



## Rekomendacja nr 75/2023

z dnia 2 października 2023 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację

produktu leczniczego Calcort (deflazakort)

we wskazaniu: zespół nerczycowy

**Prezes Agencji nie rekomenduje** wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazakort) we wskazaniu: zespół nerczycowy.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Produkt leczniczy Calcort (deflazakort) był już przedmiotem oceny Agencji w analizowanym wskazaniu i uzyskał negatywną rekomendację wydaną w 2020 r.

Analizując aktualnie dostępne dowody naukowe, dotyczące stosowania deflazokortu w zespole nerczycowym u dzieci, można stwierdzić brak wpływu lub niewielki wpływ na częstość występowania remisji choroby w porównaniu do stosowania leczenia prednizonem (Hahn 2020).

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami koszt deflazakortu jest wyższy niż koszty technologii alternatywnej (prednizon/prednizolon).

Według wytycznych postępowania medycznego IPNA 2022 brakuje wystarczających danych, aby zalecić stosowanie deflazakortu zamiast prednizonu w leczeniu zespołu nerczycowego. Jednocześnie terapią zalecaną, zarówno w pierwotnym jak i nawracającym zespole nerczycowym, jest prednizon i prednizolon.

W związku z powyższym, zebrane w procesie oceny informacje uznano za niewystarczające, by uzasadnić wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazakort) w analizowanym wskazaniu.

#### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego:

- Calcort (deflazakort), tabletki 6 mg i 30 mg

w wskazaniu zespół nerczycowy 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 2023 r. poz. 826).

## **Problem zdrowotny**

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. 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.

## **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**

Produkt leczniczy Calcort zawierają 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Calcort jest wskazany do stosowania w leczeniu różnych stanów chorobowych. Wskazanie zespół nerczycowy zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych ocenianego leku.

## **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.*

W analizie klinicznej uwzględniono przegląd systematyczny dotyczący terapii kortykosteroidami w przebiegu zespołu nerczycowego u dzieci. W opracowaniu uwzględniono 4 badania z randomizacją

przeprowadzone u łącznie 118 pacjentów, dotyczące stosowania leczenia deflazakortem w porównaniu z prednizonem (Hahn 2020).

#### *Skuteczność kliniczna*

##### Hahn 2020

Deflazakort w porównaniu z prednizonem może mieć niewielki wpływ lub brak wpływu na liczbę pacjentów, u których wystąpiła remisja choroby (RR = 1,08 [95% CI: 0,94; 1,24]; N=67, 2 badania; I<sup>2</sup> = 0%).

Wyniki dotyczące liczby dzieci z nawrotem (9-12 miesięcy) wykazały przewagę deflazakortu w porównaniu z prednizonem (RR = 0,46 [95% CI 0,27; 0,78]; 63 uczestników, 2 badania; I<sup>2</sup> = 0%).

W badaniu w układzie naprzemiennym: nie stwierdzono różnic w czasie do remisji lub czasie do nawrotu choroby u 11 dzieci leczonych deflazakortem lub metyloprednizolonem.

#### *Bezpieczeństwo*

##### Hahn 2020

Nie oceniono bezpieczeństwa stosowania deflazakortu.

##### ChPL

Do zdarzeń niepożądanych wymienionych w podsumowaniu charakterystyki produktu 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.

#### *Ograniczenia analizy*

Niepewność wnioskowania z przeprowadzonej analizy wynika głównie z ograniczonych dowodów na skuteczność leku – dostępna jest niewielka liczba badań przeprowadzonych na małych grupach pacjentów.

#### **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 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).

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.

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.).

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo w 2022 roku wydano 10 opakowań po 100 tabletek produktu leczniczego Calcort, deflazakort, tabletki 6 mg. Zgody dotyczyły jednego pacjenta.

Oszacowany koszt za dzienną dawkę leku przypadającą na 1 kg masy ciała wynosi:

- 0,52 zł dla produktu leczniczego Calcort, 6 mg,
- 0,15 zł dla refundowanych produktów leczniczych zawierających prednizon,
- 0,18 zł dla refundowanych produktów leczniczych zawierających prednizolon.

Koszt produktu leczniczego Calcort na jednego pacjenta oszacowany:

- dla dawki maksymalnej stosowanej w przypadku 12 tygodniowego leczenia pierwszego rzutu w populacji pediatrycznej – 6 tygodni przy pełnej dawce, a następnie 6 tygodni dawkowania co drugi dzień, wynosi 936,73 zł.
- dla wysokich dawek stosowanych w zaburzeniach ostrych w populacji dorosłych, gdzie początkowo może być konieczne podanie do 120 mg deflazakortu na dobę, dawki podtrzymujące w większości przypadków mieszczą się w zakresie 3 – 18 mg/dobę, wynosi 418,68 – 1 593,69 zł.

Należy zaznaczyć, że powyższe oszacowania mają charakter poglądowy, dawkę deflazakortu dostosowuje się indywidualnie do potrzeb i tolerancji pacjenta.

### **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 2022 r. poz. 2555, z późn. zm.)**

*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.*

Uwzględniając wskazany przez MZ koszt za opakowanie netto produktu Calcort i liczbę opakowań sprowadzonych w 2022 r., wpływ na wydatki płatnika publicznego wynosi 1 311,95 zł brutto w skali roku.

#### **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 trzy dokumenty wytycznych klinicznych wydanych przez KDIGO 2021, IPNA 2022 (międzynarodowe) i PTFND 2022 (polskie).

Rekomendacje zalecają leczenie dzieci doustnym prednizonem/prednizolonem, zarówno w pierwotnym jak i nawracającym zespole nerczycowym.

W leczeniu pierwszej linii zaleca się stosowanie prednizonu w dawce 60 mg/m<sup>2</sup>/dobę lub 2 mg/kg/dobę (maks. 60 mg/dobę) przez 4 tygodnie. W wytycznych IPNA wskazano, że obecnie nie ma wystarczających danych, aby zalecić stosowanie deflazakortu zamiast prednizonu w leczeniu zespołu nerczycowego.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.3408.2022.5.AB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazakort) we wskazaniu: zespół nerczycowy, 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 2023 r. poz. 826), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 74/2023 z dnia 3 lipca 2023 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazakort) we wskazaniu: zespół nerczycowy.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 74/2023 z dnia 3 lipca 2023 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazakort) we wskazaniu: zespół nerczycowy.
2. Raport nr OT.4211.7.2023 dotyczący produktu leczniczego Calcort (deflazakort) we wskazaniu: zespół nerczycowy.