



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Calcort (deflazakort), tabletki à 6 mg i 30 mg, we wskazaniach: stan po przeszczepie nerki po okresie pokwitania, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zespół nerczycowy, zmiany śródmiąższowe w płucach.

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leków we wskazaniu: stan po przeszczepie nerki u dzieci przed okresem pokwitania.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Calcort (deflazakort), tabletki à 6 mg i 30 mg; we wskazaniach: stan po przeszczepieniu nerki, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zespół nerczycowy, zmiany śródmiąższowe w płucach, sprowadzanego z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.). Deflazakort jest pochodną prednizolonu i wykazuje działanie przeciwzapalne i immunosupresyjne.

Stosowany jest w leczeniu różnych chorób i porównywalny z innymi steroidami przeciwzapalnymi.

Produkt leczniczy Calcort (deflazakort) był oceniany przez Agencję:

1) w 2013 roku we wskazaniu zespół nerczycowy:

- Rada Przejrzystości (stanowisko nr 56/2013 z dnia 25 marca 2013 r.) uznała za niezasadne wydanie zgody na refundację produktu Calcort, w ww. wskazaniu, gdyż „nie wykazano przekonujących i klinicznie istotnych różnic ani w efektywności, ani w działaniach niepożądanych deflazakortu w porównaniu z innymi GSK”.*



- Prezes AOTMiT (rekomendacja nr 37/2013 z dnia 25 marca 2013 r.) nie rekomendował wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Calcort w ww. wskazaniu.
- 2) w 2016 roku we wskazaniu choroba śródmiąższowa płuc:
- Rada Przejrzystości (stanowisko nr 95/2016 z dnia 29 sierpnia 2016 r.) uznała za niezasadne wydawanie zgody na refundację leku Calcort (deflazacort), tabletki 6 mg i 30 mg, sprowadzanego zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r, prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.), we wskazaniu choroba śródmiąższowa płuc, przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod. Uzasadnieniem jest fakt, iż w chorobach śródmiąższowych płuc (obejmujących bardzo liczne jednostki chorobowe) pozycja glikokortykosteroidów jest zróżnicowana (np. w idiopatycznym włóknieniu płuc są przeciwwskazane), ponadto brak jest opublikowanych badań dotyczących stosowania deflazakortu w leczeniu chorób śródmiąższowych płuc.
 - Prezes AOTMiT (rekomendacja nr 56/2016 z dnia 6 września 2016 r.) nie rekomendował wydawania zgód na refundację leku Calcort (deflazacort) we wskazaniu „choroba śródmiąższowa płuc”.

Dowody naukowe

1. Stan po przeszczepieniu nerki (ICD-10: Z94.0)

Rekomendacje i wytyczne kliniczne odnoszą się ogólnie do stosowania glikokortykosteroidów, a wskazywane są przede wszystkim prednizon i metyloprednizolon. W żadnych odnalezionych wytycznych (europejskie EAU 2019, polskie PTT 2018, brytyjskie NICE 2017, NICE 2017_2 oraz BTS 2017) nie wskazano deflazakortu jako zalecanego w tym wskazaniu.

W wyniku wyszukiwania znaleziono 4 badania RCT: Ferraris 2007, Kim 1998, Lippuner 1998, Elli 1993;

Do badania Ferraris 2007 zakwalifikowano:

- pacjentów w okresie przed pokwitaniem,
- co najmniej 6 miesięcy po przeszczepie nerki,
- stabilna funkcja przeszczepu przez co najmniej 6 miesięcy,
- bez leczenia obniżającego stężenie lipidów.

Analiza post hoc wykazała, że we wszystkich przedziałach czasowych zaobserwowano znaczny spadek SDS (wpływ czasu na wynik odchylenia standardowego) wzrostu pacjenta w grupie metyloprednizonu (MPRD), podczas gdy spadek ten był widoczny dopiero po 3 latach w grupie deflazakortu (DFL).

Analiza post hoc wykazała, że wzrost masy tłuszczowej był znaczący tylko w grupie MPRD po 3 latach.

Masa ciała zwiększyła się w czasie od wartości początkowej w obu grupach ($p < 0,0001$). Dwukierunkowa analiza ANOVA wykazała również znaczącą interakcję między leczeniem deflazakortem i beztłuszczową masą ciała ($p < 0,0001$), wskazując, że przyrost w czasie był większy w grupie DFL.

BMI SDS nie różniło się istotnie między grupami. Jednak liczba pacjentów z nadwagą była znacznie zwiększona w grupie metyloprednizonu.

Ponadto, analiza wykazała znaczący wzrost szybkości wzrastania (cm/rok i SDS) w pierwszym roku dla grupy DFL, podczas gdy w grupie MPRD zaobserwowano znaczący spadek szybkości wzrastania po 2 latach. Dlatego, po 3 latach pacjenci przyjmujący DFL zyskali $13,3 \pm 1,3$ cm, a pacjenci otrzymujący MPRD $8,4 \pm 0,8$ cm ($p < 0,01$). Analiza post hoc wykazała znaczny wzrost całkowitego cholesterolu w grupie metyloprednizonu, podczas gdy w grupie deflazakortu zaobserwowano jego znaczący spadek po 3 latach leczenia.

Analiza post hoc wykazała znaczny spadek BMD kręgosłupa lędźwiowego i całkowitego BMD szkieletu w grupie MPRD w prawie wszystkich przedziałach czasowych, podczas gdy w grupie DFL spadek ten był widoczny dopiero po 3 latach leczenia.

Analiza post hoc wykazała znaczny spadek glukozy w surowicy w grupie MPRD we wszystkich przedziałach czasowych, podczas gdy w grupie DFL spadek ten był widoczny dopiero po 3 latach leczenia.

W pozostałych badaniach, prowadzonych na grupach pacjentów dorosłych, różnice znamienne statystycznie dotyczyły mniejszego przyrostu masy ciała i mniejszej utraty gęstości kości przy stosowaniu DFL w stosunku do MPRD.

2. Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (ICD-10: K73.2)

Rekomendacje i wytyczne kliniczne wskazują na stosowanie w leczeniu inicjującym autoimmunologicznego zapalenia wątroby prednizonu lub prednizolonu w połączeniu z azatiopryną, a w leczeniu podtrzymującym samej azatiopryny lub w połączeniu z niewielkimi dawkami prednizonu, w zależności od stanu klinicznego pacjenta. (AASLD 2010 USA, EASL 2015 Europa, HSG 2019 Grecja, BSG 2010 Wielka Brytania). Jedynie w wytycznych brytyjskich wskazano na możliwość stosowania deflazakortu w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi w przypadku braku odpowiedzi na podstawowe leczenie (dowody o niskiej jakości).

Znaleziono 1 badanie kliniczne, otwarte (Rebollo-Bernardez 1999), które wskazało na brak różnic w punktach końcowych pomiędzy prednizonem a deflazakortem.

3. Zespół nerczycowy (ICD-10: N04)

Rekomendacje i wytyczne kliniczne wskazują na standardowe leczenie ZN doustnym prednizonem. (SINePe 2017, Włochy, PTNFD 2015, Polska). U pacjentów ze steroidoopornym ZN zamiast prednizonu można stosować różne

GKS (deflazakort, deksametazon, metyloprednizolon) w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym (SINePe 2017, Włochy).

Znaleziono 1 badanie kliniczne dotyczące populacji dzieci, porównujące prednizolon z deflazakortem. Tylko w jednym punkcie: czas do uzyskania remisji $10,25 \pm 2,41$ dni i $12,55 \pm 1,44$ dni odpowiednio w grupie DFL i PRD, uzyskano różnicę istotną statystycznie ($p=0,012$). W pozostałych punktach końcowych nie było różnic istotnych statystycznie (Singhal 2015).

4. Choroby śródmiąższowe płuc (ICD-10: J84)

Brak jest rozstrzygających dowodów naukowych uzasadniających zastosowanie jakiegokolwiek leku. Brak badań klinicznych z zastosowaniem deflazakortu w tym wskazaniu.

Problem ekonomiczny

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.

Główne argumenty decyzji

Dotychczasowo wydawane stanowiska Rady Przejrzystości negatywnie oceniały zasadność refundacji deflazakortu we wskazaniu zespół nerczycowy i śródmiąższowe choroby płuc. Nie pojawiły się nowe dowody naukowe odnośnie do skuteczności stosowania DFL w tych wskazaniach.

Nie ma także dowodów na wyższą skuteczność deflazakortu nad terapią standardową (prednizon z azatiopryną) we wskazaniu autoimmunologiczne zapalenie wątroby.

Nie istnieją dowody naukowe na wyższość stosowania, jako elementu leczenia immunosupresyjnego, deflazakortu w stosunku do prednizonu lub metyloprednizolonu w zapobieganiu odrzucaniu przeszczepu nerki.

Deflazakort wykazał w jednym badaniu u dzieci przed okresem pokwitania mniej działań niepożądanych w stosunku do metyloprednizolonu, a w szczególności w zakresie zaburzenia procesu wzrostu, nieprawidłowej masy ciała, gęstości kości i profilu lipidowego.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), z uwzględnieniem na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację 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.