



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Calcort (deflazakort)**  
**we wskazaniach:**

- **reumatoidalne zapalenie stawów**
- **toczeń rumieniowaty układowy**
- **miastenia**
- **zapalenie błony naczyniowej oczu**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania  
zgody na refundację

Nr: OT.4311.4.2019

Data ukończenia: 24 października 2019

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AAN</b>	American Academy of Neurology
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AMS</b>	Średnia siła mięśni (ang. average muscle strength)
<b>BMI</b>	Wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)
<b>DFL</b>	Deflazakort
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>GSK</b>	Glikokortykosterydy
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>PTAC</b>	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
<b>r.ż.</b>	rok życia
<b>SPCs</b>	Podsumowanie Charakterystyki Produktu (ang. Summary of Product Characteristics)
<b>PDN</b>	Prednizon
<b>PLB</b>	Placebo
<b>RZS</b>	Reumatoidalne zapalenie stawów
<b>SLE</b>	Toczeń rumieniowaty układowy (ang. lupus erythematosus systemicus)
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy 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.)
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

**Spis treści**

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>2</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>3</b>
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>6</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	6
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>7</b>
3.1. Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) .....	7
3.2. Toczeń rumieniowaty układowy (SLE) .....	8
3.3. Miastenia .....	9
3.4. Zapalenie błony naczyniowej oczu .....	12
3.5. Liczebność populacji wnioskowanej .....	14
3.5.1. Opinie ekspertów klinicznych .....	14
<b>4. Interwencja oceniana .....</b>	<b>15</b>
4.1. Technologia oceniana – opis .....	15
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	16
<b>5. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>17</b>
<b>6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące ocenianego produktu leczniczego .....</b>	<b>18</b>
6.1. Opinie ekspertów klinicznych .....	24
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....	25
6.3. Alternatywne technologie medyczne .....	25
<b>7. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>26</b>
7.1. Opis metodyki .....	26
7.2. Opis włączonych badań .....	26
7.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu .....	27
7.2.2. Ocena jakości badań .....	28
7.3. Wyniki .....	29
7.3.1.1. Analiza skuteczności .....	29
7.3.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	32
7.3.2. Ograniczenia analizy klinicznej .....	32
<b>8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>	<b>33</b>
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	33
8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....	34
<b>9. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>35</b>
<b>10. Źródła .....</b>	<b>41</b>
<b>11. Załączniki .....</b>	<b>43</b>
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	43
11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań .....	44
11.3. <b>Badania wykluczone z analizy na podstawie pełnego tekstu .....</b>	<b>44</b>

11.4. **Leki refundowane w ocenianych wskazaniach** ..... 44

# 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

<i>Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT</i>	2019-02-01
<i>i znak pisma zlecającego</i>	PLD.46434.307.2019.3.PG

---

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Produkt leczniczy Calcort (deflazakort), tabletki à 6 mg i 30 mg, we wskazaniach: reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, miastenia oraz zapalenie błony naczyniowej oczu; sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.).

---

*Typ zlecenia:* art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2019 r. poz. 1373 z późn. zm.) 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.)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*

---

*Analizowana technologia medyczna:*

- Calcort (deflazakort), tabletki à 6 mg i 30 mg

---

*Do finansowania we wskazaniu:*

- Reumatoidalne zapalenie stawów;
  - Toczeń rumieniowaty układowy;
  - Miastenia;
  - Zapalenie błony naczyniowej oczu.
-

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 31.01.2019 r., znak: PLD.46434.307.2019.3.PG (data wpływu do AOTMiT 01.02.2019 r.) Minister Zdrowia 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. 784) zbadał zasadność 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 komórkowej oczu,
- ✓ reumatoidalne zapalenie stawów,
- ✓ sarkoidozę,
- ✓ stan po przeszczepieniu 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.

Zgodnie z informacją przekazaną w zleceniu oceniany produkt leczniczy sprowadzany jest z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.). Zgodnie z art. 39 ustawy o refundacji na wniosek świadczeniobiorcy Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku. Jest on wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe.

W toku procesu analitycznego poproszono Ministra Zdrowia o udostępnienie dodatkowych danych dotyczących produktu leczniczego Calcort (tj. m. in., danych dotyczących importu docelowego tego produktu w latach wcześniejszych, a także innych leków w ww. wskazaniach).

Pismo z odpowiedzią dotyczącą importu docelowego produktu leczniczego Calcort otrzymano dnia 19.08.2019 r. (znak: PLD.46434.307.2019.5.PG).

Ponadto, w toku procesu analitycznego zwrócono się do Ministra Zdrowia z prośbą o podział przedmiotowego zlecenia, na 4 zlecenia wg poniższego schematu:

- 1) Zlecenie nr 1: dystrofia mięśniowa typu Beckera, miastenia, neuropatia nerwów obwodowych, zapalenie błony naczyniowej oczu.
- 2) Zlecenie nr 2: mieszana choroba tkanki łącznej, reumatoidalne zapalenie stawów, sarkoidoza, toczeń rumieniowaty układowy, zespół Ormonda, zespół Sjogrena.
- 3) Zlecenie nr 3: olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, układowe zapalenie naczyń, w tym układowe zapalenie naczyń w przebiegu choroby Takayasu, zespół Churga-Strauss, zespół antyfosfolipidowy.
- 4) Zlecenie nr 4: stan po przeszczepie nerki, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zespół nerczycowy, zmiany śródmiąższowe w płucach.

Minister Zdrowia pismem z dnia 08.10.2019 r., znak: PLD.46434.307.2019.6.PG (data wpływu 09.10.2019 r.) wyraził zgodę na podział przedmiotowego zlecenia na cztery zlecenia i wydanie czterech rekomendacji. W ww. piśmie zawarto również prośbę o priorytetowe potraktowanie i wydanie rekomendacji we wskazaniach: reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, miastenia oraz zapalenie błony naczyniowej oczu.

### 3. Problem zdrowotny

#### 3.1. Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)

##### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

ICD-10: M05 (sero-dodatnie reumatoidalne zapalenie stawów), M06 (inne reumatoidalne zapalenie stawów)

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 autoprzeciwciał w surowicy (RF) wyróżnia się serologicznie dodatni lub ujemny RZS.

Choroba Still'a to rzadka postać młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów przebiegająca z gorączką, osutką, powiększeniem węzłów chłonnych i śledziony oraz zapaleniem błon surowiczych i wielu narządów.

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

[Źródło: AWA OT.4331.42.2019]

##### Epidemiologia

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.

Roczny współczynnik zachorowalności na chorobę Still'a u dorosłych wynosi w przeliczeniu na 100 000 osób – od 0,16 (zachodnie rejony Francji) do 0,4 (północna Norwegia), natomiast współczynnik chorobowości wynosi od 1 do 34 przypadków na 1 milion osób. Brak danych dla populacji polskiej.

W Europie współczynnik zachorowalności na amyloidozę wynosi 5-20% chorych z RZS (najwyższy wskaźnik stwierdzono w Finlandii). Natomiast współczynnik chorobowości dla krajów zachodnich wynosi 0,5-0,86%. Brak danych dla populacji polskiej.

W USA zapalenie naczyń występuje u około 15-33 osób na 1 000 chorych z RZS. Brak danych dla populacji polskiej.

[Źródło: AWA OT.4331.42.2019]

##### Przebieg naturalny i rokowanie

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

Dane historyczne wskazują, że u >70% chorych z czynnym seropozytywnym RZS zajmującym wiele stawów w ciągu 2 lat od początku choroby dochodzi do uszkodzenia stawów. Dotychczas prawie co 4. chory wymagał wszczepienia endoprotezy dużego stawu. Po 5 latach trwania choroby zdolność do pracy traciło ok 50%, a po 10 latach – blisko 100%. Przewiduje się, że strategie wczesnego rozpoznania i intensywnego leczenia zmierzającego do osiągnięcia remisji poprawią te wskaźniki, ponieważ to pierwsze 2 lata choroby mają największy wpływ na rozwój niepełnosprawności.

Chorzy żyją ok 7 lat krócej w porównaniu z populacją ogólną, głównie z powodu częstszego i wcześniejszego występowania chorób układu sercowo-naczyniowego (RZS przyspiesza rozwój miażdżycy), które stanowią najczęstszą przyczynę zgonu. W przebiegu RZS może dojść do uszkodzenia narządów wewnętrznych (m.in. nerek, serca, płuc i narządu wzroku) oraz zakażeń (4-krotnie częściej dochodzi do zakażeń gruźlicą, a 2-krotnie częściej do zakażenia półpaścem). Zwiększa się również ryzyko wystąpienia choroby limfoproliferacyjnej i depresji.

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).

W okresie nasilenia choroby chory może wymagać odpoczynku, zwolnienia chorobowego z pracy, zmiany wykonywanej pracy lub całkowicie jej zaniechania. W miarę postępu zmian destrukcyjnych w stawach chory ma coraz większe trudności w wykonywaniu codziennych czynności, np. samoobsługa, chodzenie.

Na początku choroby Still'a u dorosłych zapalenie wielu stawów, a także dużych stawów (ramienny, biodrowy) wiąże się ze złym rokowaniem i skłonnością do przejścia w stan przewlekły. 5 lat przeżywa 90-95% chorych. Przyczyna zgonu to najczęściej zakażenie, niewydolność wątroby, amyloidoza (do 30% chorych), niewydolność oddechowa, niewydolność serca, DIC. Nie ma dowodów na to, że choroba Still'a sprzyja rozwojowi nowotworów limfoproliferacyjnych.

Amyloidoza jest niebezpiecznym, zagrażającym życiu powikłaniem przewlekłych chorób reumatycznych prowadzącym do zwiększonej śmiertelności (z powodu infekcji, niewydolności nerek). Zapalenie naczyń jest rzadkim, ale poważnym powikłaniem RZS, prowadzącym do niedokrwienia różnych narządów wewnętrznych; może się również pojawić owrzodzenie opuszek palców i skóry.

[Źródło: AWA OT.4331.42.2019]

## 3.2. Toczeń rumieniowaty układowy (SLE)

### Definicja

Toczeń rumieniowaty układowy (SLE) to choroba autoimmunologiczna rozwijająca się wskutek złożonych zaburzeń układu odpornościowego, prowadzących do przewlekłego procesu zapalnego w wielu tkankach i narządach.

[Źródło: Szczekliak 2018]

### Epidemiologia

Częstość występowania w populacji rasy białej wynosi 20-50/100 000. Zapadalność szacuje się na 3-5/100 000 osób rocznie. Wartości obu wskaźników są większe w populacji Afroamerykanów i Azjatów. Kobiety chorują 6-10-krotnie częściej niż mężczyźni. Największa zapadalność dotyczy kobiet w wieku prokreacyjnym. Blisko 2/3 zachorowań występuje między 16 a 55 r.ż.

[Źródło: Szczekliak 2018]

### Etiologia i patogeneza

Etiologia jest nieznana. Istotną rolę przypisuje się:

1. Czynnikiem genetycznym – w 14-57% przypadków choroba rozwija się u obojga bliźnięt jednojajowych. Ponad 25% dzieci matek chorujących na SLE ma przeciwciała przeciwjądrowe (ANA) we krwi.
2. Czynnikiem hormonalnym – znaczna przewaga kobiet w okresie prokreacyjnym wśród chorych na SLE wskazuje na udział hormonów płciowych. O ile stosunek liczby chorych płci żeńskiej i płci męskiej w okresie dziecięcym wynosi 3:1, to w wieku prokreacyjnym już 10-15:1. Także stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych lub estrogenowej terapii zastępczej i endometrioza zwiększają ryzyko wystąpienia SLE.
3. Czynnikiem środowiskowym – ekspozycja na światło słoneczne może wywoływać zaostrzenie zmian skórnych i innych objawów choroby. Przypuszcza się, że przewlekłe zakażenia wirusowe (np. retowirusami, wirusem Epsteina i Barr) odgrywają rolę w zapoczątkowaniu i podtrzymywaniu SLE. Pewną rolę odgrywa także palenie papierosów i narażenie na substancje chemiczne, w tym związki krzemu i leki.
4. Złożonym zaburzeniem immunologicznym – zaburzona czynność układu autoimmunologicznego oraz procesów apoptozy, przy istotnym współdziałaniu interferonów typu 1 (m. in. INF- $\alpha$  i INF- $\beta$ ), prowadzi do powstawania autoreaktywnych limfocytów T oraz wytwarzania przez limfocyty B autoprzeciwciał o dużej swoistości. Cechą charakterystyczną jest wytwarzanie różnych ANA oraz obecność ich krążących kompleksów z antygenami rozpuszczalnymi.

[Źródło: Szczekliak 2018]

### Obraz kliniczny

Choroba może się rozpoczynać skąpymi objawami. Często dominują objawy ogólne lub ograniczone do jednego układu bądź narządu.

1. **Objawy ogólne** (u 50-100% chorych) – osłabienie i łatwa męczliwość, stan podgorączkowy lub gorączka, utrata masy ciała. Do wystąpienia tych objawów mogą się też przyczyniać: depresja, niedokrwistość, miopatia spowodowana przewlekłym przyjmowaniem glikokortykosteroidów (GKS) i zakażenia.
2. **Zmiany skórne i w błonach śluzowych** (u 85% chorych): ostra skórna postać tocznia rumieniowatego; podostra postać tocznia rumieniowatego; przewlekła postać skórna tocznia rumieniowatego – toczeń krążkowy; inne nieswoiste zmiany skórne; zmiany pochodzenia naczyniowego.



3. **Zmiany w układzie ruchu:** ból stawów i/lub mięśni (u >/3 chorych); objawy zapalenia stawów i/lub mięśni (rzadko); objawy zapalenia ścięgien i pochewek ścięgien; zmiany kostne (osteoporoza; jałowa martwica kości).
4. **Zmiany w nerkach**
5. **Zmiany w układzie oddechowym:** suche lub wysiękowe zapalenie opłucnej; rozlane krwawienie pęcherzykowe; przewlekłe śródmiąższowe włóknienie płuc; nadciśnienie płucne; rzadko ostre limfocytowe śródmiąższowe zapalenie płuc; powikłania leczenia immunosupresyjnego.
6. **Zmiany w układzie krążenia:** wysiękowe zapalenie osierdzia (~55% chorych); zmiany zastawkowe z umiarkowaną dysfunkcją zastawek oraz nieinfekcyjne zapalenie wsierdzia (typu Libmana i Sacksa); zapalenie mięśnia sercowego (rzadko); nadciśnienie tętnicze; choroba wieńcowa.
7. **Zmiany w układzie nerwowym** (u 30-40% chorych), zajęcie układu nerwowego w przebiegu SLE nazywa się toczniem neuropsychiatrycznym
8. **Objawy hematologiczne:** powiększenie węzłów chłonnych (u ~50% chorych); powiększenie śledziony (10-46%); wtórna zakrzepowa plamica małopłytkowa (rzadko)
9. **Zmiany w układzie pokarmowym** (u 25-40% chorych), np. zaburzenia połykania, ból brzucha, czasem z nudnościami i wymiotami, powiększenie wątroby.

[Źródło: Szczeklik 2018]

### Przebieg naturalny

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.

[Źródło: Szczeklik 2018]

### Rokowanie

Przy właściwym rozpoznaniu i leczeniu 10 lat przeżywa ~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.

[Źródło: Szczeklik 2018]

## 3.3. Miastenia

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

### Definiowanie problemu zdrowotnego

Miastenia (ang. *myasthenia gravis*, łac. *Myasthenia gravis pseudoparalityca*), jest nabytą chorobą autoimmunologiczną, cechującą się występowaniem autoprzeciwciał przeciw białkom złącza nerwowo-mięśniowego – receptorowi acetylocholino (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.

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

I – miastenia oczna;

IIA – łagodna postać uogólniona cechująca się niezadowalającą odpowiedzią na leki;

IIB – umiarkowana postać uogólniona cechująca się niezadowalającą odpowiedzią na leki;

III – ostro przebiegająca postać miastenii z zaburzeniami oddechowymi i słabą odpowiedzią na leki;

IV – późna, ciężka postać miastenii – objawy takie jak w stadium III, ale przejście od stadium I lub II do stadium IV trwa 2 lata.

[Źródło: OT.422.46.2019]

### **Etiologia i patogeneza**

W miastenii dochodzi do degradacji AchR, w czym pośredniczy wiązanie 2 sąsiednich cząsteczek receptora przez przeciwciała dimerowe. U ~75% chorych stwierdza się przetrwałą grasicę lub jej przerost, u ~10% - grasiczaka. W rdzeniu grasicy wykryto AchR na komórkach podobnych do komórek mięśniowych, a w ośrodkach rozrodczych stwierdza się pobudzone limfocyty B. Miastenia często współistnieje z innymi chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak choroba Gravesa i Basedowa, reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie wielomięśniowe.

[Źródło: OT.422.46.2019]

### **Epidemiologia**

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 autoprzeciwciałami przeciwko receptorowi AchR wśród osób starszych.

[Źródło: OT.422.46.2019]

### **Obraz kliniczny i rozpoznanie**

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 zuchwy. Występują trudności w unoszeniu kończyn górnych, chodzeniu po schodach, podnoszeniu się z pozycji leżącej bez pomocy rąk, wstawaniu z pozycji kucznej. Bardzo charakterystyczne jest pogarszanie się objawów w miarę wysiłku fizycznego (apokamnoza) i nasilenie się w ciągu dnia (wyraźniejsze są wieczorem niż rano).

#### Kryteria rozpoznania

Rozpoznanie ustala się na podstawie:

- 1) Wywiadu;
- 2) Stwierdzenia apokamnozy;
- 3) Dodatniego wyniku próby farmakologicznej z inhibitorem ChE – po wstrzyknięciu *i.v.* 10 mg chlorku edrofonium następuje krótkotrwale zmniejszenie lub ustąpienie objawów miastenii;
- 4) Wyniku badań elektrofizjologicznych;
- 5) Wykrycia autoprzeciwciał.

#### Rozpoznanie różnicowe

- 1) Inne zaburzenia przewodzenia nerwo0mięśniowego
  - a. Zespół miasteniczny Lamberta i Eatona
  - b. Zatrucie jadem kiełbasianym (botulizm)
- 2) Inne choroby układu nerwowego
  - a. Stwardnienie rozsiane
  - b. Guz pnia mózgu
  - c. Uszkodzenia nerwów gałkoruchowych
  - d. Miopatia oczno-gardzielowa.

Konieczne są badania w kierunku choroby tarczycy i chorób autoimmunologicznych, które często współistnieją z miastenią.

Ocena stanu klinicznego

Ze względu na fluktuacyjny charakter choroby do oceny stanu klinicznego stosuje się 10-punktową skalę MGC (Miastenia Gravis Composite). Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 1. Skala Myasthenia Gravis Composite (MGC)**

Czynność	Punktacja			
	>45 s=0	11-45 s=1	1-10 s=2	Natychmiast =3
Opadanie powiek przy patrzeniu w górę <sup>a</sup>	>45 s=0	11-45 s=1	1-10 s=2	Natychmiast =3
Podwójne widzenie przy patrzeniu w bok (w lewo lub w prawo) <sup>a</sup>	>45 s=0	11-45 s=1	1-10 s=3	Natychmiast =4
Zamykanie oczu <sup>a</sup>	Prawidłowe =0	Niewielkie osłabienie (otwarcie powiek palcami wymaga użycia siły) =0	Umiarkowane osłabienie (można łatwo otworzyć powieki palcami)=1	Ciężkie osłabienie (chory nie może utrzymać zamkniętych oczu) =2
Mowa <sup>b</sup>	Prawidłowa =0	Okresowo mowa niewyraźna lub nosowa =2	Mowa stale niewyraźna lub nosowa, ale zrozumiała =4	Mowa trudna do zrozumienia =6
Żucie <sup>b</sup>	Prawidłowe =0	Zmęczenie przy twardych pokarmach =2	Częste trudności z połykaniem, wymagające, np. zmiany diety =5	Zgłębnik żołądkowy =6
Połykanie <sup>b</sup>	Prawidłowe =0	Rzadkie epizody krztuszenia się lub trudności z połykaniem =2	Duszność spoczynkowa =4	Zgłębnik żołądkowy =6
Oddychanie (zaburzenie związane z miastenią)	Prawidłowe =0	Duszność wysiłkowa =2	Umiarkowane osłabienie (osłabienie o ~50%±15%) =3 <sup>d</sup>	Zależność od respiratora =9
Zginanie lub prostowanie szyjnego odcinka kręgosłupa <sup>a,c</sup>	Prawidłowe =0	Niewielkie osłabienie =1	Umiarkowane osłabienie (osłabienie o ~50%±15%) =4 <sup>d</sup>	Ciężkie osłabienie =4
Odwodzenie w stawie barkowym <sup>a</sup>	Prawidłowe =0	Niewielkie osłabienie =2	Umiarkowane osłabienie (osłabienie o ~50%±15%) =4 <sup>d</sup>	Ciężkie osłabienie =5
Zginanie w stawie barkowym <sup>a</sup>	Prawidłowe =0	Niewielkie osłabienie =2	Umiarkowane osłabienie (osłabienie o ~50%±15%) =4 <sup>d</sup>	Ciężkie osłabienie =5

<sup>a</sup>ocena na podstawie badania przedmiotowego  
<sup>b</sup>ocena na podstawie wywiadu  
<sup>c</sup>ocena ruchu wykazującego większe osłabienie  
<sup>d</sup>Za umiarkowane osłabienie w badaniu szyi lub kończyn należy uważać takie, które odpowiada ~50%±15% spodziewanej prawidłowej siły. Mniejsze osłabienie należy klasyfikować jako niewielkie, a większe jako ciężkie.

[Źródło: OT.422.46.2019]

**Leczenie**Zalecenie ogólne

- Leczenie współistniejących chorób autoimmunologicznych i zakażeń (mogą przyspieszać rozwój objawów miastonii).
- Unikanie nadmiernego wysiłku fizycznego, częsty odpoczynek.
- Przeciwwskazane jest przyjmowanie leków: blokujących przewodzenie nerwowo-mięśniowe, np. atakurium, miwakurium, pankuronium, wekuronium; antybiodyków – aminoglikozydów (zwł. Gentamycyny), chinolonów (cyprofloksacyny, norfloksacyny), ampicyliny, erytromycyny, klindamycyny, tetracyklin, chlorchiny i in; stabilizujących błonę komórkową – prokainamidu, lidokainy, β-blokerów, fenytoiny, chinidyny, blokerów kanału wapniowego; magnezu *i.v.*; penicylaminy; leków działających na ośrodkowy układ nerwowy – chlorpromazyny, fenytoiny, litu; radiologicznych środków cieniujących zawierających jod; leków znieczulenia ogólnego – sukcylocholino, cisplatyny.
- Ostrożność w zalecaniu szczepień.

Leczenie swoiste

Jeżeli ogniskowe lub uogólnione objawy są niewielkie, stosuje się inhibitory ChE (pirydostrygmina, neostygmina, ambenonium, distygmina), które zwalniają rozkład acetylocholino, zwiększając tym samym jej stężenie w obrębie złącza nerwowo-mięśniowego i dostępność dla receptora. Najskuteczniejszym i najbezpieczniejszym lekiem jest pirydostrygmina. Leczenie zaczyna się od dawki 60mg podawanych 3-4x dziennie; max. Dawka dobową – 360mg. Ze względu na zmiennie nasilenie objawów dawkowanie należy dokładnie ustalić z chorym. Najczęściej poprawa jest przejściowa, chociaż niekiedy występują wieloletnie remisje. Jeżeli leczenie inhibitorem ChE nie przynosi poprawy, należy rozważyć leczenie immunosupresyjne. Najczęściej stosuje się prednizon i azatioprynę, a razie ich nieskuteczności – cyklofosfamid, cyklosporynę, metotreksat lub mykofenolan mofetylu.

W przypadku rozpoznania lub podejrzeniu grasiczaka należy wykonać tymektomię. Przeważa pogląd, że leczenie operacyjne jest wskazane w przypadku uogólnionej miastenii, zwłaszcza u młodych kobiet (20-40lat) z krótkim wywiadem chorobowym. Poprawa występuje u 45-80% operowanych, a trwała remisja u 20-30%. Śmiertelność okołoperacyjna wynosi <2%, a powikłania pooperacyjne występują u ~15%.

#### *Przełom miasteniczny i cholinergiczny*

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

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

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

[Źródło: OT.422.46.2019]

#### **Rokowanie**

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

[Źródło: OT.422.46.2019]

### **3.4. Zapalenie błony naczyniowej oczu**

#### **Definicja**

Zapalenie błony naczyniowej (ZBN) zgodnie z definicją jest zapaleniem dotyczącym tkanek naczyńówki. Obecnie termin ten jest jednak używany do określenia różnych postaci zapaleń wewnątrzgałkowych, które obejmują nie tylko naczyńówkę, 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.

[Źródło: AWA OT.4351.6.2017]

#### **Klasyfikacja**

W ramach ZBN klasyfikowane są następujące stany kliniczne:

- zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej;
- zapalenie pośredniej części błony naczyniowej;
- zapalenie tylnego odcinka błony naczyniowej;
- *panuveitis* - zapalenie wszystkich struktur błony naczyniowej;
- zapalenie wnętrza gałki ocznej;
- zapalenie całej gałki ocznej.

[Źródło: AWA OT.4351.6.2017]

#### **Epidemiologia**

Szacowana roczna zapadalność na ZBN wynosi od 17 do 52 na 100 000 osób natomiast chorobowość od 38 do 714 na 100 000 osób – powyższe informacje dotyczą populacji ogólnej, nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących Polski. 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. [Źródło: AWA OT.4351.6.2017]

## Obraz kliniczny

### *Zapalenie pośredniego odcinka błony naczyniowej*

W początkowym okresie zapalenie pośredniej części błony naczyniowej często przebiega bezobjawowo. Następnie dochodzi do stopniowego obniżenia ostrości widzenia. W ciele szklistym mogą pojawić się zagęszczenia, które pacjent zauważa jako „pływające męty” w polu widzenia. Innymi przyczynami upośledzenia widzenia mogą być powikłania zapalenia błony naczyniowej takie, jak torbielowaty obrzęk plamki, zaćma, czy jaskra.

W przypadku, gdy zapalenie pośredniej części błony naczyniowej wywołane jest chorobą ogólnoustrojową mogą występować objawy ogólne tej choroby

### *Zapalenie tylnego odcinka błony naczyniowej*

Oko jest zazwyczaj blade, nie występuje ból, natomiast pacjent stwierdza ubytek lub ubytki w polu widzenia. Mogą temu towarzyszyć zagęszczenia w ciele szklistym, które są postrzegane jako „męty” unoszące się w polu widzenia. Nasilenie objawów zależy od umiejscowienia zmian zapalnych. Zmiany obejmujące plamkę lub znajdujące się w osi widzenia w znacznie większym stopniu upośledzają widzenie niż zmiany w obwodowej części naczyniówki i siatkówki.

### *Zapalenie całej błony naczyniowej*

Jest to tzw. rozsiana forma zapalenia błony naczyniowej. Może zaczynać się jako zapalenie przedniego lub tylnego odcinka i jeśli nie jest wynikiem zakażenia egzogenego, związanego z urazem przenikającym, to występuje w schorzeniach układowych, zakaźnych takich jak: gruźlica, borelioza, sarkoidoza lub immunologicznych.

[Źródło: AWA OT.4351.6.2017]

## Diagnostyka

W trakcie diagnostyki zapalenia pośredniego odcinka błony naczyniowej, w celu zaobserwowania wysięku komórkowego i skupisk komórek wysięku stosuje się wzernikowanie w obrazie prostym. Błony w okolicy części płaskiej mogą zostać uwidocznione w czasie badania okulistycznego z zastosowaniem wzernikowania w obrazie odwróconym.

W trakcie diagnostyki zapalenia tylnego odcinka błony naczyniowej wykonuje się badanie dna oka. W badaniu tym obserwuje się obecność skupionych lub rozsianych ognisk zapalenia bądź blizn, a także mętów w komorze ciała szklistego.

W trakcie diagnostyki ZBN konieczne może być wykonanie badań dodatkowych, takich jak angiografia fluoresceinowa czy optyczna tomografia komputerowa plamki.

Zapalenia błony naczyniowej występują często w przebiegu innych chorób układowych. W związku z powyższym w trakcie diagnostyki ZBN przeprowadza się również następujące testy:

- badania laboratoryjne (w tym testy serologiczne na obecność kiły, toksoplazmozy);
- badanie rentgenowskie lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (sarkoidoza);
- rezonans magnetyczny mózgu, badanie neurologiczne i badanie na obecność ludzkiego antygeny (HLA)-DR2 (u młodszych chorych, u których występuje podejrzenie rozwoju stwardnienia rozsianego);
- witrektomia z cytologią i cytometria przepływowa (zespół maskujący).

[Źródło: AWA OT.4351.6.2017]

## Leczenie

Postępowanie w ZBN na tle immunologicznym polega przede wszystkim na stosowaniu leków przeciwzapalnych oraz immunosupresyjnych. Ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych należy uważnie rozważyć istniejące wskazania do zastosowania terapii. Należy również podkreślić, iż stosowanie terapii ogólnej powinno być przeprowadzone przez doświadczonego klinicystę potrafiącego rozpoznać oraz leczyć powikłania powstałe w wyniku zarówno choroby, jak i jej leczenia.

W trakcie leczenia ZBN wykorzystuje się następujące grupy preparatów:

- mydriatyki – stosowane w celu zapewnienia komfortu oraz w celu przerywania i zapobiegania powstawania nowym zrostom tylnym;
- steroidy podawane miejscowo – stosowane głównie w leczeniu przedniego odcinka błony naczyniowej;
- iniekcje steroidów okołogąłkowe – pozwalają na uzyskanie niezbędnego stężenia terapeutycznego w tkankach położonych z tyłu za soczewką;
- steroidy podawane doszkliskowo – iniekcje i implanty powoli uwalniające lek;

- steroidy podawane ogólnie – doustnie lub w formie iniekcji. Wskazane w leczeniu zapalenia pośredniej oraz tylnej części błony naczyniowej. Stosowane rzadko w przypadku przedniej postaci ZBN;
- antymetabolity – azatiopryna, metotreksat i mykofenolan mofetilu. Stosowane w leczeniu ZBN zagrażającym utratą wzroku oraz w celu ograniczenia dawek przyjmowanych steroidów;
- inhibitory kalcyneuryny – cyklosporyna i takrolimus. Cyklosporyna jest leczeniem z wyboru w przypadku choroby Behceta. Może też być stosowana w leczeniu zapalenia części pośredniej błony naczyniowej, chorioretinopatii typu birdshot, zespole Vogta-Koyanagi-Harady, zapaleniu współczulnym i idiopatycznym ZBN. Takrolimus jest lekiem alternatywnym dla cyklosporyny;
- leki biologiczne – antagoniści receptora interleukin (daklizumab i anakinra) oraz antagoniści TNF- $\alpha$  (infliksimab i adalimumab).

[Źródło: AWA OT.4351.6.2017]

### Rokowanie

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.

[Źródło: AWA OT.4351.6.2017]

## 3.5. Liczebność populacji wnioskowanej

### 3.5.1. Opinie ekspertów klinicznych

Analitycy Agencji zwrócili się do ekspertów klinicznych z prośbą o oszacowanie populacji docelowej.

Poniżej przedstawiono oszacowanie populacji dokonane przez ekspertów klinicznych oraz źródła informacji.

Na podstawie przekazanych danych nie jest możliwe oszacowanie populacji, która mogłaby być leczona lekiem Calcort.

**Tabela 2. Oszacowanie rocznej liczebności wnioskowanej populacji pacjentów według ekspertów klinicznych oraz innych źródeł**

Ekspert / Źródło danych	Oszacowanie
<b>Reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie błony naczyniowej oczu</b>	
<b>Prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko</b> Konsultant Krajowy w dz. reumatologii	„Nie jest to lek, który będzie powszechnie stosowany. Trudno ocenić ilu chorych będzie tym lekiem leczonych. Nie przeprowadzono wielu badań klinicznych z Calcortem. Będzie raczej stosowany u pacjentów otyłych, z zaburzoną gospodarką węglowodanową, u młodych chorych i u chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań. (...)”
<b>Prof. dr hab. n. med. Maria Majdan</b> Konsultant Wojewódzki w dz. reumatologii	„Brak dostępnych danych. Własny szacunek: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zapalenie błony naczyniowej oczu – nie potrafię oszacować,</li> <li>• Reumatoidalne zapalenie stawów – około 300 tysięcy osób chorych; wskazania do stosowania kilka tysięcy,</li> <li>• Toczeń rumieniowaty – około 30 000 chorych; wskazania do zastosowania około 10 000 osób.”</li> </ul>

## 4. Interwencja oceniana

### 4.1. Technologia oceniana – opis

Z uwagi na fakt, iż produkt leczniczy Calcort (deflazakort) nie jest zarejestrowany na terenie Polski, brak jest dostępnej informacji dotyczącej ww. leku. W związku z powyższym w tabeli poniżej przedstawiono informacje o wnioskowanej technologii medycznej na podstawie podsumowania charakterystyki produktu (SPCs)<sup>1</sup>. Zgodnie z odnalezionymi informacjami wnioskowane wskazanie nie jest wskazaniami zarejestrowanymi deflazakortu.

**Tabela 3. Informacje dotyczące produktu leczniczego Calcort (deflazakort)**

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka</b>	Calcort, tabletki à 6 mg i 30 mg
<b>Kod ATC</b>	H02AB13
<b>Substancja czynna</b>	deflazakort
<b>Mechanizm działania</b>	Deflazakort wykazuje działanie przeciwzapalne i immunosupresyjne, jest pochodną prednizolonu. Stosowany w leczeniu różnych chorób i porównywalny z innymi steroidami przeciwzapalnymi.
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reumatoidalne zapalenie stawów;</li> <li>• Toczeń rumieniowaty układowy;</li> <li>• Miastenia;</li> <li>• Zapalenie błony naczyniowej oczu.</li> </ul>
<b>Wskazania zarejestrowane<sup>2</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anafilaksja, astma, ciężkie reakcje nadwrażliwości;</li> <li>- Reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze przewlekłe zapalenie stawów, polimialgia reumatyczna;</li> <li>- Toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie skórno-mięśniowe, mieszana choroba tkanki łącznej (inna niż twardzina układowa), guzkowe zapalenie tętnic, sarkoidoza;</li> <li>- Pęcherzyca, pemfigoid pęcherzowy, piodermia zgorzelinowa;</li> <li>- Zespół nerczycowy ze zmianami minimalnymi (subm kronowymi; ang. <i>Minimal change nephrotic syndrome</i>), ostre śródmiąższowe zapalenie nerek;</li> <li>- Gośćcowe zapalenie serca;</li> <li>- Wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna;</li> <li>- Zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie nerwu wzrokowego;</li> <li>- Niedokrwistość autoimmunohemolityczna, małopłytkowość samoistna;</li> <li>- Ostra i limfatyczna białaczka, chłoniak złośliwy, szpiczak mnogi;</li> <li>- Immunosupresja po przeszczepie.</li> </ul>
<b>Dawkowanie</b>	<p>Dawki są bardzo zróżnicowane w zależności od jednostki chorobowej i pacjenta. Dawkowanie powinno być dobrane indywidualnie wg diagnozy, ciężkości choroby, reakcji pacjenta oraz tolerancji na leczenie.</p> <p><u>Dorośli</u></p> <p>Maksymalna dawka inicjująca w stanach ostrych to 120 mg/dobę. Dawki podtrzymujące 3-18 mg/dobę. Dawka deflazakortu zależy od potrzeb klinicznych z uwzględnieniem minimalnej skutecznej dawki. Dawka początkowa może być oszacowana na podstawie stosunku 5 mg prednizolonu do 6 mg deflazakortu.</p> <p><u>Dzieci</u></p> <p>Dawka mieści się zazwyczaj w zakresie 0,25-1,5 mg/kg/dobę. W zespole nerczycowym początkowa dawka wynosi zazwyczaj 1,5 mg/kg/dobę i jest następnie redukowana wedle potrzeb klinicznych.</p>
<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	28.04.1994 r., Wie ka Brytania
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	<p>Aventis Pharma Limited (Sanofi)</p> <p>410 Thames Valley Park Drive</p> <p>Reading</p> <p>Berkshire</p> <p>RG6 1PT</p> <p>UK</p>
<b>Status leku sierocego (TAK/NIE)</b>	NIE

<sup>1</sup> źródło: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20915> dostęp: 18.10.2019 r.

<sup>2</sup> Wskazania zarejestrowane w Wielkiej Brytanii

## 4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkt leczniczy Calcort (deflazakort) był oceniany przez Agencję:

- ✓ w 2013 roku we wskazaniach układuły toczyń rumieniowaty oraz dystrofia mięśniowa:
  - Rada Przejrzystości (stanowisko nr 74/2013 z dnia 20 maja 2013 r.) uznała za niezasadne wydanie zgody na refundację produktu Calcort, w ww. wskazaniach. W przypadku tocznia rumieniowatego Rada uznała, że brak jest wystarczających dowodów naukowych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo deflazakortu w tym wskazaniu.
  - Prezes AOTMiT (rekomendacja nr 54/2013 z dnia 20 maja 2013 r.) nie rekomendował wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Calcort w ww. wskazaniach.

W pozostałych wskazaniach, tj.: reumatoidalne zapalenie stawów; miastenia oraz zapalenie błony naczyniowej oczu produkt leczniczy Calcort nie podlegał ocenie Agencji.

Ponadto, zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia produkt leczniczy Calcort (deflazakort), tabletki á 6 mg i 30 mg we wskazaniach: reumatoidalne zapalenie stawów, toczyń rumieniowaty układuły, miastenia, zapalenie błony naczyniowej oczu sprowadzany był w ramach importu docelowego w okresie od lipca 2016 do stycznia 2019 r.

Wydano 4 zgody na refundację 20 opakowań po 100 tabletek i 28 opakowań po 30 tabletek produktu Calcort (dawka 6 mg) we wskazaniu toczyń rumieniowaty układuły.

Natomiast dla pozostałych wskazań nie wydano żadnej zgody na refundację wnioskowanego leku. Do MZ we wskazaniu miastenia wpłynęły 2 wnioski dla 2 pacjentów, we wskazaniu zapalenie błony naczyniowej oczu wpłynęły 2 wnioski dla 1 pacjenta oraz we wskazaniu reumatoidalne zapalenie stawów wpłynęły 4 wnioski dla 3 pacjentów.



## 5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac, Agencja otrzymała 2 opinie ekspertów dotyczące stosowania leku Calcort.

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia, oceny technologii medycznych.

Otrzymane odpowiedzi ekspertów prezentują poniższe tabele.

**Tabela 4. Opinie ekspertów dotyczące finansowania Calcortu w ocenianym wskazaniu**

Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
<b>Reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie błony naczyniowej oczu</b>		
<b>Prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko – Konsultant Krajowy w dz. reumatologii</b>		
„Powinna być finansowana ze środków publicznych. Glikokortykosteroidy są ważnym i istotnym lekiem w leczeniu chorób reumatycznych w tym między innymi w (...) zapaleniu błony naczyniowej oka, reumatoidalnym zapaleniu stawów, toczeniu rumieniowatym układowym (...) W tych chorobach jest to lek podstawowy. W ostatnich latach jednak odchodzi się od przewlekłego stosowania tych leków zalecając ich stosowanie w krótszym czasie i w dawkach <10mg. Np. w reumatoidalnym zapaleniu stawów zaleca się stosowanie tylko w czasie pierwszych 6 miesięcy lub w okresie zaostreżeń. Glikokortykosteroidy mają wiele działań niepożądanych. W Polsce stosujemy w leczeniu wyżej wymienionych chorób prednizon i metyloprednizon, dużo rzadziej prednizon. Lek ten nie jest dostępny w USA, jak również w Polsce. Uznaje się, że Calcort ma mniejszy wpływ na występowanie niektórych działań niepożądanych np. z przewodu pokarmowego czy na gospodarkę węglowodanową. Niestety badania przeprowadzone z tym lekiem są na małych grupach i są one nieliczne. Na dzień dzisiejszy nie ma wielu badań, które wykazywałyby zdecydowaną wyższość tego leku nad prednizonem lub metyloprednizonem.”	Nie podano	„Biorąc pod uwagę, że Calcort w porównaniu z dotychczas stosowanymi w Polsce GKS ma mniej działań niepożądanych a cena leku nie jest duża przychyliłbym się do finansowania tego leku ze środków publicznych. Uznaje się, że Calcort ma mniejszy wpływ na występowanie osteoporozy posterydowej, objawów ze strony przewodu pokarmowego, gospodarkę węglowodanową, powoduje mniejszy przybór masy ciała, mniej histuryzmu, mniejszą szansę występowania budowy ciała cushingoidalnej.”
<b>Prof. dr hab. n. med. Maria Majdan – Konsultant Wojewódzki w dz. reumatologii</b>		
„Deflazacort jest jedną z nowszych postaci syntetycznych glikokortykosteroidów wytworzonych w ramach poszukiwania nowych postaci leku o zachowanej aktywności przeciwzapalnej a mniejszych działaniach niepożądanych. Ma to szczególne znaczenie u dzieci, młodych dorosłych, a także ludzi w podeszłym wieku. Opóźnienie wzrostu pod wpływem GKS jest znanym działaniem niepożądanym korytkoterapii u dzieci. Calcort ma mieć w tym zakresie mniejsze działanie niekorzystne. Deflazacort charakteryzuje się wysoką skutecznością i dobrą tolerancją leczenia. Przy zachowanej skuteczności przeciwzapalnej i immunosupresyjnej w porównaniu do starszych GKS ma mniejszy negatywny wpływ na metabolizm glukozy i zaburzenia kościotworzenia przy minimalnym wpływie na zatrzymanie sodu. To powoduje, że szczególnie wskazany jest u dzieci, młodzieży oraz ludzi starszych a to są grupy chorujące na wymienione we wskazaniu do refundacji choroby.”	Nie podano	„Nowa forma syntetycznych GKS – mniejsze działania niepożądane; powinna być finansowana ze środków publicznych jako opcja terapii we wszystkich wymienionych (...) wskazaniach.”

**Tabela 5. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia (wg Ustawy o świadczeniach)**

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko Konsultant Krajowy w dz. reumatologii	Prof. dr hab. n. med. Maria Majdan Konsultant Wojewódzki w dz. reumatologii
<b>Reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie błony naczyniowej oczu</b>		
Przedwczesny zgon	x	x
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	x	x
Niezdolność do pracy	x	x
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	x	x
Obniżenie jakości życia	x	x
Uzasadnienie	Nie podano	„Wszystkie wymienione choroby mają charakter przewlekły – prowadzą do niepełnosprawności i przedwczesnej śmierci. Właściwe ich leczenie, zwłaszcza rozpoczęte wcześniej może znacznie poprawić jakość życia tych chorych a młodszymi osobą umożliwić pracę zawodową. Szczególna jest też sytuacja dzieci chorujących na niektóre z wymienionych chorób – ponieważ ich terapie obejmują duże dawki sterydów wpływających na wzrost i dlatego zastosowanie leku o mniejszym wpływie na ograniczenie wzrostu ma istotne znaczenie.”

## 6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące ocenianego produktu leczniczego

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/>)
- National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>)
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>)
- TripDataBase, (<https://www.tripdatabase.com/>)
- New Zealand Guidelines Group ([www.nzgg.org.nz](http://www.nzgg.org.nz))
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk>)
- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (<https://ptneuro.pl/>)
- American Academy of Neurology (<https://www.aan.com/>)
- American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine (<https://www.aanem.org/>)
- Peripheral Nerve Society (<https://www.pnsociety.com/>)
- European Academy of Neurology (<https://www.ean.org/>)
- European League Against Rheumatism ([www.eular.org](http://www.eular.org))
- American College of Rheumatology ([www.rheumatology.org](http://www.rheumatology.org))
- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne ([www.reumatologia.ptn.net.pl](http://www.reumatologia.ptn.net.pl))
- British Society for Rheumatology ([www.rheumatology.org.uk](http://www.rheumatology.org.uk))
- Pubmed ([www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov)).

W wyniku wyszukiwania przeprowadzanego w dniach 15-17.10.2019 oraz 23.10.2019 r. odnaleziono:

- we wskazaniu toczeń rumieniowaty układu - 2 wytyczne: europejskie EULAR z 2019 r i brytyjskie BSR z 2017.
- we wskazaniu reumatoidalne zapalenie stawów - 4 wytyczne: amerykańskie ACR z 2015 r., europejskie EULAR z 2016 r., brytyjskie NICE z 2018 r. i szkockie SIGN z 2011 r.
- we wskazaniu zapalenie błony naczyniowej oczu - 3 wytyczne: polskie PTO z 2018 r., amerykańskie panelu ekspertów z 2000 r. i amerykańskie z AAO z 2013 r.
- we wskazaniu miastenia - 4 wytyczne: niemieckie DGN z 2016 r., brytyjskie ABN z 2015 r., europejskie EFNS/ENS z 2014 r. i międzynarodowy konsensus ekspertów z 2016 r.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych rekomendacjach przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania w toczeniu rumieniowatym układowym**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Zalecenia British Society of Rheumatology (BSR) UK 2017</b>	Zalecenia Brytyjskiego Towarzystwa Reumatologii wskazują, iż nie ma badań porównujących różne GKS (w tym deflazakort) w leczeniu toczenia rumieniowatego układowego (SLE). Większość dostępnych danych dotyczy prednizonu: - w łagodnych postaciach toczenia należy stosować niskie dawki prednizonu (<7,5 mg/dobę) przez jak najkrótszy okres czasu, wyższe dawki wiążą się z istotnymi działaniami niepożądanymi (2+/C) - prednizon stosuje się w dawkach 20 mg/dobę przez 14 dni, jako krótkotrwałą terapię inicjującą remisję (2+/C) - stosowanie wyższych dawek prednizonu doustnie są rekomendowane w cięższych postaciach toczenia (2+/C), najczęściej jako kontynuacja zastosowanej terapii dożylnej (wlewy metylprednizolonu w różnych dawkach) - w opinii ekspertów stosowanie sterydów u chorych, u których narasta stężenie przeciwciał związanych z progresją toczenia podawanie sterydów może zapobiec nasileniu objawów choroby (4D)

<b>Siła zaleceń</b>	
<b>Jakość dowodów</b>	<b>Definicja</b>
1++	Metaanalizy wysokiej jakości, przeglądy systematyczne badań RCT, badania RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu systematycznego
1+	Dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne, badania RCT z niskim ryzykiem błędu systematycznego
1-	Metaanalizy, przeglądy systematyczne i badania RCT z wysokim ryzykiem błędu systematycznego
2++	Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kohortowych lub badań kliniczno-kontrolnych
2+	Dobrze przeprowadzone badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne z niewielkim ryzykiem błędu systemowego i wysokim prawdopodobieństwem związku przyczynowo-skutkowego
2-	Badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne z dużym ryzykiem błędu systemowego i niskim prawdopodobieństwem związku przyczynowo-skutkowego
3	Badania niesystemowe – opisy przypadków klinicznych, serie przypadków klinicznych itp.
4	Opinie ekspertów

<b>Klasy wiarygodności danych</b>	
<b>Klasa zaleceń</b>	<b>Definicja</b>
A	Przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systemowy lub badanie RCT o jakości 1++, które bezpośrednio dotyczy badanej populacji lub Liczne dowody z badań jakości 1+, które dotyczą bezpośrednio badanej populacji i prezentują zgodne wyniki
B	Dowody z badań klasy 2++, które odnoszą się bezpośrednio do badanej populacji i prezentują zgodne wyniki lub Ekstrapolowane dowody z badań klasy 1++ lub 1+
C	Dowody z badań klasy 2+, które odnoszą się bezpośrednio do badanej populacji i prezentują zgodne wyniki lub Ekstrapolowane dowody z badań klasy 2++
D	Dowody klasy 3 i 4 lub Ekstrapolowane dowody z badań klasy 2+

<b>Rekomendacje The European League Against Rheumatism (EULAR) Europa 2019</b>	<p>Rekomendacje potwierdzają, że nie ma dostępnych w literaturze danych, które porównywałyby różne preparaty GKS (w tym deflazakort) w leczeniu SLE.</p> <p>Najczęściej stosowanym w leczeniu SLE glikokortykosteroidem jest prednizon.</p> <p>Podstawową rekomendacją jest dążenie do ograniczenia stosowania GCS w leczeniu SLE, ze względu na działania niepożądane.</p> <p>Należy stosować jak najniższe dawki GCS - ekwiwalent dawki &lt;7,5 mg prednizonu na dobę (1b/B)</p> <p>Droga podania GCS i stosowana dawka są bezpośrednio zależne od nasilenia objawów SLE i stopnia zajęcia organów wewnętrznych (2b/C)</p>																						
	<b>Poziom jakości dowodów:</b>																						
	<table border="1"> <thead> <tr> <th><b>Jakość dowodów</b></th> <th><b>Terapia/prewencja/etiologia/działanie niepożądane</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1a</td> <td>Przegląd systematyczny badań RCT, które wykazują zbieżne wyniki</td> </tr> <tr> <td>1b</td> <td>Pojedyncze badania RCT</td> </tr> <tr> <td>1c</td> <td>Wszystko a bo nic</td> </tr> <tr> <td>2a</td> <td>Przegląd systematyczny badań kohortowych, które wykazują zbieżne wyniki</td> </tr> <tr> <td>2b</td> <td>Pojedyncze badania kohortowe (lub RCT niskiej jakości)</td> </tr> <tr> <td>2c</td> <td>Badania oparte na „wyniku”, badania ekologiczne</td> </tr> <tr> <td>3a</td> <td>Przegląd systematyczny badań kliniczno-kontrolnych, które wykazują zbieżne wyniki</td> </tr> <tr> <td>3b</td> <td>Pojedyncze badania kliniczno-kontrolne</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Serie przypadków lub słabo kontrolowane badania kohortowe i badania kliniczno-kontrolne</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Opinie ekspertów bez ogólnego konsensusu, oparte na zasadach fizjologii lub badaniach podstawowych</td> </tr> </tbody> </table>	<b>Jakość dowodów</b>	<b>Terapia/prewencja/etiologia/działanie niepożądane</b>	1a	Przegląd systematyczny badań RCT, które wykazują zbieżne wyniki	1b	Pojedyncze badania RCT	1c	Wszystko a bo nic	2a	Przegląd systematyczny badań kohortowych, które wykazują zbieżne wyniki	2b	Pojedyncze badania kohortowe (lub RCT niskiej jakości)	2c	Badania oparte na „wyniku”, badania ekologiczne	3a	Przegląd systematyczny badań kliniczno-kontrolnych, które wykazują zbieżne wyniki	3b	Pojedyncze badania kliniczno-kontrolne	4	Serie przypadków lub słabo kontrolowane badania kohortowe i badania kliniczno-kontrolne	5	Opinie ekspertów bez ogólnego konsensusu, oparte na zasadach fizjologii lub badaniach podstawowych
	<b>Jakość dowodów</b>	<b>Terapia/prewencja/etiologia/działanie niepożądane</b>																					
	1a	Przegląd systematyczny badań RCT, które wykazują zbieżne wyniki																					
	1b	Pojedyncze badania RCT																					
	1c	Wszystko a bo nic																					
	2a	Przegląd systematyczny badań kohortowych, które wykazują zbieżne wyniki																					
	2b	Pojedyncze badania kohortowe (lub RCT niskiej jakości)																					
	2c	Badania oparte na „wyniku”, badania ekologiczne																					
	3a	Przegląd systematyczny badań kliniczno-kontrolnych, które wykazują zbieżne wyniki																					
	3b	Pojedyncze badania kliniczno-kontrolne																					
4	Serie przypadków lub słabo kontrolowane badania kohortowe i badania kliniczno-kontrolne																						
5	Opinie ekspertów bez ogólnego konsensusu, oparte na zasadach fizjologii lub badaniach podstawowych																						
Klasa rekomendacji																							

	<b>Klasa zaleceń</b>	<b>Definicja</b>
	A	Badania klasy 1
	B	Badania klasy 2 lub 3, a bo ekstrapolowane wyniki badań klasy 1
	C	Badania klasy 4, albo ekstrapolowane wyniki badań klasy 2 lub 3
	D	Dowody klasy 5, niespójne lub niekonkluzywne wyniki badań z każdego poziomu
<b>Skróty:</b> SLE – toczeń rumieniowaty układowy; GKS - gl kortykosteroidy		

Tabela 7. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania w reumatoidalnym zapaleniu stawów

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje		
<b>American College of Rheumatology USA 2015</b>	Rekomendacje obejmują zastosowanie sterydów w przypadku średnio lub bardzo nasilonych objawów RZS, jeśli leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby nie przynosi wystarczającego efektu. Zaleca się krótkotrwałą serydoterapię w przypadku nasilenia objawów choroby. Siła obu rekomendacji jest słaba. Wg. rekomendacji nie ma badań porównujących różne GKS (w tym deflazakort) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS). Większość dostępnych danych dotyczy prednizonu.		
	<b>Siła rekomendacji</b>		
		<b>Silna</b>	<b>Słaba</b>
	Pacjenci	Znacząca większość pacjentów w danej sytuacji klinicznej powinna otrzymać zalecane leczenie/być poddana danemu postępowaniu, a tyko niewielka część pacjentów nie powinna	Większość pacjentów w danej sytuacji klinicznej powinna otrzymać zalecane leczenie/być poddana danemu postępowaniu, ale znaczna część pacjentów nie powinna
	Klinicyści	Większości pacjentów należy zalecić daną terapię/postępowanie	Włączenie danej terapii/postępowania zależy od decyzji pacjenta
Oceniający daną interwencję kliniczną	Rekomendacja może być podstawowym sposobem postępowania	Należy rozpatrywać zastosowanie terapii w indywidualnych przypadkach	
<b>Rekomendacje The European League Against Rheumatism (EULAR) Europa 2016</b>	Rekomendacje potwierdzają, że nie ma dostępnych w literaturze danych, które porównywałyby różne preparaty GKS (w tym deflazakort) w leczeniu RZS. Najczęściej stosowanym w leczeniu RZS glikokortykosteroidem jest prednizon. GCS powinny być podawane w najniższych możliwych dawkach (>7,5 mg ekwiwalentu prednizonu na dobę). Wskazane jest podawanie sterydów jako terapii łagodzącej objawy choroby w momencie włączenia leczenia modyfikującego przebieg choroby. (1a/A). Nie ma konsensusu co do schematu, w jakim GCS powinny być podawane (w tym co do drogi podania i stosowanych dawek), konsensus dotyczy jedynie faktu, iż powinny być stosowane jak najkrócej, ze względu na nasilone działania niepożądane u chorych z RZS.		
	<b>Poziom jakości dowodów:</b>		
	<b>Jakość dowodów</b>	<b>Terapia/prewencja/etiologia/działanie niepożądane</b>	
	1a	Przegląd systematyczny badań RCT, które wykazują zbieżne wyniki	
	1b	Pojedyncze badania RCT	
	1c	Wszystko albo nic	
	2a	Przegląd systematyczny badań kohortowych, które wykazują zbieżne wyniki	
	2b	Pojedyncze badania kohortowe (lub RCT niskiej jakości)	
	2c	Badania oparte na „wyn ku”, badania ekologiczne	
	3a	Przegląd systematyczny badań kliniczno-kontrolnych, które wykazują zbieżne wyniki	
	3b	Pojedyncze badania kliniczno-kontrolne	
	4	Serie przypadków lub słabo kontrolowane badania kohortowe i badania kliniczno-kontrolne	
	5	Opinie ekspertów bez ogólnego konsensusu, oparte na zasadach fizjologii lub badaniach podstawowych	
	<b>Klasa rekomendacji</b>		
	<b>Klasa zaleceń</b>	<b>Definicja</b>	
A	Badania klasy 1		

	B	Badania klasy 2 lub 3, albo ekstrapolowane wyniki badań klasy 1
	C	Badania klasy 4, albo ekstrapolowane wyniki badań klasy 2 lub 3
	D	Dowody klasy 5, niespójne lub niekonkluzywne wyniki badań z każdego poziomu
<b>Rekomendacje National Institute for Health Care and Excellence (NICE) UK 2018</b>	<p>NICE zaleca stosowanie GCS przy rozpoczynaniu lub zmianie leczenia modyfikującego przebieg choroby celem redukcji objawów.</p> <p>W zaleceniach nie ma wystarczających danych literaturowych, nie ma również porównania różnych preparatów GKS (w tym deflazakortu)</p>	
<b>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) Szkocja 2011</b>	<p>Zalecenia potwierdzają, że nie ma dostępnych w literaturze danych, które porównywałyby różne preparaty GKS (w tym deflazakort) w leczeniu RZS.</p> <p>Najczęściej stosowanym w leczeniu RZS glikokortykosteroidem jest prednizon.</p> <p>GCS zmniejszają objawy kliniczne i poprawiają obraz radiologiczny u pacjentów z RZS. Stosuje się niewiele dawki (&gt;15 mg ekwiwalentu prednizolonu) (1++/A).</p> <p>Stosowanie GCS w RA jest ograniczone przez zmniejszenie gęstości kości i zwiększenie ryzyka złamań. Także inne działania niepożądane GCS (jak zaćma, krwawienia z przewodu pokarmowego i martwica naczyń krwionośnych) występują o chorych z RZS częściej niż u innych pacjentów leczonych GCS. Należy zatem stosować GCS jak najkrócej i w jak najmniejszych dawkach.</p> <p>GCS w iniekcjach dostawowych mają istotne działanie objawowe i nie wykazują istotnych działań niepożądanych.</p>	
	<b>Siła zaleceń</b>	
	<b>Jakość dowodów</b>	<b>Definicja</b>
	1++	Metaanalizy wysokiej jakości, przeglądy systematyczne badań RCT, badania RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu systematycznego
	1+	Dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne, badania RCD z niskim ryzykiem błędu systematycznego
	1-	Metaanalizy, przeglądy systematyczne i badania RCT z wysokim ryzykiem błędu systematycznego
	2++	Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kohortowych lub badań kliniczno-kontrolnych
	2+	Dobrze przeprowadzone badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne z niewielkim ryzykiem błędu systemowego i wysokim prawdopodobieństwem związku przyczynowo-skutkowego
	2-	Badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne z dużym ryzykiem błędu systemowego i niskim prawdopodobieństwem związku przyczynowo-skutkowego
	3	Badania niesystemowe – opisy przypadków klinicznych, serie przypadków klinicznych itp.
4	Opinie ekspertów	
<b>Klasy wiarygodności danych</b>		
<b>Klasa zaleceń</b>	<b>Definicja</b>	
A	Przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systemowy lub badanie RCT o jakości 1++, które bezpośrednio dotyczy badanej populacji lub Liczne dowody z badań jakości 1+, które dotyczą bezpośrednio badanej populacji i prezentują zgodne wyniki	
B	Dowody z badań klasy 2++, które odnoszą się bezpośrednio do badanej populacji i prezentują zgodne wyniki lub Ekstrapolowane dowody z badań klasy 1++ lub 1+	
C	Dowody z badań klasy 2+, które odnoszą się bezpośrednio do badanej populacji i prezentują zgodne wyniki lub Ekstrapolowane dowody z badań klasy 2++	
D	Dowody klasy 3 i 4 lub Ekstrapolowane dowody z badań klasy 2+	
<p><b>Skróty:</b> RZS – reumatoidalne zapalenie stawów; GKS- gl kortykosteroidy</p>		

Tabela 8. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania w zapaleniu błony naczyniowej oczu (uveitis)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje												
<p><b>Polskie Towarzystwo Okulistyczne (PTO) Polska 2018</b></p>	<p>W leczeniu zapalenia pośredniej i tylnej części błony naczyniowej GCS są lekami pierwszego rzutu. Stosuje się preferowanie prednizon lub prednizolon, w dawkach 0,5-2 mg/kg/dobę (w zależności od stanu pacjenta i współistnienia innej choroby ogólnoustrojowej, np. tocznia rumieniowatego układowego). Po ustabilizowaniu stanu chorego stosuje się dawki podtrzymujące (preferowana dawka 5 mg/dobę). W bardzo ciężkich postaciach rozpoczyna się leczenie od podania sterydów dożylnie (0,5-1g/dobę przez 3 dni), a następnie kontynuuje terapię doustną.</p> <p>W przypadku nieinfekcyjnego zapalenia przedniej części błony naczyniowej oka stosuje się jako pierwszą linię leczenia miejscowe (iniekcje okołogałkowe z GCS lub z niesteroidowych leków przeciwzapalnych). GCS podawane doustnie stosuje się jako leczenie drugiego rzutu – stosuje się prednizon lub <b>deflazakort</b>, początkowo w dawce 1 mg/kg m.c., a następnie w dawkach podtrzymujących 12-18 mg/dobę.</p> <p>W zapaleniu błony naczyniowej towarzyszącym innym chorobom układowym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sarkoidoza: GCS miejscowo (w kroplach lub iniekcjach okołogałkowych), w ciężkich przypadkach – prednizon lub <b>deflazakort</b>, początkowo w dawce 1mg/kg m.c., po stabilizacji stanu chorego 10-20mg/dobę, przez wiele miesięcy i lat. U chorych wymagających dawek wyższych niż 10mg/dobę stosuje się GCS w połączeniu z leczeniem biologicznym</li> <li>- choroba Behçeta – prednizon w dawkach 1mg/kg m.c., a następnie w dawkach podtrzymujących</li> <li>- stwardnienie rozsiane – prednizon w dawkach podtrzymujących – leczenie długotwale</li> <li>- toczeń rumieniowaty układowy – stosuje się metylprednizolon, początkowo dożylnie, następnie w dawkach &lt;30mg&gt;7,5mg/dobę, a następnie dawki podtrzymujące &lt;7,5mg/dobę</li> <li>- ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń – GCS od początku choroby, zawsze w kombinacji z lekami immunosupresyjnymi</li> <li>- guzkowe zapalenie tętnic – prednizon doustnie 1mg/kg, następnie w dawkach podtrzymujących</li> <li>- zapalenie skórno-mięśniowe – prednizon doustnie 1mg/kg, następnie w dawkach podtrzymujących</li> </ul> <p>W rzadkich, idiopatycznych zapaleniach tylnego odcinka błony naczyniowej stosuje się sterydoterapię doustną (prednizon doustnie 1mg/kg, następnie w dawkach podtrzymujących) oraz iniekcje okołogałkowe i krople z GCS.</p>												
<p><b>Panel ekspertów American Journal of Ophthalmology USA 2000</b></p>	<p>GCS są podstawowym sposobem leczenia chorób zapalnych oczu – stosuje się zarówno preparaty miejscowe (krople, iniekcje okołogałkowe) jak i leczenie ogólnoustrojowe, z reguły w dawkach zmniejszających. Nie ma danych porównujących ze sobą różne preparaty sterydowe (w tym deflazakort), podstawowym lekiem stosowanym w terapii doustnej jest prednizon, a w przypadku wlewów dożylnych – metylprednizolon. Stosowanie terapii przewlekłej wiąże się z występowaniem znacznych działań niepożądanych – jeżeli chory wymaga dawki podtrzymującej wyższej niż 10 mg prednizonu na dobę, należy rozważyć włączenie innych leków immunosupresyjnych.</p>												
<p><b>American Academy of Ophthalmology (AAO) USA 2013</b></p>	<p>Rekomendacje nie omawiają poszczególnych preparatów sterydowych (w tym deflazakortu), nie wymieniają również istotnych różnych w zastosowanych schematach terapeutycznych.</p> <p>Na podstawie dostępnych danych (głównie opisy przypadków i badania kliniczno-kontrolne) zastosowanie GCS jest wskazane celem ograniczenia stanu zapalnego w okresie okołoperacyjnym, jeżeli zapalenie błony naczyniowej współistnieje z zaćmą.</p> <p>Stosowanie GCS zarówno miejscowo jak i ogólnoustrojowo powinno być ograniczane ze względu na ryzyko działań niepożądanych i zastępowane leczeniem biologicznym.</p> <p>Wszystkie rekomendacje są słabe, a siła dowodów – niska.</p> <p><b>Siła rekomendacji</b></p> <table border="1" data-bbox="352 1350 1414 1693"> <thead> <tr> <th></th> <th>Silna</th> <th>Słaba</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pacjenci</td> <td>Znacząca większość pacjentów w danej sytuacji klinicznej powinna otrzymać zalecane leczenie/być poddana danemu postępowaniu, a tyko niewielka część pacjentów nie powinna</td> <td>Większość pacjentów w danej sytuacji klinicznej powinna otrzymać zalecane leczenie/być poddana danemu postępowaniu, ale znaczna część pacjentów nie powinna</td> </tr> <tr> <td>Klinicyści</td> <td>Większości pacjentów należy zalecić daną terapię/postępowanie</td> <td>Włączenie danej terapii/postępowania zależy od decyzji pacjenta</td> </tr> <tr> <td>Oceniający daną interwencję kliniczną</td> <td>Rekomendacja może być podstawowym sposobem postępowania</td> <td>Należy rozpatrywać zastosowanie terapii w indywidualnych przypadkach</td> </tr> </tbody> </table>		Silna	Słaba	Pacjenci	Znacząca większość pacjentów w danej sytuacji klinicznej powinna otrzymać zalecane leczenie/być poddana danemu postępowaniu, a tyko niewielka część pacjentów nie powinna	Większość pacjentów w danej sytuacji klinicznej powinna otrzymać zalecane leczenie/być poddana danemu postępowaniu, ale znaczna część pacjentów nie powinna	Klinicyści	Większości pacjentów należy zalecić daną terapię/postępowanie	Włączenie danej terapii/postępowania zależy od decyzji pacjenta	Oceniający daną interwencję kliniczną	Rekomendacja może być podstawowym sposobem postępowania	Należy rozpatrywać zastosowanie terapii w indywidualnych przypadkach
	Silna	Słaba											
Pacjenci	Znacząca większość pacjentów w danej sytuacji klinicznej powinna otrzymać zalecane leczenie/być poddana danemu postępowaniu, a tyko niewielka część pacjentów nie powinna	Większość pacjentów w danej sytuacji klinicznej powinna otrzymać zalecane leczenie/być poddana danemu postępowaniu, ale znaczna część pacjentów nie powinna											
Klinicyści	Większości pacjentów należy zalecić daną terapię/postępowanie	Włączenie danej terapii/postępowania zależy od decyzji pacjenta											
Oceniający daną interwencję kliniczną	Rekomendacja może być podstawowym sposobem postępowania	Należy rozpatrywać zastosowanie terapii w indywidualnych przypadkach											
<p><b>Skróty:</b> GKS- glikokortykosteroidy, m.c. – masa ciała</p>													

Tabela 9. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania w miasteni

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																		
<b>Niemieckie Towarzystwo Neurologiczne (DGN) Niemcy 2016</b>	<p>Wg zaleceń Niemieckiego Towarzystwa Neurologicznego GCS są immunosupresantami pierwszej linii w leczeniu miastenii. Większość danych pochodzi z badań retrospektywnych, dotyczy prednizonu, prednizolonu i metylprednizolonu. W większości przypadków GCS są skuteczne w leczeniu miastenii, jednak poprawa następuje po dłuższym czasie (4-8 tygodni). GCS w początkowym okresie terapii mogą pogorszyć stan pacjenta, zwłaszcza w przypadku podania dożylnego – istnieje ryzyko wejścia chorego w kryzę miasteniczną. Długotrwała terapia związana jest z występowaniem istotnych działań niepożądanych, stąd często wymaga włączenia innych leków immunosupresyjnych i redukcji dawki GCS. Deflazakort nie jest wymieniany w zaleceniach.</p> <p><b>Siła rekomendacji i poziom dowodów: brak informacji</b></p>																		
<b>Stowarzyszenie Neurologów Brytyjskich (ABN) UK 2015</b>	<p>Zalecenia oparte są na opiniach ekspertów i praktyce klinicznej ze względu na brak badań RCT - leki stosowane są od czasów sprzed ery EBM. Zaleca się stosowanie GCS (jako podstawowy preparat stosuje się prednizon) zarówno w miastenii ocznej, jak i uogólnionej jako leki immunosupresyjne pierwszego rzutu, w najmniejszej znoszącej objawy dawce. Stosowanie sterydów limitowane jest przez istotne działania niepożądane. Jeżeli stan pacjenta wymaga stosowania dawek przekraczających 10-15 mg ekwiwalentu prednizonu należy rozważyć włączenie innych leków immunosupresyjnych. Deflazakort nie jest wymieniany w zaleceniach.</p> <p><b>Siła rekomendacji i poziom dowodów: brak informacji</b></p>																		
<b>Europejska Federacja Towarzystw Neurologicznych/ Europejskie Towarzystwo Neurologiczne (EFNS/ENS) Europa 2014</b>	<p>Podawanie doustnych GCS redukuje objawy miastenii ocznej (Klasa III dowodów), ich zastosowanie wydaje się również redukować ryzyko konwersji do miastenii uogólnionej (Klasa III dowodów). GCS powinny być stosowane doustnie jako leki pierwszego rzutu w leczeniu miastenii ocznej, jeśli wymagane jest leczenie immunosupresyjne (poziom rekomendacji C). Lekiem pierwszego wyboru jest prednizon. Deflazakort nie jest wymieniany w zaleceniach.</p> <p><b>Klasyfikacja dowodów:</b></p> <table border="1" data-bbox="336 898 1331 1155"> <thead> <tr> <th>Klasa</th> <th>Charakterystyka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>Dowody na podstawie podwójnie zaślepionych RCT przeprowadzonych na adekwatnej populacji, przeglądy systematyczne prawidłowo wykonanych badań RCT</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>Prawidłowo wykonane prospektywne badania kohortowe lub badania RCT nie najlepszej jakości</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>Wszystkie inne badania kliniczne</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>Badania niekontrolowane, opisy przypadków, serie opisów przypadków, opinie ekspertów</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Poziomy rekomendacji:</b></p> <table border="1" data-bbox="336 1211 1331 1384"> <thead> <tr> <th>Poziom rekomendacji</th> <th>Charakterystyka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>Przynajmniej jedno badanie klasy I lub dwa zgodne badania klasy II</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Przynajmniej jedno badanie klasy II oraz wiele dowodów z badań klasy III</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Przynajmniej dwa badania klasy III</td> </tr> </tbody> </table>	Klasa	Charakterystyka	I	Dowody na podstawie podwójnie zaślepionych RCT przeprowadzonych na adekwatnej populacji, przeglądy systematyczne prawidłowo wykonanych badań RCT	II	Prawidłowo wykonane prospektywne badania kohortowe lub badania RCT nie najlepszej jakości	III	Wszystkie inne badania kliniczne	IV	Badania niekontrolowane, opisy przypadków, serie opisów przypadków, opinie ekspertów	Poziom rekomendacji	Charakterystyka	A	Przynajmniej jedno badanie klasy I lub dwa zgodne badania klasy II	B	Przynajmniej jedno badanie klasy II oraz wiele dowodów z badań klasy III	C	Przynajmniej dwa badania klasy III
Klasa	Charakterystyka																		
I	Dowody na podstawie podwójnie zaślepionych RCT przeprowadzonych na adekwatnej populacji, przeglądy systematyczne prawidłowo wykonanych badań RCT																		
II	Prawidłowo wykonane prospektywne badania kohortowe lub badania RCT nie najlepszej jakości																		
III	Wszystkie inne badania kliniczne																		
IV	Badania niekontrolowane, opisy przypadków, serie opisów przypadków, opinie ekspertów																		
Poziom rekomendacji	Charakterystyka																		
A	Przynajmniej jedno badanie klasy I lub dwa zgodne badania klasy II																		
B	Przynajmniej jedno badanie klasy II oraz wiele dowodów z badań klasy III																		
C	Przynajmniej dwa badania klasy III																		
<b>Konsensus ekspertów Międzynarodowe 2016</b>	<p>GCS są lekami immunosupresyjnymi pierwszego wyboru, jeżeli nie udaje się opanować objawów miastenii leczeniem objawowym (pirydostrygmina). Rekomendacje nie precyzują, jakie preparaty GCS powinny być używane, sugerują jedynie, iż należy stosować najmniejsze skuteczne dawki steroidów ze względu na działania niepożądane. Prednizon jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu miastenii w ciąży.</p> <p>W przypadku miastenii z przeciwciałami anti-MUSK najczęściej stosuje się prednizon w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, stosuje się również nieco wyższe dawki GCS niż w przypadku innych przypadków miastenii. Deflazakort nie jest wymieniany w zaleceniach.</p> <p><b>Siła rekomendacji i poziom dowodów: brak informacji</b></p>																		
<p>Skróty: GCS – glikokortykosteroidy, MUSK – mięśniowa kinaza tyrozynowa, EBM – medycyna oparta na faktach</p>																			

## 6.1. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac, Agencja otrzymała 2 opinie ekspertów dotyczące stosowania leku Calcort.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we ocenianych wskazaniach wg opinii ekspertów klinicznych

Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce	Technologia medyczna, która w rzeczywistości najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez wnioskowaną	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu
<b>Reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie błony naczyniowej oczu</b>				
<b>Prof. dr hab. n. med. Marek Brzoso – Konsultant Krajowy w dz. reumatologii</b>				
„Prednizon, prednizolon, metyloprednizolon  Stosowane są także: metotreksat, cyklofosfamid, mykofenolan mofetilu, azatiopina, arechin, leki biologiczne”	„Prednizon, metypred”	„Prednizon”	„Metyloprednizon dożylnie i predizon lub metypred doustnie”	„W Polsce zazwyczaj stosujemy doustnie prednizon lub metyloprednizolon doustnie. Natomiast dożylnie stosujemy metyloprednizolon w pulsach.” – „Taki sposób leczenia jest rekomendowany przez EULAR i ACR”
<b>Prof. dr hab. n. med. Maria Majdan – Konsultant Wojewódzki w dz. reumatologii</b>				
„W wymienionych wskazaniach podstawową terapią jest terapia immunosupresyjna i przeciwzapalna. Składają się na nią glikokortykosteroidy w różnych formach i dawkach oraz leki immunosupresyjne. Większość chorych wymaga wieloletniego leczenia immunosupresyjnego w wymienionych wskazaniach. Stosowanie glikokortykosteroidów do których należy Calcort o mniejszych działaniach niepożądanych może mieć istotne znaczenie w wieloletniej terapii – tak więc zwiększenie dostępności leku może zwiększyć zapotrzebowanie na zamianę dostępnych GKS na ten lek.”	„Patrz kolumna 1. – Wnioskowana technologia może w dużym stopniu zastąpić doustne formy prednizonu i metyloprednizolon.”	„Do najtańszej technologii należy prednizon, prednizolon, metyloprednizolon”	„Wszystkie wymienione wskazania należą do chorób przewlekłych. W niektórych z nich nie ma pewnego skutecznego leczenia – można tylko chorobę zaleczyć. (...) W leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów najskuteczniejsze są różne rodzaje leków biologicznych. Podobnie w toczeniu gdzie bardzo często są stosowane glikokortykosteroidy najbardziej skuteczne takie jak belimumab, Glikokortykosteroidy są zwykle stosowane dłużej w połączeniu z różnego typu (zależnie od choroby) immunosupresją.”	„We wszystkich wymienionych niżej schorzeniach wg wytycznych EULAR/ACR/krajowych towarzystw naukowych stosuje się w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym remisję glikokortykosteroidy. W leczeniu indukcyjnym stosowane są duże dawki i wtedy przydatna byłaby dawka 30 mg; w leczeniu podtrzymującym remisję dawki małe-6 mg tu znajdują zastosowanie. Rekomendacje mówią o konieczności uzupełniania leczenia aktywnych chorób immunosupresją by długotrwale unkać dużych dawek sterydów ze względu na ich kumulujące się działania niepożądane. W niektórych chorobach, np. RZS, toczeń (...) są dostępne leki biologiczne rekomendowane do stosowania w najcięższych postaciach chorób (...): zapalenie błony naczyniowej oczu, reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy.”



## 6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 22.10.2019 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego: *calcort*, *deflazacort*.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczącej finansowania deflazakortu w leczeniu miastenii, reumatoidalnego zapalenia stawów, toczenia rumieniowatego układowego oraz zapalenia błony naczyniowej oczu.

## 6.3. Alternatywne technologie medyczne

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydania zgody na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazacort) we wskazaniach: miastenia, reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy oraz zapalenie błony naczyniowej oczu.

W opinii eksperta prof. dr hab. n. med. Marka Brzosko, Konsultanta Krajowego w dz. reumatologii, dotyczącej RZS, SLE oraz zapalenia błony naczyniowej oczu „w Polsce stosujemy w leczeniu wyżej wymienionych chorób prednizon i metyloprednizon, dużo rzadziej prednizon. Lek ten nie jest dostępny w USA, jak również w Polsce. Uznaje się, że Calcort ma mniejszy wpływ na występowanie niektórych działań niepożądanych np. z przewodu pokarmowego czy na gospodarkę węglowodanową. Niestety badania przeprowadzone z tym lekiem są na małych grupach i są one nieliczne. Na dzień dzisiejszy nie ma wielu badań, które wykazywałyby zdecydowaną wyższość tego leku nad prednizonem lub metyloprednizonem.”

Zdaniem prof. dr hab. n. med. Marii Majdan, Konsultanta Wojewódzkiego w dz. reumatologii, dotyczącej RZS, SLE oraz zapalenia błony naczyniowej oczu „w wymienionych wskazaniach podstawową terapią jest terapia immunosupresyjna i przeciwzapalna. Składają się na nią glikokortykosteroidy w różnych formach i dawkach oraz leki immunosupresyjne. Większość chorych wymaga wieloletniego leczenia immunosupresyjnego w wymienionych wskazaniach. Stosowanie glikokortykosteroidów, do których należy Calcort o mniejszych działaniach niepożądanych może mieć istotne znaczenie w wieloletniej terapii – tak, więc zwiększenie dostępności leku może zwiększyć znacznie zapotrzebowanie na zamiannę dostępnych GKS na ten lek.”

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi we wnioskowanych wskazaniach zaleca się stosowanie glikokortykosteroidów, a lekiem pierwszego wyboru jest prednizon. Wytyczne wymieniają również prednizon oraz metyloprednizon.

Wobec powyższego za prawdopodobny komparator dla deflazakortu można uznać inny glikokortykosteroid, tj. prednizon, prednizon, metyloprednizon lub deksametazon.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2019.65) aktualnie ze środków publicznych w ocenianych wskazaniach są refundowane produkty lecznicze zawierające glikokortykosteroidy, tj. prednizon, metyloprednizon lub deksametazon. Szczegóły zawiera załącznik 11.4.

## 7. Wskazanie dowodów naukowych

### 7.1. Opis metodyki

W celu identyfikacji badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych dotyczących skuteczności klinicznej ocenianej interwencji we wnioskowanych wskazaniach przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 14.10.2019 r.

Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w Rozdziale 11.1.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do niniejszego opracowania:

**Tabela 11. Kryteria włączenia badań**

Element PICOS	Kryteria włączenia
<b>Populacja</b>	Pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów, toczeniem rumieniowatym układowym, miastenią, zapaleniem błony naczyniowej oczu
<b>Interwencja</b>	Deflazakort
<b>Komparator</b>	Dowolny
<b>Punkty końcowe</b>	Dowolne istotne klinicznie
<b>Rodzaj badania</b>	Przeglądy systematyczne z metaanalizą badań RCT lub CCT, badania kliniczne i obserwacyjne analityczne
<b>Inne</b>	Publikacje w języku angielskim lub polskim

### 7.2. Opis włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono:

- 1 badanie RCT oceniające skuteczność deflazakortu i prednizonu w reumatoidalnym zapaleniu stawów oraz toczeniu rumieniowatym układowym – *Scudeletti 1993*;
- 1 badanie RCT oceniające skuteczność deflazakortu i prednizonu u pacjentów z przedmenopauzalnym reumatoidalnym zapaleniem stawów - *Messina 1992*.
- 1 badanie obserwacyjne oceniające skuteczność deflazakortu i prednizonu w toczeniu rumieniowatym układowym - *Ganapati 2018*;

Nie odnaleziono żadnych badań spełniających kryteria włączenia dotyczących stosowania deflazakortu w miastonii i zapalenia błony naczyniowej oczu.

## 7.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Tabela 12. Charakterystyka odnalezionych badań pierwotnych

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Ganapati 2018</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Internal Fluid Research Grant, Christian Medical College, Vellore, India; Indian Rheumatology Association Research Grant.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• obserwacyjne,</li> <li>• prospektywne</li> <li>• kohortowe</li> <li>• bez zaślepienia,</li> <li>• jednoośrodkowe</li> <li>• okres obserwacji: październik 2014 – październik 2015</li> </ul> <u>Interwencje:</u> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Deflazacort, dawkowanie zgodnie z kryteriami włączenia (n=35);</li> <li>2. Prednizon, dawkowanie zgodnie z kryteriami włączenia (n=35)</li> </ol>	Pacjenci z toczniem rumieniowatym układowym (wg kryteriów American College of Rheumatology z 1997 r. lub Systemic Lupus International Collaborating Clinics z 2012 r.) <u>Kryteria włączenia:</u> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>2. Aktywna postać SLE wg skali SLEDAI <math>\geq 3</math>;</li> <li>3. Pacjenci, którzy rozpoczęli wysokodawkową terapię sterydami (<math>\geq 0,5</math> mg/kg PDN lub <math>\geq 0,6</math> mg/kg DFZ) w ciągu 2 tyg. poprzedzających rozpoczęcie rekrutacji do badania.</li> </ol> N=70	<u>I-rzędowe:</u> Ocena skutków ubocznych (ang. side effects) w odniesieniu do objawów cushingoidalnych przy pomocy indeksów: CSI (Cushing's Severity Index), indeksu hirsutyzmu, skali Likerta i zmiana w masie ciała od punktu początkowego do wizyt kontrolnych po 3. i 6. mies. leczenia. <u>II-rzędowe:</u> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Porównanie DFZ i PDN pod względem:               <ol style="list-style-type: none"> <li>a) zmiany w glikemii ocenianej jako poziom glukozy na czczo oraz popołudniowy oraz poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1C) od punktu początkowego do wizyty kontrolnej po 6. mies. leczenia;</li> <li>b) zmiana w profilu lipidów w osoczu od punktu początkowego do wizyty kontrolnej po 6. mies. leczenia.</li> </ol> </li> <li>2. Ocena skuteczności klinicznej DFZ w porównaniu do PDN po 3. i 6. mies. leczenia;</li> <li>3. Ocena wpływu DFZ w porównaniu do PDN na gęstość mineralną kości (BMD) po 6 mies. leczenia;</li> <li>4. Ocena wystąpienia infekcji po 3 i 6 mies. leczenia</li> </ol>
<b>Scudeletti 1993</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kliniczne</li> <li>• dwuramienne</li> <li>• randomizowane</li> <li>• podwójnie zaślepienie</li> <li>• okres obserwacji: 24 mies.</li> </ul> <u>Interwencje:</u> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. GKS (deflazacort i prednizon) w RZS – 0,5 mg/kg/dz.;</li> <li>2. GKS (deflazacort i prednizon) w SLE - 1-1,5 mg/kg/dz.</li> </ol> Każda grupa liczyła 9 pacjentów z RZS i 6 pacjentów z SLE. Po osiągnięciu remisji, dawki GKS były obniżane.	Pacjenci z chorobami o podłożu immunologicznym tj. RZS i SLE <u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia GKS;</li> <li>• wiek &lt; 60 lat;</li> <li>• brak przeciwwskazań do terapii GKS.</li> </ul> N=30 (RZS, n=18, SLE, n=12)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ocena kliniczna              Ocena bolesności stawów u pacjentów z RZS za pomocą indeksu Ritchiego (skala od 0 do 4; 0 - brak tkliwości, 1 - ból, 2 – ból i wzdrygnięcie, 3 – ból, wzdrygnięcie i odruch wycofania.              Ocena pacjentów z SLE za pomocą autorskiej skali objawów opracowanej przez badaczy (skala od 0-3 pkt., tab. 1 w publikacji)</li> <li>2. Ocena parametrów laboratoryjnych</li> </ol>
<b>Messina 1992</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji	Badanie kliniczne Randomizowane Podwójnie zaślepienie Okres obserwacji: 12 mies. <u>Interwencje:</u> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Deflazacort 12 mg/dz (n=8);</li> <li>2. Prednizon 10 mg/dz. (n=8)</li> </ol>	Pacjentki z przedmenopauzalnym RZS <u>Kryteria włączenia:</u> Brak jasno sprecyzowanych  N=16	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ocena kliniczna sztywności porannej, obrzęku stawów, bolesności i tkliwości stawów;</li> <li>2. Ocena biomarkerów przebudowy kości;</li> <li>3. Ocena mineralnej gęstości kości (BMD);</li> <li>4. Ocena skutków ubocznych.</li> </ol>

DFL – deflazacort; PRD – prednizon; GKS – glikokortykosterydy; RZS – reumatoidalne zapalenie stawów; SLE - toczń rumieniowaty układowy (ang. lupus erythematosus systemicus); CSI – skala ostrości objawów typu Cushinga (skala składa 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 (suma od 0 do 16 pkt.). Wyższa punktacja sumaryczna wskazuje na większą ostrość choroby.

## 7.2.2. Ocena jakości badań

Analitycy Agencji dokonali oceny jakości włączonych do opracowania badań RCT (*Scudeletti 1993* oraz *Messina 1992*) za pomocą narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego według Cochrane Collaboration. W przypadku badania obserwacyjnego *Ganapati 2018* odstąpiono od oceny jakości z uwagi na trudność w dobraniu odpowiedniej skali oceny jakości.

Poniżej przedstawiono szczegółową ocenę jakości badań.

Tabela 13. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration przeprowadzona przez Agencję

Oceniany element	<i>Scudeletti 1993</i>	Komentarz	<i>Messina 1992</i>	Komentarz
<b>Metoda randomizacji</b>	niejasne	Brak informacji o metodzie randomizacji	niskie	Randomizacja komputerowa
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	niejasne	Brak informacji o ukryciu kodu randomizacji	niskie	Ukryto kod randomizacji
<b>Zaślepienie badaczy i pacjentów</b>	niskie	Zastosowano podwójne zaślepienie, jednak brak informacji u kogo zastosowano zaślepienie	niskie	Zastosowano podwójne zaślepienie (identyczne kapsułki)
<b>Zaślepienie oceny efektów</b>	wysokie	Zastosowano podwójne zaślepienie, jednak brak informacji u kogo zastosowano zaślepienie	niejasne	Brak informacji o zaślepieniu oceny efektów
<b>Niekompletne dane nt. efektów</b>	wysokie	Brak informacji nt. istotności statystycznej wyników dla niektórych punktów końcowych	niskie	Nie stwierdzono niekompletnych danych nt. efektów
<b>Selektywne raportowanie</b>	niskie	Nie stwierdzono selektywnego raportowania	niskie	Nie stwierdzono selektywnego raportowania

Źródło: <http://handbook.cochrane.org>

## 7.3. Wyniki

### 7.3.1.1. Analiza skuteczności

#### Toczeń rumieniowaty układowy

#### **Ganapati 2018**

**Tabela 14. Zmiana w zakresie I-rzędowych punktów końcowych**

Punkt końcowy (średnia +/- SD)	Deflazacort (mediana, IQR)		Prednizolon (mediana, IQR)		p-value (bezwzględna, zmiana %)
	Różnica bezwzględna	Zmiana %	Różnica bezwzględna	Zmiana %	
Δ masy ciała [kg] 1.-2. wizyta	1.4 (0.5, 2.8)	2.7 (0.8, 5.1)	3 (1.5, 4)	5.9 (3.1, 7.8)	0.012, 0.008
Δ masy ciała [kg] 1.-3. wizyta	2.0 (0.0, 3.2)	3.3 (0, 6.9)	4.0 (2.1, 7)	8.4 (3.8, 16.2)	0.001, 0.002
Δ indeks hirsutyzmu 1.-2. wizyta	1 (0, 1)	10 (0, 11.1)	2 (0, 3)	20 (0, 33.3)	0.005, 0.004
Δ indeks hirsutyzmu 1.-3. wizyta	1 (0, 2)	11.1 (0, 22.2)	3 (1, 4)	33.3 (10, 44.4)	0.001, 0.002
Δ CSI 1.-2. wizyta	1 (0, 1)	100 (0, 100)	1 (0, 2)	100 (41.7, 200)	0.14, 0.12
Δ CSI 1.-3. wizyta	1 (0, 2)	100 (0, 100)	2 (0, 3)	200 (66.7, 300)	0.03, 0.01

CSI - Cushing's Severity Index  
IQR - rozstęp międzykwartylowy

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%). Różnica była istotna statystycznie (p=0,012 i p=0,008).

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%). Różnica była istotna statystycznie (p=0,001 i p=0,002).

Mediana przyrostu w skali hirsutyzmu zaobserwowana po 3 miesiącach, była również niższa w grupie DFL i wyniosła 1 (10%) w porównaniu do grupy PRD, gdzie wyniosła 2 (20%). Różnica była istotna statystycznie (p=0,005 i p=0,004).

Mediana przyrostu w skali hirsutyzmu zaobserwowana po 6 miesiącach, była również niższa w grupie DFL i wyniosła 1 (10%) w porównaniu do grupy PRD, gdzie wyniosła 3 (33,3%). Różnica była istotna statystycznie (p=0,001 and p=0,002).

Mediana przyrostu w skali CSI po 6 miesiącach wyniosła w grupie DFL 1 (100%), a w grupie PRD 2 (200%). Różnica była istotna statystycznie (p=0,03 i p=0,01).

Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupami w zmianie w skali CSI po 3 miesiącach.

**Tabela 15. Zmiana w zakresie II-rzędowych punktów końcowych od punktu początkowego do ostatniej wizyty**

Punkt końcowy	Deflazacort (mediana, IQR)		Prednizolon (mediana, IQR)		p-value (bezwzględna, zmiana %)
	Różnica bezwzględna	Zmiana %	Różnica bezwzględna	Zmiana %	
Δ FBS [mg/dl] 1.-3. wizyta	-5 (-20; -6,5)*	-5.5 (-18.3; 7.2)	9 (-5.5; 14)*	8.9 (-7; 17.2)	0.02, 0.01
Δ PPBS [mg/dl] 1.-3. wizyta	1 (-10, 13)*	1.3 (-9.1, 15.5)	7 (-5, 29.5)*	7.6 (-5.2; 28.4)	0.05, 0.15
Δ HbA1C 1.-3. wizyta (% jedn. DCCT)	0.1 (-0.35, 0.3)*	0.12 (-6.9, 4.7)	0.2 (-0.2, 0.6)*	3.4 (-3.7; 11.1)	0.11, 0.06
Δ TC [mg/dl] 1.-3. wizyta (n=25 i 22)	-12 (-31, 15.5)	-8.3 (-19.6, 9.2)	17 (-12, 27)	11.5 (-7.6; 18.4)	0.41, 0.08
Δ LDL [mg/dl] 1.-3. wizyta (n=25 i 22)	-7 (-37, 11.5)	-9.7 (-28.9, 13)	10.5 (-6, 31)	12.7 (-6.03; 48.4)	0.20, 0.02
Δ TGL [mg/dl] 1.-3. wizyta (n=25 i 22)	-7 (-41.5, 21)	-8.2 (-20.6, 20.6)	-3 (-33, 39.7)	-2.1 (-23.7; 42.3)	0.56, 0.68
Δ BMD kręgosłupa lędźwiowego [g/cm <sup>2</sup> ] (n=25 i 22)	-0.003 (-0.035, 0.05)	0.0 (-1.2, 6.5)	-0.06 (-0.18, -0.03)	-7.2 (-15.0; -3.8)	0.06, 0.01
Δ BMD szyjki kości udowej [g/cm <sup>2</sup> ] (n=5)	-0.02 (-0.05, 0.008)	0.0 (-2.6, 1)	-0.05 (-0.07, -0.01)	-7.0 (-9.9; -1.7)	0.30, 0.04

\*n=29  
DCCT - Diabetes Control and Complications Trial  
FBS – poziom glukozy na czczo (ang. fasting blood sugar)  
HbA1C – hemoglobina glikowana  
IQR - rozstęp międzykwartylowy  
LDL – lipoproteiny o niskiej gęstości (ang. low density lipoproteins)  
PPBS – poposiłkowy poziom glukozy (ang. post-prandial blood sugar)  
TC – cholesterol całkowity (ang. total cholesterol)  
TGL – trójglicerydy (ang. triglycerides)

Mediana zmiany poziomu glukozy na czczo po 6 miesiącach wyniosła -5 mg/dl w grupie DFL i +9 mg/dl w grupie PRD. Różnica była istotna statystycznie ( $p=0,002$ ).

Mediana zmiany w poziomie glukozy poposiłkowej po 6 miesiącach wyniosła +1 mg/dl w grupie DFL oraz +7 mg/dl w grupie prednizolonu. Różnica była istotna statystycznie ( $p=0,05$ ).

W grupie DFL zaobserwowano spadek mediany poziomu LDL o 9%, natomiast w grupie PRD wzrost mediany o 12%. Różnica była istotna statystycznie ( $p=0,02$ ).

Nie zaobserwowano zmian BMD kręgosłupa lędźwiowego w grupie DFL w porównaniu do grupy PRD, gdzie odnotowano spadek w wysokości 7,2% ( $p=0,01$ ). W przypadku mediany BMD szyjki kości udowej, w grupie DFL nie zaobserwowano zmian, natomiast 7% spadek odnotowano w grupie PRD ( $p=0,04$ ).

Podczas badania nie zaobserwowano przypadków złamań spowodowanych zwiększoną łamliwością kości.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ocenie HbA1C, TC i TGL.

Istotnie statystycznie wyższy poziom C4 (ocena na 3. wizycie w porównaniu do 2. wizyty) w grupie DFL w porównaniu do grupy PRD (mediana 2,8 [-0,1; 6,7] vs -0,2 [-4,5; 3],  $p=0,01$ ).

Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie zmian: w skali SLEDAI, w nerkowej domenie skali SLEDAI, w poziomie przeciwciał anti-dsDNA i poziomie C3.

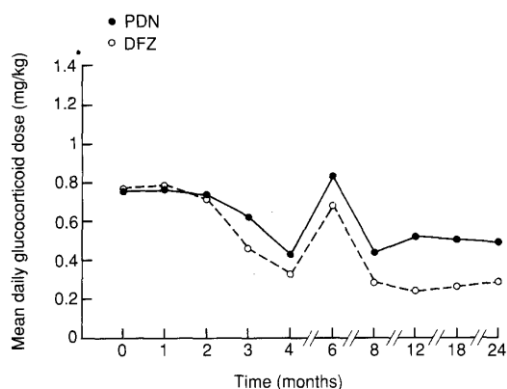
Nie stwierdzono istotnych różnic w odsetku remisji pomiędzy grupami po 3 miesiącach (51.6% vs 58.6%) i 6 miesiącach (77.4% vs 86.2%) od rozpoczęcia leczenia.

Liczba epizodów infekcji wyniosła 9 i 1 w grupie PRD w porównaniu do 5 i 0 w grupie DFL, odpowiednio w 3. i 6. miesiącu ( $p=0,1$  i  $p=0,3$ ).

Odnotowano 2 poważne infekcje (wymagające hospitalizacji lub podania dożylnych antybiotyków) w grupie PRD, natomiast w grupie DFL nie stwierdzono infekcji.

### Scudeletti 1993

Obydwa glikokortykosteroidy wykazały zbliżoną skuteczność w indukcji i podtrzymywaniu remisji klinicznej, choć w przypadku PRD wymagane były wyższe dawki. Szczegóły na poniższej rycinie.



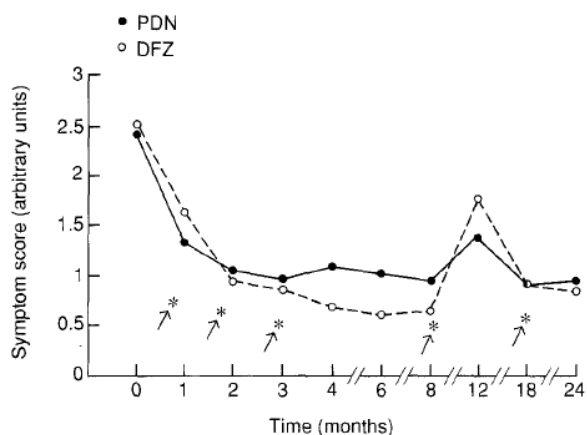
**Fig. 1.** Mean CTS daily intake by 18 patients affected by RA treated with PDN ( $n=9$ ) or DFZ ( $n=9$ ). \*  $P=0.01$  (PDN vs DFZ)

Istotną statystycznie redukcję ( $p=0,01$ ) w skali objawów uzyskano 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 (odczytane z wykresu z publikacji przez analityka Agencji) 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. ( $p=0,05$ ).

Szczegóły na poniższej rycinie.

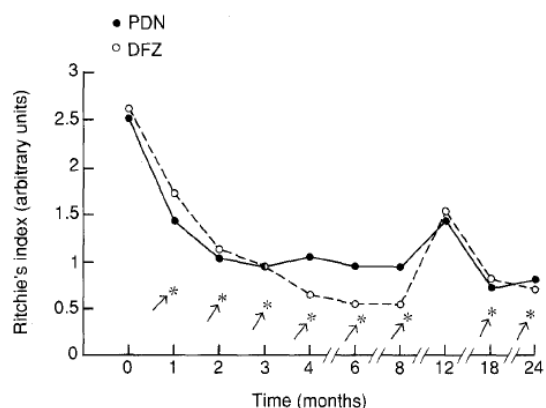


**Fig. 3.** Mean values of symptom's arbitrary score in 12 patients affected by SLE treated with PDN ( $n = 6$ ) or DFZ ( $n = 6$ ). \*  $P = 0.05$

## Reumatoidalne zapalenie stawów

### Scudeletti 1993

Istotna redukcja bolesności stawów w skali Ritchie'go uzyskano w ciągu 1 miesiąca terapii. W publikacji nie zamieszczono informacji o istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami. Remisję kliniczną osiągnięto w ciągu 2 miesięcy leczenia i była utrzymywana do 6 miesięcy. Łagodne nawroty występowały u większości pacjentów. W przypadku ich wystąpienia podwyższano dawki GKS. Szczegóły na poniższej rycinie.



**Fig. 2.** Mean values of Ritchie's index in 18 patients affected by RA treatment with PDN ( $n = 9$ ) or DFZ ( $n = 9$ )

### 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.

### 7.3.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

#### **Ganapati 2018**

Liczba SAE (średnia+/-SD) w grupie DFL wyniosła 5,9+/-6 i 4,8+/-3,7 w porównaniu do 14,1+/-7,7 i 9,4+/-5,5 w grupie PDN odpowiednio w 3. i 6. miesiącu. Różnica była istotna statystycznie ( $p < 0,001$ ).

W wyniku analizy regresji wykazano, że w grupie PDN wystąpiło 6,7 razy więcej SAE [95%CI: 2,5-10,9] w 3. miesiącu oraz 4,2 razy więcej SAE [95%CI: 1,3-7,2] w 6 miesiącu w porównaniu do grupy DFL ( $p=0.01$  i  $p=0.03$ ).

#### **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 hirsutyzmu, 2 przypadki hiperglikemii i 1 przypadek zaburzeń lipidowych. Wszystkie skutki uboczne w grupie PRD wystąpiły u tych samych 5 pacjentów.

W badaniu *Scudeletti 1993* nie przeprowadzono analizy bezpieczeństwa.

#### Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa:

Do zdarzeń niepożądanych wymienionych w podsumowaniu charakterystyki produktu (SPCs)<sup>3</sup> 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.

Ponadto, nie odnaleziono informacji ostrzeżeń/komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla ocenianej technologii na stronach URPL, EMA i FDA.

### 7.3.2. Ograniczenia analizy klinicznej

- nie odnaleziono żadnych badań spełniających kryteria włączenia dotyczących stosowania deflazakortu w miastenii i zapaleniu błony naczyniowej oczu.

<sup>3</sup> źródło: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20915>, dostęp: 18.10.2019 r.



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

### 8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W toku analizy otrzymano dane z MZ dotyczące importu docelowego produktu leczniczego Calcort (deflazacort) w przedmiotowych wskazaniach w okresie lipiec 2016 – styczeń 2019. Z otrzymanych danych wynika, że w ww. okresie sprowadzono łącznie 20 opakowań po 100 tabletek i 28 opakowań po 30 tabletek produktu leczniczego Calcort (dawka 6 mg) dla 4 pacjentów cierpiących na toczeń rumieniowaty układowy na łączną kwotę 1 180 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. reumatoidalne zapalenie stawów, miastenia oraz zapalenie błony naczyniowej oczu nie wydano żadnej zgody na refundację wnioskowanego leku. Do MZ we wskazaniu miastenia wpłynęły 2 wnioski dla 2 pacjentów, we wskazaniu zapalenie błony naczyniowej oczu wpłynęły 2 wnioski dla 1 pacjenta oraz we wskazaniu reumatoidalne zapalenie stawów wpłynęły 4 wnioski dla 3 pacjentów.

Szczegóły dotyczące wielkości refundacji produktu leczniczego Calcort przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Informacje dotyczące refundacji leku Calcort (deflazacort) w imporcie docelowym we wnioskowanym wskazaniu w okresie lipiec 2016 – styczeń 2019.

Wskazanie	Nazwa produktu (nazwa substancji czynnej)	Postać	Dawka, wielkość opakowania	Liczba unikalnych PESELI we wnioskach	Liczba wniosków (refundacja) rozpatrzonych pozytywnie	Liczba sprowadzonych opakowań	Łączna kwota zgód na refundację [zł netto]*
Miastenia	Calcort (deflazacort)	tabletki	6 mg, 100 tabletek 30 tabletek	2	0	19	0
Zapalenie błony naczyniowej oczu				1	0	4	0
Reumatoidalne zapalenie stawów				3	0	4 op. – 100 tabl. 3 op. – 30 tabl.	0
Toczeń rumieniowaty układowy				8	4	20 op. – 100 tabl. 28 op. – 30 tabl.	1 180,00
<b>SUMA</b>							<b>1 180,00</b>

Z informacji przekazanych przez MZ wynika, że Minister nie wydał zgody na refundację dla innych leków sprowadzanych w ramach importu docelowego dla indywidualnych pacjentów we wskazaniu zapalenie błony naczyniowej oczu.

Natomiast w pozostałych wskazaniach, tj. reumatoidalne zapalenie stawów, miastenia oraz toczeń rumieniowaty układowy w okresie lipiec 2016 – lipiec 2019 Minister Zdrowia wydał zgodę na refundację:

- we wskazaniu miastenia nw. produktów:
  - Mestinion Retard (tabletki)
  - Mestinion Retard (syrop)
  - Kalymin Retard
  - Prostigmin
- we wskazaniu reumatoidalne zapalenie stawów nw. produktów:
  - Plaquenil
  - SoluPred
  - Myochrysine 50mg/ml
  - Myochrysine 20mg/ml
  - Myochrysine 25 mg/ml
  - Myocrisin
- we wskazaniu rumieniowaty toczeń układowy:
  - Plaquenil
  - Disulone
  - Triamhexal 40mg/ml
  - Triamhexal 10mg/ml
  - Solupred.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 17. Produkty lecznicze sprowadzane w ramach importu docelowego w okresie lipiec 2016 - lipiec 2019 w ocenianych wskazaniach.**

Nazwa produktu leczniczego	Liczba wniosków-refundacja (rozpatrzonych pozytywnie)	Liczba unikalnych PESELI we wnioskach pozytywnie rozpatrzonych	Liczba sprowadzonych opakowań na podstawie wniosków o refundację	Łączna kwota zgód na refundację (zł netto)
<b>Miastenia</b>				
Mestinion Retard (tabletki)	76	22	763,1	534 299,73*
Mestinion Retard (syrop)	6	2	48	238 652,16*
Kalymin Retard	6	4	15	16 856,19*
Prostigmin	1	1	5	1 050,00*
<b>Reumatoidalne zapalenie stawów</b>				
Plaquenil	1	1	6	180,00
SoluPred	2	1	10	214,40**
Myochrysine 50mg/ml	1	1	4	2 2760,32**
Myochrysine 20mg/ml	1	1	4	1 835,08**
Myochrysine 25 mg/ml	1	1	3	1 376,30**
Myocrisin	32	15	36,8	36 800,00**
<b>Toczeń rumieniowaty układowy</b>				
Plaquenil	667	187	4 197	125 910,00
Disulone	161	124	244	19 520,00***
Triamhexal 40mg/ml	29	24	670	4 355,00***
Triamhexal 10 mg/ml	2	2	20	130,00***
SoluPred	2	1	10	214,40***
*ceny: Mestinion retard, tsbletki – styczeń 2018 r.; Mestinion retard, syrop – kwiecień 2019 r.; Kalymin reatrd – 2019 r.; Prostigmin – 2015r.				
**ceny: SoluPred – 2016 r.; Myochrysine – 2017 r.; Myocrisin – 2018 r.				
***ceny: SoluPred – 2016 r.; Disulone – 2018 r.; Triamhexal – 2019 r.				

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

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.

## 9. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 31.01.2019 r., znak: PLD.46434.307.2019.3.PG (data wpływu do AOTMiT 01.02.2019 r.) Minister Zdrowia 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. 784) zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego:

- ✓ Calcort (deflazacort), 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 komórkowej oczu,
- ✓ reumatoidalne zapalenie stawów,
- ✓ sarkoidozę,
- ✓ stan po przeszczepieniu 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.

Zgodnie z informacją przekazaną w zleceniu oceniany produkt leczniczy sprowadzany jest z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.). Zgodnie z art. 39 ustawy o refundacji na wniosek świadczeniobiorcy Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku. Jest on wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe.

W toku procesu analitycznego poproszono Ministra Zdrowia o udostępnienie dodatkowych danych dotyczących produktu leczniczego Calcort (tj. m. in., danych dotyczących importu docelowego tego produktu w latach wcześniejszych, a także innych leków w ww. wskazaniach).

Pismo z odpowiedzią dotyczącą importu docelowego produktu leczniczego Calcort otrzymano dnia 19.08.2019 r. (znak: PLD.46434.307.2019.5.PG).

Ponadto, w toku procesu analitycznego zwrócono się do Ministra Zdrowia z prośbą o podział przedmiotowego zlecenia, na 4 zlecenia wg poniższego schematu:

- 1) Zlecenie nr 1: dystrofia mięśniowa typu Beckera, miastenia, neuropatia nerwów obwodowych, zapalenie błony naczyniowej oczu.
- 2) Zlecenie nr 2: mieszana choroba tkanki łącznej, reumatoidalne zapalenie stawów, sarkoidoza, toczeń rumieniowaty układowy, zespół Ormonda, zespół Sjogrena.
- 3) Zlecenie nr 3: olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, układowe zapalenie naczyń, w tym układowe zapalenie naczyń w przebiegu choroby Takayasu, zespół Churga-Strauss, zespół antyfosfolipidowy.
- 4) Zlecenie nr 4: stan po przeszczepie nerki, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zespół nerczycowy, zmiany śródmiąższowe w płucach.

Minister Zdrowia pismem z dnia 08.10.2019 r., znak: PLD.46434.307.2019.6.PG (data wpływu 09.10.2019 r.) wyraził zgodę na podział przedmiotowego zlecenia na cztery zlecenia i wydanie czterech rekomendacji. Jednocześnie ww. piśmie zawarto również prośbę o priorytetowe potraktowanie i wydanie rekomendacji we

wskazaniach: reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, miastenia oraz zapalenie błony naczyniowej oczu.

## **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 autoprzeciwciał w surowicy (RF) wyróżnia się serologicznie dodatni lub ujemny RZS. Choroba Still'a to rzadka postać młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów przebiegająca z gorączką, osutką, powiększeniem węzłów chłonnych i śledziony oraz zapaleniem błon surowiczych i wielu narządów.

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.

Roczny współczynnik zachorowalności na chorobę Still'a u dorosłych wynosi w przeliczeniu na 100 000 osób – od 0,16 (zachodnie rejony Francji) do 0,4 (północna Norwegia), natomiast współczynnik chorobowości wynosi od 1 do 34 przypadków na 1 milion osób. Brak danych dla populacji polskiej. W USA zapalenie naczyń występuje u około 15-33 osób na 1 000 chorych z RZS. Brak danych dla populacji polskiej.

Chorzy żyją ok 7 lat krócej w porównaniu z populacją ogólną, głównie z powodu częstszego i wcześniejszego występowania chorób układu sercowo-naczyniowego (RZS przyspiesza rozwój miażdżycy), które stanowią najczęstszą przyczynę zgonu. W przebiegu RZS może dojść do uszkodzenia narządów wewnętrznych (m.in. nerek, serca, płuc i narządu wzroku) oraz zakażeń (4-krotnie częściej dochodzi do zakażeń gruźlicą, a 2-krotnie częściej do zakażenia półpaścem). Zwiększa się również ryzyko wystąpienia choroby limfoproliferacyjnej i depresji.

### Toczeń rumieniowaty układowy

Toczeń rumieniowaty układowy (SLE) 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. Wartości obu wskaźników są większe w populacji Afroamerykanów i Azjatów. Kobiety chorują 6-10-krotnie częściej niż mężczyźni. Największa zapadalność dotyczy kobiet w wieku prokreacyjnym. Blisko 2/3 zachorowań występuje między 16 a 55 r.ż.

Przy właściwym rozpoznaniu i leczeniu 10 lat przeżywa ~80% chorych, a 20 lat – 65%. Jednak u ponad połowy chorych dochodzi do trwałego uszkodzenia narządów. Progresja 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 autoprzeciwciał przeciw białkom złącza nerwowo-mięśniowego – receptorowi acetylocholino (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 cholinoesterazy (ChE) – przełom cholinergiczny.

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

I – miastenia oczna;

IIA – łagodna postać uogólniona cechująca się niezadowolającą odpowiedzią na leki;

IIB – umiarkowana postać uogólniona cechująca się niezadowolającą odpowiedzią na leki;

III – ostro przebiegająca postać miastenii z zaburzeniami oddechowymi i słabą odpowiedzią na leki;

IV – późna, ciężka postać miastenii – objawy takie jak w stadium III, ale przejście od stadium I lub II do stadium IV trwa 2 lata.

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 autooprzeciwiałami przeciwko receptorowi AchR wśród osób starszych.

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

### Zapalenie błony naczyniowej oczu

Zapalenie błony naczyniowej (ZBN) zgodnie z definicją jest zapaleniem dotyczącym tkanek naczyńki. 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 – powyższe informacje dotyczą populacji ogólnej, nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących Polski. 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 plamki oraz zaćma. Rokowania u chorych, u których występuje ZBN, obustronny stan zapalny oraz długotrwałe pogorszenie ostrości widzenia nie są korzystne.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydania zgody na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazacort) we wskazaniach: miastenia, reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy oraz zapalenie błony naczyniowej oczu.

W opinii eksperta prof. dr hab. n. med. Marka Brzosko, Konsultanta Krajowego w dz. reumatologii, dotyczącej RZS, SLE oraz zapalenia błony naczyniowej oczu „w Polsce stosujemy w leczeniu wyżej wymienionych chorób prednizon i metyloprednizon, dużo rzadziej prednizon. Lek ten nie jest dostępny w USA, jak również w Polsce. Uznaje się, że Calcort ma mniejszy wpływ na występowanie niektórych działań niepożądanych np. z przewodu pokarmowego czy na gospodarkę węglowodanową. Niestety badania przeprowadzone z tym lekiem są na małych grupach i są one nieliczne. Na dzień dzisiejszy nie ma wielu badań, które wykazywałyby zdecydowaną wyższość tego leku nad prednizonem lub metyloprednizonem.”

Zdaniem prof. dr hab. n. med. Marii Majdan, Konsultanta Wojewódzkiego w dz. reumatologii, dotyczącej RZS, SLE oraz zapalenia błony naczyniowej oczu „w wymienionych wskazaniach podstawową terapią jest terapia immunosupresyjna i przeciwzapalna. Składają się na nią glikokortykosteroidy w różnych formach i dawkach oraz leki immunosupresyjne. Większość chorych wymaga wieloletniego leczenia immunosupresyjnego w wymienionych wskazaniach. Stosowanie glikokortykosteroidów do których należy Calcort o mniejszych

działaniach niepożądanych może mieć istotne znaczenie w wieloletniej terapii – tak więc zwiększenie dostępności leku może zwiększyć znacznie zapotrzebowanie na zamiannę dostępnych GKS na ten lek.”

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi we wnioskowanych wskazaniach zaleca się stosowanie glikokortykosteroidów, a lekiem pierwszego wyboru jest prednizon. Wytyczne wymieniają również prednizolon oraz metyloprednizon.

Wobec powyższego za prawdopodobny komparator dla deflazakortu można uznać inny glikokortykosteroid, tj. prednizon, prednizolon, metyloprednizon lub deksametazon.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2019.65) aktualnie ze środków publicznych w ocenianych wskazaniach są refundowane produkty lecznicze zawierające glikokortykosteroidy, tj. prednizon, metyloprednizon lub deksametazon.

## **Rekomendacje kliniczne**

### Toczeń rumieniowaty układowy

Odnaleziono 2 wytyczne: europejskie EULAR z 2019 r i brytyjskie BSR z 2017. Jako zalecany lek podaje się prednizon. Brak informacji nt. zastosowania deflazakortu.

### Reumatoidalne zapalenie stawów

Odnaleziono 4 wytyczne: amerykańskie ACR z 2015 r., europejskie EULAR z 2016 r., brytyjskie NICE z 2018 r. i szkockie SIGN z 2011 r. W wytycznych jako podstawowy GKS wskazuje się prednizon. Brak informacji nt. zastosowania deflazakortu.

### Zapalenie błony naczyniowej oczu

Odnaleziono 3 wytyczne: polskie PTO z 2018 r., amerykańskie panelu ekspertów z 2000 r. i amerykańskie z AAO z 2013 r. Polskie wytyczne zalecają zastosowanie prednizonu lub deflazakortu. Amerykański panel ekspertów wskazuje jako podstawowy lek metyloprednizolon. Wytyczne AAO odnoszą się jedynie do ogólnego zastosowania GKS.

### Miastenia

Odnaleziono 4 wytyczne: niemieckie DGN z 2016 r., brytyjskie ABN z 2015 r., europejskie EFNS/ENS z 2014 r. i międzynarodowy konsensus ekspertów z 2016 r. jako podstawowy preparat wytyczne wskazują prednizon. Brak informacji nt. zastosowania deflazakortu.

## **Rekomendacje refundacyjne**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczącej finansowania deflazakortu w leczeniu miastenii, reumatoidalnego zapalenia stawów, toczenia rumieniowatego układowego oraz zapalenia błony naczyniowej oczu.

## **Analiza skuteczności i bezpieczeństwa**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono:

- 1 badanie RCT oceniające skuteczność deflazakortu i prednizonu w reumatoidalnym zapaleniu stawów oraz toczniu rumieniowatym układowym – *Scudeletti 1993*;
- 1 badanie RCT oceniające skuteczność deflazakortu i prednizonu u pacjentów z przedmenopauzalnym reumatoidalnym zapaleniem stawów - *Messina 1992*.
- 1 badanie obserwacyjne oceniające skuteczność deflazakortu i prednizonu w toczniu rumieniowatym układowym - *Ganapati 2018*;

Nie odnaleziono żadnych badań spełniających kryteria włączenia dotyczących stosowania deflazakortu w miastenii i zapalenia błony naczyniowej oczu.

## **Skuteczność kliniczna i praktyczna**

### Toczeń rumieniowaty układowy

#### *Ganapati 2018*

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%). Różnica była istotna statystycznie ( $p=0,012$  i  $p=0,008$ ).

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%). Różnica była istotna statystycznie ( $p=0,001$  i  $p=0,002$ ).

Mediana przyrostu w skali hirsutyizmu zaobserwowana po 3 miesiącach, była również niższa w grupie DFL i wyniosła 1 (10%) w porównaniu do grupy PRD, gdzie wyniosła 2 (20%). Różnica była istotna statystycznie ( $p=0,005$  i  $p=0,004$ ).

Mediana przyrostu w skali hirsutyizmu zaobserwowana po 6 miesiącach, była również niższa w grupie DFL i wyniosła 1 (10%) w porównaniu do grupy PRD, gdzie wyniosła 3 (33,3%). Różnica była istotna statystycznie ( $p=0,001$  and  $p=0,002$ ).

Mediana przyrostu w skali CSI po 6 miesiącach wyniosła w grupie DFL 1 (100%), a w grupie PRD 2 (200%). Różnica była istotna statystycznie ( $p=0,03$  i  $p=0,01$ ).

Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupami w zmianie w skali CSI po 3 miesiącach.

Mediana zmiany poziomu glukozy na czczo po 6 miesiącach wyniosła -5 mg/dl w grupie DFL i +9 mg/dl w grupie PRD. Różnica była istotna statystycznie ( $p=0,002$ ).

Mediana zmiany w poziomie glukozy poposiłkowej po 6 miesiącach wyniosła +1 mg/dl w grupie DFL oraz +7 mg/dl w grupie prednizonu. Różnica była istotna statystycznie ( $p=0,05$ ).

W grupie DFL zaobserwowano spadek mediany poziomu LDL o 9%, natomiast w grupie PRD wzrost mediany o 12%. Różnica była istotna statystycznie ( $p=0,02$ ).

Nie zaobserwowano zmian BMD kręgosłupa lędźwiowego w grupie DFL w porównaniu do grupy PRD, gdzie odnotowano spadek w wysokości 7,2% ( $p=0,01$ ). W przypadku mediany BMD szyjki kości udowej, w grupie DFL nie zaobserwowano zmian, natomiast 7% spadek odnotowano w grupie PRD ( $p=0,04$ ).

Podczas badania nie zaobserwowano przypadków złamań spowodowanych zwiększoną łamliwością kości.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ocenie HbA1C, TC i TGL.

Istotnie statystycznie wyższy poziom C4 (ocena na 3. wizycie w porównaniu do 2. wizyty) w grupie DFL w porównaniu do grupy PRD (mediana 2,8 [-0,1; 6,7] vs -0,2 [-4,5; 3],  $p=0,01$ ).

Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie zmian: w skali SLEDAI, w nerkowej domenie skali SLEDAI, w poziomie przeciwciał anti-dsDNA i poziomu C3.

Nie stwierdzono istotnych różnic w odsetku remisji pomiędzy grupami po 3 miesiącach (51,6% vs 58,6%) i 6 miesiącach (77,4% vs 86,2%) od rozpoczęcia leczenia.

Liczba epizodów infekcji wyniosła 9 i 1 w grupie PRD w porównaniu do 5 i 0 w grupie DFL, odpowiednio w 3. i 6. miesiącu ( $p=0,1$  i  $p=0,3$ ).

Odnotowano 2 poważne infekcje (wymagające hospitalizacji lub podania dożylnych antybiotyków) w grupie PRD, natomiast w grupie DFL nie stwierdzono infekcji.

### *Scudelletti 1993*

Obydwa glikokortykosteroidy wykazały zbliżoną skuteczność w indukcji i podtrzymywaniu remisji klinicznej, choć w przypadku PRD wymagane były wyższe dawki.

Istotną statystycznie redukcję ( $p=0,01$ ) w skali objawów uzyskano 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 (odczytane z wykresu z publikacji przez analityka Agencji) 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

#### *Scudelletti 1993*

Istotna redukcja bolesności stawów w skali Ritchie'go uzyskano w ciągu 1 miesiąca terapii. W publikacji nie zamieszczono informacji o istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami.

Remisję kliniczną osiągnięto w ciągu 2 miesięcy leczenia i była ona utrzymywana do 6 miesiąca.

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

#### *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**

### *Ganapati 2018*

Liczba SAE (średnia+/-SD) w grupie DFL wyniosła 5,9+/-6 i 4,8+/-3,7 w porównaniu do 14,1+/-7,7 i 9,4+/-5,5 w grupie PDN odpowiednio w 3. i 6. miesiącu. Różnica była istotna statystycznie ( $p < 0,001$ ).

W wyniku analizy regresji wykazano, że w grupie PDN wystąpiło 6,7 razy więcej SAE [95%CI: 2,5-10,9] w 3. miesiącu oraz 4,2 razy więcej SAE [95%CI: 1,3-7,2] w 6 miesiącu w porównaniu do grupy DFL ( $p = 0,01$  i  $p = 0,03$ ).

### *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 hirsutyzmu, 2 przypadki hiperglikemii i 1 przypadek zaburzeń lipidowych. Wszystkie skutki uboczne w grupie PRD wystąpiły u tych samych 5 pacjentów.

W badaniu *Scudeletti 1993* nie przeprowadzono analizy bezpieczeństwa.

### Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa:

Do zdarzeń niepożądanych wymienionych w podsumowaniu charakterystyki produktu (SPCs)<sup>4</sup> 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 osteoporozy, 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.

Ponadto, nie odnaleziono informacji ostrzeżeń/komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla ocenianej technologii na stronach URPL, EMA i FDA.

### **Opinie ekspertów**

W opinii prof. dr hab. n. med. Marka Brzosko, Konsultanta Krajowego w dz. reumatologii, dotyczącej RZS, SLE oraz zapalenia błony naczyniowej oczu „Calcort w porównaniu z dotychczas stosowanymi w Polsce GKS ma mniej działań niepożądanych a cena leku nie jest duża przychyliłbym się do finansowania tego leku ze środków publicznych. Uznaje się, że Calcort ma mniejszy wpływ na występowanie osteoporozy posterydowej, objawów ze strony przewodu pokarmowego, gospodarkę węglowodanową, powoduje mniejszy przybór masy ciała, mniej hirsutyzmu, mniejszą szansę występowania budowy ciała cushingoidalnej.”

Zdaniem prof. dr hab. n. med. Marii Majdan, Konsultanta Wojewódzkiego w dz. reumatologii, dotyczącej RZS, SLE oraz zapalenia błony naczyniowej oczu „deflazacort jest jedną z nowszych postaci syntetycznych glikokortykosteroidów wytworzonych w ramach poszukiwania nowych postaci leku o zachowanej aktywności przeciwzapalnej a mniejszych działaniach niepożądanych. (...) Nowa forma syntetycznych GKS – mniejsze działania niepożądane; powinna być finansowana ze środków publicznych jako opcja terapii we wszystkich wymienionych (...) wskazaniach.”

<sup>4</sup> źródło: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20915>, dostęp: 18.10.2019 r.



## 10. Źródła

### Rekomendacje kliniczne

#### RZS

- ACR 2016** Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, Vaysbrot E, McNaughton C, Osani M, Shmerling RH, Curtis JR, Furst DE, Parks D, Kavanaugh A, O'Dell J, King C, Leong A, Matteson EL, Schousboe JT, Drevlow B, Ginsberg S, Grober J, St Clair EW, Tindall E, Miller AS, McAlindon T. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Jan;68(1):1-26. doi: 10.1002/art.39480.
- EULAR 2017** Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, Nam J, Ramiro S, Voshaar M, van Vollenhoven R, Aletaha D, Aringer M, Boers M, Buckley CD, Buttgerit F, Bykerk V, Cardiel M, Combe B, Cutolo M, van Eijk-Hustings Y, Emery P, Finckh A, Gabay C, Gomez-Reino J, Gossec L, Gottenberg JE, Hazes JMW, Huizinga T, Jani M, Karateev D, Kouloumas M, Kvien T, Li Z, Mariette X, McInnes I, Mysler E, Nash P, Pavelka K, Poór G, Richez C, van Riel P, Rubbert-Roth A, Saag K, da Silva J, Stamm T, Takeuchi T, Westhovens R, de Wit M, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jun;76(6):960-977. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210715
- NICE 2018** Allen A, Carville S, McKenna F; Guideline Development Group. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis in adults: summary of updated NICE guidance. *BMJ.* 2018 Aug 3;362:k3015. doi: 10.1136/bmj.k3015.

#### SLE

- BSR 2017** Gordon C, Amissah-Arthur MB, Gayed M, Brown S, Bruce IN, D'Cruz D, Empson B, Griffiths B, Jayne D, Khamashta M, Lightstone L, Norton P, Norton Y, Schreiber K, Isenberg D; British Society for Rheumatology Standards, Audit and Guidelines Working Group. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology (Oxford).* 2018 Jan 1;57(1):e1-e45. doi:10.1093/rheumatology/kex286.
- EULAR 2019** Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, Cervera R, Doria A, Gordon C, Govoni M, Houssiau F, Jayne D, Kouloumas M, Kuhn A, Larsen JL, Lerstrøm K, Moroni G, Mosca M, Schneider M, Smolen JS, Svenungsson E, Tesar V, Tincani A, Troidborg A, van Vollenhoven R, Wenzel J, Bertias G, Boumpas DT. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019 Jun;78(6):736-745. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215089.

#### Miastenia

- DGN 2016** Melzer N, Ruck T, Fuhr P, Gold R, Hohlfeld R, Marx A, Melms A, Tackenberg B, Schälke B, Schneider-Gold C, Zimprich F, Meuth SG, Wiendl H. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. *J Neurol.* 2016 Aug;263(8):1473-94. doi:10.1007/s00415-016-8045-z.
- EFNS/ENS 2014** Kerty E, Elsas A, Argov Z, Evoli A, Gilhus NE. EFNS/ENS Guidelines for the treatment of ocular myasthenia. *Eur J Neurol.* 2014 May;21(5):687-93. doi: 10.1111/ene.12359.
- ABN 2018** Sussman J, Farrugia ME, Maddison P, Hill M, Leite MI, Hilton-Jones D. The Association of British Neurologists' myasthenia gravis guidelines. *Ann N Y Acad Sci.* 2018 Jan;1412(1):166-169. doi: 10.1111/nyas.13503.
- Konsensus 2016** Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Kuntz N, Massey JM, Melms A, Murai H, Nicolle M, Palace J, Richman DP, Verschuuren J, Narayanaswami P. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology.* 2016 Jul 26;87(4):419-25. doi:10.1212/WNL.0000000000002790.

#### Zapalenie błony naczyniowej oka

- PTO 2018** Marta Misiuk-Hojto , Anna Turno-Kręcicka , Barbara Bizierek , Małgorzata Laskowicz , Barbara Kozub, Joanna Przędzińska-Dolyk, Bogdan Batko Wytyczne leczenia nieinfekcyjnych zapaleń części pośredniej i tylnej błony naczyniowej Klinika oczna 2018(3):178-183
- Panel 2000** Jabs D, Rosenbaum JT i in. Guidelines for the Use of Immunosuppressive Drugs in Patients With Ocular Inflammatory Disorders: Recommendations of an Expert Panel. *Am J Ophthalmol.* 2000 Oct;130(4):492-513.
- AAO 2013** Preferred Practice Pattern. Clinical Questions. Uveitis and cataract surgery. *American Academy of Ophthalmology* 2013. <https://www.aao.org/Assets/228685a9-529d-42b4-ad95-5614ed533bcf/635101963556730000/uveitis-and-cataract-surgery-ppp-cq-1-pdf> [dostęp: 24.10.2019]
- Preferred Practice Pattern. Clinical Questions. Preoperative control of uveitis. *American Academy of Ophthalmology* 2013. <https://www.aao.org/Assets/5f425b1d-5e1b-4d82-990f-be49150e7e02/635101806526500000/preoperative-control-of-uveitis-ppp-cq-2013-pdf> [dostęp: 24.10.2019]

#### Badania

- Ganapati 2018** Ganapati A, Ravindran R i in. Head to head comparison of adverse effects and efficacy between high dose deflazacort and high dose prednisolone in systemic lupus erythematosus: a prospective cohort study. *Lupus* (2018) 0, 1–9.
- Messina 1992** Messina OD, Barreira JC i in. Effect of low doses of deflazacort vs prednisone on bone mineral content in premenopausal rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology* 1992, 19 (10): 1520-26
- Scudeletti 1993** Scudeletti M, Puppo F i in. Comparison of two glucocorticoid preparations (deflazacort and prednisone) in the treatment of immune-mediated diseases. *Eur J Clin Pharmacol* (1993) 45 [Suppl 1]: S 29-S 34.

#### Pozostałe źródła

- AWA OT.4331.42.2019** Wniosek o objęcie refundacją leków RoActemra (tocilizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” Analiza weryfikacyjna. Nr. OT.4331.42.2019. 03.10.2019 r. Warszawa
- AWA OT.4351.6.2017** Wniosek o objęcie refundacją leku Xalkori (kryzotynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu (ICD-10 C34)” Analiza weryfikacyjna. Nr. OT.4331.6.2017. 5 stycznia 2018 r. Warszawa

- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2019.65)
- OT.422.46.2019** Intratect (Immunoglobulinum humanum normale) we wskazaniu: miastenia ciężka rzekomoporaźna (ICD-10: G70.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Nr: OT.422.46.2019. 04.07.2019 r. Warszawa.
- SPCs Calcort** Podsumowanie Charakterystyki Produktu Calcort <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20915> [dostęp: 18.10.2019 r.]
- Szczeklika 2018** Interna Szczeklika 2018, Gajewski P., red., Kraków: Wydawnictwo Medycyna Praktyczna; VII: 1992-2000.

## 11. Załączniki

### 11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 18. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania: 14.10.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba publikacji
#20	Search #5 and #19	64
#19	Search #6 or #9 or #12 or #15 or #18	255381
#18	Search "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]	110011
#15	Search "Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh]	57929
#12	Search "Myasthenia Gravis"[Mesh]	14615
#9	Search "Uveitis"[Mesh]	29988
#6	Search (uveitis[Title/Abstract] OR myasthenia[Title/Abstract] OR "systemic lupus"[Title/Abstract] OR "rheumatoid arthritis"[Title/Abstract])	177769
#5	Search #1 or #4	560
#4	Search "deflazacort" [Supplementary Concept]	410
#1	Search deflazacort[Title/Abstract]	426

Tabela 19. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 14.10.2019 r.)

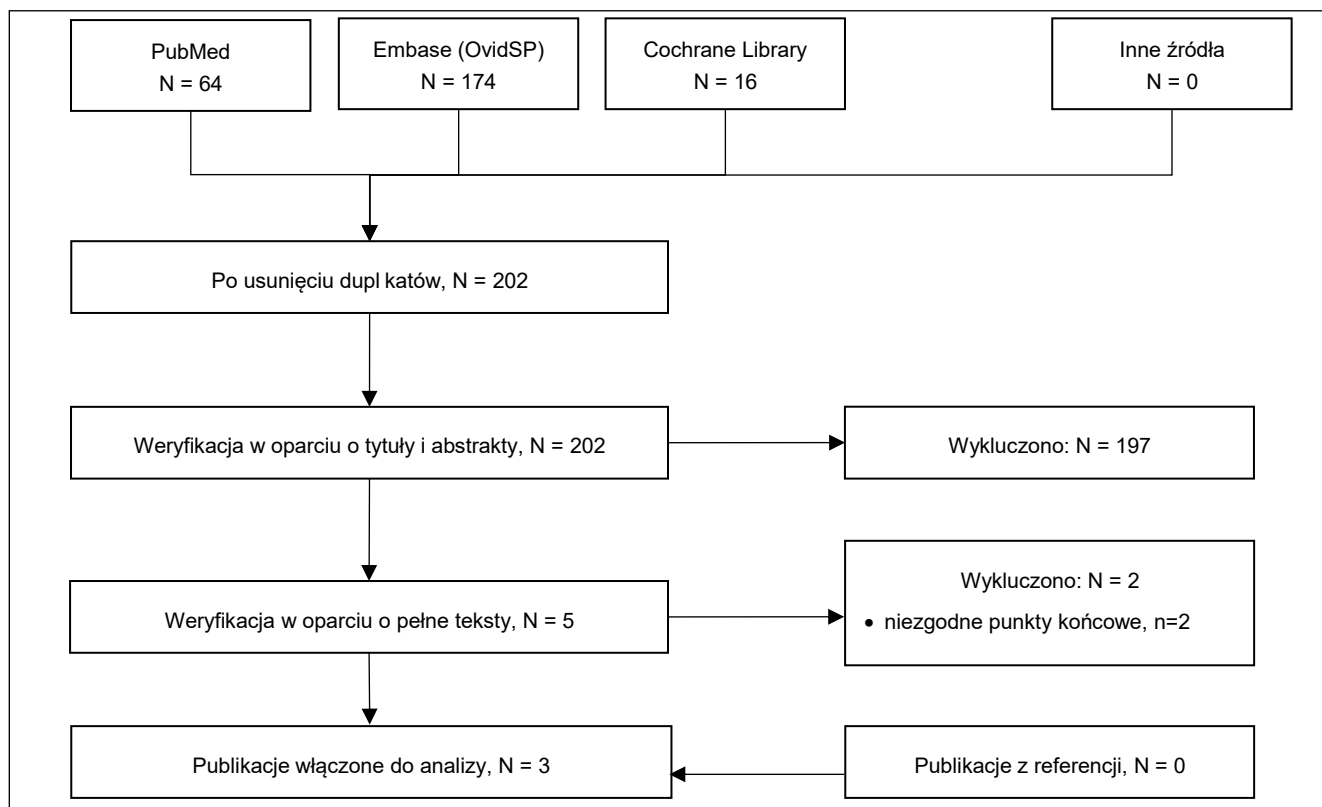
Nr	Kwerenda	Liczba publikacji
1	deflazacort.ab,kw,ti.	741
2	exp deflazacort/	2307
3	1 or 2	2346
4	(uveitis or myasthenia or "systemic lupus" or "rheumatoid arthritis").ab,kw,ti.	256809
5	exp uveitis/	52636
6	exp myasthenia/ or exp myasthenia gravis/	22555
7	exp systemic lupus erythematosus/	87456
8	exp rheumatoid arthritis/	196129
9	4 or 5 or 6 or 7 or 8	366830
10	3 and 9	391
11	limit 10 to (human and (english or polish) and (article or article in press))	174

Tabela 20. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania 14.10.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba publikacji
#1	(uveitis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 276
#2	MeSH descriptor: [Uveitis] explode all trees	561
#3	MeSH descriptor: [Myasthenia Gravis] explode all trees	170
#4	(myasthenia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	603
#5	(systemic lupus):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2 289
#6	MeSH descriptor: [Lupus Erythematosus, Systemic] explode all trees	898
#7	("rheumatoid arthritis"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	14 424
#8	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees	5 511
#9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	19 205
#10	("deflazacort"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	179
#11	#9 and #10	16

## 11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań

### Diagram selekcji badań PRISMA



## 11.3. Badania wykluczone z analizy na podstawie pełnego tekstu

Nr	Badanie	Powód wykluczenia
1	Saag K.G.; Criswell L.A.; Sems K.M.; Nettleman M.D.; Kolluri S. Low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis: A meta-analysis of their moderate-term effectiveness Arthritis and Rheumatism / 1996;39(11):1818-1825.	Brak odrębnych wyników dla deflazakortu.
2	Saviola, G; Abdi Ali, L; Shams Eddin, S; Coppini, A; Cavaliere, F; Campostrini, L; Sacco, S; Bucci, M; Cirino, G; Rossini, M. Compared clinical efficacy and bone metabolic effects of low-dose deflazacort and methyl prednisolone in male inflammatory arthropathies: a 12-month open randomized pilot study. Rheumatology 2007; 46( 6): 994-998.	Brak odrębnych wyników dla RZS.

## 11.4. Leki refundowane w ocenianych wskazaniach

Tabela 21. Leki refundowane w ocenianych wskazaniach (na podstawie Obwieszczenia MZ)

Nazwa, postać, dawka i zawartość opakowania	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon								
Metyloprednisolonum								
Medrol, tabl., 16 mg, 50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	32,40	34,02	42,81	42,81	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	11,38
Medrol, tabl., 4 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	6,48	6,80	9,23	8,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	4,40
Meprelon, tabl., 16 mg, 30 szt.	21,54	22,62	28,98	28,98	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	6,83
Meprelon, tabl., 4 mg, 30 szt.	5,40	5,67	8,10	8,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,27

Meprelon, tabl., 8 mg, 30 szt.	10,80	11,34	15,41	15,41	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,41
Metypred, tabl., 16 mg, 30 szt.	24,51	25,74	32,10	32,10	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	6,83
Metypred, tabl., 4 mg, 30 szt.	6,46	6,78	9,21	8,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	4,38
<b>82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon</b>								
Prednisolonum								
Encortolon, tabl., 5 mg, 20 szt.	9,71	10,20	12,83	8,78	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u dzieci do 18 roku życia; autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18 roku życia; eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; stan po przeszczepie nerki u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	7,25
Predasol, tabletki, 20 mg, 20 tabl.	27,00	28,35	35,10	35,10	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	4,27
<b>82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison</b>								
Prednisonum								
Encorton, tabl., 1 mg, 20 szt.	7,56	7,94	8,32	1,18	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku	ryczałt	8,32
Encorton, tabl., 1 mg, 20 szt.	7,56	7,94	8,32	1,18	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	7,14
Encorton, tabl., 10 mg, 20 szt.	16,20	17,01	20,34	11,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku	ryczałt	11,70
Encorton, tabl., 10 mg, 20 szt.	16,20	17,01	20,34	11,84	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	8,50
Encorton, tabl., 20 mg, 20 szt.	21,60	22,68	27,95	23,68	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku	ryczałt	8,54
Encorton, tabl., 20 mg, 20 szt.	21,60	22,68	27,95	23,68	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	4,27

Encorton, tabl., 5 mg, 100 szt.	22,45	23,57	29,60	29,60	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku	ryczałt	5,33
Encorton, tabl., 5 mg, 100 szt.	22,45	23,57	29,60	29,60	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	0,00
Encorton, tabl., 5 mg, 20 szt.	9,72	10,21	12,09	5,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku	ryczałt	9,37
Encorton, tabl., 5 mg, 20 szt.	9,72	10,21	12,09	5,92	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	6,17
<b>81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego</b>								
Dexamethasonum								
Dexamethasone Krka, tabl., 0,5 mg, 20 tabl.	6,37	6,69	9,20	7,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; <2>nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	4,84
Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg, 20 szt.	254,88	267,62	286,81	286,81	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	28,44
Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg, 20 szt.	234,36	246,08	265,27	265,27	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	28,44
Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg, 20 szt.	241,92	254,02	273,21	273,21	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	28,44
Dexamethasone Krka, tabl., 4 mg, 20 szt.	48,38	50,80	60,65	60,45	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	5,89
Dexamethasone Krka, tabl., 4 mg, 20 szt.	46,98	49,33	59,18	59,18	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	5,69
Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg, 20 szt.	50,98	53,53	63,37	60,45	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	8,61
Dexamethasone KRKA, tabl., 40 mg, 20 szt.	502,20	527,31	553,19	553,19	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	56,89
Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg, 20 szt.	101,95	107,05	120,90	120,90	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	11,38
Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg, 20 szt.	17,05	17,90	22,08	15,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		<1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające; <2>nowotwory złośliwe - premedykacja	ryczałt
Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg, 20 szt.	8,52	8,95	11,46	7,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	7,10