



Rekomendacja nr 97/2019

z dnia 6 listopada 2019 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Calcort (deflazakort) we wskazaniach: reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, miastenia i zapalenie błony naczyniowej oczu

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazakort) we wskazaniu: toczeń rumieniowaty układowy.

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazakort) we wskazaniach: reumatoidalne zapalenie stawów, miastenia i zapalenie błony naczyniowej oczu.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Calcort (deflazakort) we wskazaniu: toczeń rumieniowaty układowy.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono 1 badanie obserwacyjne (Ganapati 2018) oceniające skuteczność deflazakortu i prednizonu w toczeniu rumieniowatym układowym.

W badaniu Ganapati 2018 wykazano różnice istotnie statystycznie na korzyść deflazakortu w porównaniu z prednizonem w odniesieniu do zmiany mediany: przyrostu masy ciała, przyrostu w skali hirsutyzmu, przyrostu w skali CSI po 6-miesięcznej terapii, zmiany poziomu glukozy na czczo, zmiany poziomu glukozy poposiłkowej oraz mediany poziomu LDL. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie zmiany przyrostu w skali CSI po 3 miesiącach terapii oraz zmiany HbA1C, TC i TGL. Analiza bezpieczeństwa wykazała istotnie statystycznie rzadsze występowanie poważnych zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów stosujących deflazakortu w porównaniu z prednizonem.

Dodatkowo do analizy włączono badanie RCT Scudeletti 1993, porównujące stosowanie deflazakortu z prednizonem w populacji pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz toczeniem rumieniowatym układowym. Autorzy badania wskazali, iż obydwaj



glikokortykosteroidy wykazały zbliżoną skuteczność w indukcji i podtrzymywaniu remisji klinicznej, choć w przypadku prednizonu wymagane były wyższe dawki. Jednakże wnioskowanie w tym przypadku ogranicza niewielka liczebność populacji badanej.

Jednocześnie Prezes Agencji uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację produktu Calcort we wskazaniach: reumatoidalne zapalenie stawów, miastenia oraz zapalenie błony naczyniowej oczu.

Dla populacji pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) przedstawiono wyniki dwóch badań RCT - Scudeletti 1993 oraz Messina 1992.

W badaniu Messina 1992, w którym oceniano skuteczność deflazakortu i prednizonu u pacjentów z przedmenopauzalnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie wszystkich punktów końcowych związanych z oceną objawów RZS.

Biorąc pod uwagę ograniczenia odnalezionych badań dotyczących pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (badanie Messina 1992 dotyczy populacji węższej niż wnioskowana, badanie Scudeletti 1993 obejmuje niewielką liczbę pacjentów z RZS), nie ma wystarczających przesłanek do rekomendowania finansowania terapii deflazakortem w RZS ze środków publicznych.

Natomiast negatywna rekomendacja Prezesa Agencji w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację Calcort we wskazaniach miastenia oraz zapalenie błony naczyniowej oczu wynika z braku badań, które dostarczałyby informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej w wyżej wymienionych 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: reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, miastenia oraz zapalenie błony naczyniowej oczu, 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 2019 r. poz. 1373 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS, gościec) jest przewlekłą chorobą układową tkanki łącznej o podłożu immunologicznym. Charakteryzuje się nieswoistym zapaleniem symetrycznym stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych. Prowadzi ona do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci. W zależności od obecności lub braku autooprzeciwciał w surowicy (RF) wyróżnia się serologicznie dodatni lub ujemny RZS.

Powikłaniem RZS może być amyloidoza (skrobawica), polegająca na pozakomórkowym odkładaniu się amyloidu (biologicznie nieaktywne białko) czy wtórne zapalenie naczyń.

Częstość występowania RZS wynosi 0,3-1,5% w populacji ogólnej; w Europie 0,8% w populacji dorosłych. Szczyt zachorowalności przypada na 4. i 5. dekadę życia. Kobiety chorują 3 razy częściej niż mężczyźni. W Polsce częstość występowania RZS wynosi 0,9% (95% CI: 0,6-1,2%), w tym u kobiet 1,06% i 0,74% u mężczyzn.

Przebieg RZS bywa różny pod względem dynamiki, postępu zmian destrukcyjnych i czasu, w jakim dochodzi do niepełnosprawności. U około 70% chorych obserwuje się przebieg postępujący z okresami

zaostreżeń i względnych remisji, lecz ze stale postępującą destrukcją stawów. U ok. 15% chorych przebieg jest łagodny, z umiarkowaną aktywnością choroby, zajęciem kilku stawów i ich wolno postępującą destrukcją. U ok. 10% chorych remisje są długotrwałe, nawet kilkuletnie. Bardzo rzadko przebieg jest epizodyczny lub samoograniczający się.

Do niekorzystnych czynników rokowniczych zalicza się: starszy wiek, płeć męską, utrzymującą się dużą aktywność RZS i/lub wysokie wskaźniki stanu zapalnego, obecność RF/ACPA i uszkodzenie stawów. RZS, w sposób niezależny od leczenia immunosupresyjnego, łączy się ze zwiększonym ryzykiem nowotworów, zwłaszcza chłoniaków i białaczek (2-3-krotnie częściej).

Toczeń rumieniowaty układowy

Toczeń rumieniowaty układowy (SLE, ang. *lupus erythematosus systemicus*) 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. Zapadalność szacuje się na 3-5/100 000 osób rocznie. Kobiety chorują 6-10-krotnie częściej niż mężczyźni.

SLE ma bardzo zróżnicowane nasilenie, przebiega z zaostrzeniami i remisjami, obejmuje wiele tkanek i narządów. Z reguły objawy narządowe i nieprawidłowości w badaniach pomocniczych, które dominowały na początku choroby, występują również w późniejszym okresie. Przez dłuższy czas mogą więc dominować objawy ze strony jednego narządu, nadające chorobie charakterystyczną postać, np. skórno-stawową, nerkową, neuropsychiatryczną, hematologiczną. Jednak w miarę rozwoju choroby zwykle dołączają się (przejściowo lub na stałe) nowe objawy. U 10-40% chorych dochodzi do długotrwałych (>1 rok) remisji lub okresów bez zaostrzeń choroby. U ~70% chorych pomimo osiągnięcia wstępnej remisji lub małej aktywności choroby dochodzi do zaostrzenia, a u 17-38% ma ono ciężki przebieg. U ludzi starszych SLE przebiega nieco łagodniej.

Przy właściwym rozpoznaniu i leczeniu 10 lat przeżywa około 80% chorych, a 20 lat – 65%. Jednak u ponad połowy chorych dochodzi do trwałego uszkodzenia narządów. Progresa uszkodzeń narządowych zależy w znacznym stopniu od obecności nadciśnienia tętniczego i stosowania GKS, korzystnie wpływa natomiast stosowanie hydroksychlorochiny. Rokowanie nie jest gorsze u chorych z toczniowym zapaleniem nerek; pomimo leczenia u 20% chorych rozwija się schyłkowa niewydolność nerek. Nawroty SLE w nerce przeszczepionej zdarzają się wyjątkowo rzadko (2%). Umieralność wśród chorych na SLE jest 3 razy większa niż w populacji ogólnej. Przyczyną zgonu we wczesnym okresie choroby są najczęściej zakażenia oraz ciężkie zmiany narządowe (zajęcie OUN, układu sercowo-naczyniowego, ostre toczniowe zapalenie płuc, ciężka nefropatia), a później – powikłania leczenia (zakażenia), następstwa przyspieszonej miażdżycy oraz zakrzepica.

Miastenia

Miastenia (ang. *myasthenia gravis*, łac. *Myasthenia gravis pseudoparalytica*), 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).

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

Częstość występowania wynosi 50-125/mln, roczna zapadalność – 2-4/mln. 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 miastenii z autooprzeciwciałami przeciwko receptorowi AChR wśród osób starszych.

Pierwsze objawy najczęściej dotyczą mięśni gałek ocznych – występuje podwójne widzenie, opadanie powiek, zaburzenia ruchu 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) i nasilanie się w ciągu dnia (wyraźniejsze są wieczorem niż rano).

U około 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.

Zapalenie błony naczyniowej oczu

Zapalenie błony naczyniowej (ZBN) zgodnie z definicją jest zapaleniem dotyczącym tkanek naczyniówki. Obecnie termin ten jest jednak używany do określenia różnych postaci zapaleń wewnątrzgałkowych, które obejmują nie tylko naczyniówkę, ale również siatkówkę wraz z jej naczyniami.

ZBN to choroba o wielorakich przyczynach. Czynniki powodujące zapalenie błony naczyniowej mogą być zakaźne (bakterie, wirusy, grzyby, pasożyty lub pierwotniaki) i niezakaźne (procesy immunologiczne w przebiegu chorób układowych, np. sarkoidozy czy reumatoidalnego zapalenia stawów, oraz miejscowe stany chorobowe, np. uszkodzenie chemiczne lub urazy). W części przypadków nie udaje się określić etiologii zapalenia, określa się je wówczas mianem idiopatycznego.

Szacowana roczna zapadalność na ZBN wynosi od 17 do 52 na 100 000 osób natomiast chorobowość od 38 do 714 na 100 000 osób. Najczęściej występującą postacią jest zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej (60-90% przypadków), następnie wymienia się zapalenie pośredniej części błony naczyniowej (ok. 15% przypadków) oraz zapalenie tylnego odcinka błony naczyniowej i/lub zapalenie całej błony naczyniowej, które stanowią około 10-15% wszystkich przypadków.

Zapalenie błony naczyniowej oka to stan potencjalnie zagrażający widzeniu, który może prowadzić do znacznego pogorszenia ostrości wzroku. Mimo postępu diagnostyki i leczenia choroba ta nadal stwarza poważne problemy, ponieważ ma zróżnicowane i często niedające się ustalić przyczyny.

Zapalenie błony naczyniowej jest przyczyną utraty wzroku u około 10% chorych w Stanach Zjednoczonych i około 3-7% chorych w Europie. Częstym powikłaniem ZBN, występującym u ponad połowy chorych, jest torbielowaty obrzęk płamki oraz zaćma. Rokowania u chorych, u których występuje ZBN, obustronny stan zapalny oraz długotrwałe pogorszenie ostrości widzenia nie są korzystne.

Alternatywna technologia medyczna

Wytyczne kliniczne we wnioskowanych wskazaniach wskazują na stosowanie glikokortykosteroidów (GKS), a lekiem pierwszego wyboru jest prednizon. Wytyczne wymieniają również prednizolon oraz metyloprednizon.

Eksperti kliniczni wskazali, że aktualnie w ocenianych wskazaniach stosuje się glikokortykosteroidy, takie jak prednizon, metyloprednizolon i prednizolon. Dodatkowo jeden z ekspertów wskazał na możliwość stosowania leków immunosupresyjnych.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2019 r., poz. 65) aktualnie ze środków publicznych w ocenianych wskazaniach są refundowane produkty lecznicze zawierające glikokortykosteroidy, tj. prednizon, metyloprednizon lub deksametazon.

Mając na względzie powyższe, za terapię alternatywną dla deflazakortu można uznać inny glikokortykosteroid (prednizon, prednizolon, metyloprednizon lub deksametazon).

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 wskazanie obejmujące miastenię, nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych ocenianego leku, co oznacza stosowanie go poza wskazaniami (*off-label*).

Natomiast wnioskowane wskazania, takie jak toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie błony naczyniowej oczu zawierają się we wskazaniach rejestracyjnych ocenianego leku.

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 i 30 mg we wskazaniach: reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, miastenia, zapalenie błony naczyniowej oczu. Jednak wydano zgody na refundację ocenianego produktu wyłącznie we wskazaniu toczeń rumieniowaty układowy.

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:

- Scudeletti 1993 – randomizowane, dwuramienne, podwójnie zaślepienie badanie oceniające skuteczność deflazakortu i prednizonu w reumatoidalnym zapaleniu stawów oraz toczniu rumieniowatym układowym. Do badania włączono 30 pacjentów, w tym 18 z RZS oraz 12 z SLE. Każda grupa liczyła 9 pacjentów z RZS i 6 pacjentów z SLE. Okres obserwacji wynosił 24 miesiące. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration zostało ocenione na wysokie dla domen: zaślepienie oceny efektów, niekompletne dane nt. efektów; niskie dla domen: zaślepienie badaczy i pacjentów, selektywne raportowanie oraz niejasne dla domen: metoda randomizacji, ukrycie kodu randomizacji;
- Messina 1992 – randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie oceniające skuteczność deflazakortu (DFL) i prednizonu (PRD) u pacjentów z przedmenopauzalnym reumatoidalnym zapaleniem stawów. Do badania włączono 16 pacjentów, w tym 8 do grupy DFL oraz 8 do grupy PRD. Okres obserwacji wynosił 12 miesięcy. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration zostało ocenione na niejasne dla domeny: zaślepienie oceny efektów oraz niskie dla domen: metoda randomizacji, ukrycie kodu randomizacji, zaślepienie badaczy i pacjentów, niekompletne dane nt. efektów, selektywne raportowanie;
- Ganapati 2018 – obserwacyjne, prospektywne, kohortowe, bez zaślepienia, jednośrodkowe badanie, oceniające skuteczność deflazakortu i prednizonu w toczniu rumieniowatym układowym. Do badania włączono 70 pacjentów, w tym 35 do grupy DFL oraz 35 do grupy PRD. Okres obserwacji wynosił 12 miesięcy.

Nie odnaleziono badań dotyczących stosowania deflazakortu w miastennii i zapaleniu błony naczyniowej oczu.

W ocenie skuteczności wykorzystano następujące skale:

- CSI (ang. *Cushing's Severity Index*) - skala ostrości objawów typu Cushinga, składająca się z 8 domen: 1 – rozmieszczenie tkanki tłuszczowej, 2 – obrażenia skórne, 3 – siła mięśniowa, 4 – zaburzenia nastroju, 5 – nadciśnienie, 6 – cukrzyca, 7 – hipokaliemia, 8 – zaburzenia specyficzne dla płci: u kobiet hirsutyzm, utrata włosów, brak miesiączki, u mężczyzn obniżone libido, sporadyczna impotencja. Punktacja w każdej domenie wynosi od 0 do 2 pkt, gdzie wyższa punktacja sumaryczna wskazuje na większą ostrość choroby.
- skala Ferrimana-Gallweya (indeks hirsutyzmu) – skala uwzględniająca 9 hormonalnych miejsc na skórze (górną wargę, podbródek, klatka piersiowa, kark, okolica łędźwiowa, górna część brzucha, dolna część brzucha, ramiona i uda). Nasilenie owłosienia jest oceniane w skali od 0 do 4, gdzie 0 oznacza brak włosów końcowych;
- skala Ritchie'go – współczynnik stawowy Ritchiego (*Ritchie Articular Index*, RAI), którego wynik stanowi łączna suma punktów przyznawana za liczbę zajętych stawów i aktywność choroby. Do oceny służy 4 punktowa skala, która mierzy bolesność uciskową stawów. Końcowy wynik może zawierać się w przedziale od 0 do 78.

Skuteczność

Toczeń rumieniowaty układowy

Wyniki badania Ganapati 2018 wykazały dla porównania DFL vs. PRD statystycznie istotną różnicę na korzyść DFL w zakresie:

- I-rzędowych punktów końcowych:
 - po 3-miesięcznej terapii:
 - w grupie pacjentów przyjmujących DFL, mediana przyrostu masy ciała wyniosła 1,4 kg (2,7%), natomiast w grupie PRD 3 kg (5,9%);

- mediana przyrostu w skali hirsutyizmu w grupie pacjentów przyjmujących DFL wyniosła 1 (10%), natomiast w grupie PRD 2 (20%);
- po 6-miesięcznej terapii:
 - w grupie pacjentów przyjmujących DFL, mediana przyrostu masy ciała wyniosła 2 kg (3,3%), natomiast w grupie PRD 4 kg (8,4%);
 - mediana przyrostu w skali hirsutyizmu w grupie pacjentów przyjmujących DFL wyniosła 1 (10%), natomiast w grupie PRD 3 (33,3%);
 - mediana przyrostu w skali CSI w grupie pacjentów przyjmujących DFL wyniosła 1 (100%), natomiast w grupie PRD 2 (200%);
- II-rzędowych punktów końcowych po 6-miesięcznej terapii:
 - w grupie pacjentów przyjmujących DFL, mediana zmiany poziomu glukozy na czczo wyniosła -5 mg/dl, natomiast w grupie PRD +9 mg/dl;
 - w grupie pacjentów przyjmujących DFL, mediana zmiany poziomu glukozy poposiłkowej wyniosła +1 mg/dl, natomiast w grupie PRD +7 mg/dl;
 - w grupie DFL zaobserwowano spadek mediany poziomu LDL o 9%, natomiast w grupie PRD wzrost mediany o 12%.

Nie zaobserwowano zmian istotnych statystycznie w zakresie BMD (gęstość mineralna kości) kręgosłupa lędźwiowego w grupie DFL w porównaniu do grupy PRD, gdzie odnotowano istotny statystycznie spadek w wysokości 7,2%. W przypadku mediany BMD szyjki kości udowej, w grupie DFL nie zaobserwowano zmian, natomiast 7% istotnie statystycznie spadek odnotowano w grupie PRD.

W badaniu Ganapati 2018 nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie zmiany przyrostu w skali CSI po 3 miesiącach terapii oraz zmiany poziomu HbA1C (hemoglobina glikowana), TC (cholesterol całkowity, ang. *total cholesterol*) i TGL (trójglicerydy, ang. *triglycerides*).

Podczas badania Ganapati 2018 odnotowano 9 i 1 epizody infekcji w grupie PRD w porównaniu do 5 i 0 w grupie DFL, odpowiednio w 3. i 6. miesiącu. Ponadto odnotowano 2 poważne infekcje (wymagające hospitalizacji lub podania dożylnych antybiotyków) w grupie PRD, natomiast w grupie DFL nie stwierdzono infekcji.

Wyniki badania Scudeletti 1993 wykazały, że porównywane glikokortykosteroidy (deflazakort i prednizon) mają zbliżoną skuteczność w indukcji i podtrzymywaniu remisji klinicznej, choć w przypadku PRD wymagane były wyższe dawki.

Badanie Scudeletti 1993 wykazało także istotną statystycznie redukcję w skali objawów w ciągu 1 miesiąca terapii i poprawa ta utrzymywała się w ciągu 8-12 miesięcy. W przypadku wystąpienia nawrotu, zastosowanie wyższych dawek GKS pozwoliło na kontrolowanie choroby.

Przybliżone wyniki w skali objawów SLE wyniosły:

- w 3. miesiącu: w grupie DFL 0,9 pkt, a w grupie PRD 1 pkt ($p=0,05$);
- w 8. miesiącu: w grupie DFL 0,6 pkt, a w grupie PRD 1 pkt ($p=0,05$);
- w 18. miesiącu: w grupie DFL 1 pkt, a w grupie PRD 1 pkt ($p=0,05$).

Reumatoidalne zapalenie stawów

Wyniki badania Scudeletti 1993 wykazały:

- redukcję bolesności stawów w skali Ritchie'go uzyskano w ciągu 1 miesiąca terapii;
- remisję kliniczną osiągnięto w ciągu 2 miesięcy leczenia i był ona utrzymywana do 6 miesięcy;

- łagodne nawroty występowały u większości pacjentów. W przypadku ich wystąpienia podwyższano dawki GKS.

W wyniku badania Messina 1992 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie wszystkich punktów końcowych związanych z oceną objawów RZS, tj. sztywności porannej, obrzęku stawów oraz bolesności i tkliwości stawów.

Bezpieczeństwo

Toczeń rumieniowaty układowy

Wyniki badania Ganapati 2018 wykazały różnice istotnie statystycznie w odniesieniu do średniej liczby poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE, ang. *Serious Adverse Even*):

- w 3. miesiącu – grupa DFL: 5,9 vs. grupa PDN: 14,1;
- w 6. miesiącu – grupa DFL: 4,8 vs. grupa PDN: 9,4.

Ponadto w wyniku analizy regresji wykazano, że w grupie PDN wystąpiło 6,7 razy więcej SAE w 3. miesiącu oraz 4,2 razy więcej SAE w 6. miesiącu w porównaniu do grupy DFL.

Reumatoidalne zapalenie stawów

W badaniu Messina 1992 w grupie DFL odnotowano 1 przypadek nadciśnienia tętniczego, natomiast w grupie PRD odnotowano: 5 przypadków cech zespołu Cushinga, 5 przypadków „twarzy księżycowatej”, 5 przypadków wzrostu masy ciała, 5 przypadków hirsutyizmu, 2 przypadki hiperglikemii i 1 przypadek zaburzeń lipidowych. Wszystkie skutki uboczne w grupie PRD wystąpiły u tych samych 5 pacjentów.

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; hirsutyizm; 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

Podstawowym ograniczeniem oceny skuteczności i bezpieczeństwa jest brak dotyczących stosowania deflazakortu w miastennii i zapaleniu błony naczyniowej oczu.

Ponadto na wiarygodność analizy klinicznej mają wpływ następujące ograniczenia:

- nie odnaleziono nowszych publikacji dotyczących deflazakortu w analizowanych wskazaniach. Włączone badania pochodzą sprzed ponad 25 lat;
- w badaniu Scudeletti 1993 do oceny pacjentów z SLE wykorzystano autorską skalę oceny remisji;

- badanie Scudeletti 1993 jest badaniem o małej liczebności populacji. Do badania włączono 30 pacjentów dla dwóch różnych wskazań - 18 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz 12 pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym, co ogranicza możliwość wnioskowania o skuteczności terapii deflazakortu w poszczególnych wskazaniach w odniesieniu do rzeczywistej praktyki klinicznej;
- w badaniu Scudeletti 1993 nie przedstawiono wyników dotyczących oceny bezpieczeństwa;
- zakwalifikowane do analizy klinicznej badanie Messina 1992 przeprowadzono w populacji węższej niż populacja wnioskowana. Odnalezione badanie dotyczy przedmenopauzalnego reumatoidalnego zapalenia stawów, tymczasem wnioskowane wskazanie odnosi się do populacji szerszej, tj. pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów;
- część wyników/danych odczytywano z wykresów, w związku z czym istnieje niepewność co do precyzji odczytu.

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.

Z danych udostępnionych przez Ministerstwo Zdrowia, dotyczących importu docelowego produktu leczniczego Calcort (deflazakort), 6 mg we wskazaniu toczni rumieniowaty układowy wynika, że w okresie od lipca 2016 do stycznia 2019 sprowadzono 48 opakowań (20 opakowań – 100 tabl. oraz 28 opakowań – 30 tabl.) dla 8 pacjentów na łączną kwotę 1 180 zł netto.

W pozostałych wskazaniach, tj. reumatoidalne zapalenie stawów, miastenia oraz zapalenie błony naczyniowej oczu nie wydano żadnej zgody na refundację wnioskowanego leku.

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 2019 r. poz. 1373 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.

Z uwagi na brak danych o liczebności populacji docelowej, niemożliwe jest oszacowanie wpływu sfinansowania przedmiotowej technologii w ramach importu docelowego na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz wydatki świadczeniobiorców.

Niemniej jednak, mając na uwadze dotychczasowe wydatki płatnika na refundacje ocenianego leku w SLE, należy przypuszczać że obciążenie budżetu płatnika pozostanie na podobnym poziomie.

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 - toczeń rumieniowaty układowy:
 - British Society of Rheumatology (BSR) 2017 (Wielka Brytania);
 - The European League Against Rheumatism (EULAR) 2019 (Europa);
- we wskazaniu - reumatoidalne zapalenie stawów:
 - American College of Rheumatology 2015 (USA);
 - The European League Against Rheumatism (EULAR) 2016 (Europa);
 - National Institute for Health Care and Excellence (NICE) 2018 (Wielka Brytania);
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2011 (Szkocja);
- we wskazaniu - zapalenie błony naczyniowej oczu:
 - Polskie Towarzystwo Okulistyczne (PTO) 2018 (Polska);
 - American Journal of Ophthalmology (AAO) 2000, 2013 (USA);
- we wskazaniu - miastenia:
 - Niemieckie Towarzystwo Neurologiczne (DGN) 2016 (Niemcy);
 - Stowarzyszenie Neurologów Brytyjskich (ABN) 2015 (Wielka Brytania);
 - Europejska Federacja Towarzystw Neurologicznych/ Europejskie Towarzystwo Neurologiczne (EFNS/ENS) 2014 (Europa);
 - Międzynarodowy Konsensus Ekspertów 2016.

Zalecenia dotyczące postępowania w toczeniu rumieniowatym układowym wskazują na stosowanie glikokortykosteroidów (GKS), w tym najczęściej prednizonu.

W przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów wytyczne zalecają zastosowanie sterydów w przypadku średnio lub bardzo nasilonych objawów RZS, jeśli leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby nie przyznosi wystarczającego efektu. Najczęściej stosowanym w leczeniu RZS glikokortykosteroidem jest prednizon.

W leczeniu zapalenia pośredniej i tylnej części błony naczyniowej glikokortykosteroidy są lekami pierwszego rzutu. Rekomendacje nie odnoszą się do poszczególnych preparatów sterydowych (w tym deflazakortu).

Wytyczne dotyczące postępowania w miastenii zalecają stosowanie glikokortykosteroidów (jako podstawowy preparat stosuje się prednizon), w sytuacji braku odpowiedzi na leczenie objawowe pirydostygminą.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania deflazakortu w leczeniu miastenii, reumatoidalnego zapalenia stawów, toczenia rumieniowatego układowego oraz zapalenia błony naczyniowej oczu.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (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

śródmiażdżowe w płucach, na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U.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 2019 r. poz. 784, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 99/2019 z dnia 28 października 2019 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Calcort (deflazacort) we wskazaniach: reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, miastenia i zapalnie błony naczyniowej oczu.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 99/2019 z dnia 28 października 2019 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Calcort (deflazacort) we wskazaniach: reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, miastenia i zapalnie błony naczyniowej oczu;
2. Raport nr OT.4311.4.2019 „Calcort (deflazacort) we wskazaniach: reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, miastenia, zapalenie błony naczyniowej oczu”, data ukończenia: 24 października 2019 r.