



Rekomendacja nr 29/2024

z dnia 4 kwietnia 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację

produktu leczniczego Calcort (deflazakort)

we wskazaniach: zespół nerczycowy,

autoimmunologiczne zapalenie wątroby

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację leku Calcort (deflazakort) we wskazaniach: zespół nerczycowy, autoimmunologiczne zapalenie wątroby.

Uzasadnienie rekomendacji

Produkt leczniczy Calcort (deflazakort) był przedmiotem oceny Agencji i uzyskał negatywne rekomendacje w roku 2023, 2020 i 2013 we wskazaniu zespół nerczycowy oraz w 2020 roku we wskazaniu autoimmunologiczne zapalenie wątroby.

Przeprowadzona aktualizacja analizy klinicznej nie wykazała nowych dowodów naukowych, odnoszących się do skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Calcort w przedmiotowych wskazaniach. Podczas ostatniej oceny ww. leku w 2023 roku, odnaleziono przegląd systematyczny Hahn 2020, w którym wykazano, iż deflazakort w porównaniu z prednizonem nie wpływa lub ma niewielki wpływ na liczbę pacjentów, u których wystąpiła remisja zespołu nerczycowego, a także otwarte badanie kliniczne, przeprowadzone wśród pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby, w którym stwierdzono podobny wpływ prednizonu i deflazakortu na utrzymanie remisji.

W obydwu analizowanych wskazaniach większość odnalezionych wytycznych klinicznych jako podstawową opcję terapeutyczną wskazuje prednizon lub prednizolon. Jedynie wytyczne British Society of Gastroenterology z 2010 roku wymieniają deflazakort w przypadku braku całkowitej biochemicznej lub histologicznej remisji po zastosowaniu prednizolonu i azatiopryny w autoimmunologicznym zapaleniu wątroby, przy czym jest to wskazanie do stosowania zawężone względem ocenianego.

Miesięczny koszt terapii produktem leczniczym Calcort w populacji dzieci wyniesie od 255 do 382 zł we wskazaniu zespół nerczycowy oraz 600 zł we wskazaniu autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AZW). Miesięczny koszt terapii produktem leczniczym Calcort w populacji dorosłych we wskazaniu AZW wyniesie 2000 zł.

Aktualizacja dostępnych danych podtrzymuje przyjęte dotychczas wnioskowanie i wskazuje na brak zasadności finansowania produktu leczniczego Calcort w ocenianych wskazaniach.

Przedmiot wniosku

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

- Calcort, deflazacort, tabletki 6 mg

we wskazaniach: zespół nerczycowy, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, 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. 2023, poz. 826 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AZW, ang. *autoimmune hepatitis*, AIH, ICD-10: K73.2)

AIH jest przewlekłym procesem martwiczo-zapalnym tkanki wątrobowej o niewyjaśnionej etiologii, związanym ze zwiększonym stężeniem γ -globulin w osoczu i obecnością krążących autoprzeciwciał tkankowych. Leczenie obejmuje dwie fazy: indukcję remisji i wieloletnie leczenie podtrzymujące. Jego celem jest uzyskanie remisji klinicznej i biochemicznej (normalizacja aktywności aminotransferaz i przeciwciał IgG). Po osiągnięciu remisji leczenie kontynuuje się przez ok. 2-3 lata do osiągnięcia pełnej remisji biochemicznej. Ponadto, przed podjęciem decyzji o zakończeniu terapii wykonuje się badanie histopatologiczne wątroby celem wykluczenia obecności stanu zapalnego. Dawkę przyjmowanych leków redukuje się stopniowo, pod kontrolą badań laboratoryjnych. Jeśli dojdzie do nawrotu choroby leczenie należy kontynuować do końca życia.

Odsetek przeżyć 10-letnich wśród leczonych chorych wynosi nieco ponad 80%, a 20 lat od rozpoznania przeżywa mniej niż 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 (ZN, ICD-10: N04)

Przyczyną ZN jest wzmożona przepuszczalność błony filtracyjnej kłębuszków nerkowych, powodująca utratę białek z moczem (przede wszystkim albuminy) w ilości przekraczającej możliwości kompensacyjne organizmu. Warunkiem rozpoznania ZN jest: utrata białka z moczem w ilości powyżej 50 mg/kg masy ciała/dobę lub wskaźnik białko/kreatynina w moczu ≥ 2 mg białka/1 mg kreatyniny lub obecność białka w teście paskowym na poziomie 3+ lub obniżenie stężenia albuminy w surowicy $\leq 2,5$ g/dl (≤ 25 g/l). Choroba objawia się wystąpieniem obrzęków i hiperlipidemii, a do jej powikłań zaliczane są: zakrzepica (10-40% chorych), zakażenia, hiperlipidemia i niewydolność nerek.

Wyróżnia się ZN steroidozależny, gdy nawroty białkomoczu pojawiają się w trakcie zmniejszenia dawki kortykosteroidów lub w okresie krótszym niż dwa tygodnie po ich odstawieniu oraz idiopatyczny ZN, który stanowi 90% przypadków ZN u dzieci między 1. a 10. r.ż. oraz 50% przypadków u dzieci po 10 r.ż.

Zachorowalność roczną na steroidozależny ZN szacuje się na ok. 1/100 000 osób.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparatory dla wnioskowanej technologii w obu jednostkach chorobowych można przyjąć glikokortykosteroidy, takie jak prednizon, prednizolon, metyloprednizolon oraz dodatkowo w autoimmunologicznym zapaleniu wątroby cyklosporynę, budezonid, takrolimus i cyklofosamid.

Ponadto, w ramach wskazań pozarejestacyjnych wskazać można kwas mykofenolowy w steroidozależnych, steroidoopornych i cyklosporynozależnych zespołach nerczycowych oraz takrolimus w sterydozależnych, sterydoopornych, nawracających zespołach nerczycowych, w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę.

Opis wnioskowanego świadczenia

Deflazakort jest pochodną prednizolonu. Wykazuje działanie przeciwzapalne i immunosupresyjne.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Calcort jest wskazany do stosowania w leczeniu różnych stanów chorobowych, w tym w zespole nerczycowym. Natomiast wskazanie autoimmunologiczne zapalenie wątroby nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych produktu leczniczego Calcort.

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 przeprowadzonym przeglądzie systematycznym nie odnaleziono nowych (opublikowanych po dacie ostatniego wyszukiwania) badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Calcort w ocenianych wskazaniach.

Analizując odnalezione dotychczas dowody naukowe można stwierdzić:

- brak wpływu lub niewielki wpływ na częstość występowania remisji choroby w porównaniu do stosowania leczenia prednizonem w zespole nerczycowym u dzieci (Hahn 2020),
- brak korzyści ze stosowania deflazakortu w porównaniu z prednizonem u pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby (Rebollo-Bernardez 1999).

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

ChPL Calcort

Do najczęstszych działań niepożądanych wymienionych w brytyjskiej i niemieckiej ChPL Calcort należy wzrost masy ciała.

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.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 190 380 PLN/QALY (3 x 63 460 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 110,36 zł za opakowanie 6 mg, 100 tabletek.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo, w okresie od stycznia 2023 do lutego 2024 roku, wydano 8 opakowań po 100 tabletek produktu leczniczego Calcort, deflazakort, tabletki 6 mg we wskazaniu zespół nerczycowy (zgody dotyczyły dwóch pacjentów) oraz 15 opakowań po 100 tabletek produktu leczniczego Calcort, deflazakort, tabletki 6 mg we wskazaniu autoimmunologiczne zapalenie wątroby (zgoda dotyczyła jednego pacjenta).

Średni dzienny koszt stosowania deflazakortu w dawce równoważnej prednizolonu wynoszącej 20 mg/dzień (24 mg deflazakortu) wynosi 4,41 zł.

Miesięczny (28 dni) koszt terapii z zastosowaniem deflazakortu w ocenianych wskazaniach wyniesie średnio od 254,93 zł do 382,40 zł we wskazaniu zespół nerczycowy u dzieci oraz 2003,03 zł i 600,91 zł we wskazaniu autoimmunologiczne zapalenie wątroby, odpowiednio w populacji dorosłych i dzieci.

Należy zaznaczyć, że powyższe oszacowania mają charakter poglądowy, gdyż 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 2023 r. poz. 826 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 2023 r., wpływ na wydatki płatnika publicznego wynosi 2 538,28 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 w ocenianych wskazaniach.

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

Wytyczne kliniczne

Zespół nerczycowy

Odnaleziono wytyczne kliniczne:

- Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej (PTNFD 2022),
- American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2023),
- International Pediatric Nephrology Association (IPNA 2022),
- Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO 2021).

Wymienione dokumenty zalecają leczenie dzieci doustnym prednizonem lub prednizolonem, zarówno w pierwotnym jak i nawracającym zespole nerczycowym, nie wymieniając deflazakortu.

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AZW)

Odnaleziono wytyczne kliniczne:

- Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego (PTH 2015),
- Haute Autorité de Santé (HAS 2022),
- The Korean Association for the Study of the Liver (KASL 2022),
- European Association for the Study of the Liver (EASL 2015),
- American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2019, AASLD 2010),
- British Society of Gastroenterology (BSG 2010).

Większość z nich jako podstawowy glikokortykosteroid w leczeniu AZW wskazuje prednizon lub prednizolon. Jedynie wytyczne BSG 2010 roku wymieniają ocenianą technologię (deflazakort)

do zastosowania u pacjentów, u których nie uzyskano całkowitej biochemicznej lub histologicznej remisji po zastosowaniu prednizolonu i azatiopryny oraz cyklosporynę, budezonid, takrolimus i cyklofosfamid.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.278.2024.1.KB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Calcort, deflazakort, tabletki 6 mg, we wskazaniach: zespół nerczycowy, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, 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, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 27/2024 z dnia 2 kwietnia 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Calcort (deflazakort) we wskazaniach: zespół nerczycowy, autoimmunologiczne zapalenie wątroby.

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 27/2024 z dnia 2 kwietnia 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Calcort (deflazakort) we wskazaniach: zespół nerczycowy, autoimmunologiczne zapalenie wątroby.
2. Raport nr OT.4211.3.2024. Calcort (deflazakort) we wskazaniach: zespół nerczycowy, autoimmunologiczne zapalenie wątroby. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację. Data ukończenia: 25.03.2024 r.
3. Raport nr OT.4211.7.2023. Calcort (deflazakort) we wskazaniu: zespół nerczycowy. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację. Data ukończenia: 29.06.2023 r.
4. Raport nr OT.4311.4.2019a. Calcort (deflazakort) we wskazaniach: stan po przeszczepie nerki, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zespół nerczycowy, zmiany śródmiąższowe w płucach. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację. Data ukończenia: 12.03.2020 r.