



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

---

**Calcort (deflazakort) we wskazaniu:  
toczeń rumieniowaty układowy**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego  
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.9.2023

Data ukończenia: 17.08.2023 r.

## Wykaz skrótów

<b>ANA</b>	przeciwciała przeciwjądrowe
<b>AZA</b>	azatiopryna
<b>AOTMIT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BEL</b>	belimumab
<b>CYC</b>	cyklofosfamid
<b>EULAR</b>	Europejskie wytyczne „ <i>The European League Against Rheumatism</i> ”
<b>GKS</b>	glikokortykosteroidy
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
<b>IKN</b>	inhibitory kalcyneuryny
<b>MMF</b>	mykofenolan mofetylu
<b>MTX</b>	metotreksat
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>PDN</b>	prednizon
<b>RCT</b>	randomizowane kontrolowane badania kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RTX</b>	rytuksymab
<b>SLE</b>	toczeń rumieniowaty układowy (ang. <i>lupus erythematosus systemicus</i> )
<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 o refundacji
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
<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 2023 r., poz. 826)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy)

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>2</b>
<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>5</b>
1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia .....	6
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>8</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>10</b>
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	10
3.2. Opis badań włączonych do analizy .....	10
3.3. Ograniczenia badań i analizy .....	10
<b>4. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>11</b>
<b>5. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 13</b>	
<b>6. Podsumowanie .....</b>	<b>15</b>
<b>7. Źródła.....</b>	<b>18</b>
<b>8. Załączniki.....</b>	<b>19</b>
8.1. Strategia wyszukiwania publikacji .....	19

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2022 poz. 2561 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr: OT.4311.4.2019. Uprzednio, zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji uznali za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Calcort (deflazakort), tabletki 6 mg i 30 mg, we wskazaniu toczeń rumieniowaty układowy w 2013 roku (SRP nr 74/2013<sup>1</sup>, RPA nr 54/2013<sup>2</sup>). Z kolei w 2019 roku refundację produktu Calcort uznano za zasadną z uwagi na odnalezione badanie Ganapati 2018 wskazujące na celowość wydawania zgód na import docelowy dla deflazakortu dla osób, u których występują znacznie nasilone istotne zdarzenia niepożądane (ang. significant adverse event, SAE), szczególnie po leczeniu metyloprednizonem (SRP nr 99/2019<sup>3</sup>, RPA nr 97/2019<sup>4</sup>).

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Poniżej zamieszczono krótki opis ww. problemu zdrowotnego wraz z omówieniem sposobu leczenia.

### Toczeń rumieniowaty układowy (SLE)

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.

Etiologia jest nieznana. Istotną rolę przypisuje się:

1. Czynnikiem genetycznym – w 14-57% przypadków choroba rozwija się u obojga bliźniąt 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. retrowirusami, 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

<sup>1</sup>[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/078/SRP/U\\_14\\_218\\_130520\\_stanowisko\\_74\\_Calcort.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/078/SRP/U_14_218_130520_stanowisko_74_Calcort.pdf) [data dostępu: 03.07.2023 r.]

<sup>2</sup>[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/078/REK/RP\\_54\\_2013\\_AL\\_calcort.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/078/REK/RP_54_2013_AL_calcort.pdf) [data dostępu: 03.07.2023 r.]

<sup>3</sup>[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/027/SRP/U\\_43\\_453\\_191028\\_s\\_99\\_Calcort\\_deflazakort\\_import.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/027/SRP/U_43_453_191028_s_99_Calcort_deflazakort_import.pdf) [data dostępu: 03.07.2023 r.]

<sup>4</sup>[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/027/REK/rp\\_97\\_2019\\_calcort\\_rzs\\_sle\\_miastenia\\_oko.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/027/REK/rp_97_2019_calcort_rzs_sle_miastenia_oko.pdf) [data dostępu: 03.07.2023 r.]

dużej swoistości. Cechą charakterystyczną jest wytwarzanie różnych ANA oraz obecność ich krążących kompleksów z antygenami rozpuszczalnymi.

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 >1/3 chorych); objawy zapalenia stawów i/lub mięśni (rzadko); objawy zapalenia ścięgien i pochewek ścięgien; zmiany kostne (osteoporoza; jałowa martwica kości).
4. **Zmiany w nerkach**: zapalenie nerek występuje u 1/3 pacjentów i może prowadzić do niewydolności tego narządu. Ujawnia się z reguły w pierwszych dwóch latach choroby i dotyczy głównie osób w młodym wieku, w dodatku jest jedną z najważniejszych przyczyn zwiększonej śmiertelności chorych na toczeń rumieniowaty układowy.
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.

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

Przy właściwym rozpoznaniu i leczeniu 10 lat przeżywa ~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: raport nr: OT.4311.4.2019]

## 1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia

Do pisma zlecającego MZ znak: PLD.45340.1294.2023.1.Ksz z dnia 06.06.2023 r. dołączono dane obejmujące liczbę wydanych zgód na refundację produktu leczniczego Calcort we wskazaniu toczeń rumieniowaty układowy.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu szacunkowa cena netto sprzedaży produktu leczniczego Calcort do apteki, zawierająca marżę hurtową, wynosi 119,90 zł za opakowanie 6 mg, 100 tabletek (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu ZSMOPL z dnia 13.03.2023 r.).

W okresie marzec 2022 – maj 2023 r. wydano zgody na refundację 53 opakowań po 100 tabletek produktu leczniczego Calcort, deflazakort, tabletki 6 mg. Zgody dotyczyły 7 pacjentów.

## 2. Rekomendacje kliniczne

W dniach 04.07.2023 przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji dot. wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT dot. Calcortu z roku 2019 (nr: OT.4311.4.2019 we wskazaniu toczeń rumieniowaty układuowy).

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- National Guideline Clearinghouse ([www.guideline.gov/](http://www.guideline.gov/));
- National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- strony towarzystw naukowych związanych z chorobami nerek
  - Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, PTR (<https://reumatologia.ptr.net.pl/>);
  - British Society for Rheumatology (<https://www.rheumatology.org.uk/>);
  - American College of Rheumatology, (<https://rheumatology.org/>)
  - European Alliance of Associations for Rheumatology, EULAR (<https://www.eular.org/>);

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: systemic lupus erythematosus.

Odnaleziono polskie rekomendacje PTR 2023, których autorzy powołują się na europejskie wytyczne The European League Against Rheumatism (EULAR 2019). Odnalezione rekomendacje dotyczą leczenia w zależności od postaci klinicznej i stopnia zaawansowania tocznia rumieniowatego układuowego. U wszystkich pacjentów, bez względu na stopień zaawansowania choroby, powinien być stosowany lek przeciwmalaryczny, tj. hydroksychlorochina (HCQ). Dodatkowo zalecana jest terapia glikokortykosteroidami (GKS), uwzględniająca początkowe leczenie dożylnie, a następnie średnie i małe dawki w podaniu doustnym. U pacjentów z niską aktywnością choroby i remisją, należy dążyć do szybkiej redukcji i odstawienia GKS. W zależności od stopnia zaawansowania choroby, stosowane są również inne leki immunosupresyjne i cytotoksyczne. Natomiast w przypadku braku efektów leczenia z zastosowaniem leków klasycznych, zaleca się stosowanie leków biologicznych.

Odnalezione rekomendacje są spójne z zaleceniami przedstawionymi w poprzednim opracowaniu Agencji: europejskimi EULAR 2019 i brytyjskimi BSR 2018 r. Aktualne rekomendacje Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego powołują się na wytyczne EULAR, opisane w 2019 roku w raporcie Agencji. Autorzy EULAR 2019 wskazali, że nie ma dostępnych w literaturze danych, które porównywałyby różne preparaty GKS (w tym deflazakort) w leczeniu SLE, a najczęściej stosowanym glikokortykosteroidem jest prednizon. Podstawową rekomendacją jest dążenie do ograniczenia stosowania GKS w leczeniu SLE, ze względu na działania niepożądane.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych rekomendacjach przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 1. Przegląd zaleceń wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w toczniu rumieniowatym układowym**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTR 2023 (Polska)	<p><b>Postępowanie terapeutyczne w toczniu rumieniowatym układowym</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w przypadku braku przeciwwskazań – u wszystkich pacjentów, bez względu na stopień zaawansowania choroby, powinien być stosowany lek przeciwmalaryczny, tj. hydroksychlorochina (HCQ);</li> <li>• wszyscy pacjenci powinni być także leczeni GKS (glikokortykosteroidami), zgodnie z najnowszymi algorytmami uwzględniającymi początkowe leczenie dożylnie, a następnie średnie i małe dawki doustne, które powinny być odpowiednio szybko zredukowane, z odstawieniem włącznie, u pacjentów z niską aktywnością choroby lub remisją;</li> <li>• w zależności od stopnia zaawansowania, aktywnych domen klinicznych, częstotliwości i nasilenia zaostrzeń oraz chorób współistniejących, stosowane są inne leki immunosupresyjne i cytotoksyczne, w tym: metotreksat (MTX), azatiopryna (AZA), mykofenolan mofetylu (MMF), cyklofosfamid (CYC) oraz inhibitory kalcyneuryny (IKN), jak cyklosporyna A, takrolimus lub woklosporyna;</li> </ul>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"><li>• w przypadku braku efektu po zastosowaniu leków klasycznych zalecenia uwzględniają zastosowanie leków biologicznych: belimumabu (BEL) – przeciwciała monoklonalnego swoistego dla rozpuszczalnego ludzkiego białka stymulującego limfocyty B (BLyS lub BAFF), lub rytuksymabu (RTX) – przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko antygenowi CD20 na limfocytach B;</li><li>• w praktyce klinicznej u części pacjentów zastosowanie mają także dożylnie wlewy immunoglobulin.</li></ul> <p><i>Jakość dowodów i siła rekomendacji: nie wskazano</i> <i>Źródło finansowania: nie wskazano</i></p>

Skróty: GKS – glikokortykosteroidy, PDN – prednizon, RCT - randomizowane kontrolowane badania kliniczne (*ang. randomized controlled trial*), SLE - toczeń rumieniowaty układowy (*ang. Systemic Lupus Erythematosus*)

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu aktualizacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianej substancji czynnej przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 14.08.2023 r., a jako datę odcięcia dla wyszukiwania przyjęto 15.10.2019 r. (raport OT.4311.4.2019).

Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 8.1.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Wyników wyszukiwania nie ograniczano względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwie osoby.

Kryteria włączenia publikacji do analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 2. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej**

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
<b>Populacja</b>	Pacjenci z toczniem rumieniowatym układowym	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań.
<b>Interwencja</b>	Calcort, deflazakort.	Nie zdefiniowano.
<b>Komparator</b>	Nie ograniczono.	Nie zdefiniowano.
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji dotyczące odpowiedzi na leczenie oraz objawów charakterystycznych dla analizowanych wskazań.	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia.
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez,</li> <li>randomizowane, kontrolowane badania kliniczne.</li> </ul> W przypadku gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań RCT włączano następujące typy badań: <ul style="list-style-type: none"> <li>badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane,</li> <li>badania kliniczne jednoramienne,</li> <li>badanie obserwacyjne z grupą kontrolną,</li> <li>serie przypadków i opisy przypadków.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Publikacje pogładowe i przeglądy niesystematyczne,</li> <li>publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu,</li> <li>publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania,</li> <li>doniesienia konferencyjne,</li> <li>listy do redakcji.</li> </ul>
<b>Inne</b>	Publikacje w języku polskim lub angielskim.	Nie zdefiniowano.

#### 3.2. Opis badań włączonych do analizy

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu, które zostały opublikowane po dacie przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2019 roku (raport OT.4311.4.2019).

#### 3.3. Ograniczenia badań i analizy

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu, które zostały opublikowane po dacie przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2019 roku (raport OT.4311.4.2019).

## 4. Opinie ekspertów klinicznych

Do momentu zakończenia pracy nad raportem otrzymano opinie od jednej ekspertki klinicznej. W swoim stanowisku prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska, Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii, wskazała, że skuteczność deflazakortu (Calcortu) nie różni się skutecznością od prednizolonu, ale przy stosowaniu dużych dawek deflazakortu i prednizolonu obserwowano różnice w nasileniu istotnie klinicznych objawów niepożądanych. *Na podstawie badania bezpośrednio porównującego skutki uboczne u chorych na aktywny toczeń rumieniowaty układowy po porównywalnym dawkowaniu i stopniowym zmniejszaniu dawek obu leków wykazano, że u chorych stosujących deflazakort (Calcort) stwierdzono 2-krotnie mniejszy przyrost masy ciała, 2,5-krotnie mniejszy hirsutyzm i 1,5-krotnie niższy wskaźnik ciężkości zespołu cushingoidalnego, a także niższy wzrost glikemii w porównaniu do prednizolonu<sup>5</sup>.*

**Tabela 3. Liczebność populacji według stanowisk ekspertów klinicznych**

Wskazanie toczeń rumieniowaty układowy	Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii
Obecna liczba chorych w Polsce	Okolo 18 500
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	82/100 000 osobolat
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w ramach importu docelowego	1-2%
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Szacunki własne oraz na podstawie opracowania PTR „Toczeń rumieniowaty układowy w Polsce - 2023” <a href="https://reumatologia.ptr.net.pl/?raporty">https://reumatologia.ptr.net.pl/?raporty</a>

<sup>5</sup> Ganapati, A., et al. "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* 27.6 (2018): 890-898.; [https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203317751854?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203317751854?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed) [data dostępu 14.08.2023 r.]

Tabela 4. Stanowiska ekspertów klinicznych

Pytanie		Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii
Aktualnie stosowane technologie medyczne, we wskazaniu – odsetek pacjentów aktualnie stosujących	Toczeń rumieniowy układowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glikokortykosteroidy (głównie prednizon, methylprednizolon, prednizolon)* – 100%</li> <li>• Azathiopryna** – około 5-15%</li> <li>• Methotrexat** – około 5%</li> <li>• Mycofenolan mofetylu** – około 5-15%</li> <li>• Hydroksychlorochina** – około 99%</li> </ul>
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?		Brak możliwości stosowania Belimumabu w ramach RDTL z powodu niedostępności, brak refundacji Rituximabu, który może być stosowany off label, brak możliwości stosowania Anifrolumabu. Aktualnie nie ma możliwości u części pacjentów w ramach refundowanych terapii uzyskać zmniejszenie aktywności choroby i jednocześnie zmniejszenie dużych dawek glikokortykosteroidów.
Proszę wskazać, jakie potencjalnie problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.		Nie dostrzegam problemów.
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii w ramach importu docelowego?		Nie widzę.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?		Chorzy, którzy muszą przyjmować duże dawki glikokortykosteroidów mimo jednoczesnego stosowania hydroksychlorochiny i leczenia immunosupresyjnego.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?		Chorzy stosujący małe dawki glikokortykosteroidów.
Inne uwagi		Brak

\* Mimo postępu medycyny nadal prawie wszyscy pacjenci ze względu na brak innych skutecznych opcji terapeutycznych lub brak ich refundacji lub dostępności musi stosować GKS.

\*\*Źródło: Fanouriakis A et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2019; 78: 736-745.

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

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu szacunkowa cena netto sprzedaży produktu leczniczego Calcort do apteki, zawierająca marżę hurtową, wynosi 119,90 zł za opakowanie 6 mg, 100 tabletek (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu ZSMOPL z dnia 13.03.2023 r.).

W okresie marzec 2022 – maj 2023 wydano zgody na refundację 53 opakowań po 100 tabletek produktu leczniczego Calcort, deflazakort, tabletki 6 mg. Zgody dotyczyły 7 pacjentów.

Uwzględniając wskazany przez MZ koszt za opakowanie netto produktu Calcort i liczbę opakowań sprowadzonych od marca 2022 do maja 2023 roku, aktualny wpływ na wydatki płatnika publicznego wynosi ok. 5 562,67 zł brutto w skali roku.

W celu porównania kosztów obecnie refundowanych komparatorów z kosztami produktu leczniczego Calcort wyznaczono dzienny oraz roczny koszt stosowania GKS przypadający na jednego pacjenta (szczegóły: Tabela 5).

Oszacowany koszt za dzienną dawkę leku z perspektywy płatnika publicznego wynosi:

- 1,31 zł dla produktu leczniczego Calcort, 6 mg,
- 0,36 zł dla refundowanych produktów leczniczych zawierających prednizon,
- 0,44 zł dla refundowanych produktów leczniczych zawierających prednizolon,
- 0,27 dla refundowanych produktów leczniczych zawierających metyloprednizolon.

Biorąc pod uwagę powyższe, koszt produktu leczniczego Calcort jest około 3,6-krotnie wyższy względem prednizonu, 3-krotnie wyższy względem prednizolonu oraz 4,9-krotnie wyższy względem metyloprednizolonu.

Według szacunków KK w dziedzinie reumatologii prof. Brygidy Kwiatkowskiej, po objęciu ocenianej technologii refundacją w ramach importu docelowego, Calcort mógłby być stosowany przez 1-2% populacji chorych, co przekłada się na liczbę 185-370 pacjentów.

Zgodnie z oszacowaniami wpływ na wydatki płatnika publicznego wynosi:

- 58 994,77 zł dla wariantu minimalnego – założono przejęcie 100% udziałów od najdroższego komparatora i liczebność populacji wynoszącą 185 pacjentów,
- 141 143,95 zł dla wariantu maksymalnego – założono przejęcie 100% udziałów od najtańszego komparatora i liczebność populacji wynoszącą 370 pacjentów.

Należy przy tym zaznaczyć, że powyższe oszacowania są związane z ograniczeniami, mianowicie dawkę GKS dostosowuje się indywidualnie do potrzeb i tolerancji każdego pacjenta, ponadto dawkę stopniowo się zmniejsza oraz stosuje się najniższą skuteczną dawkę z uwagi na działania niepożądane. W trakcie leczenia może być konieczne zwiększenie dawki na jakiś czas w zależności od stanu pacjenta. W niniejszych obliczeniach założono zaś stosowanie stałej niskiej dawki GKS zalecanej w łagodnych postaciach toczenia rumieniowatego. Założono jednak konserwatywnie, że GKS będą stosowane przez cały rok, należy przy tym zaznaczyć, że glikokortykosteroidy zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej powinny być stosowane przez możliwie jak najkrótszy okres czasu.

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 5. Koszt płatnika publicznego stosowania produktu leczniczego Calcort oraz komparatorów przypadający na 1 pacjenta**

Technologia medyczna	Koszt ponoszony przez płatnika publicznego [zł]		Komentarz/Źródło
	Koszt za dawkę na dobę	Koszt rocznej terapii	
Calcort, 6 mg	1,31	479,19	Koszt = 0,22 zł/mg Dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu ZSMOPL z dnia 13.03.2023 r., do ceny netto doliczono marżę detaliczną oraz odliczono opłatę ryczałtową. W oszacowaniach przyjęto stosowanie Calcortu w dawce 6 mg dziennie (ekwiwalent 5 mg prednizonu), założono brak dzielenia tabletek – zgodnie z wytycznymi EULAR 2019 Należy stosować jak najniższe dawki GKS – ekwiwalent dawki <7,5 mg prednizonu na dobę
Prednizon	0,36	133,02	Koszt = 0,07 zł/mg Średni koszt za 1 mg zgodnie WLF z obwieszczenia MZ z dnia 20 czerwca 2023 r. Dawka: 5 mg/dobę
Prednizolon	0,44	160,30	Koszt = 0,09 zł/mg Średni koszt za 1 mg zgodnie WLF z obwieszczenia MZ z dnia 20 czerwca 2023 r. Dawka: 5 mg/dobę
Metylprednizolon	0,27	97,72	Koszt = 0,07 zł/mg Średni koszt za 1 mg zgodnie WLF z obwieszczenia MZ z dnia 20 czerwca 2023 r. Dawka: 4 mg/dobę

**Tabela 6. Roczny koszt płatnika publicznego stosowania produktu leczniczego Calcort oraz komparatorów przypadający na populację docelową**

Technologia medyczna	Roczny koszt ponoszony przez płatnika publicznego [zł]		Komentarz/Źródło
	N=185	N=370	
Calcort, 6 mg	88 650,10	177 300,20	Liczebność populacji zgodnie z oszacowaniami eksperta KK Brygidy Kwiatkowskiej, koszty zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi w Tabela 5.
Prednizon	24 609,45	49 218,90	
Prednizolon	29 655,33	59 310,66	
Metylprednizolon	18 078,12	36 156,25	

**Tabela 7. Wpływ na wydatki płatnika publicznego**

Wariant	Wpływ na budżet	Komentarz/Źródło
Wariant minimalny	58 994,77	N=185, Calcort przejmuje 100% udziałów od najdroższej technologii alternatywnej tj. prednizolonu (szczegóły: Tabela 7)
Wariant maksymalny	141 143,95	N=370, Calcort przejmuje 100% udziałów od najtańszej technologii alternatywnej tj. metyloprednizolonu (szczegóły: Tabela 7)

## 6. Podsumowanie

### Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2022 poz. 2561 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.4.2019. Zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji uznali za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Calcort (deflazakort), tabletki 6 mg i 30 mg, we wskazaniu toczeń rumieniowaty układowy w 2013 roku (SRP nr 74/2013, RPA nr 54/2013). Z kolei w 2019 roku refundację produktu Calcort uznano za zasadną z uwagi na odnalezione badanie Ganapati 2018 wskazujące na celowość wydawania zgód na import docelowy dla deflazakortu dla osób, u których występują znacznie nasilone istotne zdarzenia niepożądane (ang. significant adverse event, SAE), szczególnie po leczeniu metyloprednizonem (SRP nr 99/2019, RPA nr 97/2019).

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Do pisma zlecającego MZ znak: PLD.45340.1294.2023.1.Ksz z dnia 06.06.2023 r. dołączono dane obejmujące liczbę wydanych zgód na refundację produktu leczniczego Calcort we wskazaniu toczeń rumieniowaty układowy.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu szacunkowa cena netto sprzedaży produktu leczniczego Calcort do apteki, zawierająca marżę hurtową, wynosi 119,90 zł za opakowanie 6 mg, 100 tabletek (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu ZSMOPL z dnia 13.03.2023 r.).

W okresie marzec 2022 – maj 2023 r. wydano zgody na refundację 53 opakowań po 100 tabletek produktu leczniczego Calcort, deflazakort, tabletki 6 mg. Zgody dotyczyły 7 pacjentów.

### Problem zdrowotny

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.

Etiologia jest nieznana. Istotną rolę przypisuje się:

- czynnikom genetycznym,
- czynnikom hormonalnym,
- czynnikom środowiskowym,
- złożonym zaburzeniom immunologicznym.

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

- 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;
- 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;

- 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);
- zmiany w nerkach: zapalenie nerek występuje u 1/3 pacjentów i może prowadzić do niewydolności tego narządu. Ujawnia się z reguły w pierwszych dwóch latach choroby i dotyczy głównie osób w młodym wieku, w dodatku jest jedną z najważniejszych przyczyn zwiększonej śmiertelności chorych na toczeń rumieniowaty układowy;
- 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;
- 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;
- zmiany w układzie nerwowym (u 30-40% chorych), zajęcie układu nerwowego w przebiegu SLE nazywa się toczniem neuropsychiatrycznym;
- objawy hematologiczne: powiększenie węzłów chłonnych (u ~50% chorych); powiększenie śledziony (10-46%); wtórna zakrzepowa plamica małopłytkowa (rzadko);
- zmiany w układzie pokarmowym (u 25-40% chorych), np. zaburzenia połykania, ból brzucha, czasem z nudnościami i wymiotami, powiększenie wątroby.

### Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono aktualne rekomendacje Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego (PTR 2023), których autorzy powołują się na europejskie wytyczne The European League Against Rheumatism (EULAR 2019). Odnaleziono rekomendacje dotyczą leczenia w zależności od postaci klinicznej i stopnia zaawansowania toczenia rumieniowatego układowego. U wszystkich pacjentów, bez względu na stopień zaawansowania choroby, powinien być stosowany lek przeciwmalaryczny, tj. hydroksychlorochina (HCQ). Dodatkowo zalecana jest terapia glikokortykosteroidami (uwzględniająca początkowe leczenie dożylnie, a następnie średnie i małe dawki w leczeniu doustnym), dążąca do szybkiej redukcji i odstawienia. W zależności od stopnia zaawansowania choroby, stosowane są inne leki immunosupresyjne i cytotoksyczne. Natomiast w przypadku braku efektów leczenia z zastosowaniem leków klasycznych, zaleca się stosowanie leków biologicznych.

Odnaleziono rekomendacje są spójne z zaleceniami przedstawionymi w poprzednim opracowaniu Agencji: europejskimi EULAR 2019 i brytyjskimi BSR 2018. Aktualne rekomendacje PTR powołują się na wytyczne EULAR, opisane w 2019 roku w raporcie Agencji. Autorzy EULAR 2019 wskazali, że nie ma w literaturze dostępnych danych, które porównywałyby różne preparaty GKS (w tym deflazakort) w leczeniu SLE, a najczęściej stosowanym glikokortykosteroidem jest prednizon. Podstawową rekomendacją jest dążenie do ograniczenia stosowania GKS w leczeniu SLE, ze względu na działania niepożądane.

### Wskazanie dowodów naukowych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenie do analizy nowszych niż ujęte w poprzednim raporcie Agencji. Ekspertka wskazała badanie Ganapati 2018 porównujące bezpieczeństwo i skuteczność stosowania prednizolonu vs deflazakortu, jednak zostało ono już wcześniej opisane w raporcie OT.4311.4.2019.

### Opinie ekspertów klinicznych

Do momentu zakończenia pracy nad raportem otrzymano opinię od jednej ekspertki klinicznej.

W swoim stanowisku prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska, Konsultant Krajowa w dziedzinie reumatologii, wskazała, że skuteczność deflazakortu (Calcortu) nie różni się skutecznością od prednizolonu, ale przy stosowaniu dużych dawek deflazakortu i prednizolonu obserwowano różnice w nasileniu istotnie klinicznych objawach niepożądanych. *Na podstawie badania bezpośrednio porównującego skutki uboczne u chorych na aktywny toczeń rumieniowaty układowy po porównywalnym dawkowaniu i stopniowym zmniejszaniu dawek obu leków wykazano, że u chorych stosujących deflazakort (Calcort) stwierdzono 2-krotnie mniejszy przyrost masy ciała, 2,5-krotnie mniejszy hirsutyzm i 1,5-krotnie niższy wskaźnik ciężkości zespołu cushingoidalnego, a także niższy wzrost glikemii w porównaniu do prednizolonu.*



### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu szacunkowa cena netto sprzedaży produktu leczniczego Calcort do apteki, zawierająca marżę hurtową, wynosi 119,90 zł za opakowanie 6 mg, 100 tabletek (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu ZSMOPL z dnia 13.03.2023 r.).

W okresie marzec 2022 – maj 2023 wydano zgody na refundację 53 opakowań po 100 tabletek produktu leczniczego Calcort, deflazakort, tabletki 6 mg. Zgody dotyczyły 7 pacjentów.

Uwzględniając wskazany przez MZ koszt za opakowanie netto produktu Calcort i liczbę opakowań sprowadzonych od marca 2022 do maja 2023 roku, aktualny wpływ na wydatki płatnika publicznego wynosi ok. 5 562,67 zł brutto w skali roku.

W celu porównania kosztów obecnie refundowanych technologii alternatywnych z kosztami produktu leczniczego Calcort wyznaczono dzienny oraz roczny koszt stosowania GKS przypadający na jednego pacjenta.

Oszacowany koszt za dzienną dawkę leku z perspektywy płatnika publicznego wynosi:

- 1,31 zł dla produktu leczniczego Calcort, 6 mg,
- 0,36 zł dla refundowanych produktów leczniczych zawierających prednizon,
- 0,44 zł dla refundowanych produktów leczniczych zawierających prednizolon,
- 0,27 dla refundowanych produktów leczniczych zawierających metyloprednizolon.

Biorąc pod uwagę powyższe, koszt produktu leczniczego Calcort jest około 3,6-krotnie wyższy względem prednizonu, 3-krotnie wyższy względem prednizolonu oraz 4,9-krotnie wyższy względem metyloprednizolonu.

Według szacunków KK w dziedzinie reumatologii prof. Brygidy Kwiatkowskiej, po objęciu ocenianej technologii refundacją w ramach importu docelowego, Calcort mógłby być stosowany przez 1-2% populacji chorych, co przekłada się na liczbę 185-370 pacjentów.

Zgodnie z oszacowaniami wpływ na wydatki płatnika publicznego wynosi:

- 58 994,77 zł dla wariantu minimalnego – założono przejęcie 100% udziałów od najdroższego komparatora i liczebność populacji wynoszącą 185 pacjentów,
- 141 143,95 zł dla wariantu maksymalnego – założono przejęcie 100% udziałów od najtańszego komparatora i liczebność populacji wynoszącą 370 pacjentów.

Należy przy tym zaznaczyć, że powyższe oszacowania są związane z ograniczeniami, mianowicie dawkę GKS dostosowuje się indywidualnie do potrzeb i tolerancji każdego pacjenta, ponadto dawkę stopniowo się zmniejsza oraz stosuje się najniższą skuteczną dawkę z uwagi na działania niepożądane. W trakcie leczenia może być konieczne zwiększenie dawki na jakiś czas w zależności od stanu pacjenta. W niniejszych obliczeniach założono zaś stosowanie stałej niskiej dawki GKS zalecanej w łagodnych postaciach tocznia rumieniowatego. Założono jednak konserwatywnie, że GKS będą stosowane przez cały rok, należy przy tym zaznaczyć, że glikokortykosteroidy zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej powinny być stosowane przez możliwie jak najkrótszy okres czasu.

Ponadto, warto zauważyć, że liczebność populacji uwzględniona w oszacowaniach wynosząca 185-370 osób jest około 26-53 krotnie wyższa niż populacja, dla której sprowadzono produkt leczniczy Calcort w ramach importu docelowego w okresie od marca 2022 do maja 2023 roku tj. 7 osób.

## 7. Źródła

### Rekomendacje kliniczne

**PTR 2023** Stajszczyk M., Majdan M., Kwiatkowska B., Batko B., Samborski W., Toczył rumieniowaty układowy w Polsce – medyczne i społeczne aspekty choroby oraz strategia leczenia, Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, Warszawa 2023.

### Pozostałe publikacje

**BSR 2017** Gordon C, Amisssah-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, Troldborg A, van Vollenhoven R, Wenzel J, Bertsias 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.

**Ganapati 2018** Ganapati, A et al. "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 vol. 27,6 (2018): 890-898. doi:10.1177/0961203317751854 [https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203317751854?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203317751854?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)

**OT.4311.4.2019 Calcort** AOTMiT Calcort we wskazaniach : reumatoidalne zapalenie stawów, toczył rumieniowaty układowy, miastenia, zapalenie błony naczyniowej oczu. Opracowanie na potrzeby zbadania zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/027/RPT/27\\_OT.4311.4.2019\\_Calcort\\_\[d\\_eflazakort\]\\_RZS\\_SLE\\_miastenia\\_oko\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/027/RPT/27_OT.4311.4.2019_Calcort_[d_eflazakort]_RZS_SLE_miastenia_oko_BIP.pdf) (data dostępu 14.08.2023 r.)

## 8. Załączniki

### 8.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 8. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania: 14.08.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba publikacji
1	"calcort"[Title/Abstract]	4
2	"deflazacort"[Title/Abstract]	490
3	"deflazacort"[Supplementary Concept]	441
4	"calcort"[Title/Abstract] OR "deflazacort"[Supplementary Concept]	443
5	"deflazacort"[Supplementary Concept] OR "deflazacort"[Title/Abstract]	635
6	"deflazacort"[Supplementary Concept] OR "deflazacort"[Title/Abstract] OR "calcort"[Title/Abstract] OR "deflazacort"[Supplementary Concept]	636
7	"lupus erythematosus"[Title/Abstract]	69 375
8	"lupus erythematosus, systemic"[MeSH Terms]	67 197
9	"lupus erythematosus, systemic"[MeSH Terms] OR "lupus erythematosus"[Title/Abstract]	87,264
10	("lupus erythematosus, systemic"[MeSH Terms] OR "lupus erythematosus"[Title/Abstract]) AND ("deflazacort"[Supplementary Concept] OR "deflazacort"[Title/Abstract] OR ("calcort"[Title/Abstract] OR "deflazacort"[Supplementary Concept]))	21
11	((("lupus erythematosus, systemic"[MeSH Terms] OR "lupus erythematosus"[Title/Abstract]) AND ("deflazacort"[Supplementary Concept] OR "deflazacort"[Title/Abstract] OR ("calcort"[Title/Abstract] OR "deflazacort"[Supplementary Concept]))) AND (2008:2023[pdat]))	11
12	("lupus erythematosus, systemic"[MeSH Terms] OR "lupus erythematosus"[Title/Abstract]) AND ("deflazacort"[Supplementary Concept] OR "deflazacort"[Title/Abstract] OR ("calcort"[Title/Abstract] OR "deflazacort"[Supplementary Concept])) AND 2019/10/15:2023/07/24[Date - Publication]	3

Tabela 9. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 14.08.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba publikacji
1	calcort.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	45
2	deflazacort.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	2891
3	1 or 2	2891
4	systemic lupus.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	123 323
5	exp systemic lupus erythematosus/	110 088
6	4 or 5	122 758
7	3 and 6	126
8	limit 7 to yr="2019 -Current"	27

Tabela 10. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 14.08.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba publikacji
1	MeSH descriptor: [Lupus Erythematosus, Systemic] explode all trees	1437
2	(lupus erythematosus):ti,ab,kw	3225
3	#1 or #2	3408

---

Nr	Kwerenda	Liczba publikacji
4	(deflazacort):ti,ab,kw	202
5	(calcort):ti,ab,kw	3
6	#4 or #5	204
7	#3 and #6	4
8	#7 with Cochrane Library publication date Between Oct 2019 and Jul 2023	0