



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 99/2019 z dnia 28 października 2019 roku

w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Calcort (deflazacort) we wskazaniach: reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, miastenia i zapalenie błony naczyniowej oczu

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Calcort (deflazacort), tabletki à 6 mg i 30 mg we wskazaniu toczeń rumieniowaty układowy i niezasadne we wskazaniach: reumatoidalne zapalenie stawów, miastenia i zapalenie błony naczyniowej oczu.*

#### Uzasadnienie

##### Problem decyzyjny

*Toczeń rumieniowaty układowy (TRU) jest chorobą autoimmunologiczną, prowadzącą do przewlekłego procesu zapalnego w wielu tkankach i narządach. Częstość występowania w populacji rasy białej wynosi 20-50/100 000, z 6.-10. krotną przewagą kobiet, najczęściej w wieku rozrodczym.*

*Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) 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 Polsce częstość występowania RZS wynosi 0,9% (95% CI: 0,6-1,2%), w tym u kobiet 1,06% i 0,74% u mężczyzn.*

*Miastenia (ang. myasthenia gravis) jest nabytą chorobą autoimmunologiczną, cechującą się występowaniem autoprzeciwciał przeciw białkom złącza nerwowo-mięśniowego. Częstość występowania choroby szacuje się na 50-125/mln.*

*Zapalenie błony naczyniowej (ZBN), zgodnie z definicją, jest procesem dotyczącym tkanek naczyniówki, ale obecnie termin ten jest używany do określenia różnych postaci zapaleń wewnątrzgałkowych, które obejmują nie tylko naczyniówkę, ale również siatkówkę wraz z jej naczyniami. Jest to choroba o wielorakich przyczynach. W części przypadków nie udaje się określić etiologii zapalenia, określa się je wówczas mianem idiopatycznego.*



Najczęściej występującą postacią jest zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej (60-90% przypadków). Choroba może prowadzić do znacznego pogorszenia ostrości wzroku; jest przyczyną utraty wzroku u 3-7% chorych w Europie. Szacowana roczna zapadalność na ZBN wynosi od 17 do 52 na 100 000 osób, natomiast chorobowość - od 38 do 714 na 100 000 osób.

W chorobach tych stosowane są glikokortykosteroidy (GSK): prednison (PRD), prednizolon i metyloprednizolon.

Leczenie GSK powoduje wiele niepożądanych objawów, m.in. objawy zespołu Cushinga, szczególnie zwiększenie masy ciała, hirsutyzm i osteoporozę i Deflazakort (DFL), jest syntetyczną oksazolinową pochodną prednizolonu o nieco słabszym od niego działaniu (6 mg DFL odpowiada 5 mg prednizolonu i PRD, ale stosunek ten może wynosić nawet 1: 1,5). Ponieważ aktywny metabolit DFL tylko w niewielkim stopniu przekracza barierę krew-mózg, hamowanie przez niego osi podwzgórze-przysadka może być mniejsze niż innych GSK, dzięki czemu może on powodować mniejsze objawy niepożądane.

#### Dowody naukowe

Odnaleziono dwie publikacje, porównujące skuteczność PRD i DFL w TRU (Scudeletti 1993 i Ganapati 2018). W pierwszej z nich wykazano porównywalną efektywność obu leków u 12 pacjentów z TRU, bez odniesienia się do SAE. Druga była jednośrodkowym, otwartym, obserwacyjnym badaniem hinduskim, porównującym „head to head” DFL z PRD u 70 pacjentów z TRU, pod względem skuteczności i działań niepożądanych (Adverse Events; AE). Dotyczyły one objawów zespołu Cushinga, w tym zwiększenia masy ciała, hirsutyzmu, stężenia cukru we krwi na czczo i po posiłku, stężenia LDL oraz ubytku masy kostnej.

Liczba AE (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 PRD, odpowiednio w 3. i 6. miesiącu. Różnica była istotna statystycznie ( $p < 0,001$ ). W wyniku analizy regresji wykazano, że w grupie PRD 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  $p = 0,03$ ). Obydwa GSK wykazały zbliżoną skuteczność w indukcji i podtrzymywaniu remisji klinicznej.

Obydwa GSK wykazały zbliżoną skuteczność w indukcji i podtrzymywaniu remisji klinicznej, choć w przypadku PRD wymagało to stosowania wyższych dawek (co jest niezgodne z dotychczasowymi danymi o mniejszej skuteczności DFL i mogło mieć wpływ na większą liczbę działań niepożądanych w grupie PRD).

Dwie rekomendacje, w tym EULAR 2019, nie wskazują na deflazakort, jako GSK rekomendowany w TRU. W razie dużego zatrzymania sodu i związanym z tym przyrostem masy ciała, można zastosować metyloprednizolon, którego działanie mineralokortykotropowe jest niewielkie. W porównaniu z prednizonem i prednizolonem wykazuje on silniejsze działanie

przeciwzapalne, natomiast w mniejszym stopniu wpływa na zatrzymanie sodu i wody w organizmie.

Odnaleziono dwie publikacje, porównujące skuteczność PRD i DFL w RZS (Scudeletti 1993 i Messina 1992). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie wszystkich punktów końcowych związanych z oceną objawów RZS, w tym: sztywności porannej, obrzęku stawów oraz bolesności i tkliwości stawów. W badaniu Messina 1992 DFL miał mniej działań niepożądanych, ale badanie przeprowadzono w grupach liczących 8 pacjentów z RZS. W pracy Scudeletti 1993 nie odnoszono się do działań niepożądanych.

Odnaleziono 4 wytyczne dot. RZS: amerykańskie ACR z 2015 r., europejskie EULAR z 2016 r., brytyjskie NICE z 2018 r. i szkockie SIGN z 2011 r. W wytycznych wskazano prednizon jako podstawowy GKS, nie wymieniając w ogóle deflazakortu. Nie odnaleziono żadnej publikacji porównującej skuteczność PRD i DFL i ich działania niepożądane w miastenii.

Odnaleziono 4 wytyczne dot. miastenii: niemieckie DGN z 2016 r., brytyjskie ABN z 2015 r., europejskie EFNS/ENS z 2014 r. i międzynarodowego konsensusu ekspertów z 2016 r, które wskazują na prednizon jako podstawowy preparat GSK. Brak jest informacji odnośnie do zastosowania deflazakortu.

Jedyna praca porównująca DFL z PRD w ZBN (Cerqueti 1993) ma wiele niedociągnięć, w tym niejasną konstrukcję badania, brak randomizacji i otwarty charakter, pozwalający na zmiany w interwencji. Brak jest więc przekonujących dowodów naukowych na skuteczność i bezpieczeństwo deflazakortu w ZBN oka.

Odnaleziono 3 wytyczne dot. ZBN oka: 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.

#### Problem ekonomiczny

Dane z MZ, dotyczące importu docelowego produktu leczniczego Calcort (deflazakort) w okresie lipiec 2016 – styczeń 2019, wykazały, że w ww. okresie sprowadzono i zrefundowano łącznie 20 opakowań po 100 tabletek i 28 opakowań po 30 tabletek produktu leczniczego Calcort (dawka 6 mg) dla 4 pacjentów z TRU na łączną kwotę 1180 zł netto. Wynika z tego, że lek nie jest zbyt drogi. Nie refundowano go w innych przedmiotowych wskazaniach.

#### Główne argumenty decyzji

Wyniki dwóch niewielkich badań, porównujących DFL z PRD w leczeniu TRU, wskazują na ich podobną skuteczność kliniczną. Praca Ganapati (2018), wykonana u 70 pacjentów, wykazała istotnie mniejszą liczbę działań niepożądanych po DFL. Dwoje konsultantów popiera sprowadzanie leku

*na import docelowy. Badanie Ganapati (2018) nie było randomizowane, ale wskazuje na zasadność wydawania zgód na import docelowy DFL dla osób, u których występują znacznie nasilone SAE, szczególnie po leczeniu metyloprednizolonem.*

*Wyniki dwóch bardzo niewielkich badań (w sumie 34 chorych) przeprowadzonych ponad 26 lat temu, porównujących DFL z PRD w leczeniu RZS, wskazują na ich podobną skuteczność kliniczną. Działania niepożądane oceniono zaledwie u 9 chorych otrzymujących DFL. Zalecenia towarzystw naukowych obejmują inne GSK, niż DFL. Praca Ganapati (2018), wykonana u 70 pacjentów, wykazała istotnie mniejszą liczbę działań niepożądanych po DFL, w porównaniu z PRD u pacjentów z TRU, ale leki podawano w dużych dawkach (odpowiednio 0,5 i 0,6 mg/kg). W RZS stosuje się znacznie mniejsze dawki GSK. Nie ma żadnych badań porównujących skuteczność PRD i DFL i ich działania niepożądane w miastenii.*

*Brak jest przekonujących dowodów naukowych na skuteczność i bezpieczeństwo deflazakortu w ZBN oka. Wprawdzie wytyczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego zalecają zastosowanie prednizonu lub deflazakortu, ale nie jest to zgodne z dwoma wytycznymi amerykańskimi, które zalecają GSK, ale z preferowaniem metyloprednizolonu.*

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z 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.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego, raport nr: OT.4311.4.2019 „Calcort (deflazakort) we wskazaniach: reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, miastenia, zapalenie błony naczyniowej oczu”, data ukończenia: 24 października 2019 r.