



**Rekomendacja nr 37/2013**

**z dnia 25 marca 2013 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**

**w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazacort), tabletki 6 mg i 30 mg we wskazaniu: zespół nerczycowy.**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** wydawania zgód na refundację ze środków publicznych produktu leczniczego Calcort (deflazacort), tabletki 6 mg i 30 mg, we wskazaniu: zespół nerczycowy.

**Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, za stanowiskiem Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Calcort we wnioskowanym wskazaniu, z uwagi na niewielką ilość opublikowanych badań porównujących jego skuteczność do innych glikokortykosteroidów, zaś badania dostępne przeprowadzone zostały na małych populacjach. Dowody naukowe nie potwierdzają istotnych różnic w zakresie efektywności klinicznej oraz nie odnoszą się do bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu. Mając na uwadze cenę wnioskowanego produktu leczniczego, która jest ponad 10-krotnie wyższa od ceny prednizonu, jego refundowanie wydaje się nieuzasadnione.

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazacort, DFZ), tabletki 6 mg i 30 mg we wskazaniu: zespół nerczycowy, na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (dalej: ustawy o refundacji leków), dotyczącego produktów leczniczych nieposiadających pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej i sprowadzanych z zagranicy na warunkach określonych w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne.



## Problem zdrowotny

Zespół nerczycowy (ZN) to stan kliniczny, objawiający się nerczycowym białkomoczem, hipoalbuminemią, hiperlipidemią oraz obrzękami, z towarzyszącą zwykle lipidurią. W związku ze znaczną utratą białka z moczem wzrasta objętość wody w ustroju. U prawidłowo odżywianych chorych obrzęki pojawiają się, kiedy utrata białka przekracza 5 g/d i gdy towarzyszy jej hipoalbuminemia (stężenie albuminy osiąga wartość poniżej 25 g/l). Do rozwoju pełnoobjawowego zespołu nerczycowego dochodzi, gdy utrata białka przekracza 10g/d. Zachorowalność szacuje się na 1,1-1,2/100 000.

Białkomocz może być spowodowany przez: uszkodzenie kłębuszkowej bariery filtracyjnej, zmniejszenie resorpcji białek przez komórki cewek nerkowych, nadmierne wydalanie nieprawidłowych, niskocząsteczkowych białek w całości przesączanych przez kłębuszek nerkowy, wzrost wydzielania białek przez nabłonek dróg moczowych w odpowiedzi na zmiany zapalne lub związany z rozrostem nowotworowym.

Do pierwszych objawów choroby należy pienie się moczu i obrzęki tkanki podskórnej. W początkowym okresie miękkie obrzęki występują symetrycznie, w różnej lokalizacji, wykazując skłonność do przemieszczania się; w miarę narastania retencji wody i sodu obejmują twarz, podudzia, uda, okolicę krzyżową, narządy płciowe, niektóre narządy wewnętrzne. Masywne obrzęki, które upośledzają odpływ żylny, sprzyjają zakrzepicy żylny oraz zmianom troficznym skóry. W miarę progresji pojawiają się przesięki w jamach ciała (w jamie brzusznej, w jamach opłucnej), odpowiedzialne za uczucie duszności. W zaawansowanej hipoalbuminemii, szczególnie u osób starszych i dzieci, mogą wystąpić ortostatyczne spadki ciśnienia krwi i niedociśnienie. Długotrwałemu zespołowi nerczycowemu, mogą towarzyszyć cechy niedożywienia i wyniszczenia; w ciężkim stanie choroby opisywano tzw. przełomy brzuszne. Bardzo rzadko, w wyniku obrzęku mózgu, mogą wystąpić drgawki i nagła ślepota.

Białkomocz jest niezależnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. U chorych z zespołem nerczycowym istnieje sześciokrotnie większa zapadalność na zawał serca, choroba stwarza również duże zagrożenie powikłań zakrzepowych.

Terapia zespołu nerczycowego powinna być ukierunkowana na schorzenie podstawowe. W przypadku leczenia objawowego podstawowym celem leczenia jest redukcja białkomoczu i obrzęków. Zaleca się stosowanie diety niskosodowej z ograniczoną zawartością cholesterolu i nasyconych kwasów tłuszczowych; zawartość białka w diecie powinna odpowiadać 0,8-1 g wysokowartościowego białka na 1 kg masy ciała + 50% ilości traconej z moczem. Dla zmniejszenia obrzęków konieczne jest podawanie diuretyków. Dla zmniejszenia białkomoczu uzasadnione jest stosowanie inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI), obniżających ciśnienie wewnątrz-kłębuszkowe (hiperfiltrację), poprawiających skuteczność błony filtracyjnej i hamujących inne działania angiotensyny sprzyjające postępowi nefropatii. Za najbardziej efektywny klinicznie sposób blokady układu renina-angiotensyna (RAA) uważane jest skojarzone stosowanie ACEI i antagonistów receptora typu I dla angiotensyny II (AT1). Dołączenie do tak prowadzonej terapii niesteroidowych leków przeciwzapalnych nie przynosi większych korzyści, może natomiast zwiększać działania niepożądane. Nową możliwością leczenia renoprotekcyjnego może być zastosowanie inhibitora receptora aldosteronowego – eplerenonu.

W leczeniu hipercholesterolemii zaleca się podawanie inhibitorów HMG-CoA, tzw. statyn (lowastatyna, simwastatyna, atorwastatyna), którym przypisuje się niezależny od wpływu na gospodarkę lipidową efekt nefroprotekcyjny, polegający m.in. na zwiększeniu skuteczności blokerów enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI), zwiększenie ekspresji receptorów LDL na hepatocytach, spowolnienie procesu ubytku filtracji kłębuszkowej, poprawę funkcji komórek śródbłonna, działanie immunomodulujące i przeciwzapalne.

W ciężkich przypadkach hipercholesterolemii z hipertrójglicerydemią można stosować fibraty. Chorzy z jawną zakrzepicą, zakrzepem żyły nerkowej, powinni być leczeni zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami. W ostrych przypadkach należy rozważyć leczenie fibrynolityczne streptokinazą lub tkankowym aktywatorem plazminy.

Brak skuteczności leczenia skrajnie ciężkich obrzęków jest wskazaniem wdrożenia leczenia zabiegowego hemofiltracją lub hemodializą. Ujemne skutki długotrwałego, masywnego białkomoczu mogą skutkować koniecznością wykonania tzw. nefrektomii farmakologicznej.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Lek nie jest zarejestrowany w Polsce. Z brytyjskich monografii produktu wynika, że deflazacort-pochodna prednizolonu, wykazuje działanie przeciwzapalne i immunosupresyjne. Badania kliniczne dowiodły, że średni stosunek mocy deflazacortu i prednizolonu wynosi 0,69-0,89.

Lek podawany doustnie charakteryzuje się dobrym wchłanianiem i jest natychmiast przekształcany w aktywny metabolit (D 21-OH), osiągający maksymalne stężenie w osoczu w czasie 1,5 do 2 godzin. Wydalanie odbywa się głównie przez nerki.

We wnioskowanym wskazaniu lek został dopuszczony do obrotu 6 sierpnia 2008 r. w Wielkiej Brytanii, z zarejestrowanymi wskazaniami: anafilaksja, astma, ciężkie reakcje nadwrażliwości, reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze przewlekłe zapalenie stawów, zespół bólu wielomięśniowego, liszaj rumieniowaty układowy, zapalenie skórno-mięśniowe, mieszane choroby tkanki łącznej (inne niż twardzina układowa), guzkowe zapalenie tętnic, sarkoidoza, pęcherzyca, pemfigoid pęcherzowy, zgorzelinowa zapalenie skóry, zespół nerczycowy na podłożu zmian minimalnych, ostre śródmiąższowe zapalenie nerek, reumatoidalne zapalenia mięśnia sercowego, wrzodziejące zapalenie okrężnicy, choroba Crohna, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie nerwu wzrokowego, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, samoistna plamica małopłytkowa, ostra i limfatyczna białaczka, chłoniak złośliwy, szpiczak mnogi, immunosupresja po przeszczepie.

Zasady realizacji świadczenia w Polsce określa rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 marca 2012 r. w sprawie sprowadzania z zagranicy produktów leczniczych niezbędnych dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta dopuszczonych do obrotu bez konieczności uzyskania pozwolenia, wydane na podstawie art. 4 ust. 7 pkt 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.).

### **Alternatywna technologia medyczna**

Dostępne w Polsce technologie alternatywne ustalono na podstawie zidentyfikowanej literatury, odnosząc się do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Wśród refundowanych substancji wskazano: prednizon i prednizolon, metyloprednizolon, cyklofosfamid, chlorambucyl, takrolimus, mykofenolan mofetilu, deksametazon.

### **Skuteczność kliniczna**

Na podstawie ograniczonych danych wnioskować można, że deflazacort może być lekiem skutecznym w leczeniu zespołu nerczycowego. W badaniu Hodson 2010, stwierdzono, iż u dzieci cierpiących na nawracający zespół nerczycowy deflazacort był znacznie bardziej efektywny w utrzymywaniu remisji niż prednizon. Na podstawie badania Jat 2012, które porównywało DFZ z terapiami steroidowymi, sugerować można, że lek ten ma podobną efektywność w porównaniu z innymi steroidami. Zgodnie z wynikami publikacji Filler 2003, deflazacort zmniejsza częstość występowania nawrotów ZN.

### **Skuteczność praktyczna**

Brak danych.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Niepożądane działania kortykosterydów systemowych mogą być związane z poważnymi konsekwencjami w wieku podeszłym, przede wszystkim osteoporozą, nadciśnieniem tętniczym,

cukrzyca, hipokaliemią, podatnością na zakażenia i przerzedzenie skóry. Wśród działań niepożądanych zidentyfikowano: 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, zwiększoną podatność na infekcje z równoczesnym maskowaniem objawów klinicznych, osteoporozę, złamania kości długich i kręgow, jałową martwicę kości, zerwanie ścięgna, zanik mięśni, miopatię, ujemny bilans azotu, zatrzymanie sodu i wody z nadciśnieniem, obrzęk i niewydolność serca, utratę potasu, zasadowicę hipokaliemiczną.

W jednym z doniesień naukowych wskazano, że istnieje potrzeba wykonania większych badań randomizowanych w celu oceny efektywności oraz profilu działań niepożądanych porównujących deflazacort z innymi steroidami (Jat 2012) w ocenianym wskazaniu.

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

Na podstawie szacunkowych danych Departament Polityki Lekowej i Farmacji Ministerstwa Zdrowia dotyczących importu docelowego, w latach 2012-2013 wydano 22 zgody na sprowadzenie produktu Calcort w dawce 30 mg- w tym 13 wniosków było refundowanych; dla dawki 6 mg wydano 284 zgody na sprowadzenie, w tym refundowano 132 wnioski.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących ocenianej technologii w wnioskowanym wskazaniu.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 20.02.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLD-460-18073-1/AL/13) w zw. z pismem z dnia 21.03.2013 r. (MZ-PLD-460-18325-1/AL/13) w sprawie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazacort), tabletki a 6 i 30 mg we wskazaniu: zespół nerczycowy, na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. 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 roku 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 56/2013 z dnia 25 marca 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazacort) we wskazaniu: zespół nerczycowy.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 56/2013 z dnia 25 marca 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazacort) we wskazaniu: zespół nerczycowy.
2. Raport Zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazacort), 6 i 30 mg we wskazaniu: zespół nerczycowy, Nr: AOTM-DS-431-3/2013 .