



Rekomendacja nr 54/2013

z dnia 20 maja 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

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

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazacort) tabletki á 6 mg i 30 mg we wskazaniu: układowy toczeń rumieniowaty, dystrofia mięśniowa.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹, uważa, że nie można wnioskować o skuteczności i bezpieczeństwie leku w terapii toczenia rumieniowatego, z uwagi na brak kontrolowanych badań klinicznych dotyczących jego stosowania. Dostępne jest tylko jedno badanie sprzed 20 lat, przeprowadzonego na 12 pacjentach i niespełniającego obecnych wymagań wobec dowodów naukowych.

Więcej dowodów naukowych, choć niewystarczających, jest dostępnych dla stosowania deflazacortu we wskazaniu dystrofia mięśniowa (głównie dystrofia Duchenne'a), dla której potwierdzono, że deflazacort dorównuje skutecznością prednizonowi w opóźnianiu choroby, a w pojedynczych przypadkach może wykazywać mniejsze działania uboczne, szczególnie w zakresie przyrostu wagi.

Mając na uwadze powyższe, nie jest zasadne finansowanie technologii ze środków publicznych.

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

Przedmiot wniosku

Produkt leczniczy Calcort nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Polski, może być jednak sprowadzany z zagranicy, jeżeli jego zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne, tj. na podstawie zapotrzebowania wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej



dziedziny medycyny. Minister Zdrowia może wydać zgodę na refundację sprowadzanego leku na podstawie art. 39 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (dalej: ustawy o refundacji).

W III kwartale 2012 roku Minister Zdrowia wydał łącznie 20 zgód na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego Calcort:

- 9 zgód dotyczyło importu tabletek 30 mg we wskazaniu dystrofia mięśniowa – średnia cena za opakowanie wynosiła około 271,02-333,89 PLN netto,
- 11 zgód dotyczyło importu tabletek 30 mg we wskazaniu układowy toczeń rumieniowaty – średnia cena za opakowanie wynosiła około 97,51-148,50 PLN netto.

Problem zdrowotny

Układowy toczeń rumieniowaty to choroba autoimmunologiczna, rozwijająca się wskutek złożonych zaburzeń układu odpornościowego, prowadzących do przewlekłego procesu zapalnego w wielu tkankach i narządach.

Częstość występowania schorzenia w populacji rasy białej wynosi 20-50/100 000. Etiologia choroby jest nieznana, aczkolwiek istotną rolę przypisuje się czynnikom genetycznym, hormonalnym, środowiskowym oraz złożonym zaburzeniom immunologicznym.

Choroba może się rozpoczynać skąpyimi objawami, często dominują objawy ogólne lub ograniczone do jednego układu bądź narządu. Objawy ogólne to osłabienie i łatwa męczliwość, stan podgorączkowy lub gorączka, utrata masy ciała. Pojawiają się zmiany na skórze i błonach śluzowych, mające charakter rumieni, bez wyraźnego rogowacenia mieszkowego i na ogół bez skłonności do bliznowacenia, często o charakterystycznym motylkowym układzie na nosie i policzkach.

Podstawą leczenia są kortykosteroidy. Stosuje się leki immunosupresyjne oraz leki wspomagające.

Dystrofia mięśniowa cechuje się zwyrodnieniem i zanikiem mięśni w następstwie uwarunkowanych genetycznie defektów różnych składników komórek mięśniowych. W obrazie wycinka mięśnia charakterystyczne jest współwystępowanie cech zwyrodnienia i regeneracji, z przeważającym z upływem czasu zanikiem mięśni.

Wyróżnia się dystrofie mięśniowe wrodzone (wrodzona dystrofia mięśniowa związana z niedoborem merozyny, wrodzona dystrofia mięśniowa Fukuyamy) oraz dystrofie mięśniowe o późniejszym początku klinicznym (m.in. dystrofia mięśniowa Duchenne'a (DMD) i Beckera). Częstość dystrofii Duchenne'a wynosi ~1/6000, a dystrofii Beckera ~1/18 000 żywych urodzeń noworodków płci męskiej.

Dystrofia Duchenne'a objawia się opóźnionym rozwojem ruchowym we wczesnym dzieciństwie (chodzenie po 18. m.ż.), dystrofia Beckera ujawnia się później (5.-15. r.ż.) i przebiega znacznie łagodniej. Chorzy pozostają dość długo sprawni i mogą mieć potomstwo.

Nie istnieje skuteczne leczenie przyczynowe dystrofii Duchenne'a. Glikokortykosteroidy (GKS) mogą poprawić siłę mięśni i funkcjonowanie chorego oraz opóźnić postęp choroby. Obecnie zaleca się podawanie prednizonu chłopcom po 5. r.ż.. Rehabilitacja pełni ważną rolę w zapobieganiu rozwojowi przykurczy i zniekształceniom kręgosłupa oraz zachowaniu jak najdłużej zdolności chodzenia przed 12. r.ż.. Niewielu pacjentów z dystrofią Duchenne'a dożywa 20 lat. Przyczyną zgonu jest najczęściej niewydolność oddechowa lub kardiomiopatia.

Opis wnioskowanego świadczenia

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

Deflazakort podany doustnie dobrze się wchłania i jest natychmiast przekształcany przez esterazy osocza w farmakologicznie aktywny metabolit (D 21-OH), który osiąga maksymalne stężenie w osoczu w czasie 1,5 do 2 godzin. Wiąże się z białkiem w 40% i nie wykazuje powinowactwa do globuliny wiążącej glikokortykosteroidy (transkortyna), okres półtrwania wynosi 1,1-1,9 godzin. Wydalanie odbywa się przede wszystkim przez nerki (70% wydalone z moczem, pozostałe 30% wydalone jest z kałem).

Alternatywne technologie medyczne

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

Brak opinii ekspertów uniemożliwia określenie standardów leczenia dystrofii mięśniowych.

Skuteczność kliniczna

Układowy toczень rumieniowaty

Odnaleziono 1 badanie kliniczne (Scudeletti 1993) porównujące skuteczność terapeutyczną dwóch glikokortykosteroidów: deflazakortu i prednizonu, u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym lub reumatoidalnym zapaleniem stawów. Do badania włączonych zostało 12 osób. Badanie pozwala wnioskować, że pewne zmiany immunologiczne są bardziej stabilne w przypadku DFZ, który ma również mniejszy wpływ na metabolizm wapnia i glukozy. Wyniki wskazują, że DFZ może mieć korzystniejszy profil kliniczny od prednizonu.

Dystrofia mięśniowa

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

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, Calcort jest przeciwwskazany w przypadku:

- infekcji systemowej, z wyjątkiem sytuacji gdy wdrożono terapię przeciwko tej infekcji,
- nadwrażliwości na deflazakort lub którykolwiek składnik preparatu,
- immunizacji żywymi wirusami.

Specjalne środki ostrożności przy stosowaniu Calcortu należy zachować w następujących schorzeniach:

- choroba serca lub zastoinowa niewydolność serca (z wyjątkiem aktywnego reumatoidalnego zapalenia mięśnia sercowego), nadciśnienie, zaburzenia zakrzepowo-zatorowe. Glikokortykosteroidy mogą powodować zatrzymanie sodu i wody oraz zwiększone wydalanie potasu;
- zapalenie błony śluzowej żołądka lub zapalenie przełyku, zapalenie uchyłków, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, jeżeli istnieje zagrożenie perforacji, ropni lub zakażenia ropnego, świeże zespolenia jelitowego, czynne lub utajone owrzodzenia;
- cukrzyca lub cukrzyca w wywiadzie rodzinnym, osteoporoza, miastenia, niewydolność nerek;
- niestabilność emocjonalna lub skłonności psychotyczne, padaczka;
- przebyta miopatia indukowana kortykosteroidami;
- niewydolność wątroby;
- niedoczynność tarczycy i marskość wątroby (może zwiększać efekt kliniczny glikokortykosteroidów);
- opryszczka oka ze względu na możliwe perforacje rogówki;
- przebieg czynnej gruźlicy.

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów cierpiących na rzadką dziedziczną nietolerancją glukozy, niedobór laktozy, zespół złego wchłaniania glukozy i galaktozy. Konieczne jest odpowiednie dostosowanie dawki i czasu leczenia w celu uniknięcia zaniku kory nadnercza oraz zachowanie ostrożności w związku z zahamowaniem odpowiedzi zapalnej i immunologicznej (zwiększona podatność na infekcje oraz możliwy poważniejszy ich przebieg).

Długotrwałe stosowanie glikokortykosteroidów może powodować zaćmę, jaskrę i zwiększać ryzyko wtórnych zakażeń oczu wywołanych przez grzyby i wirusy. Kortykosteroidy mogą powodować zależne od dawki zahamowanie wzrostu w okresie niemowlęctwa, dzieciństwa i dojrzewania, które może być nieodwracalne. Działania niepożądane kortykosteroidów systemowych mogą być związane z bardziej poważnymi konsekwencjami w wieku podeszłym, zwłaszcza osteoporozą, nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, hipokaliemią, podatnością na zakażenia i przerzedzenie skóry. W celu uniknięcia reakcji zagrażających życiu niezbędny jest nadzór kliniczny.

Omówienie rekomendacji wydanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych z wytycznymi dotyczącymi stosowania deflazakortu w przedmiotowym wskazaniu (AHRQ 2010, AHRQ 2008, NHS 2009, NHS 2006, Prescrire 1999). Większość z nich odnosi się do wskazania dystrofia Duchenne'a.

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

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Calcort (deflazacort) we wskazaniach: układowy toczeń rumieniowaty, dystrofia mięśniowa.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 24.04.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PL-460-18536-7/AL/13), w sprawie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazacort) tabletki á 6 mg i 30 mg, we wskazaniu: układowy toczeń rumieniowaty oraz dystrofia mięśniowa, na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2004 r. Nr 210, poz. 2135, z późn. zm.) i 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. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 74/2013 z dnia 20 maja 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazacort) tabletki á 6 mg i 30 mg we wskazaniu: układowy toczeń rumieniowaty, dystrofia mięśniowa.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 74/2013 z dnia 20 maja 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazacort) tabletki á 6 mg i 30 mg we wskazaniu: układowy toczeń rumieniowaty, dystrofia mięśniowa.
2. Raport Nr: AOTM-DS-431-4/2013. Zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazacort) tabletki á 6 mg i 30 mg we wskazaniu: układowy toczeń rumieniowaty, dystrofia mięśniowa.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.