



Rekomendacja nr 23/2020

z dnia 27 marca 2020 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu lecniczego: Calcort (deflazakort) we wskazaniach: stan po przeszczepie nerki, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zespół nerczycowy, zmiany śródmiąższowe w płucach

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazakort) we wskazaniu: stan po przeszczepie nerki u dzieci przed okresem pokwitania.

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazakort) we wskazaniach: stan po przeszczepie nerki po okresie pokwitania, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zespół nerczycowy, zmiany śródmiąższowe w płucach.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Calcort (deflazakort) we wskazaniu: stan po przeszczepie nerki u dzieci przed okresem pokwitania.

W ramach analizy klinicznej stanu po przeszczepie nerki odnaleziono dowody naukowe, które wykazują skuteczność deflazakortu u dzieci przed okresem pokwitania w istotnych dla pacjenta punktach końcowych, jakimi są mniejsze spowolnienie tempa wzrostu, mniejszy przyrost masy tłuszczowej ciała, mniejszy spadek gęstości mineralnej kości oraz korzystniejszy metabolizm glukozy. Z uwagi na istotne znaczenie powyższych parametrów dla rozwoju młodego organizmu, sformułowane zostało osobne zalecenie dla opisanej powyżej subpopulacji.

Jednocześnie Prezes Agencji uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację produktu Calcort we wskazaniach: stan po przeszczepie nerki po okresie pokwitania, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zespół nerczycowy, zmiany śródmiąższowe w płucach.



W ramach analizy klinicznej stanu po przeszczepie nerki u osób po okresie pokwitania odnaleziono dowody naukowe, rekomendacje oraz wytyczne nie potwierdzają wyższości terapii deflazokortem nad stosowanymi obecnie glikokortykosteroidami, jak prednizon i metylprednizon. Przytoczone poniżej badania jednoznacznie wskazują na brak istotnych klinicznie różnic między porównywanymi technologiami lekowymi.

W ramach analizy klinicznej w autoimmunologicznym zapaleniu wątroby odnaleziono rekomendacje i wytyczne wskazują jednoznacznie na stosowanie w leczeniu inicjującym prednizonu lub prednizolonu w połączeniu z azatiopryną, zaś w leczeniu podtrzymującym samej azatiopryny lub, jeśli wymaga tego stan kliniczny pacjenta, azatiopryny w połączeniu z niewielkimi dawkami prednizonu. Możliwość stosowania deflazokortu w połączeniu z innymi lekami została wspomniana jedynie w wytycznych BSG 2010, jednak stwierdzenie to jest oparte o dowody niskiej jakości. W odnalezionym badaniu klinicznym nie wykazano różnicy na korzyść stosowania deflazokortu w porównaniu z prednizonem.

W ramach analizy klinicznej zespołu nerczykowego odnaleziono rekomendacje i wytyczne wskazują na stosowanie prednizonu lub prednizolonu. Jednocześnie podkreślają, że chociaż w przeszłości były prowadzone badania nad innymi glikokortykosteroidami, w tym deflazofortem, to w żadnym badaniu z randomizacją ich skuteczność nie została potwierdzona. Wnioski spójne z tą obserwacją nasuwają się po analizie odnalezionych dowodów naukowych, w których nie wykazano różnic między deflazokortem a prednizonem w istotnych klinicznie punktach końcowych.

We wskazaniu zmiany śródmiąższowe w płucach negatywna rekomendacja Prezesa Agencji wynika z braku badań, które dostarczałyby informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej. Rekomendacje i wytyczne kliniczne zalecają stosowanie prednizolonu lub azatiopryny oraz nie odnoszą się do terapii deflazokortem.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazakort), tabletki à 6 mg i 30 mg, we wskazaniach: stan po przeszczepie nerki, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zespół nerczykowy oraz zmiany śródmiąższowe w płucach, na podstawie 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 2020 r., poz. 357).

Problem zdrowotny

Stan po przeszczepie nerki

Przeszczepienie nerki (KTx; ICD-10: Z94.0) przywraca prawidłową homeostazę wewnątrzustrojową i czynność wewnątrzwydzielniczą oraz wydłuża życie i zapewnia lepszą jego jakość w porównaniu z dializoterapią, dlatego jest metoda z wyboru w leczeniu schyłkowej niewydolności nerek.

Każdy chory z nieodwracalną niewydolnością nerek powinien być rozważany jako potencjalny biorca przeszczepu nerkowego. Przeszczepienie nerki wykonuje się u pacjenta leczonego dializami (HD lub DO) albo przed rozpoczęciem dializoterapii (przeszczepienie wyprzedzające). Transplantację należy planować, gdy wielkość przesączania kłębuszkowego wynosi $<15 \text{ ml/min/1,73m}^2$, a u chorych na cukrzycę $<20 \text{ ml/min/1,73m}^2$. U chorych na cukrzycę typu 1 należy rozważyć jednoczesne przeszczepienie nerki i trzustki.

Kompleksowa opieka nad biorcą nerki polega na optymalizacji i indywidualizacji leczenia immunosupresyjnego, monitorowaniu czynności przeszczepu, wczesnym wykrywaniu i leczeniu powikłań, zapobieganiu powikłaniom oraz edukacji chorych.

Nerka może podjąć czynność bezpośrednio po transplantacji lub z opóźnieniem, spowodowanym najczęściej ostrą martwicą cewek nerkowych. Po udanym KTx czynność nerki ulega stabilizacji – stężenie kreatyniny w surowicy powinno wynosić <176 $\mu\text{mol/l}$ (2,0mg/dl), a przy dobrej czynności nerki <132 $\mu\text{mol/l}$ (0,3mg/dl).

W Polsce roczna przeżywalność chorych po KTx wynosi 95%, a przeszczepów 90%. Wyniki KTx przeszczepienia nerek od żywego dawcy są lepsze niż od dawcy zmarłego. Główne przyczyny zgonów po KTx to choroby układu sercowo-naczyniowego (40%), zakażenia (17%) i nowotwory (12%). Przyczyny utraty przeszczepu obejmują przewlekłe odrzucanie, śródmiąższowe zwłóknienie/zanik kanalików, nawrót choroby podstawowej, glomerulopatie *de novo*.

U dzieci po transplantacji nerki jednym z podstawowych powikłań steroidoterapii jest zahamowanie tempa wzrostu i niskorosłość, występujące obok tradycyjnych działań niepożądanych kortykoterapii, takich jak nietolerancja glukozy, dyslipidemia, gorsza kontrola ciśnienia krwi, zaćma i zaburzenia uwapnienia kości. Niedobór wzrostu jest najbardziej nasilony u dzieci, u których niewydolność nerek rozwinęła się w wieku przedpokwitaniowym (ang. *pre-pubertal*), długo dializowanych przed transplantacją oraz u chorych leczonych w przeszłości (w czasie terapii choroby podstawowej) kortykoidami (PTT 2018).

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AIH, ang. *autoimmune hepatitis*; ICD-10: K73.2) jest przewlekłym, nieustępującym samoistnie, procesem martwiczo-zapalnym tkanki wątrobowej o nieznannej etiologii, zlokalizowanym głównie w okolicy okołowrotnej zrazika, związanym ze zwiększonym stężeniem gamma-globulin w osoczu i obecnością krążących autoprzeciwciał tkankowych. Przyczyny choroby nie są znane. Uważa się, że u jej podłoża leżą predyspozycje genetyczne, a bodźcem wyzwalającym reakcję autoimmunologiczną mogą być czynniki środowiskowe, np. wirusy, bakterie, leki lub inne związki chemiczne. Zapoczątkowana reakcja przeciwko antygenom hepatocytów prowadzi do uruchomienia przewlekłego procesu martwiczo-zapalnego, skutkującego włóknieniem i w ostateczności martwicą wątroby.

Nie ma żadnego objawu klinicznego ani badania laboratoryjnego patognomonicznego dla AIH. Przed postawieniem diagnozy należy starannie wykluczyć inne przyczyny zapalenia wątroby, przede wszystkim wirusowe oraz pierwotne zapalenie dróg żółciowych. Niezbędne w tym celu jest wykonanie badania histologicznego bioptatu wątroby. Obecnie wskazane jest stosowanie systemu punktowego rozpoznania AIH, opracowanego przez IAIGH (ang. *International AIH Group*), uwzględniającego cztery najistotniejsze elementy: stężenie IgG, obecność autoprzeciwciał, obraz histopatologiczny i ujemne wyniki badań w kierunku WZW.

Leczenie obejmuje dwie fazy: indukcję remisji i wieloletnie leczenie podtrzymujące. Celem leczenia jest uzyskanie remisji klinicznej i biochemicznej (normalizacja aktywności aminotransferaz i IgG). W tym celu stosuje się głównie glikokortykosteroidy – GKS (prednizon, prednizolon), same lub z azatiopryną. Dobrą odpowiedź na kortykoterapię uzyskuje się u >80% chorych. Po osiągnięciu remisji badania laboratoryjne należy powtarzać średnio co 6 miesięcy, a leczenie kontynuować przez 2-3 lata pełnej remisji biochemicznej. Przed podjęciem decyzji o zaprzestaniu leczenia należy wykonać biopsję wątroby. Jeśli w badaniu histologicznym nie stwierdzi się aktywności zapalnej, można podjąć próbę zakończenia leczenia, stopniowo redukując dawki GKS i azatiopryny (pod kontrolą badań laboratoryjnych). W przypadku nawrotu zapalenia należy zwiększyć dawki leków i kontynuować leczenie do końca życia. Brak odpowiedzi na leczenie wymaga ponownej diagnostyki.

Rokowanie AIH zależy przede wszystkim od odpowiedzi na glikokortykosteroidy. Gorsze rokowanie związane jest też z rozpoznaniem choroby w młodym wieku, zaostrzeniami biochemicznymi niepełną normalizacją aktywności aminotransferaz w surowicy. W przypadku rozpoznania choroby przed rozwinięciem się marskości wątroby – po osiągnięciu remisji objawy kliniczne, w tym zmęczenie, zwykle ustępują i możliwy jest powrót do pełnej aktywności życiowej. U 30% chorych marskość wątroby

rozwija się pomimo właściwego leczenia i uzyskania remisji biochemicznej. Odsetek przeżyć 10-letnich wśród właściwie leczonych chorych (także z marskością) wynosi nieco ponad 80%, a 20 lat od rozpoznania przeżywa <50% chorych.

W Europie i Ameryce Północnej roczną zapadalność u rasy białej ocenia się na 0,1-1,9/100 000. Zachorowania występują w każdym wieku, najczęściej w okresie pokwitania i między 40. a 60. r.ż. Kobiety chorują cztery razy częściej niż mężczyźni.

Zespół nerczycowy

Zespół nerczycowy (ZN; ICD-10: N04) powstaje w wyniku utraty białka, przede wszystkim albuminy z moczem w ilości przekraczającej możliwości kompensacyjne ustroju. Zwiększone wydalanie białka z moczem spowodowane jest wzmożoną przepuszczalnością błony filtracyjnej kłębuszków nerkowych w wyniku działania różnych czynników patologicznych lub wady ich mikrostruktury.

Warunkiem rozpoznania ZN jest: utrata białka z moczem w ilości >50 mg/kg/dobę lub wskaźnik białko/kreatynina w moczu (uPCR, urine protein to creatinine ratio) \geq 2mg białka/1 mg kreatyniny (\geq 200 mg białka/1 mmol kreatyniny) lub obecność białka w teście paskowym na 3+; obniżenie stężenia albuminy w surowicy \leq 2,5 g/dl (\leq 25 g/l). Powyższym objawom towarzyszy wystąpienie obrzęków i hiperlipidemii.

Powikłaniami zespołu nerczycowego są: zakrzepica (10-40% chorych), zakażenia, hiperlipidemia i niewydolność nerek. Dobra odpowiedź białkomoczu na leczenie kortykosteroidami, a następnie dobra odpowiedź na leczenie nawrotów świadczy o dobrym rokowaniu. Niepowodzenie leczenia lub wczesny nawrót zwykle przepowiada długą serię nawrotów. O steroidozależnym ZN mówimy, gdy wystąpią nawroty białkomoczu w trakcie zmniejszania dawki prednizonu lub w okresie krótszym niż 2 tygodnie po jego odstawieniu.

Zachorowalność roczną szacuje się na ok 1/100 000 osób. Idiopatyczny zespół nerczycowy stanowi 90% przypadków ZN u dzieci między 1. i 10. r.ż. i 50% po 10. r.ż. Zapadalność na IZN wynosi 2-7 nowych przypadków/100 000 dzieci <15 r.ż., a chorobowość sięga 16/100 000 dzieci. Około 20% dzieci choruje na ZN steroidooporny.

Zmiany śródmiąższowe w płucach

Choroby śródmiąższowe płuc (ICD-10: J84) stanowią heterogenną grupę chorób nieinfekcyjnych i nienowotworowych. Charakteryzują się występowaniem zmian rozsianych w obrazie radiologicznym klatki piersiowej, zaburzeniami wentylacji typu restrykcyjnego ze zmniejszeniem zdolności dyfuzyjnej płuc i upośledzeniem wymiany gazowej. Etiologia części tych chorób nie jest znana, jednak do najczęstszych przyczyn można zaliczyć: czynniki szkodliwe występujące w miejscu pracy, zażywane leki czy obecne choroby tkanki łącznej.

Samoistne włóknienie płuc (ang. *idiopathic pulmonary fibrosis*, IPF) jest specyficzną postacią śródmiąższowego zapalenia płuc, które przebiega z włóknieniem. Zmiany zapalno-zwłóknieniowe pojawiają się w obrębie najbardziej obwodowych struktur płuc – gronek. Występujące zmiany patologiczne nie mają związku z innymi chorobami i ograniczone są jedynie do płuc. Wyniki badania histopatologicznego biopsji płuc pokazują obraz zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc (ang. *usual interstitial pneumonia*, UIP). Choroba ma charakter przewlekły i postępujący.

W badaniu czynnościowym układu oddechowego stwierdza się cechy restrykcji (znikome w początkowej fazie choroby) i zmniejszoną zdolność dyfuzyjną gazu w płucach. Za tradycyjny podział ciężkości IPF przyjmuje się klasyfikację choroby na: „łagodną”, „umiarkowaną” i „ciężką”. Pomimo, iż nie określono jednoznacznych wartości wskaźników DLCO (badanie zdolności dyfuzji gazów w płucach) oraz FVC (natężona pojemność życiowa), aby wyznaczyć granicę pomiędzy IPF łagodnym i umiarkowanym, najczęściej jednak za takie wartości przyjmuje się odpowiednio: DLCO 35-40% wartości oczekiwanej oraz FVC 50-55% wartości oczekiwanej.

W chorobach śródmiąższowych płuc zaleca się stosowanie optymalnego leczenia objawowego. Leczenie przyczynowe nie ma zastosowania ze względu na brak wystarczających danych na temat jego skuteczności. W leczeniu różnych postaci idiopatycznych zapaleń płuc wskazuje się na: leczenie GKS (prednizon) oraz cyklofosfamid, azatioprynę i winkrystynę.

Pomimo prób leczenia, średni czas przeżycia pacjenta z IPF wynosi 2,5-3,5 roku od momentu rozpoznania. Mniej niż 15% chorych przeżywa 10 lat. Do najczęstszych przyczyn śmierci należą: niewydolność oddechowa (40%), niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca, zakażenia i zatorowość płucna oraz rak płuca (4-15%). Naturalny przebieg choroby może wiązać się z występowaniem gwałtownych zaostrzeń choroby, które skutkują bardzo złym rokowaniem i blisko 80-90% śmiertelnością.

Spośród samoistnych śródmiąższowych zapaleń płuc (ang. *idiopathic interstitial pneumonia*, IIP), samoistne włóknienie płuc jest jednostką występującą najczęściej (40-70%). Choroba zdecydowanie częściej występuje u osób po 50 r.ż., a 2/3 przypadków dotyczy pacjentów, którzy ukończyli 60 r.ż. W grupie wiekowej 35-45 lat zachorowalność wynosi 2,7/100 tys./rok, natomiast wśród osób po 75 r.ż. – 175/100 tys./rok. Częstość występowania IPF u mężczyzn wynosi 14-42/100 tys., a u kobiet 7-13/100 tys. W około 3% przypadków choroba występuje rodzinnie i prawdopodobnie dziedziczna jest jako cecha autosomalna dominująca ze zmienną penetracją. Szacowanie chorobowości i zapadalności na IPF jest trudne ze względu na brak wiarygodnych danych, a aktualne dane często są rozbieżne. Częstość występowania IPF w Polsce nie jest znana.

Alternatywna technologia medyczna

Na podstawie opinii ekspertów klinicznych, odnalezionych wytycznych klinicznych oraz Obwieszczenia MZ, za alternatywne technologie medyczne można uznać glikokortykosteroidy: prednizon, prednizolon oraz metylprednizolon.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkty lecznicze Calcort, tabletki à 6 mg oraz Calcort, tabletki à 30 mg są lekami zawierającymi substancję czynną deflazakort (DFZ).

Deflazakort jest pochodną prednizolonu, wykazującą działanie przeciwzapalne i immunosupresyjne. Stosowany jest w leczeniu różnych chorób i porównywalny z innymi steroidami przeciwzapalnymi.

Wnioskowany lek, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), jest wskazany do stosowania w leczeniu stanów takich jak:

- anafilaksja, astma, ciężkie reakcje nadwrażliwości;
- reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze przewlekłe zapalenie stawów, polimialgia reumatyczna;
- toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie skórno-mięśniowe, mieszana choroba tkanki łącznej (inna niż twardzina układowa), guzkowe zapalenie tętnic, sarkoidoza;
- pęcherzyca, pemfigoid pęcherzowy, piodermia zgorzelinowa;
- zespół nerczycowy ze zmianami minimalnymi (submikronowymi; ang. *minimal change nephrotic syndrome*), ostre śródmiąższowe zapalenie nerek;
- gośćcowe zapalenie serca;
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna;
- zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie nerwu wzrokowego;
- niedokrwistość autoimmunohemolityczna, małopłytkowość samoistna;

- ostra i limfatyczna białaczka, chłoniak złośliwy, szpiczak mnogi;
- immunosupresja po przeszczepie.

Wnioskowane wskazania „autoimmunologiczne zapalenie wątroby” oraz „zmiany śródmiąższowe w płucach” nie zawierają się we wskazaniach rejestracyjnych ocenianego leku, co oznacza stosowanie go poza wskazaniami (*off-label*).

Natomiast wnioskowane wskazania „stan po przeszczepie nerki” oraz „zespół nerczykowy” zawierają się we wskazaniach rejestracyjnych ocenianego leku.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, w okresie od lipca 2016 do stycznia 2019, w ramach procedury importu docelowego, sprowadzono produkt leczniczy Calcort (deflazakort), tabletki á 6 mg i 30 mg we wskazaniach: stan po przeszczepie nerki, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zespół nerczykowy oraz zmiany śródmiąższowe w płucach. Jednocześnie z informacji przekazanych przez MZ wynika, że w okresie lipiec 2016 – styczeń 2019 nie wpłynęły żadne wnioski o refundację dotyczące produktów leczniczych innych niż Calcort we wskazaniu: stan po przeszczepie nerki, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zespół nerczykowy oraz zmiany śródmiąższowe płuc.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do analizy klinicznej włączono następujące badania pierwotne:

- Stan po przeszczepie nerki
 - Ferraris 2007 – randomizowane, dwuramienne, otwarte badanie porównujące deflazakort (DFL) z metyloprednizonem (MPRD) u dzieci przed okresem pokwitania, co najmniej 6 miesięcy po przeszczepie nerki i ze stabilną jej funkcją przez co najmniej 6 miesięcy. Populację stanowiło 31 pacjentów (DFL: 15 i MPRD: 16). Okres obserwacji wyniósł 3 lata. (Rodzaj badania wg klasyfikacji doniesień naukowych: IIA)
 - Kim 1998 – randomizowane, dwuramienne badanie porównujące deflazakort (DFL) z prednizonem (PRD) u dorosłych po przeszczepie nerki. Populację stanowiło 36 pacjentów, którzy byli biorcami nerki (DFL: 16 i PRD: 20). Okres obserwacji wyniósł 1 rok. (Rodzaj badania wg klasyfikacji doniesień naukowych: IIA)
 - Lippuner 1998 – randomizowane, dwuramienne, podwójnie zaślepienie badanie porównujące deflazakort (DFL) z prednizonem (PRD) u dorosłych ze schyłkową niewydolnością nerek po przeszczepie nerki od nieżyjącego dawcy. Populację stanowiło 17 pacjentów (DFL: 7 i PRD: 10). Okres obserwacji wyniósł 78 tygodni (ok. 1,5 roku). (Rodzaj badania wg klasyfikacji doniesień naukowych: IIA)
 - Elli 1993 – randomizowane, dwuramienne, zaślepienie badanie porównujące deflazakort (DFL) z metyloprednizonem (MPRD) u dorosłych po przeszczepie nerki. Populację stanowiło 50 pacjentów (DFL: 25 i MPRD: 25). Okres obserwacji wyniósł 1 rok. (Rodzaj badania wg klasyfikacji doniesień naukowych: IIA)

- Autoimmunologiczne zapalenie wątroby
 - Rebollo-Bernardez 1999 – jednoramienne badanie analizujące działanie deflazokortu (DFL) u pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby typu I. Populację stanowiło 15 pacjentów. Średni okres obserwacji wyniósł ok. 2 lata ($25,8 \pm 7,7$ miesięcy). (Rodzaj badania wg klasyfikacji doniesień naukowych: IIIC)
- Zespół nerczycowy
 - Singhal 2015 – randomizowane, dwuramienne, otwarte badanie porównujące deflazokort (DFL) z prednizonem (PRD) u pacjentów z idiopatycznym zespołem nerczycowym w wieku 2-12 lat. Populację stanowiło 25 pacjentów (DFL: 12 i PRD: 13). Okres obserwacji wyniósł 6 miesięcy. (Rodzaj badania wg klasyfikacji doniesień naukowych: IIA)
- Zmiany śródmiąższowe w płucach
 - Nie odnaleziono badań, które spełniałyby kryteria włączenia do przeglądu.

Skuteczność

Stan po przeszczepie nerki

W badaniu Ferraris 2007 wykazano różnice istotne statystycznie na korzyść DFL w porównaniu z MPRD w odniesieniu do:

- wzrostu po 3 latach (DFL: $13,3 \pm 1,3$ cm; MPRD $8,4 \pm 0,8$ cm; $p < 0,01$);
- mniejszego wzrostu masy tłuszczowej ciała ($p = 0,04$);
- mniejszego spadku gęstości mineralnej kości ($p < 0,001$) oraz
- korzystniejszego metabolizmu glukozy wyrażony przez niższe stężenie glukozy we krwi ($p = 0,04$).

W publikacji Kim 1998 nie wykazano różnicy istotnej statystycznie w zapobieganiu zmniejszeniu masy kostnej u pacjentów.

W publikacji Lippuner 1998 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla żadnego parametru biochemicznego. W grupie DFL spadek gęstości mineralnej kości (BMD) przy pomiarze w odcinku lędźwiowym był istotny statystycznie przez pierwsze 24 tygodnie (DFL $3,0 \pm 2,4\%$; PRD $9,1 \pm 1,8\%$; $p < 0,05$), jednak później różnica zmniejszyła się i od 36 tygodnia nie wykazano różnicy istotnej statystycznie. Różnica dla pozostałych punktów końcowych nie była istotna statystycznie.

W publikacji Elli 1993 uzyskano istotną statystycznie różnicę w przyroście masy ciała po 1 roku leczenia (DFL $1,25 \pm 0,65$ kg; MPRD $2,8 \pm 0,25$ kg; $p < 0,05$). Różnica dla pozostałych punktów końcowych nie była istotna statystycznie.

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby

Zgodnie z wynikami w publikacji Rebollo-Bernardez 1999 średnie poziomy ALAT (aminotransferaza alaninowa, in. GPT) na początku leczenia PRD spadły z 386 ± 345 U/l do 80 ± 22 U/l po 2 miesiącach leczenia i do 54 ± 16 U/l po 6 miesiącach leczenia. Po zmianie PRD na DFL wartości ALAT nie uległy istotnej zmianie w stosunku do obserwowanych podczas leczenia PRD. Wskaźnik remisji biochemicznej utrzymywał się przez cały okres leczenia DFL. U 1 z 15 pacjentów zaobserwowano zwiększenie stężenia transaminaz przekraczające normę, co wymagało dodania do leczenia azatiopryny.

Poziom IgG w surowicy stopniowo się zmniejszał podczas stosowania PRD. W momencie przejścia z PRD na DFL stężenie IgG w surowicy wyniosło $1\,163 \pm 480$ mg/dl. Po przejściu na DFL zaobserwowano

wzrost poziomu IgG, który utrzymał się przez 3 miesiące ($1\ 721\pm 672$ mg/dl), aby następnie powrócić do poziomu z okresu leczenia PRD (po 18 miesiącach leczenia DFL: $1\ 658\pm 376$ mg/dl).

Różnice dla pozostałych punktów końcowych nie były istotne statystycznie.

Porównanie mian autoprzeciwciał ANA i ASMA podczas fazy leczenia DFL i PRD zaobserwowano, że po stosowaniu DFL w 82% przypadkach nie stwierdzono zmian, w 12% przypadkach miana przeciwciał zmniejszyły się, zaś u 6% pacjentów wzrosły. Różnica nie była istotna statystycznie.

Zespół nerczycowy

Zgodnie z wynikami w publikacji Singhal 2015 różnice istotne statystycznie uzyskano dla:

- czasu do indukcji remisji (DFL $10,25\pm 2,4$ dni; PRD $12,55\pm 1,44$ dni; $p=0,012$) oraz
- zmiany wzrostu (DFL $2,13\pm 0,50$ cm; PRD $1,44\pm 0,45$ cm; $p=0,003$).

Różnice dla pozostałych punktów końcowych nie były istotne statystycznie (współczynnik remisji, liczba nawrotów, średni przyrost masy ciała, średni współczynnik masa ciała-wzrost, cechy cushingoidalne, nadciśnienie, zmętnienie torebki tylnej oraz współczynnik oporności na sterydy).

Bezpieczeństwo

Stan po przeszczepie nerki

W publikacji Ferraris 2007 w pierwszym roku badania wystąpił jeden epizod ostrego odrzucenia u pacjenta należącego do grupy MPRD, zaś w grupie DFL nie było odrzucenia.

W badaniu Kim 1998 ostre lub przewlekłe epizody odrzucenia przeszczepu i istotna zmiana poziomu kreatyniny w surowicy nie wystąpiły w okresie badania w grupie pacjentów leczonych glikokortykosteroidami.

W publikacji Lippuner 1998 epizody odrzucenia wystąpiły u 5 z 19 pacjentów, 3 z nich należało do grupy PRD, a 2 do grupy DFL. Dwóch z 5 pacjentów odpadło po 24. tyg. leczenia (1 pacjent z grupy DFL z powodu schyłkowej niewydolności nerek, a drugi w grupie PRD z powodu otrzymania 6 wlewów (3 g) metyloprednizolonu).

W badaniu Elli 1993 w grupie DFL nie było żadnego zgonu, a w grupie DFL raportowano 1 zgon podczas całego okresu obserwacji. Ponadto, zaobserwowano 20 ciężkich epizodów odrzucenia, w tym 9 w grupie DFL i 11 w grupie MPRD oraz 13 poważnych infekcji, 5 w grupie DFL i 8 w grupie MPRD. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby

W okresie leczenia deflazakortem żaden pacjent nie opuścił badania, nie było również konieczności modyfikacji schematu terapeutycznego u żadnego z badanych.

U jednego z 15 pacjentów wzrost stężenia transaminaz wymagał włączenia do leczenia azatiopryny.

Ośmioro z 15 pacjentów zgłosiło wystąpienie bólu grzbietowo-lędźwiowego. U 4 z nich zdiagnozowano zapalenie stawów kręgosłupa, a ból pojawił się przed wprowadzeniem jakiegokolwiek leczenia. W pozostałych 4 przypadkach ból grzbietowo-lędźwiowy pojawił się po rozpoczęciu leczenia prednizonem i nie ulegał zmianie po konwersji na deflazakort. Jednakże u żadnego z tych 4 pacjentów nie zaobserwowano zmniejszenia masy kości w stosunku do wieku i płci w densytometrii kości.

Zespół nerczycowy

W publikacji Singhal 2015 nie przedstawiono oceny bezpieczeństwa stosowania deflazakortu.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Do zdarzeń niepożądanych wymienionych w podsumowaniu charakterystyki produktu (SPCs) Calcort należą: 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; zwiększona podatność na infekcje z równoczesnym maskowaniem objawów klinicznych; osteoporoza; złamania kości długich i kręgow; jałowa martwica kości; zerwanie ścięgna; zanik mięśni; miopatia; ujemny bilans azotu; zatrzymanie sodu i wody z nadciśnieniem; obrzęk i niewydolność serca; utrata potasu; zasadowica hipokaliemiczna.

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków, ang. *European Medicines Agency* – EMA oraz Agencja ds. Żywności i Leków, ang. *Food and Drug Administration* – FDA) nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Calcort.

Ograniczenia analizy

W toku prac nie odnaleziono żadnych badań spełniających kryteria włączenia dotyczących stosowania deflazakortu w zmianach śródmiąższowych w płucach, tym samym nie jest możliwa ocena efektywności ocenianej terapii w tym wskazaniu.

Ze względu na brak bardziej aktualnych badań, włączono wyniki starsze niż 10 lat, przez co opisywane rozwiązania stosowane w systemie ochrony zdrowia mogą różnić się względem rozwiązań współczesnych.

W publikacji Singhal 2015 nie przeprowadzono oceny bezpieczeństwa, a zatem nie można wnioskować na temat bezpieczeństwa stosowania deflazakortu w zespole nerczycowym.

Z powodu braku badań wyższej jakości takich jak przeglądy systematyczne i metaanalizy, do analizy włączono badania stojące niżej w hierarchii dowodów naukowych.

Wyniki zmiany masy ciała u pacjentów po przeszczepie nerki (Ferraris 2007) zostały odczytane z wykresów, a zatem istnieje niepewność co do dokładnych wartości uzyskanych w badaniu, z uwagi na możliwość wystąpienia błędu odczytu.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG

lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

W toku analizy otrzymano dane z MZ dotyczące importu docelowego produktu leczniczego Calcort (deflazakort) w przedmiotowych wskazaniach w okresie lipiec 2016 – styczeń 2019. Z otrzymanych danych wynika, że w ww. okresie sprowadzono łącznie:

- 4 opakowania produktu leczniczego Calcort (dawka 6 mg) dla 1 pacjenta po przeszczepie nerki na łączną kwotę 330,00 zł netto;
- 22 opakowania produktu leczniczego Calcort (dawka 6 mg) dla 1 pacjenta cierpiącego na autoimmunologiczne zapalenie wątroby na łączną kwotę 2 420,00 zł netto;
- 49 opakowań produktu leczniczego Calcort (dawka 6 mg) dla 5 pacjentów z zespołem nerczycowym na łączną kwotę 2 090,00 zł netto;
- 12 opakowań produktu leczniczego Calcort (dawka 30 mg) dla 1 pacjenta ze zmianami śródmiąższowymi płuc na łączną kwotę 1 234,80 zł.

łącznie w okresie lipiec 2016 – styczeń 2019 w ww. wskazaniach sprowadzono 87 opakowań produktu leczniczego Calcort na łączną kwotę 6 074,80 zł netto.

Kwota refundacji poniesiona przez płatnika publicznego była prawdopodobnie wyższa niż to wynika z udostępnionych danych, ponieważ podana kwota nie zawiera marży detalicznej i hurtowej produktu.

Jednocześnie z informacji przekazanych przez MZ wynika, że w okresie lipiec 2016 – styczeń 2019 nie wpłynęły żadne wnioski o refundację dotyczące produktów leczniczych innych niż Calcort we wskazaniu: stan po przeszczepie nerki, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zespół nerczycowy oraz zmiany śródmiąższowe płuc.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 357)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia

wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Z uwagi na brak dokładnych danych o populacji docelowej, niemożliwe jest oszacowanie wpływu sfinansowania przedmiotowej technologii w ramach importu docelowego na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców. Mając jednak na uwadze niewielką liczbę pacjentów, którzy wnioskowali o sprowadzenie ocenianego leku od połowy 2016 roku, mało prawdopodobne jest, aby wydatki płatnika uległy diametralnym zmianom.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono rekomendacje kliniczne wydane przez:

- we wskazaniu – stan po przeszczepie nerki
 - EAU 2019 – European Association of Urology (Europa)
 - PTT 2018 – Polskie Towarzystwo Transplantacyjne (Polska)
 - NICE 2017 – National Institute for Health and Care Excellence (Wielka Brytania)
 - BTS 2017 – British Transplantation Society (Wielka Brytania)
- we wskazaniu – autoimmunologiczne zapalenie wątroby
 - HASL 2019 – Hellenic Association for the Study of the Liver (Grecja)
 - PTH 2015 – Polskie Towarzystwo Hepatologiczne (Polska)
 - EASL 2015 – European Association for the Study of the Liver (Europa)
 - BSG 2010 – British Society of Gastroenterology (Wielka Brytania)
 - AASLD 2010 – American Association for the Study of Liver Diseases (Stany Zjednoczone Ameryki Północnej)

- we wskazaniu – zespół nerczycowy
 - PTNFD 2015 – Polskie Towarzystwo Nefrologii Dziecięcej (Polska)
 - SInePe 2017 – Italian Society for Pediatric Nephrology (Włochy)
- we wskazaniu – zmiany śródmiąższowe w płucach
 - NICE 2017 – National Institute for Health and Care Excellence (Wielka Brytania)
 - ATS/JRS 2016 – American Thoracic Society (Stany Zjednoczone Ameryki Północnej) oraz Japanese Respiratory Society (Japonia)

Stan po przeszczepie nerki

Wczesna profilaktyka odrzucenia przeszczepu nerki powinna składać się z inhibitora kalcyneuryny, mykofenolanu, steroidów oraz leków indukujących (bazyliksymab lub globulina przeciw tymocytom) (EAU 2019, NICE 2017). Początkowa sterydoterapia powinna być częścią leczenia immunosupresyjnego w okresie okołoperacyjnym i we wczesnym okresie po przeszczepieniu nerki (EAU 2019, BTS 2017). Wśród zalecanych sterydów wymieniono prednizolon i metyloprednizolon (EAU 2019, PTT 2018). Rekomendacje nie odnoszą się do stosowania deflazakortu po przeszczepie nerki.

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby

Celem leczenia autoimmunologicznego zapalenia wątroby (AIH) jest uzyskanie całkowitej remisji choroby i zapobieganie dalszemu postępowi choroby (HASL 2019, EASL 2015). Standardowym postępowaniem jest terapia skojarzona glikokortykosteroidem (zwykle prednizonem) i azatiopryną (HASL 2019, PTH 2015, BSG 2010, AASLD 2010). Optymalnym leczeniem podtrzymującym powinna być monoterapia bez kortykosteroidów – azatiopryną lub alternatywnie mykofenolan mofetylu (HASL 2019, AASLD 2010). U pacjentów, u których nie uzyskano całkowitej biochemicznej lub histologicznej remisji po zastosowaniu prednizolonu i azatiopryny można również wypróbować (BSG 2010 – słaba siła rekomendacji oparta o dowody niskiej jakości jak serie przypadków lub badania bez kontroli).

Zespół nerczycowy

We włoskich zaleceniach SInePe z 2017 r., w leczeniu pierwszego rzutu zespołu nerczycowego oraz pierwszego nawrotu choroby można zastosować prednizon lub prednizolon. W przeszłości, w leczeniu pierwszego rzutu steroidowrażliwego ZN u dzieci czasami stosowano inne GKS (deflazakort, deksametazon, betametazon, metyloprednizolon), jednak w żadnym badaniu z randomizacją nie potwierdzono ich skuteczności. U pacjentów ze steroidoopornym ZN zamiast prednizonu stosuje się różne GKS (deflazakort, deksametazon, metyloprednizolon) w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym.

W polskich wytycznych PTNFD z 2015 r. brak jest informacji o możliwości zastosowania deflazakortu. Na różnych etapach leczenia zespołu nerczycowego I w jego różnych postaciach zaleca się głównie zastosowanie prednizonu.

Zmiany śródmiąższowe w płucach

W brytyjskich zaleceniach NICE 2017, zawarto informację, że u pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc stosujących prednizon lub azatioprynę, należy przeanalizować potencjalne ryzyko i korzyści dotyczące dyskontynuacji leczenia, kontynuacji leczenia lub wdrożenia terapii zastępczej. Brak jest informacji na temat zastosowania deflazakortu.

W amerykańsko-japońskich zaleceniach ATS/JRS 2016 dotyczących leczenia limfangioleiomiomatozy nie zamieszczono żadnych informacji dotyczących steroidoterapii, w tym na temat deflazakortu.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 01.02.2019 (znak pisma: PLD.46434.307.2019.3.PG), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania

zgody na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazakort), tabletki à 6 mg i 30 mg we wskazaniach: dystrofia mięśniowa typu Beckera, miastenia, mieszana choroba tkanki łącznej, neuropatia nerwów obwodowych, olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, zapalenie błony naczyniowej oczu, reumatoidalne zapalenie stawów, sarkoidoza, stan po przeszczepie nerki, toczeń rumieniowaty układowy, układowe zapalenie naczyń, w tym układowe zapalenie naczyń w przebiegu choroby Takayasu, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zespół antyfosfolipidowy, zespół Churga-Strauss, zespół nerczycowy, zespół Ormonda, zespół Sjogrena, zmiany śródmiąższowe w płucach, na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U.2019 r. poz. 1373 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 2020 r., poz. 357), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 23/2020 z dnia 16 marca 2020 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Calcort (deflazakort) we wskazaniach: stan po przeszczepie nerki, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zespół nerczycowy, zmiany śródmiąższowe w płucach.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 23/2020 z dnia 16 marca 2020 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Calcort (deflazakort) we wskazaniach: stan po przeszczepie nerki, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zespół nerczycowy, zmiany śródmiąższowe w płucach
2. Raport nr OT.4311.4.2019a „Calcort (deflazakort) we wskazaniach: stan po przeszczepie nerki, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zespół nerczycowy, zmiany śródmiąższowe w płucach”, data ukończenia: 12 marca 2020 r.