

**Stanowisko Rady Konsultacyjnej  
nr 12/2012 z dnia 30 stycznia 2012 r.  
w zakresie niezakwalifikowania leku Lodotra (*prednisonum*)  
we wskazaniu: aktywna postać reumatoidalnego zapalenia stawów,  
jako świadczenia gwarantowanego**

*Rada Konsultacyjna uważa za zasadne niezakwalifikowanie leku Lodotra (Prednisonum) we wskazaniu aktywna postać reumatoidalnego zapalenia stawów, jako świadczenia gwarantowanego.*

**Uzasadnienie**

Produkt leczniczy Lodotra, będący preparatem prednizonu o zmodyfikowanym, opóźnionym uwalnianiu (MR). Dodatkowa korzyść kliniczna ze stosowania prednizonu w postaci MR, zamiast aktualnie finansowanego prednizonu IR, jest ograniczona do skrócenia czasu utrzymywania się szywności porannej o ok. 30 minut, co wykazano w jednym badaniu klinicznym z randomizacją; w pozostałym zakresie efekty leczenia prednizonem MR i prednizonem IR są porównywalne. W przedłożonej przez wnioskodawcę analizie ekonomicznej nie oszacowano kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY). Koszt ten może przekraczać próg opłacalności w wysokości 3xPKB *per capita*, ze względu na wielokrotnie większy koszt leczenia produktem Lodotra MR w porównaniu z aktualnie finansowanym prednizonem IR, przy niewielkich różnicach efektywności klinicznej i braku wykazanych różnic w jakości życia pacjentów. W opinii Rady możliwe skracanie czasu szywności porannej stawów w porównaniu z prednizonem IR nie uzasadnia wielokrotnie większego kosztu prednizonu MR.

**Tryb przygotowania stanowiska**

Niniejsze stanowisko wydane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie oceny raportu „Lodotra® (prednisonum) w leczeniu aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów” nr AOTM-OT-433-17.<sup>1</sup>

**Problem zdrowotny**

Wskazaniem, w którym miałyby być finansowany opiniowany produkt leczniczy, jest aktywna postać reumatoidalnego zapalenia stawów.

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS, gościec) jest przewlekłą chorobą układową tkanki łącznej o podłożu autoimmunologicznym, charakteryzującą się nieswoistym zapaleniem symetrycznym stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych, prowadzącą do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci. Częstość występowania RZS wynosi ok. 1,0% ogólnej populacji. Szczyt zachorowalności przypada na 4. i 5. dekadę życia. Kobiety chorują 3 razy częściej niż mężczyźni. RZS jest chorobą nieuleczalną, postępującą, w leczeniu której dąży się do uzyskania i utrzymania jak najdłuższej remisji, a co z tym związane – poprawy jakości życia. Szacuje się że ok. 50% chorych po 5 latach traci zdolność do pracy, a po 10 latach liczba ta wzrasta do 100%.<sup>1,2</sup>

**Obecna standardowa terapia**

Podstawą leczenia RZS są leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh), które łagodzą objawy zapalenia oraz zapobiegają zmianom destrukcyjnym w stawach lub opóźniają ich wystąpienie. Wybór leku zależy od aktywności i czasu trwania choroby, czynników rokowniczych oraz przeciwwskazań, działań niepożądanych, wymogów co do monitorowania leczenia i dostępności leków. W pierwszej linii stosowane są niebiologiczne LMPCh (metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna, chlorochina, związki

złota, cyklosporyna, azatiopryna, D-penicylamina), a w przypadku niewystarczającej skuteczności lub nieakceptowalnych działań niepożądanych – biologiczne LMPCh (infliksymb, adalimumab, etanercept, rytuksymb, tocylizumb). Jako leki wspomagające, często jeszcze przed rozpoczęciem leczenia LMPCh stosowane są niesteroidowe leki przeciwzapalne.<sup>1</sup>

Glikokortykosteroidy (GKS), do których należy opiniowany produkt leczniczy, stosowane są wyłącznie w celu doraźnego opanowania podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalnych. Zastosowanie GKS uważa się za uzasadnione zastosowanie gdy choroba (lub jej zaostrzenie) zajmuje tylko jeden staw lub kilka stawów (stosuje się dostawowe wstrzyknięcia GKS) oraz gdy utrzymują się ciężkie dolegliwości, pomimo stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub gdy leki te są przeciwwskazane – wówczas może być konieczne zastosowanie GKS *p.o.* w najmniejszej skutecznej dawce, do czasu zadziałania LMPCh.<sup>1</sup>

Do GKS najczęściej stosowanych u chorych z RZS należą metyloprednizolon i prednizon. W wykazach leków refundowanych znajdują się obecnie GKS w postaci tabletek (prednizon, metyloprednizolon, deksametazon, triamcynolon) oraz zawiesiny lub roztworu do wstrzyknięć (betametazon, metyloprednizolon).<sup>1</sup>

### Opis świadczenia

Wnioskowany produkt leczniczy, Lodotra MR, zawiera prednizon w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu, w dawkach 1 mg, 2 mg i 5 mg, po 30 tabletek w opakowaniu. Kod ATC: H02AB07: kortykosteroidy do stosowania wewnętrznego; glikokortykosteroidy. Prednizon jest glikokortykosteroidem nie-fluorowym, stosowanym w leczeniu ogólnym. Wykazuje działanie przeciwzapalne (przeciwwysiękowe, przeciwproliferacyjne) i opóźnione działanie immunosupresyjne, poprzez inhibicję chemotaksji i aktywności komórek odpornościowych, jak również hamowanie uwalniania mediatorów stanu zapalnego i odpowiedzi immunologicznej.<sup>1,3</sup>

Dawkowanie jest zależne od ciężkości przebiegu stanu zapalnego i reakcji pacjenta. Zasadniczo, na początku leczenia zalecana jest dawka 10 mg prednizonu; dawka może być szybko zmniejszona do mniejszej dawki podtrzymującej. Substancja czynna jest uwalniana z opóźnieniem ok. 4-6 godzin od przyjęcia.<sup>1,3</sup>

Produkt Lodotra został dopuszczony do obrotu w Polsce w 2009 roku, we wskazaniu: leczenie czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu u dorosłych, zwłaszcza z towarzyszącym porannym zeszywnieniem stawów.<sup>1,3</sup> Wniosek dotyczy umieszczenia produktu Lodotra w Wykazie leków i wyrobów medycznych przepisywanych chorującym na choroby zakaźne lub psychiczne oraz upośledzonym umysłowo, a także chorującym na niektóre choroby przewlekłe, wrodzone lub nabyte, wydawanym z odpłatnościami ryczałtową, we wskazaniu „aktywna postać reumatoidalnego zapalenia stawów”.<sup>1</sup>

### Efektywność kliniczna

W ramach analizy klinicznej (przeglądu systematycznego), przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny, przedstawiono jedno badanie z randomizacją – CAPRA-1 (N=288), w którym prednizon w tabletkach o zmodyfikowanym uwalnianiu (MR) porównano z prednizonem w tabletkach standardowych (IR), w leczeniu pacjentów z RZS z towarzyszącą poranną sztywnością stawów, trwającą co najmniej 45 minut dziennie. Zaślepiona faza badania trwała 3 miesiące.<sup>1,4-6</sup>

W przedstawionej analizie klinicznej wykazano, że zastosowanie prednizonu MR wiąże się z istotnie większym zmniejszeniem czasu trwania porannej sztywności stawów, w porównaniu do prednizonu IR; różnica średnich zmiany procentowej wyniosła 22 punkty procentowe (95% CI: 0,4; 44). W zakresie pozostałych punktów końcowych, w tym pod względem bezwzględnej zmiany czasu trwania porannej sztywności stawów, ograniczenia aktywności choroby (DAS 28), nawracania sztywności stawów w ciągu dnia, poprawy jakości snu, zmniejszenia wskaźnika niepełnosprawności (HAQDI) i poprawy jakości życia (SF-36), różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. W publikacjach zadeklarowano analizę typu *intention-to-treat*, ale analizy dla większości punktów końcowych, w tym dla czasu trwania sztywności porannej, bazowały na niepełnej liczbie pacjentów.<sup>1,4-6</sup>

W ramach dokonanego przez Agencję przeglądu wytycznych praktyki klinicznej, nie odnaleziono rekomendacji dotyczących stosowania GKS w postaci o zmodyfikowanym (opóźnionym) uwalnianiu.<sup>1</sup>

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego stosowanie produktu Lodotra najczęściej (u >10% pacjentów) związane jest z występowaniem następujących działań niepożądanych: umiarkowana leukocytoza, limfopenia, eozynopenia, policytomia, supresja kory nadnerczy, indukcja zespołu Cushinga, retencja sodu z obrzękami, zwiększone wydalanie potasu, zwiększony apetyt i zwiększenie masy ciała, zmniejszona tolerancja glukozy, cukrzyca, hipercholesterolemia, hipertriglicydemia, ból głowy, zaćma, jaskra, bezsenność, rozstępny skórny, martwica, teleangiektazja, zwiększona kruchość naczyń, wybroczyny, podbiegnięcia krwawe, zanik i osłabienie mięśni, osteoporoza.<sup>1,3</sup>

W badaniu CAPRA-1 nie odnotowano istotnych różnic pod względem częstości działań niepożądanych pomiędzy grupami przyjmującymi prednizon MR i prednizon IR; analiza dotyczyła następujących punktów końcowych: zgony, działania niepożądane ogółem, działania niepożądane związane ze stosowaną terapią, działania niepożądane prowadzące do wykluczenia z badania, poważne działania niepożądane ogółem, zaostrzenie RZS, ból głowy, ból w nadbrzuszu, nudności, zapalenie nosogardzieli, uderzenia gorąca, ból w klatce piersiowej, nadciśnienie, zawroty głowy, niestrawność, zapalenie oskrzeli, infekcje górnych dróg oddechowych, bóle stawów.<sup>1</sup>

### **Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika**

Podmiot odpowiedzialny przedstawił analizę efektywności kosztów stosowania produktu leczniczego Lodotra, w porównaniu z prednizonem IR, u pacjentów z RZS o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu, z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta, w rocznym horyzoncie czasowym. W analizie uwzględniono wyłącznie koszty porównywanych leków.<sup>1</sup>

W analizie przyjęto, że inkrementalny efekt zdrowotny prednizonu MR w skali roku w postaci względnego skrócenia czasu trwania porannej sztywności stawów wynosi █████, a koszt inkrementalny oszacowano na ok. █████ zł. Przy takich założeniach, koszt uzyskania zmniejszenia czasu trwania sztywności stawów o 100% („roku bez porannej sztywności stawów”), dzięki zastosowaniu prednizonu MR, zamiast prednizonu IR, wynosi ok. █████ zł. Nie oszacowano kosztu uzyskania roku skorygowanego o jakość (QALY), wobec czego nie ma możliwości zestawienia kosztu uzyskania dodatkowego efektu z progami opłacalności. Roczne leczenie jednego pacjenta za pomocą produktu leczniczego Lodotra jest droższe o ok. █████ zł od terapii aktualnie finansowanym prednizonem IR.<sup>1</sup>

Oszacowania przedstawione przez podmiot odpowiedzialny w analizie wpływu na budżet wskazują na wzrost rocznych wydatków płatnika publicznego o ok. █████ zł w pierwszym roku refundacji do █████ zł w trzecim roku refundacji oraz wzrost wydatków pacjentów o ok. █████ zł, corocznie.<sup>1</sup>

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania prednizonu MR ze środków publicznych w innych krajach.<sup>1</sup>

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna przyjęła stanowisko jak na wstępie.

### **Piśmiennictwo**

1. Ocena raportu ws. oceny leku lub wyrobu medycznego „Lodotra® (prednisonum) w leczeniu aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów” nr AOTM-OT-433-17. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, styczeń 2012
2. Filipowicz-Sosnowska A. Reumatoidalne zapalenie stawów. Choroby układowe tkanki łącznej. W: Szczeklik A [red]. Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna 2010

3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lodotra 1 mg tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, Lodotra 5 mg tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu
4. Buttgereit F, Doering G, Schaeffler A i in. Efficacy of modified-release versus standard prednisone to reduce duration of morning stiffness of the joints in rheumatoid arthritis (CAPRA-1): a double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet* 2008, 371(9608): 205-214
5. Buttgereit F, Doering G, Schaeffler A i in. Targeting pathophysiological rhythms: Prednisone chronotherapy shows sustained efficacy in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2010, 69(7): 1275-1280
6. Alten R, Doring G, Cutolo M i in. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis function in patients with rheumatoid arthritis treated with nighttime-release prednisone. *Journal of Rheumatology* 2010, 37(10): 2025-2031