



Rekomendacja nr 67/2017

z dnia 7 listopada 2017 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację leku Calcort (deflazakort), tabletki á 6 mg i 30 mg we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD)

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawanie zgód na refundację leku Calcort (deflazakort), tabletki á 6 mg i 30 mg we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz opinie eksperckie nie uzasadniają wydawania zgód na refundację leku Calcort (deflazakort) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD).

Mimo pozytywnych opinii eksperta klinicznego oraz stowarzyszenia pacjentów (Polskie Towarzystwo Chorób Nerwowo-Mięśniowych), na podstawie odnalezionych dowodów nie można wysunąć ostatecznych wniosków dotyczących skuteczności deflazakortu w porównaniu z prednizonem oraz prednizolonem. W przeglądzie systematycznym Matthews 2016 jakość włączonych badań uniemożliwiła przeprowadzenie metaanalizy większości punktów końcowych oceniających deflazakort vs. komparator, natomiast w badaniu Griggs 2016 zidentyfikowano uchybienia metodologiczne w projekcie badania oraz raportowaniu wyników (brak wyników liczbowych oraz informacji nt. istotności statystycznej). Co istotne, oceniano jedynie surogatowe punkty końcowe, natomiast nie raportowano punktów końcowych związanych z całkowitym przeżyciem i jakością życia pacjentów, których analiza byłaby wymagana z uwagi na przebieg kliniczny choroby. Należy jednak wskazać, że wykazano przewagę ocenianej interwencji nad komparatorami w zakresie przyrostu siły mięśni. Natomiast nie ma innych dowodów, niż te z badań bez randomizacji, które potwierdzałyby wpływ kortykosteroidów na przedłużenie zdolności chodzenia. Jednocześnie deflazakort może mieć korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż technologie alternatywne, szczególnie w zakresie przyrostu wagi i wskaźnika BMI. Jest to istotne ze względu na fakt, iż zwiększenie masy ciała należy do działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem glikokortykosteroidów.

Preparat Calcort (deflazakort) był przedmiotem oceny Agencji w 2013 roku we wskazaniach: układowy toczeń rumieniowaty, dystrofia mięśniowa i uzyskał negatywną rekomendację



Prezesa Agencji. Wobec ograniczeń aktualnie odnalezionych dowodów naukowych Prezes uznaje za zasadne podtrzymanie stanowiska z 2013 roku. Nie odnaleziono również rekomendacji refundacyjnych zalecających finansowanie ocenianej technologii.

Z danych udostępnionych przez Ministerstwo Zdrowia, dotyczących importu docelowego produktu leczniczego Calcort (deflazakort) we wskazaniu dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a, wynika, że w latach 2015-2017 sprowadzono 24 opakowania dawki 6 mg i 58 opakowań dawki 30 mg na łączną kwotę 21 978 zł netto. Na podstawie uproszczonej analizy ekonomicznej oszacowano koszt netto 1 opakowania produktu leczniczego Calcort, który w przypadku płatnika publicznego wyniósł odpowiednio ok. 140 zł netto dla dawki 6 mg i ok. 321 zł netto dla dawki 30 mg. Natomiast koszt dla pacjenta był równy opłacie ryczałtowej dla świadczeniobiorcy i wyniósł 3,20 zł za opakowanie, niezależnie od dawki (pod warunkiem uzyskania zgody na refundację produktów, co zostało spełnione w analizowanych przypadkach).

Nie jest natomiast możliwe oszacowanie rzeczywistego wpływu na budżet płatnika refundacji ocenianej technologii z uwagi na brak danych dot. odsetka osób, które wyczerpały dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazakort), tabletki á 6 mg i 30 mg we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD), 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 2017 r. poz. 1844).

Problem zdrowotny

Dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD, ang. Duchenne muscular dystrophy) jest najczęstszą i najcięższą chorobą nerwowo-mięśniową o dziedziczeniu sprzężonym z chromosomem X. Ze względu na sposób dziedziczenia DMD występuje przede wszystkim u chłopców.

Choroba spowodowana jest mutacją genu DMD kodującego dystrofinę, czyli białka niezbędnego do prawidłowej czynności struktur błonowych włókna mięśniowego. Mutacje powodujące dystrofię Duchenne'a wiążą się z całkowitym brakiem dystrofiny i w efekcie cięższym przebiegiem klinicznym.

DMD objawia się opóźnionym rozwojem ruchowym we wczesnym dzieciństwie, a pierwsze objawy występują najczęściej w 2.-5. r.ż.

U chorych obserwuje się znacznie niższą jakość życia niż u zdrowych osób, co związane jest z szybko postępującą progresją choroby i obniżaniem sprawności fizycznej aż do momentu utraty możliwości samodzielnego poruszania się. Upośledzenie sprawności chorego wpływa także na jego rodzinę i opiekunów, ze względu na konieczność sprawowania całodobowej opieki.

Większość chorych na DMD umiera około 20. roku życia. Najczęstszą przyczyną zgonu jest niewydolność oddechowa (ok. 40%) powiązana z infekcją płucną lub bez niej, a następnie niewydolność serca, wtórna do postępującej kardiomiopatii (10–40%).

Częstość występowania dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a wynosi 1/3500-6000 chłopców, z czego ok. 10% posiada mutację nonsensowną.

Dane otrzymane z Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) na potrzeby oceny wniosku refundacyjnego dla leku Translarna we wskazaniu leczenie dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a powodowanej

mutacją nonsensowną (nmDMD), dotyczące liczby pacjentów (na podstawie numerów PESEL), u których postawiono rozpoznanie wg ICD-10 (główne lub współistniejące): G71.0 w latach 2010 – 2015 wskazują na liczebność populacji od 1126 do 1910 chorych. Należy jednak zauważyć, że dane NFZ dotyczą populacji chorych z nmDMD, a nie jak w zleceniu Ministra Zdrowia (MZ) – chorych na DMD, którzy wyczerpali dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.

Analizując dane pochodzące z Polskiego Rejestru Pacjentów z Chorobami Nerwowo-Mięśniowymi (również pozyskane w toku oceny leku Translarna) można stwierdzić, że populacja chorych na dystrofię mięśniową typu Duchenne'a może wynosić 375 osób, jednak analogicznie nie można określić jaki odsetek z tych chorych kwalifikowałby się do leczenia Calcortem na opisanych zleceniem MZ warunkach.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie ze zleceniem Calcort miałby być finansowany w ramach importu docelowego jedynie przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.

Wytyczne kliniczne jako możliwe opcje terapeutyczne wskazują glikokortykosteroidy (GKS), wśród których oprócz ocenianego deflazakortu wymieniono prednizolon. Ponadto do alternatywnych technologii medycznych stosowanych w DMD można też zaliczyć prednizon.

Produkty lecznicze zawierające prednizon lub prednizolon znajdują się w obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, jednak wskazania refundowane nie obejmują wskazania wnioskowanego.

Ponadto z informacji przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia wynika, że nie wydano zgody na refundację dla innych leków sprowadzanych w ramach importu docelowego dla indywidualnych pacjentów we wskazaniu DMD.

Opis wnioskowanego świadczenia

Deflazakort (DFZ), substancja czynna leku Calcort jest pochodną prednizolonu, wykazującą działanie przeciwzapalne i immunosupresyjne.

Produkt leczniczy Calcort został zarejestrowany w Wielkiej Brytanii (06.08.2008 r.). Zgodnie z odnalezionym podsumowaniem brytyjskiej charakterystyki produktu leczniczego (ang. Summary of Product Characteristics, SPCs) Calcort, jego wskazania zarejestrowane to:

- 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.

Zakres wskazań rejestracyjnych leku Calcort nie obejmuje wnioskowanego wskazania, zatem należy je traktować jako wskazanie pozarejestracyjne (off-label).

Produkt leczniczy Calcort nie jest zarejestrowany w Polsce. Z danych przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia wynika, że lek Calcort był refundowany ze środków publicznych, w latach 2015-2017, we wskazaniu dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a w ramach importu docelowego.

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 ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii odnaleziono:

- jedno badanie RCT Griggs 2016:
 - oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania deflazakortu (DFZ) w porównaniu z prednizonem (PDN) i placebo (PLC) u pacjentów z dystrofią mięśniową typu Duchenne'a (DMD) bądź dystrofią mięśniową typu Becker'a (BMD);
 - wieloośrodkowe, randomizowane, z podwójnym zaślepieniem, badanie III fazy, czteroramiennie;
 - okres obserwacji wynosił 52 tygodnie;
 - do badania włączono n=196 pacjentów (189 pacjentów z DMD, 7 pacjentów z BMD), w tym wg zastosowanych interwencji:
 - ✓ w grupie deflazakortu dawka 0,9 mg/kg/dzień – n=51 pacjentów,
 - ✓ w grupie deflazakort dawka 1,2 mg/kg/dzień – n=49 pacjentów,
 - ✓ w grupie prednizonu dawka 0,75 mg/kg/dzień – n=46 pacjentów,
 - ✓ w grupie placebo – n=50 pacjentów, przy czym po 12 tygodniach leczenia pacjenci z grupy placebo zostali zrandomizowani do grup leczonych aktywnie;
 - jakość badania wyznaczono na podstawie oceny ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration:
 - ✓ ryzyko wysokie: zaślepienie oceny efektów, selektywne raportowanie,
 - ✓ ryzyko niejasne: metoda randomizacji, ukrycie kodu randomizacji,
 - ✓ ryzyko niskie: zaślepienie badaczy i pacjentów, niekompletne dane nt. efektów;
- jeden przegląd systematyczny badań RCT z metaanalizą Matthews 2016:
 - cel przeglądu:

- ✓ ocena wpływu kortykosteroidów na przedłużenie zdolności chodzenia, siły mięśni, funkcjonalności i jakość życia w dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a (DMD),
- ✓ odpowiedź na pytanie, czy efekt zdrowotny jest utrzymywany w dłuższym okresie (więcej niż dwa lata),
- ✓ ocena zdarzeń niepożądanych,
- ✓ porównanie skuteczności i działań niepożądanych różnych kortykosteroidów preparaty i schematy

u pacjentów z dystrofią mięśniową Duchenne'a (DMD);

- włączono 12 badań (w tym 2 badania, tj. Bonifati 2000 i Karimzadeh 2012 dotyczące deflazakortu);
- populacja: n=667 pacjentów z potwierdzoną diagnozą dystrofii mięśniowej; Duchenne'a (DMD);
- interwencja:
 - ✓ prednizon,
 - ✓ prenizolon,
 - ✓ deflazakort;
- komparatory: placebo lub inny kortykosteroid lub inny schemat leczenia (deflazakort porównano z prednizonem);
- jakość przeglądu oceniono w skali AMSTAR: 10 na 11 punktów.

Skuteczność

Griggs 2016

Zmiany średniej siły mięśni mierzono przy użyciu zmodyfikowanej skali MRC (ang. Medical Research Council). Odnotowano istotny statystycznie wzrost siły mięśni:

- w okresie pierwszych 12 tygodni w grupie pacjentów leczonych:
 - deflazakortem 0,9 mg/kg/dzień vs placebo – wzrost siły mięśni był większy w grupie DFZ w porównaniu z grupą PLC i wyniósł 0,15, 95%CI [0,01; 0,28];
 - deflazakortem 1,2 mg/kg/dzień vs placebo – wzrost siły mięśni był większy w grupie DFZ w porównaniu z grupą PLC i wyniósł 0,26, 95%CI [0,12; 0,40];
 - prednizonem 0,75 mg/kg/dzień vs placebo – wzrost siły mięśni był większy w grupie PDN w porównaniu z grupą PLC i wyniósł 0, 95%CI [0,13; 0,41];
- w okresie od 12 tygodnia do 52 tygodnia w grupie pacjentów leczonych:
 - deflazakortem 0,9 mg/kg/dzień vs prednizonem 0,75 mg/kg/dzień – wzrost siły mięśni był większy w grupie DFZ w porównaniu z grupą PDN i wyniósł 0,17, 95%CI [0,03; 0,31].

Autorzy badania wskazali także, że w grupie leczonej deflazakortem 1,2 mg/kg/dzień wystąpiło istotne statystycznie polepszenie funkcji płuc w porównaniu z grupą leczoną prednizonem 0,75 dla zmiany wymuszonej pojemności życiowej (ang. Forced Vital Capacity, FVC) od 12. do 52. tygodnia. Jednak nie podano wartości liczbowych, dotyczących zaobserwowanych zmian.

W przypadku pozostałych ocenianych punktów końcowych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie lub nie podano informacji nt. istotności statystycznej.

Matthews 2016

Autorzy przeglądu wskazali, że nie ma innych dowodów niż te z badań bez randomizacji, które potwierdzałyby wpływ kortykosteroidów na przedłużenie zdolności chodzenia.

Z kolei umiarkowany dowód jakościowy z badań RCT wskazuje, że leczenie kortykosteroidami w dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a (DMD) poprawia siłę i funkcje mięśni w krótkim okresie (12 miesięcy) oraz wytrzymałość w okresie do 2 lat.

Bezpieczeństwo

Griggs 2016

W trakcie badania odnotowano 2 zgony – po 1 w grupie pacjentów leczonych deflazakortem 0,9 mg/kg/dzień i w grupie pacjentów leczonych prednizonem 0,75 mg/kg/dzień.

Ponadto z badania wyłączono 10 pacjentów z powodu działań niepożądanych, w tym 3 pacjentów w grupie DFZ (0,9 mg/kg/dzień); 3 w grupie DFZ (1,2 mg/kg/dzień) oraz 4 w grupie PDN. Wśród działań niepożądanych, które spowodowały przerwanie leczenia w grupie DFZ wymieniono otyłość/otyłość brzuszną (n=2), wzrost masy ciała (n=2), cushingoid (n=1) i kataraktę (n=1). Nie wskazano szczegółowo działań niepożądanych, będących przyczyną wyłączenia z badania dla grupy leczonej PDN.

W ramach oceny bezpieczeństwa badano wpływ glikokortykosteroidów na punkty końcowe związane z masą ciała.

W przypadku zmiany masy ciała:

- w okresie od 12 tygodnia do 52 tygodnia wzrost masy ciała w grupie pacjentów leczonych:
 - deflazakortem 0,9 mg/kg/dzień wyniósł 3,64, 95%CI [2,90; 4,38] i był istotnie statystycznie niższy w porównaniu z grupą leczoną prednizonem 0,75 mg/kg/dzień;
 - deflazakortem 1,2 mg/kg/dzień wyniósł 4,16, 95%CI [3,37; 4,94] i był istotnie statystycznie niższy w porównaniu z grupą leczoną prednizonem 0,75 mg/kg/dzień;
- w okresie od początku do 52 tygodnia wzrost masy ciała w grupie pacjentów leczonych:
 - deflazakortem 0,9 mg/kg/dzień wyniósł 5,05, 95%CI [4,08; 6,01] i był istotnie statystycznie niższy w porównaniu z grupą leczoną prednizonem 0,75 mg/kg/dzień;
 - deflazakortem 1,2 mg/kg/dzień wyniósł 5,60, 95%CI [4,59; 6,61] i był istotnie statystycznie niższy w porównaniu z grupą leczoną prednizonem 0,75 mg/kg/dzień.

W przypadku zmiany wskaźnika BMI:

- w okresie od początku do 52 tygodnia wzrost BMI w grupie pacjentów leczonych:
 - deflazakortem 0,9 mg/kg/dzień wyniósł 2,29, 95%CI [1,71; 2,87] i był istotnie statystycznie niższy w porównaniu z grupą leczoną prednizonem 0,75 mg/kg/dzień;
 - deflazakortem 1,2 mg/kg/dzień wyniósł 2,37, 95%CI [1,76; 2,99] i był istotnie statystycznie niższy w porównaniu z grupą leczoną prednizonem 0,75 mg/kg/dzień.

Wśród działań niepożądanych związanych z leczeniem (TEAEs), które wystąpiły u $\geq 10\%$ pacjentów odnotowano:

- cushingoid:
 - 60,3% pacjentów przyjmujących DFZ 0,9 mg/kg/dzień,
 - 69,2% pacjentów przyjmujących DFZ 1,2 mg/kg/dzień,
 - 77,8% pacjentów przyjmujących PDN 0,75 mg/kg/dzień,
 - 12% pacjentów przyjmujących PLC;

- otyłość brzuszna:
 - 25% pacjentów przyjmujących DFZ 0,9 mg/kg/dzień,
 - 24,6% pacjentów przyjmujących DFZ 1,2 mg/kg/dzień,
 - 42,9% pacjentów przyjmujących PDN 0,75 mg/kg/dzień,
 - 4% pacjentów przyjmujących PLC;
- rumień:
 - 27,9% pacjentów przyjmujących DFZ 0,9 mg/kg/dzień,
 - 49,2% pacjentów przyjmujących DFZ 1,2 mg/kg/dzień,
 - 52,4% pacjentów przyjmujących PDN 0,75 mg/kg/dzień,
 - 6% pacjentów przyjmujących PLC.

Wszystkie ww. działania niepożądane związane z leczeniem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie leczonych glikokortykosteroidami w porównaniu z grupą placebo. Natomiast w przypadku pacjentów leczonych deflazakortem 0,9 mg/kg/dzień w porównaniu z prednizonem 0,75 mg/kg/dzień istotnie statystycznie rzadziej w grupie DFZ vs PDN występowały cushingoid, otyłość brzuszna i rumień. Z kolei w grupie leczonej deflazakortem 1,2 mg/kg/dzień w porównaniu z prednizonem 0,75 mg/kg/dzień istotnie statystycznie rzadziej w grupie DFZ vs PDN występowała otyłość brzuszna. W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, występujących w grupie DFZ 0,9 mg/kg/dzień vs PDN 0,75 mg/kg/dzień oraz w grupie DFZ 1,2 mg/kg/dzień vs PDN 0,75 mg/kg/dzień nie odnotowano różnic istotnych statystycznych.

Analiza pozostałych punktów końcowych nie wykazała różnic istotnych statystycznie lub informacje nt. istotności statystycznej nie zostały przedstawione.

Matthews 2016

Metaanaliza przyrostu masy ciała wykazała, że deflazakort powoduje istotny statystycznie mniejszy przyrost masy ciała niż prednizon po roku leczenia. Średnia różnic (ang. mean difference, MD) wyniosła MD= -9,52% [95%CI: -14,91; -4,12]. Jednak należy wskazać, że wyniki uzyskano na podstawie badań o niskiej jakości.

Ponadto autorzy przeglądu wskazują, że w krótkim okresie obserwacji wynikającym z włączonych badań, działania niepożądane były znacznie bardziej powszechne przy zażywaniu kortykosteroidów niż placebo, ale nie były klinicznie istotne. Według autorów przeglądu nie można ocenić długofalowych korzyści i zagrożeń związanych z leczeniem kortykosteroidami lub przerywanymi schematami z opublikowanych badań klinicznych.

Dodatkowo badania bez randomizacji popierają wnioski o funkcjonalnych korzyściach, ale również identyfikują klinicznie znaczące niekorzystne skutki długotrwałego leczenia oraz możliwe różnice w skuteczności w schematach dziennych i weekendowych w dłuższym okresie.

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

Na wiarygodność analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów:

- w badaniu Griggs 2016:
 - brak informacji o metodzie randomizacji;
 - brak informacji o ukryciu kodu randomizacji;
 - brak informacji nt. istotności statystycznej wyników dla niektórych punktów końcowych;
 - brak wyników liczbowych dla niektórych 2-rzędowych punktów końcowych;
 - czas trwania badania (52 tygodnie) uniemożliwia określenie długofalowego wpływu stosowania sterydów na pacjentów.
- w przeglądzie systematycznym Matthews 2016: jakość włączonych badań uniemożliwiła przeprowadzenie metaanalizy większości punktów końcowych oceniających deflazakort w porównaniu z prednizonem.

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 134 514 zł (3 x 44 838 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.

Nie odnaleziono danych, które pozwoliłyby w sposób wiarygodny przeprowadzić analizę ekonomiczną, która byłaby zgodna ze zleceniem Ministra Zdrowia. W związku z powyższym ograniczono się do przedstawienia kosztów związanych z ocenianym produktem leczniczym.

Z danych udostępnionych przez Ministerstwo Zdrowia, dotyczących importu docelowego produktu leczniczego Calcort (deflazakort) we wskazaniu dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a, wynika, że w latach 2015-2017 sprowadzono 24 opakowania dawki 6 mg i 58 opakowań dawki 30 mg na łączną kwotę 21 978 zł netto.

Mając na uwadze dane nt. refundacji można wskazać, że cena jednego opakowania leku Calcort w zależności od dawki (liczby tabletek w opakowaniu) wynosiła:

- dla płatnika publicznego w latach 2015-2017:
 - Calcort 6 mg (100 tabletek w opakowaniu, sprowadzono 24 opakowania za kwotę 3 360 zł netto) – 140 zł netto / opakowanie;
 - Calcort 30 mg (30 tabletek w opakowaniu, sprowadzono 58 opakowań za 18 618 zł netto) – 321 zł netto / opakowanie;
- dla świadczeniobiorcy (pacjenta) – 3,20 zł / opakowanie. Przy czym lek jest wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe pod warunkiem uzyskania zgody na jego refundację.

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

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. 2017 poz. 1844);

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 danych o liczebności populacji docelowej w odniesieniu do odsetka chorych na DMD którzy wyczerpali dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod, niemożliwe jest wiarygodne oszacowanie wpływu finansowania przedmiotowej technologii, w ramach importu docelowego, na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz wydatki świadczeniobiorców.

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 1 rekomendację kliniczną American Academy of Neurology (AAN 2016, USA) odnoszącą się do leczenia dystrofii mięśniowej typu Duchenne’a. Zgodnie z ww. rekomendacją, w terapii DMD zaleca się stosowanie glikokortykosteroidów – wymieniono prednizolon i oceniany obecnie deflazakort, które wpływają na:

- poprawę wytrzymałości i funkcji motorycznych;
- poprawę funkcjonowania układu oddechowego;
- redukcję potrzeby operacji skoliozy;
- opóźnienie wystąpienia kardiomiopatii do 18. r.ż.

W przypadku deflazakortu wytyczne wymieniają także zwiększenie przeżywalności w 5 i 15 letnim badaniu kontrolnym.

Jednakże jednocześnie zwrócono uwagę na konieczność monitorowania przewlekłej terapii GKS ze względu na ich działania niepożądane. Ponadto wspomniane rekomendacje wskazują także na brak wystarczających danych, potwierdzających korzystny wpływ GKS i terapii skojarzonej GKS z bifosfonianami na przeżywalność, jak również wpływ GKS na poprawę jakości życia.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do ocenianej technologii medycznej.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 20.09.2017 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.4285.2017.AP), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację leku Calcort (deflazakort) we wskazaniach: sarkoidoza, zespół Ormonda, choroba śródmiąższowa płuc, na 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 2017 r. poz. 1844), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 120/2017 z dnia 30 października 2017 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Calcort (deflazakort) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD)

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 120/2017 z dnia 30 października 2017 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Calcort (deflazakort) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD).
2. Raport nr OT.431.9.2017. Calcort (deflazakort) we wskazaniu dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD). Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Data ukończenia: 27 października 2017 r.