zaleca się terapię glikokortykosteroidami (GKS). Jako podstawową substancję wytyczne wskazują prednizon.

Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania deflazakortu w leczeniu miastonii.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.1996.2023.7.AB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację Calcort (deflazakort) we wskazaniu: miastenia rzekomoporaźna o ciężkim przebiegu z wielokrotnymi przełomami miastenicznymi, 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 97/2024 z dnia 23 września 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Calcort (deflazakort) we wskazaniu: ciężka miastenia rzekomoporaźna o ciężkim przebiegu z wielokrotnymi przełomami miastenicznymi.

Piśmiennictwo

1. Raport nr OT.4211.17.2024 Calcort (deflazakort) we wskazaniu: miastenia rzekomoporaźna o ciężkim przebiegu z wielokrotnymi przełomami miastenicznymi

2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 97/2024 z dnia 23 września 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Calcort (deflazakort) we wskazaniu: ciężka miastenia rzekomoporaźna o ciężkim przebiegu z wielokrotnymi przełomami miastenicznymi