



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 74/2013 z dnia 20 maja 2013 r.

w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazacort) tabletki á 6 mg i 30 mg we wskazaniu: układowy toczeń rumieniowaty, dystrofia mięśniowa

*Rada uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundację produktu Calcort (deflazacort) tabletki á 6 mg i 30 mg we wskazaniu: układowy toczeń rumieniowaty, dystrofia mięśniowa.*

*Rada uważa za zasadne finansowanie produktu Calcort (deflazacort) tabletki á 6 mg i 30 mg we wskazaniu: dystrofia mięśniowa Duchenne'a, w drugiej linii sterydoterapii, przy znacznym przyroście masy ciała (powyżej 20%).*

**Uzasadnienie**

*Deflazakort (Calcort) wykazuje działanie przeciwzapalne i immunosupresyjne, jest pochodną prednizolonu. Lek, aczkolwiek stosowany w leczeniu różnych schorzeń, jest słabo zbadany klinicznie i brak jest kontrolowanych badań porównujących jego skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu toczenia rumieniowatego. Istnieje tylko jedno badanie sprzed 10 lat, oparte na 12 pacjentach, co nie spełnia obecnych wymagań wobec dowodów naukowych, zaś lek jest wielokrotnie droższy.*

*Calcort został więcej przebadany u pacjentów z dystrofią mięśniową, gdzie potwierdzono, że skutecznością w opóźnianiu choroby dorównuje prednizonowi, a w pojedynczych przypadkach (u chłopców) może mieć mniejsze działania uboczne, szczególnie jeśli chodzi o przyrost wagi.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 24.04.2013 r. znak: MZ-PLD-460-18536-7/AL/13 (data wpływu do AOTM 25.04.2013 r.) dotyczy zbadania na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazacort) tabletki á 6 mg i 30 mg we wskazaniu: układowy toczeń rumieniowaty, dystrofia mięśniowa. Wskazany produkt leczniczy jest sprowadzany zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 Prawo farmaceutyczne.

**Problem zdrowotny**

Toczeń rumieniowaty układowy to choroba autoimmunologiczna, rozwijająca się wskutek złożonych zaburzeń układu odpornościowego, prowadzących do przewlekłego procesu zapalnego w wielu tkankach i narządach. Częstość występowania w populacji rasy białej wynosi 20-50/100 000. Choroba może się rozpoczynać skąpymi objawami, często dominują objawy ogólne lub ograniczone do jednego układu bądź narządu. Objawy ogólne to osłabienie i łatwa męczliwość, stan podgorączkowy



lub gorączka, utrata masy ciała. Pojawiają się zmiany na skórze i błonach śluzowych, mające charakter rumieni, bez wyraźnego rogowacenia mieszkowego i na ogół bez skłonności do bliznowacenia, często o charakterystycznym motylkowym układzie na nosie i policzkach. Podstawą leczenia są kortykosteroidy. Stosuje się leki immunosupresyjne oraz leki wspomagające.

Dystrofie mięśniowe cechują się zwyrodnieniem i zanikiem mięśni w następstwie uwarunkowanych genetycznie defektów różnych składników komórek mięśniowych. W obrazie wycinka mięśnia charakterystyczne jest współwystępowanie cech zwyrodnienia i regeneracji, z przeważającym z upływem czasu zanikiem mięśni. Wyróżnia się dystrofie mięśniowe wrodzone (wrodzona dystrofia mięśniowa związana z niedoborem merozyny, wrodzona dystrofia mięśniowa Fukuyamy) oraz dystrofie mięśniowe o późniejszym początku klinicznym (m.in. dystrofie mięśniowe Duchenne'a (DMD) i Beckera). Częstość dystrofii Duchenne'a wynosi  $\sim 1/6000$ , a dystrofii Beckera  $\sim 1/18\ 000$  żywych urodzeń noworodków płci męskiej. Dystrofia Duchenne'a objawia się opóźnionym rozwojem ruchowym we wczesnym dzieciństwie (chodzenie po 18. m.ż.), dystrofia Beckera ujawnia się później (5.-15. rż.) i przebiega znacznie łagodniej; chorzy pozostają dość długo sprawni i mogą mieć potomstwo.

Nie istnieje skuteczne leczenie przyczynowe dystrofii Duchenne'a. GKS (glikokortykosteroidy) mogą poprawić siłę mięśni i funkcjonowanie chorego oraz opóźnić postęp choroby. Obecnie zaleca się podawanie chłopcom po 5. rż. prednizon. Rehabilitacja jest bardzo ważna w zapobieganiu rozwojowi przykurczy i zniekształcenia kręgosłupa oraz zachowaniu jak najdłuższej zdolności chodzenia przed 12. rż. Niewielu dożywa 20 lat. Przyczyną zgonu jest najczęściej niewydolność oddechowa lub kardiomiopatia.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Deflazakort (DFZ) wykazuje działanie przeciwzapalne i immunosupresyjne, jest pochodną prednizolonu. Stosowany w leczeniu różnych chorób i porównywalny z innymi steroidami przeciwzapalnymi.

Deflazakort jest lekiem nieposiadającym pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, może jednak być sprowadzany z zagranicy, jeżeli jego zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.), tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny.

### **Alternatywne technologie medyczne**

W Polsce w układowym toczniu rumieniowatym stosuje się: GKS (prednizon, metylprednizolon), leki antymalaryczne (chlorochina, hydroxychlorochina), cyklofosfamid, azatiopryne, mykofenolan mofetilu, cyklosporyne, metotreksat, NLPZ, belimumab, immunoglobuliny, plazmaferezę, encorton, metypred, arechine, azatiopryne, endoksan, mykofenolat mofetylu.

Brak opinii ekspertów uniemożliwia określenie standardów leczenia dystrofii mięśniowych.

### **Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo**

Ocenę efektywności klinicznej stosowania deflazakortu w leczeniu układowego tocznia rumieniowatego i dystrofii mięśniowej przeprowadzono w oparciu o wyniki dowodów naukowych odnalezionych w ramach przeglądu literatury.

Podczas przeszukiwania baz danych w celu odnalezienia dowodów naukowych, porównujących deflazakort z inną interwencją we wskazaniu układowy toczni rumieniowaty odnaleziono jedno badanie kliniczne z 1993 roku (Scudeletti 1993). Badanie to porównywało skuteczność terapeutyczną dwóch glikokortykosteroidów, deflazakortu i prednizonu, u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym lub reumatoidalnym zapaleniem stawów. Do badania włączonych zostało 12 osób. Na jego podstawie wnioskować można, że pewne zmiany immunologiczne są bardziej stabilne w przypadku DFZ, który ma również mniejszy wpływ na metabolizm wapnia i glukozy. Wyniki wskazują, że DFZ może mieć korzystniejszy profil kliniczny od prednizonu.

Podczas przeszukiwania baz danych w celu odniesienia dowodów naukowych porównujących deflazakort z inną interwencją we wskazaniu dystrofia mięśniowa, odnaleziono 4 badania kliniczne i 2 przeglądy systematyczne. Na podstawie odnalezionych badań stwierdzić można, że deflazakort wydaje się bardziej skuteczny niż prednizon (PDZ) w poprawie funkcji ruchowych, jak również powoduje mniej skutków niepożądanych (Karimzadeh 2012). Wyniki badania Thomas 2011 wskazują, że istnieje tendencja do bardziej negatywnego zachowania u mężczyzn z DMD podczas leczenia PDZ w porównaniu z pacjentami leczonymi DFZ oraz z grupą nie przyjmującą steroidów. Pozostałe badania wykazywały podobieństwo DFZ z PDN, bądź też nie wykazywano przewagi jednego leku nad drugim. Na podstawie odnalezionych dowodów nie można wysunąć ostatecznych wniosków dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa preparatu, aczkolwiek wydaje się, iż deflazakort może mieć lepszy profil skuteczności w porównaniu z prednizonem.

### **Skuteczność praktyczna**

Nie odnaleziono danych.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Nie dotyczy.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Nie dotyczy.

### **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

Nie dotyczy.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W dokumencie NHS 2009 stwierdzono, iż deflazakort wydaje się powodować mniej skutków niepożądanych związanych z przyrostem wagi i może być brany pod uwagę w leczeniu chłopców, którzy po zastosowaniu prednizolonu mają nadmierną masę ciała i którzy nie reagują na diety/ćwiczenia/dostosowanie dawki. W dokumencie AHRQ z 2008 roku stwierdza się, że deflazakort (0,9 mg/kg/dzień) może być również stosowany w leczeniu dystrofii Duchenne'a w krajach, w których jest dostępny. Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem objawów zaćmy, a także przyrostu masy ciała w trakcie leczenia deflazakortem. NHS z 2006 stwierdza, że deflazakort powinien być stosowany u pacjentów, u których doustny prednizolon nie jest tolerowany ze względu na objawy niepożądane (objawy cushingoidalne). Pozostałe dokumenty wskazują na podobne działanie leków.

### **Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach**

Brak danych.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr AOTM- [REDAKCYJNA] /2013 ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego, „Calcort (deflazacort) tabletki á 6 mg i 30 mg we wskazaniu: układowy toczeń rumieniowaty, dystrofia mięśniowa” Warszawa, maj 2013 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.