



Rekomendacja nr 28/2020

z dnia 26 maja 2020 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu
lecniczego: Calcort (deflazakort) we wskazaniach: dystrofia
mięśniowa typu Beckera, neuropatia nerwów obwodowych, zespół
Ormonda, zespół Sjogrena, zespół Churga-Strauss, zespół
antyfosfolipidowy**

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazakort) we wskazaniach: dystrofia mięśniowa typu Beckera, neuropatia nerwów obwodowych, zespół Ormonda, zespół Sjogrena, zespół Churga-Strauss, zespół antyfosfolipidowy.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację produktu Calcort we wskazaniach: dystrofia mięśniowa typu Beckera, neuropatia nerwów obwodowych, zespół Ormonda, zespół Sjogrena, zespół Churga-Strauss, zespół antyfosfolipidowy.

W ramach analizy klinicznej we wskazaniu dystrofia mięśniowa typu Beckera odnalezione wytyczne nie zalecają stosowania glikokortykosteroidów. Zalecanym postępowaniem jest stosowanie terapii koncentrującej się na kontrolowaniu występujących u pacjenta objawów.

We wskazaniach: neuropatia nerwów obwodowych, zespół Ormonda, zespół Sjogrena, zespół Churga-Strauss oraz zespół antyfosfolipidowy negatywna rekomendacja Prezesa Agencji wynika przede wszystkim z braku badań, które dostarczałyby informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej. Jednocześnie wzięto pod uwagę, że rekomendacje i wytyczne kliniczne zalecają stosowanie glikokortykosteroidów, w tym prednizonu, a jednocześnie nie odnoszą się do terapii deflazokortem. Wobec powyższego, wskazują, że dostępne są alternatywne technologie medyczne i nie przedstawiają przesłanek za stosowaniem (a w przedmiotowym problemie decyzyjnym także za finansowaniem) deflazokortu w ww. wskazaniach.

Przedmiot wniosku



Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazakort), tabletki à 6 mg i 30 mg, we wskazaniach: dystrofia mięśniowa typu Beckera, neuropatia nerwów obwodowych, zespół Ormonda, zespół Sjogrena, zespół Churga-Strauss, zespół antyfosfolipidowy, 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. z 2020 r. poz. 357).

Problem zdrowotny

Dystrofia mięśniowa typu Beckera

Dystrofia mięśniowa typu Beckera (BMD; ICD-10: G71.0) jest to podobnie jak dystrofia mięśniowa Duchenne'a (DMD) choroba dziedziczna sprzężona z chromosomem X i uwarunkowana mutacjami genu DMD kodującego dystrofinę, tj. jedno z białek odpowiedzialnych za kurczliwość włókien mięśniowych. W dystrofii Beckera komórki mięśniowe wytwarzają dystrofinę, ale jest ona nieprawidłowa. Najczęstszą przyczyną są delecje powodujące utratę fragmentu białka, ale bez przesunięcia ramki odczytu. Dystrofia Beckera ujawnia się później (5-15 r.) i przebiega znacznie łagodniej niż dystrofia mięśniowa Duchenne'a. Chorzy dość długo pozostają sprawni i mogą mieć potomstwo.

Częstość dystrofii Beckera to około 1 na 18 000 żywych urodzeń noworodków płci męskiej (5,6/100 000).

Diagnostyka jest podobna jak w dystrofii Duchenne'a, czyli badanie EMG (cechy zaniku mięśni), badanie wycinka mięśnia (cechy postępującego zwyrodnienia mięśni, brak sygnału dystrofiny w badaniu immunofluorescencyjnym) oraz badania genetyczne. Z zastrzeżeniem, że badania immunofluorescencyjne mogą nie wykazać niedoboru dystrofiny. Diagnostyka składa się z dwóch etapów: analizy delecji/duplikacji wewnątrzgenowych metodą MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification – odmiana reakcji łańcuchowej polimerazy), następnie analizy mutacji punktowych za pomocą sekwencjonowania. Delecję jednego lub kilku eksonów genu DMD stwierdza się u około 85% chorych na dystrofię Beckera.

Choroba serca u chorych z BMD ma postać kardiomiopatii rozstrzeniowej i/lub towarzyszących zaburzeń rytmu serca. Często zaburzenia rytmu serca mają wpływ na śmiertelność. Obserwuje się patologiczne zmiany w zakresie EKG. W publikacjach zwraca się uwagę na zaburzenia funkcji układu autonomicznego w postaci spoczynkowej tachykardii zatokowej i obniżonej zmienności rytmu (ang. *heart rate variability*, HRV).

Neuropatia nerwów obwodowych

Neuropatia obwodowa (polineuropatia) to stan uogólnionego wielogniskowego uszkodzenia neuronu obwodowego, przejawiający się ubytkowymi zespołami czuciowymi i ruchowymi.

Polineuropatia może wystąpić w każdym wieku chociaż pewne określone typy neuropatii głównie genetycznie uwarunkowanych występują w konkretnych grupach wiekowych. Ze względu na przyczynę choroby najogólniej neuropatie można podzielić na neuropatie dziedziczne i neuropatie nabyte.

W zależności od rodzaju uszkodzenia włókna nerwowego polineuropatie można podzielić na aksonalne, demielinizacyjne i mieszane aksonalno-demielinizacyjne.

Większość neuropatii, zwłaszcza pierwotnie demielinizacyjnych, powoduje zespoły ubytkowe zarówno ruchowe, jak i czuciowe. Polineuropatia (neuropatia) z przewagą objawów ruchowych występuje w: zatruciu ołowiem, dapsonem, hexanami, boreliozie, porfirii, niekiedy w przebiegu zespołu Guillaina-Barre oraz wielogniskowej neuropatii z blokiem przewodzenia. Polineuropatie czuciowe są spowodowane: zatruciem talem, niedoborem witaminy B6, cukrzycą, amyloidozą, nowotworami.

Polineuropatia jest częstym zespołem i występuje u ok. 2,4-8% populacji.

Zróznicowane objawy polineuropatii zależą od jej przyczyny, typu uszkodzenia włókna nerwowego, stopnia zaawansowania procesu.

Do najbardziej charakterystycznych objawów polineuropatii należą: ubytek siły mięśniowej, drętwienia, ubytek czucia, mrowienia, parestezje, ból odsiebnych części kończyn. Nierzadko dołącza się uczucie pieczenia, kłucia, ściskania, palenia oraz brak percepcji bólu co może prowadzić do niegojących się owrzodzeń.

Zajęcie układu autonomicznego może spowodować ortostatyczne spadki ciśnienia, zaburzenia wydzielania potu, zwężenie źrenicy, zaburzenia naczynioruchowe.

Diagnostyka oparta jest przede wszystkim na badaniu elektrofizjologicznych, badaniach genetycznych oraz biopsji nerwu.

Przebieg i rokowanie w neuropatiach dziedzicznych zależy od konkretnego fenotypu. Większość chorych wykazuje objawy spowolnienia ruchowego narastającego w pierwszych dekadach życia aż do uniemożliwienia samodzielnego poruszania się. Niektórzy chorzy pozostają bezobjawowi do końca życia.

Postępowanie w polineuropatiach obejmuje leczenie ukierunkowane na zwalczanie przyczyny tam, gdzie to możliwe (leczenie przyczynowe) lub samych objawów (leczenie objawowe). Leczenie przyczynowe w polineuropatiach o podłożu immunologicznym obejmuje podawanie glikokortykosteroidów, immunoglobulin, leków immunosupresyjnych lub niekiedy przeprowadzanie plazmaferez (zabiegów oczyszczania osocza krwi z patologicznych białek). Leczenie polineuropatii występujących w przebiegu chorób metabolicznych (cukrzyca) lub endokrynologicznych polega przede wszystkim na leczeniu choroby podstawowej. W przypadku polineuropatii toksycznych lub polekowych postępowaniem przyczynowym jest przerwanie narażenia na związek toksyczny lub przyjmowania toksycznego leku. Leczenie objawowe polineuropatii polega na fizjoterapii (obejmującej takie zabiegi, jak masaż klasyczny, masaż wirowy, ćwiczenia na poduszkach sensomotorycznych, ćwiczenia z różnymi fakturami, ćwiczenia wzmacniające i neuromobilizujące) i leczeniu bólu. Istotne jest także przestrzeganie zaleceń dotyczących stylu życia: noszenie nieuciskającego obuwia, bawełnianych skarpet, pantofli z miękką podkładką, spacer o umiarkowanej intensywności.

Zespół Ormonda

Włóknienie zaotrzewnowe, nazywane chorobą Ormonda, należy do grupy bardzo rzadkich chorób zapalnych. Charakteryzuje się tworzeniem włóknisto-zapalnej masy tkankowej w przestrzeni zaotrzewnowej. Zmiany typowo zajmują okolice przestrzeni zaotrzewnowej aorty brzusznej, tętnic biodrowych oraz moczowodów, niekiedy dwunastnicy czy nerek. W większości przypadków choroba ma charakter pierwotny (idiopatyczne włóknienie zaotrzewnowe, ang. *idiopathic retroperitoneal fibrosis*, IRPF), rzadziej wtórny (polekowy, w przebiegu chorób nowotworowych, radioterapii, zakażeń).

Włóknienie zaotrzewnowe występuje z częstością 1/72 500 (1,38/100 000), jednak ze względu na jej bardzo częsty bezobjawowy przebieg dane te mogą być zaniżone. RPF najczęściej dotyczy osób około 5. dekady życia. Częściej chorują mężczyźni. Aktualnie nie istnieją wytyczne leczenia RPF.

Etiologia dotychczas nie została dokładnie poznana. Uważa się, że istotną rolę w patogenezie odgrywają zjawiska autoimmunologiczne. Dowiedziono związku włóknienia zaotrzewnowego z zespołami IgG-zależnymi.

Główną manifestacją choroby Ormonda jest występowanie tkanki włóknistej, obejmującej aortę brzuszną z odgałęzieniami i żyłę główną dolną oraz moczowody (jeden lub obydwa), powodując ich

zwężenie i zaburzenia odpływu moczu. Rozrastająca się tkanka może wywoływać ucisk na znajdujące się w pobliżu naczynia krwionośne i chłonne oraz nerwy. Choroba rozwija się powoli i stopniowo. Początkowo daje nieswoiste objawy, wynikające przede wszystkim z miejscowego ucisku struktur jamy brzusznej przez rozrastającą się tkankę włóknistą. W przebiegu choroby zajęte może być także otoczenie aorty piersiowej.

Do typowych objawów ogólnych, rozwijających się w chorobie Ormonda, zalicza się: zmęczenie, postępujące ogólne osłabienie, spadek masy ciała, utrzymującą się przez dłuższy czas gorączkę, nudności i wymioty. Charakterystyczne jest występowanie tępego bólu w podbrzuszu i dolnych częściach pleców, nasilającego się w miarę postępowania choroby.

Zajęcie moczowodów natomiast manifestuje się licznymi objawami związanymi z zaburzeniami odpływu moczu, takimi jak: kolka nerkowa, objawy dyzuryczne, oliguria, zwiększona skłonność do zakażeń układu moczowego. Konsekwencją długotrwałego zwężenia moczowodu i zastoju moczu może być wodonercze, z następczą niewydolnością nerki. U mężczyzn dodatkowo zaobserwowano zwiększoną częstość występowania żylaków powrózka nasiennego, obrzęku moszny i wodniaków jąder.

Rozpoznanie choroby Ormonda powinno opierać się na szczegółowym wywiadzie chorobowym zebrany od pacjenta oraz na badaniach obrazowych, uwidaczniających obecność łącznotkankowej masy w przestrzeni zaotrzewnowej, patologii w zakresie moczowodów i nerek. Do najbardziej użytecznych badań w tym zakresie zalicza się tomografię komputerową oraz rezonans magnetyczny

Leczenie opiera się przede wszystkim na immunosupresji. W tym celu stosuje się przede wszystkim glikokortykosteroidy, azatioprynę, cyklofosfamid, mykofenolan mofetylu. Jako lek pierwszego wyboru w terapii choroby Ormonda uznaje się glikokortykosteroidy. Zaleca się, aby czas ich podawania wynosił średnio 1-3 lat. Często farmakoterapię uzupełnia się leczeniem operacyjnym oraz przezcewkowymi interwencjami urologicznymi. W piśmiennictwie istnieją także doniesienia o nielicznych przypadkach samoistnego wyleczenia.

Zespół Sjögrena

Zespół Sjögrena to przewlekła zapalna choroba autoimmunologiczna o nieznanym etiologii, w której dochodzi do powstawania nacieków z limfocytów w gruczołach wydzielania zewnętrznego i upośledzenia ich czynności oraz do zmian zapalnych w wielu układach i narządach. Wyróżnia się zespół pierwotny (40% przypadków) i wtórny (w przebiegu innych chorób, najczęściej RZS).

Ponad 90% chorych stanowią kobiety. Szczyt zachorowań przypada około 50. r.ż.

Objawy w obrazie klinicznym dzielimy na gruczołowe i pozagruczołowe. Objawy związane ze zmianami w gruczołach dotyczą gruczołów łzowych (suchość rogówki i spojówek (*keratoconjunctivitis sicca*) odczuwana jako obecność „piasku” pod powiekami, pieczenie, drapanie; nadwrażliwość na światło, wiatr, dym z papierosów; przekrwienie spojówek) i ślinowych (uczucie suchości w jamie ustnej, trudności w żuciu i połykaniu pokarmów, utrudnienie mowy, utrata smaku, szybko postępująca próchnica zębów, trudności w używaniu protez zębowych; powiększenie gruczołów ślinowych, przyusznych i podżuchwowych, zmiany zapalne błony śluzowej jamy ustnej). Objawy pozagruczołowe to objawy ogólnoustrojowe, takie jak zmęczenie, stan podgorączkowy, ból stawów i mięśni, czasem zapalenie stawów przypominające RZS, objawy łagodnej miopatii (mogą poprzedzać wystąpienie zespołu suchości); objaw Raynauda (~40%); powiększenie węzłów chłonnych (20%); zmiany w płucach (do 20%; zwykle skąpoobjawowe lub bezobjawowe; rzadko limfocytowe zapalenie płuc, zmiany guzkowe lub chłoniak); zmiany w nerkach (do 15%; głównie zapalenie śródmiąższowe, rzadziej kwasica cewkowa, czasem kamica i upośledzenie czynności nerek); zapalenie trzustki, powiększenie wątroby; pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych; zapalenie małych naczyń skóry pod postacią

plamicy, pokrzywki, owrzodzeń; neuropatie obwodowe; suchość i świąd skóry (do 55%), autoimmunologiczne zapalenie tarczycy (częste, ale przeważnie bezobjawowe).

Kryteria klasyfikacyjne pierwotnego zespołu Sjögrena wg ACR/EULAR 2016 składają się z zestawu 5 pytań. Wynik pozytywny otrzymujemy, gdy pacjent odpowie twierdząco na co najmniej jedno z nich.

- 1) Czy pacjent odczuwał codziennie suchość oczu dłużej niż przez 3 mies.?
- 2) Czy miał powtarzające się uczucie piasku lub żwiru pod powiekami?
- 3) Czy stosuje sztuczne łzy częściej niż 3 × dz.?
- 4) Czy odczuwał codziennie suchość w jamie ustnej dłużej niż przez 3 mies.?
- 5) Czy często popija suche pokarmy, aby ułatwić ich połykanie?

Dodatkowo w postawieniu diagnozy stosowane są badania pomocnicze: badania krwi (hipergammaglobulinemia występuje u 80%, gammapatia monoklonalna u 4-22%, krioglobuliny u 30%, przeciwciała ANA >1:80 u 90%, anty-Ro u 55% i anty-La u 40%, czynnik reumatoidalny >1:40 u 60%, niedokrwistość u 25%, leukopenia u 10%), badania obrazowe (sialografia – nieregularne rozszerzenia i zwężenia przewodów gruczołowych (obraz kwiatu wiśni); scyntygrafia ślinianek – opóźniony wychwyt, zmniejszone gromadzenie i opóźnione wydalanie znacznika po stymulacji; USG pozwala ocenić wielkość i budowę ślinianek przyusznych i podżuchwowych, wykryć torbiele w śliniankach, ew. powiększenie węzłów chłonnych w ich okolicy), badania okulistyczne (test Schirmera do oceny wydzielania łez; test z różem bengalskim lub innym barwnikiem do oceny stanu rogówki) oraz badanie histologiczne wycinka gruczołu ślinowego wargowego.

W leczeniu stosuje się dwie strategie. Pierwsza polega na ochronie narządów: wzroku przez stosowanie „sztucznych łez” w płynie lub żelu oraz miękkich soczewek kontaktowych; jamy ustnej przez stosowanie „sztucznej śliny”, bezcukrowej gumy do żucia, zaś u chorych z zachowaną resztkową funkcją ślinianek – leki stymulujące wydzielanie śliny. Zaleca się unikanie alkoholu i palenia tytoniu oraz staranną higienę jamy ustnej. Drugą strategią jest podawanie leków modyfikujących proces zapalny. Najczęściej stosuje się hydroksychlorochinę. Można ją zastąpić metotreksatem lub stosować te leki równocześnie, ew. przez krótki czas dołączyć GKS. W razie nieskuteczności można rozważyć zastosowanie leflunomidu, sulfasalazyny, azatiopryny lub cyklosporyny, gdy dominują objawy układowe. Spośród leków biologicznych najbardziej przydatny jest rytuksymab. Nie zaleca się stosowania inhibitorów TNF- α . W zespole wtórnym stosuje się przede wszystkim leczenie właściwe dla choroby podstawowej.

Zespół Churga-Strauss

Zespół Churga-Strauss (eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, EGPA) to martwicze zapalenie ziarniniakowe z obfitym naciekiem eozynofilowym w różnych tkankach i narządach, często zajmujące drogi oddechowe, oraz martwicze zapalenie głównie małych i średnich naczyń z astmą i eozynofilią. Często występują polipy nosa oraz ziarniniakowe lub niezziarniniakowe zapalenie poza naczyniami krwionośnymi, takie jak niezziarniniakowe eozynofilowe zapalenie płuc, mięśnia sercowego i przewodu pokarmowego.

Objawy ogólne to gorączka, osłabienie, utrata łaknienia oraz utrata masy ciała. Występują zmiany charakterystyczne dla układów: oddechowego (astma, zwykle ciężka; alergiczny nieżyt nosa; polipy nosa; ostre lub przewlekłe zapalenie zatok przynosowych; wysięk opłucnowy; krwioplucie wskutek krwawienia do pęcherzyków płucnych), nerwowego (mononeuropatia wieloogniskowa (u ok. 70%); polineuropatia symetryczna (u ok. 60%); objawy ze strony OUN), moczowo-płciowego (kłębuszkowe zapalenie nerek; uropatia zaporowa w wyniku zwężenia moczowodu lub obecności ziarniniaków

w gruczole krokowym), sercowo-naczyniowego (eozynofilowe zapalenie wsierdza i/lub mięśnia sercowego, naczyń wieńcowych i osierdza, może wystąpić zawał serca; objawy niewydolności serca; nadciśnienie tętnicze związane z zajęciem nerek), pokarmowego (eozynofilowe zapalenie żołądka i jelit, niedokrwienie, martwica i perforacja jelit wskutek zapalenia naczyń, objawiają się nawracającym bólem brzucha, często silnym, biegunką, krwawieniem z przewodu pokarmowego) i mięśniowo-szkieletowego (ból i osłabienie mięśni, ból stawów), a także zmian skórnych (plamica uniesiona, rzadziej guzki podskórne, pokrzywka, siność siatkowata, grudki ulegające owrzodzeniu).

Naturalny przebieg choroby składa się z trzech faz: prodromalnej, eozynofilii oraz zapalenia naczyń. Faza prodromalna występuje u osób w wieku 20-40 lat. Typowo występuje alergiczny nieżyt nosa, czasem z powstawaniem polipów oraz astma. W fazie eozynofilii pojawiają się objawy związane z naciekami w tkankach, np. w płucach lub przewodzie pokarmowym. Faza zapalenia naczyń rozwija się przeciętnie po 3 latach od pierwszych objawów, chociaż opisywane są przypadki wystąpienia tej fazy nawet po 30 latach. Po pewnym czasie zapalenie naczyń może ustępować, a dolegliwości alergiczne mogą nawracać. Występują też postaci skąpoobjawowe i niepełne. Przyczynami zgonów są najczęściej powikłania sercowe (niewydolność lub zawał serca, nagłe zatrzymanie krążenia), rzadziej krwotok, niewydolność nerek, powikłania ze strony przewodu pokarmowego (perforacja lub krwotok), niewydolność oddechowa.

Rozpoznanie dokonuje się na podstawie typowego obrazu klinicznego, który uwzględnia kryteria klasyfikacyjne wg Lanhama: astma, eozynofilia krwi obwodowej ($>1500/\mu\text{l}$) i objawy zapalenia naczyń ≥ 2 narządów poza płucami. Stosowane dodatkowo są badania: laboratoryjne (wzrost OB i CRP, niedokrwistość normocytowa, cechy zajęcia nerek (krwinkomocz, białkomocz), ANCA (MPO-ANCA u ok. 50%)), obrazowe (w RTG i TK obraz przewlekłego zapalenia zatok przynosowych, cechy krwawienia pęcherzykowego), czynnościowe płuc (zmiany typowe dla astmy) oraz histologiczne (odcinkowe martwicze zapalenie małych i średnich naczyń, martwicze zapalenie ziarniniakowe z obfitym naciekiem eozynofilowym).

W ramach leczenia stosuje się w postaciach łagodnych monoterapię GKS, zaś w postaciach cięższych GKS w skojarzeniu z cyklofosfamidem – zgodnie z zasadami przyjętymi dla ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (ziarniniakowość Wegenera). Około 80% chorych przeżywa 5 lat.

Zespół antyfosfolipidowy

Zespół antyfosfolipidowy (ang. *antiphospholipid syndrome*; APS) jest nabytą chorobą autoimmunologiczną charakteryzującą się występowaniem powikłań zakrzepowych (tętnicznych lub żylnych) i/lub utratą ciąży, przy współistnieniu obecności przeciwciał antyfosfolipidowych (antiphospholipid antibodies – aPL).

Może występować samoistnie jako pierwotny zespół antyfosfolipidowy (ang. *primary APS*; PAPS), lub towarzyszyć innym chorobom jako tzw. wtórny zespół antyfosfolipidowy (ang. *secondary APS*; SAPS), najczęściej w chorobach układowych tkanki łącznej (głównie w toczeniu rumieniowatym układowym – TRU), nowotworach, infekcjach.

Nie ma danych epidemiologicznych dotyczących APS, natomiast wiadomo, że przeciwciała antyfosfolipidowe są czynnikiem ryzyka nawracającej zakrzepicy żyłnej (14%), udaru mózgu (10%, a u osób młodych – do 29%) oraz powtarzających się niepowodzeń położniczych (20%).

U 1% chorych na APS występuje katastrofalny zespół antyfosfolipidowy (ang. *catastrophic antiphospholipid syndrome*, CAPS). Śmiertelność w tym zespole wynosi 50%, natomiast w przypadku uzyskania remisji u chorych na CAPS większość chorych pozostaje w remisji. Nawroty choroby są rzadkie.

Objawy APS zależą od łożyska naczyniowego, w którym doszło do zakrzepicy. W około 67% przypadków występuje zakrzepica żylna, głównie kończyn dolnych, znacznie rzadziej żył szyi, kończyn górnych lub żył trzewnych. Zakrzepica tętnicza występuje głównie w naczyniach mózgowia. Często nawroty zakrzepicy występują w tym samym łożysku (żylnym lub tętnicznym), w którym wystąpił pierwotny epizod.

Rokowanie choroby zależy od umiejscowienia, rozległości i częstości występowania zmian zakrzepowych oraz ich powikłań. Bezpośrednio zagrożenie życia wiąże się głównie z katastrofalnym APS. We wtórnym APS rokowanie zależy też od choroby podstawowej. Wpływ na rokowanie ma wczesne podjęcie właściwego leczenia.

Leczenie jest zróżnicowane i zależy od sytuacji klinicznej pacjenta. Stosowane są GKS oraz leki przeciwzakrzepowe.

Alternatywna technologia medyczna

We wskazaniu dystrofia mięśniowa typu Beckera odnalezione wytyczne wskazują, że nie ma lekarstwa na BMD, a leczenie koncentruje się na kontrolowaniu objawów pacjenta. W związku z powyższym brak jest alternatywnej technologii medycznej rozumianej jako aktywne leczenie.

Na podstawie opinii ekspertów klinicznych, odnalezionych wytycznych klinicznych oraz Obwieszczenia MZ, za alternatywne technologie medyczne dla wskazań neuropatia nerwów obwodowych, zespół Ormonda, zespół Sjogrena, zespół Churga-Strauss oraz zespół antyfosfolipidowy można uznać glikokortykosteroidy: prednizon, prednizolon oraz metylprednizolon.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkty lecznicze Calcort, tabletki à 6 mg oraz Calcort, tabletki à 30 mg są lekami zawierającymi substancję czynną deflazakort (DFZ).

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

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

- anafilaksja, astma, ciężkie reakcje nadwrażliwości;
- reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze przewlekłe zapalenie stawów, polimialgia reumatyczna;
- toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie skórno-mięśniowe, mieszana choroba tkanki łącznej (inna niż twardzina układowa), guzkowe zapalenie tętnic, sarkoidoza;
- pęcherzyca, pemfigoid pęcherzowy, piodermia zgorzelinowa;
- zespół nerczycowy ze zmianami minimalnymi (submikronowymi; ang. *minimal change nephrotic syndrome*), ostre śródmiąższowe zapalenie nerek;
- gośćcowe zapalenie serca;
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna;
- zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie nerwu wzrokowego;
- niedokrwistość autoimmunohemolityczna, małopłytkowość samoistna;
- ostra i limfatyczna białaczka, chłoniak złośliwy, szpiczak mnogi;
- immunosupresja po przeszczepie.

Wnioskowane wskazania nie zawierają się we wskazaniach rejestracyjnych ocenianego leku, co oznacza stosowanie go poza wskazaniami rejestracyjnymi (*off-label*).

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, w okresie od lipca 2016 do stycznia 2019, w ramach procedury importu docelowego, sprowadzono produkt leczniczy Calcort (deflazakort), tabletki à 6 mg lub 30 mg we wskazaniach: zespół Ormonda, zespół Sjögrena.

Jednocześnie z informacji przekazanych przez MZ wynika, że w okresie lipiec 2016 – styczeń 2019 nie wpłynęły żadne wnioski o refundację dotyczące produktów leczniczych innych niż Calcort we wskazaniu: neuropatia nerwów obwodowych, zespół antyfosfolipidowy, zespół Churga-Strauss oraz zespół Ormonda. Natomiast w pozostałych wskazaniach, tj. dystrofia mięśniowa typu Beckera oraz zespół Sjögrena w okresie lipiec 2016- lipiec 2019 Minister Zdrowia wydał zgodę na refundację: we wskazaniu dystrofia mięśniowa typu Beckera nw. Produktu Mexiletine, we wskazaniu zespół Sjögrena nw. produktu Restasis.

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.

Do analizy klinicznej włączono następujące badania pierwotne:

- Dystrofia mięśniowa typu Beckera
 - Angelini 2019 – opis serii przypadków; 7 pacjentów z dystrofią mięśniową typu Beckera; dwóch leczonych długoterminowo deflazokortem w trybie „przerywanym”, dwóch prednizonem oraz trzech bez stosowania sterydów. Okres obserwacji od 5 miesięcy do 26 lat, przy czym obaj pacjenci otrzymujący deflazokort byli obserwowani ponad 20 lat. (Rodzaj badania wg klasyfikacji doniesień naukowych: IV C).
- Zespół Ormonda, zespół Sjögrena, zespół Churga-Strauss, zespół antyfosfolipidowy
 - Nie odnaleziono badań odnoszących się do zastosowania opiniowanej technologii w powyższych wskazaniach.

Skuteczność

Dystrofia mięśniowa typu Beckera

Wyniki badania przedstawione w publikacji Angelini 2019 wskazują, że deflazokort (DFL) i prednizon (PRD) mają podobną skuteczność. Z uwagi na dużą rozbieżność między czasem obserwacji (DFL 20 lat oraz 26 lat; PRD 5 miesięcy oraz 10 lat), zróżnicowane dawkowanie oraz bardzo małą grupę pacjentów (DFL n=2; PRD n=2), nie jest możliwe wyciągnięcie jednoznacznych wniosków na korzyść jednej z dwóch analizowanych w badaniu terapii. Brak spójnego sposobu oceny stanu klinicznego pacjentów utrudnia wnioskowanie na podstawie przedstawionych w publikacji wyników.

Neuropatia nerwów obwodowych, zespół Ormonda, zespół Sjögrena, zespół Churga-Strauss, zespół antyfosfolipidowy

W toku analizy nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia dotyczących skuteczności stosowania deflazakortu w powyższych wskazaniach.

Bezpieczeństwo

Dystrofia mięśniowa typu Beckera

W publikacji Angelini 2019 u pacjentów z grupy DFL oraz PRD obserwowano działania niepożądane charakterystyczne dla leczenia sterydami.

Neuropatia nerwów obwodowych, zespół Ormonda, zespół Sjögrena, zespół Churga-Strauss, zespół antyfosfolipidowy

W toku analizy nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia dotyczących bezpieczeństwa stosowania deflazakortu w powyższych wskazaniach.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Do zdarzeń niepożądanych wymienionych w podsumowaniu charakterystyki produktu (SPCs) Calcort należą: zahamowanie wzrostu u niemowląt, dzieci i młodzieży w okresie dojrzewania; zaburzenia miesiączkowania, brak miesiączkowania; objawy zespołu Cushinga; hirsutyzm; zwiększenie masy ciała; zaburzenia tolerancji wchłaniania węglowodanów; negatywny bilans białka i wapnia; zwiększony apetyt; zwiększona podatność na infekcje z równoczesnym maskowaniem objawów klinicznych; osteoporoza; złamania kości długich i kręgow; jałowa martwica kości; zerwanie ścięgna; zanik mięśni; miopatia; ujemny bilans azotu; zatrzymanie sodu i wody z nadciśnieniem; obrzęk i niewydolność serca; utrata potasu; zasadowica hipokaliemiczna.

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków, ang. *European Medicines Agency* – EMA oraz Agencja ds. Żywności i Leków, ang. *Food and Drug Administration* – FDA) nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Calcort.

Ograniczenia analizy

Z powodu braku badań wyższej jakości takich, jak przeglądy systematyczne i metaanalizy, do analizy włączono badania stojące niżej w hierarchii dowodów naukowych. Dla wskazania dystrofia mięśniowa typu Beckera odnaleziono dowód o niskiej jakości (seria przypadków, IV C wg klasyfikacji badań naukowych).

Nie odnaleziono żadnych badań spełniających kryteria włączenia dotyczących stosowania deflazakortu we wskazaniach: neuropatia nerwów obwodowych, zespół Ormonda, zespół Sjögrena, zespół Churga-Strauss, zespół antyfosfolipidowy. Tym samym nie jest możliwa ocena efektywności ocenianej terapii w powyższych wskazaniach.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 zł).

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

W toku analizy otrzymano dane z MZ dotyczące importu docelowego produktu leczniczego Calcort (deflazakort) w przedmiotowych wskazaniach w okresie lipiec 2016 – styczeń 2019. Z otrzymanych danych wynika, że w ww. okresie sprowadzono łącznie:

- 9 opakowań produktu leczniczego Calcort (dawka 6 mg) dla 1 pacjenta zespół Ormonda na łączną kwotę 990,00 zł netto;
- 18 opakowań produktu leczniczego Calcort (dawka 30 mg) dla 1 pacjenta z zespołem Sjögrena na łączną kwotę 1 852,20 zł netto.

łącznie w okresie lipiec 2016 – styczeń 2019 w ww. wskazaniach sprowadzono 27 opakowań produktu leczniczego Calcort na łączną kwotę 2 842,20 zł netto. Kwota refundacji poniesiona przez płatnika publicznego była prawdopodobnie wyższa niż to wynika z udostępnionych danych, ponieważ podana kwota nie zawiera marży detalicznej i hurtowej produktu.

W pozostałych wskazaniach, tj. dystrofia mięśniowa typu Beckera, neuropatia nerwów obwodowych, zespół Churga-Strauss oraz zespół antyfosfolipidowy nie wydano żadnej zgody na refundację wnioskowanego leku.

Do MZ we wskazaniu dystrofia mięśniowa typu Beckera, neuropatia nerwów obwodowych, zespół Churga-Strauss zespół antyfosfolipidowy wpłynęło po 1 wniosku dla 1 pacjenta w każdym z ww. wskazań.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r. poz. 357)

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.

Z uwagi na brak dokładnych danych o populacji docelowej, niemożliwe jest oszacowanie wpływu sfinansowania przedmiotowej technologii w ramach importu docelowego na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców. Mając jednak na uwadze niewielką liczbę pacjentów, którzy wnioskowali o sprowadzenie ocenianego leku od połowy 2016 roku, mało prawdopodobne jest, aby wydatki płatnika uległy diametralnym zmianom.

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

Odnaleziono rekomendacje kliniczne wydane przez:

- we wskazaniu – dystrofia mięśniowa typu Beckera
 - Medscape 2019 – wytyczne amerykańskie
- we wskazaniu – neuropatia nerwów obwodowych
 - PTD 2019 – Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (polskie)
 - AHS 2019 – Alberta Health Services (kanadyjskie)
 - BC Cancer 2019 – wytyczne kanadyjskie
 - Hou 2018 – wytyczne amerykańsko-koreańskie
 - Konsensus ekspertów 2018 – wytyczne kanadyjskie

- ADA 2017 – American Diabetes Association (amerykańskie)
- ASCO 2014 – American Society of Clinical Oncology (amerykańskie)
- we wskazaniu – zespół Ormonda
 - Medscape 2019 – wytyczne amerykańskie
 - Vaglio 2016 – wytyczne włoskie
 - Swartz 2009 – wytyczne amerykańskie
- we wskazaniu – zespół Sjögrena
 - EULAR 2020 – European League Against Rheumatism (europejskie)
 - Medscape 2020 – wytyczne amerykańskie
 - BSR 2017 – British Society for Rheumatology (brytyjskie)
 - SFF 2016 – Sjögren’s Syndrome Foundation (amerykańskie)
- we wskazaniu – zespół Churga-Strauss
 - Konsensus ekspertów 2015 – wytyczne międzynarodowe
 - Medscape 2018 – wytyczne amerykańskie
- we wskazaniu – zespół antyfosfolipidowy
 - EULAR 2019 – European League Against Rheumatism (europejskie)
 - Medscape 2018 – wytyczne amerykańskie
 - Corban 2017 – wytyczne amerykańskie
 - Danowski 2013 – wytyczne brazylijskie
 - BSH 2012 – British Committee for Standards in Haematology (brytyjskie)

Dystrofia mięśniowa typu Beckera

Odnalezione wytyczne wskazują, że leczenie sterydami wykazało korzyści u pacjentów z dystrofią mięśniową typu Duchenne’a, lecz jednocześnie brak jest dowodów na skuteczność w leczeniu dystrofii mięśniowej typu Beckera. Na BMD nie ma obecnie lekarstwa, zaś leczenie koncentruje się na kontrolowaniu objawów pacjenta.

Neuropatia nerwów obwodowych, zespół Ormonda, zespół Sjögrena, zespół Churga-Strauss, zespół antyfosfolipidowy

Rekomendacje kliniczne i wytyczne nie odnoszą się szczegółowo do możliwości stosowania deflazokortu w powyższych wskazaniach. Zalecają stosowanie glikokortykosteroidów, w tym prednizonu.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 01.02.2019 (znak pisma: PLD.46434.307.2019.3.PG), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazakort), tabletki à 6 mg i 30 mg we wskazaniach: dystrofia mięśniowa typu Beckera, miastenia, mieszana choroba tkanki łącznej, neuropatia nerwów obwodowych, olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, zapalenie błony naczyniowej oczu, reumatoidalne zapalenie stawów, sarkoidoza, stan po przeszczepie nerki, toczeń rumieniowaty układowy, układowe zapalenie naczyń, w tym układowe zapalenie naczyń w przebiegu choroby Takayasu, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zespół

antyfosfolipidowy, zespół Churga-Strauss, zespół nerczycowy, zespół Ormonda, zespół Sjogrena, zmiany śródmiąższowe w płucach, na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r. poz. 1373 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 2020 r. poz. 357), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 28/2020 z dnia 20 kwietnia 2020 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Calcort (deflazakort) we wskazaniach: dystrofia mięśniowa typu Beckera, neuropatia nerwów obwodowych, zespół Ormonda, zespół Sjogrena, zespół Churga-Strauss, zespół antyfosfolipidowy.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2020 z dnia 20 kwietnia 2020 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Calcort (deflazakort) we wskazaniach: dystrofia mięśniowa typu Beckera, neuropatia nerwów obwodowych, zespół Ormonda, zespół Sjogrena, zespół Churga-Strauss, zespół antyfosfolipidowy.
2. Raport nr OT.4311.4.2019b „Calcort (deflazakort) we wskazaniach: dystrofia mięśniowa typu Beckera, neuropatia nerwów obwodowych, zespół Ormonda, zespół Sjogrena, zespół Churga-Strauss, zespół antyfosfolipidowy”, data ukończenia: 15 kwietnia 2020 r.