



## Rekomendacja nr 72/2019

z dnia 2 września 2019 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Calcort (deflazakort) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD) u pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania prednizonu

**Prezes Agencji nie rekomenduje** wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazakort) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD) u pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania prednizonu.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Calcort (deflazakort) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD) u pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania prednizonu.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono 1 opis przypadku (Merlini 2011) dotyczący leczenia dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a (DMD) u pacjenta z przeciwwskazaniami do zastosowania prednizonu, przy czym nie umożliwia on wnioskowania o skuteczności terapii deflazakortem.

Dodatkowo do analizy włączono badanie RCT Griggs 2016 oraz przegląd systematyczny badań RCT z metaanalizą Matthews 2016, porównujących stosowanie deflazakortu z prednizonem w populacji ogólnej pacjentów z DMD – bez wskazania na przeciwwskazania do stosowania prednizonu (populacja szersza niż wnioskowana).

W badaniu Griggs 2016 wykazano, że zarówno stosowanie deflazakortu jak i prednizonu w porównaniu z placebo u pacjentów z DMD, prowadzi do istotnego statystycznie zwiększenia siły mięśniowej, poprawy funkcji motorycznych oraz poprawy w zakresie wymuszonej pojemności życiowej płuc. Profil działań niepożądanych obu leków był podobny. Zaobserwowano istotnie rzadsze występowanie rumienia, zmian cushingoidalnych oraz otyłości brzusznej w grupie otrzymującej deflazakort (w dawce 0,9 mg/kg/dobę) w porównaniu z prednizonem (0,75 mg/kg/dobę). Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami



w zakresie zmian masy ciała, jak również innych analizowanych zdarzeń niepożądanych. Wnioskowanie na podstawie wyników badania ogranicza krótki okres obserwacji, co przekłada się na brak wiarygodnych dowodów dot. długoterminowych efektów terapii deflazakortem.

W przeglądzie systematycznym Matthews 2016, obejmującym 12 badań RCT, w tym 2 badania porównujące prednizon z deflazakortem (Bonifati 2000 i Karimzadeh 2012) wykazano, że leczenie kortykosteroidami w DMD poprawia siłę i funkcje mięśni. Równocześnie stwierdzono, że dowody niskiej jakości wskazują, że terapia deflazakortem może przyczynić się do mniejszego przyrostu masy ciała w porównaniu z prednizonem. Jednakże wnioskuje się w tym przypadku ogranicza jakość badań włączonych do przeglądu Matthews 2016, która uniemożliwiła przeprowadzenie metaanalizy większości punktów końcowych oceniających deflazakort w porównaniu z prednizonem.

Podsumowując, liczne ograniczenia odnalezionych badań, jak również mała liczba dowodów naukowych odnoszących się do populacji wnioskowanej – pacjentów z DMD z przeciwwskazaniami do zastosowania prednizonu (1 opis przypadku) i fakt, że ten typ badań jest nisko sklasyfikowany w hierarchii wiarygodności doniesień naukowych, nie ma wystarczających przesłanek do rekomendowania finansowania terapii deflazakortem w DMD ze środków publicznych.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazakort), tabletki à 6 mg i 30 mg, we wskazaniu dystrofia mięśniowa typu Duchenne’a (DMD) u pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania prednizonu, 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 2019 r. poz. 1373 z późn. zm.).

### **Problem zdrowotny**

Dystrofie mięśniowe (miopatie dystroficzne) (ICD-10: G71.0) cechują się zwyrodnieniem i zanikiem mięśni w następstwie uwarunkowanych genetycznie defektów różnych składników komórek mięśniowych. W obrazie wycinka mięśnia charakterystyczne jest współwystępowanie cech zwyrodnienia i regeneracji, z przeważającym z upływem czasu zanikiem mięśni. Wyróżnia się:

- dystrofie mięśniowe wrodzone (wrodzona dystrofia mięśniowa związana z niedoborem merozyny, wrodzona dystrofia mięśniowa Fukuyamy);
- dystrofie mięśniowe o późniejszym początku klinicznym:
  - dystrofinopatie – dystrofie mięśniowe Duchenne’a i Beckera;
  - dystrofie obręczowo-kończynowe spowodowane mutacjami wielu różnych genów;
  - dystrofia twarzowo-łopatkowo-ramieniowa objawiająca się osłabieniem i zanikiem mięśni twarzy, stabilizatorów łopatki i zginaczy grzbietowych stopy, później także mięśni ramienia i obręczy biodrowej.

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 na DMD chorują przede wszystkim chłopcy. Odnotowuje się pojedyncze przypadki zachorowań wśród dziewczynek z zespołem Turnera ze względu na występowanie tylko jednego chromosomu X.

Dystrofia Duchenne’a objawia się opóźnionym rozwojem ruchowym we wczesnym dzieciństwie (chodzenie po 18. r.ż.), pierwsze objawy występują najczęściej w 2.-5. r.ż. (trudność w bieganiu, szybkim chodzeniu i wchodzeniu po schodach, skłonność do upadków, objaw Gowersa), symetryczne

zajęcie mięśni – początkowo obręczy biodrowej, następnie barkowej, przerost prawdziwy lub rzekomy mięśni łydek, odruchy skokowe i kolanowe osłabione (stosunkowo długo są zachowane). W badaniach pomocniczych stwierdza się zwiększoną (>10x) aktywność kinazy kreatynowej (CK) w surowicy, zmiany typowo mięśniowe w badaniu elektromiograficznym (EMG), a w badaniu histologicznym wycinka mięśniowego – cechy postępującego zwyrodnienia. Poza objawami bezpośrednio związanymi z dysfunkcją mięśni szkieletowych, obserwuje się również wady zgryzu, upośledzenie rozwoju umysłowego (ok. 50% przypadków), wczesną osteoporozę (jeszcze u chłopców samodzielnie chodzących), objawy ze strony przewodu pokarmowego oraz kardiomiopatię.

Częstość występowania dystrofii mięśniowej typu Duchenne’a wynosi 1/3500-6000 chłopców. 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.

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%).

Zgodnie z opinią eksperta liczba chorych z DMD w Polsce wynosi ok. 1 500 osób, w tym ok. 60% leczona jest sterydami.

Dane pochodzące z Polskiego Rejestru Pacjentów z Chorobami Nerwowo-Mięśniowymi wskazują, że populacja chorych na dystrofię mięśniową typu Duchenne’a wynosi 580 osób. Nie ma danych dotyczących liczby chorych z przeciwwskazaniami do zastosowania prednizonu. Jednak szacuje się, że odsetek pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania prednizonu wynosi ok. 5-10%.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Wytyczne kliniczne, obok deflazakortu, wskazują na prednizon i prednizolon jako opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu chorych na dystrofię mięśniową typu Duchenne’a (DMD).

Ekspert kliniczny wskazał, że aktualnie w leczeniu DMD stosowane są kortykosteroidy (prednizon, deflazakort) oraz Translarna (ataluren). Ponadto wskazuje on na konieczność prowadzenia rehabilitacji wśród wszystkich pacjentów z DMD.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2019 r., poz. 50) aktualnie ze środków publicznych brak jest refundowanych produktów leczniczych we wskazaniu dystrofia mięśniowa typu Duchenne’a (DMD).

Mając na względzie powyższe, za terapię alternatywną uznano BSC (ang. best supportive care).

### **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 wskazanie (dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD) u pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania prednizonu) nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych ocenianych leków, co oznacza stosowanie go poza wskazaniami (*off-label*).

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, w okresie od czerwca 2016 do czerwca 2019, w ramach procedury importu docelowego, sprowadzono 39 opakowań leku Calcort, 6 mg, 100 tabl. dla 2 pacjentów oraz 63 opakowania leku Calcort, 30 mg, 30 tabl. dla 4 pacjentów.

### **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:

- Merlini 2014 – opis przypadku 19-letniego mężczyzny z dystrofią mięśniową typu Duchenne'a. Okres obserwacji rozpoczął się w 2 r.ż. pacjenta (2 r.ż. – 19 r.ż.). U pacjenta stosowano terapie:
  - w wieku 2,4 lat - prednizon (PDN) w dawce 0,75 mg/kg/dobę przez 2 tyg, następnie co drugi dzień 1,25 mg/kg;
  - w wieku 5,5 lat – deflazakort (DFZ) co drugi dzień w dawce 1,5 mg/kg;
  - w wieku 13 lat – deflazakort 0,9 mg/kg/dobę przez 1-3 miesiące;
  - na koniec okresu obserwacji – deflazakort w dawce 36 mg/dobę.
- Griggs 2016 – wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie III fazy, kontrolowane placebo, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania deflazakortu (DFZ) w porównaniu z prednizonem (PDN) i placebo (PLC). Do badania włączono 196 chłopców (między 5 a 15 r.ż.), w tym 189 z dystrofią mięśniową typu Duchenne'a (DMD) i 7 z dystrofią mięśniową typu Becker'a (BMD). W badaniu do grupy DFZ 0,9 mg/kg/d włączono 68 chłopców, do grupy DFZ 1,2 mg/kg/d – 65 chłopców, do grupy stosującej PDN 0,75 mg/kg/d – 63 chłopców oraz 50

chłopców do grupy placebo. Okres obserwacji wynosił 52 tygodnie. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration zostało ocenione na wysokie dla domen: zaślepienie oceny efektów, selektywne raportowanie, niejasne dla domen: metoda randomizacji, ukrycie kodu randomizacji oraz niskie dla domen: zaślepienie badaczy i pacjentów, niekompletne dane nt. efektów;

- Matthews 2016 - przegląd systematyczny badań RCT z metaanalizą, którego celem była ocena wpływu kortykosteroidów na przedłużenie zdolności chodzenia, siły mięśni, funkcjonalności i jakość życia w dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a (DMD). Do przeglądu włączono 12 badań, w tym 2 badania, tj. Bonifati 2000 i Karimzadeh 2012 dotyczące deflazakortu vs prednizon. Liczebność populacji wynosiła 667 pacjentów z potwierdzoną diagnozą dystrofii mięśniowej Duchenne'a (DMD). Jakość przeglądu została oceniona na 10/11 pkt wg skali AMSTAR.

### *Skuteczność*

#### Merlini 2014

Opis przypadku wykazał:

- z uwagi na ryzyko przyrostu masy ciała pacjentowi w wieku 5,5 lat zmieniono prednizon na deflazakort;
- w wieku 17 lat pacjent stracił zdolność wstawania z podłogi, a wieku 18 lat zaczął korzystać z wózka inwalidzkiego do pokonywania długich dystansów;
- w wieku 19 lat pacjent mógł przejść 10 metrów przez 15 sekund i wspiąć się powoli na kilka schodów przy pomocy poręczy (wzrost pacjenta wynosił 144,7 cm, waga 41,5 kg, BMI - 19,8);
- spadek tempa wzrostu pacjenta rozpoczął się tuż po pierwszym roku leczenia kortykosteroidami;
- w wieku 14,5-17 lat pacjent otrzymał leczenie androgenem, z uwagi na opóźnione dojrzewanie;
- na końcu okresu obserwacyjnego pacjent nie miał wyraźnych problemów z oddychaniem i krążeniem.

#### Griggs 2016

Zmiany średniej siły mięśni mierzono przy użyciu zmodyfikowanej skali MRC (ang. *Medical Research Council*). Skala ta określa 13 stanów funkcjonalnych, którym przypisano odpowiednio miary punktowe w zakresie od 0 do 5 punktów:

- 5 siła prawidłowa (5 pkt.)
- 5- siła prawidłowa, jednak wzbudzająca wątpliwości (4,75 pkt.)
- 4+ zdolny do pokonania maksymalnego oporu w zachowanym zakresie ruchu (4,5 pkt.)
- 4 zdolny do pokonania umiarkowanego oporu w zachowanym zakresie ruchu (4 pkt.)
- 4- zdolny do pokonania minimalnego oporu w zachowanym zakresie ruchu (3,75 pkt.)
- 3+ zdolny do wykonania ruchu w zachowanym zakresie oraz do pokonania minimalnego oporu w części zakresu ruchu po czym skurcz mięśniowy nagle zanika (3,25 pkt.)
- 3 zdolny do wykonania ruchu w zachowanym zakresie ruchu, przeciwko sile grawitacji (3 pkt.)
- 3- zdolny do wykonania ruchu przeciwko sile grawitacji w zachowanym zakresie ruchu większym niż połowa (2,75 pkt.)

- 2+ zdolny do wykonania ruchu przeciwko sile grawitacji w zakresie większym niż połowa biernego zakresu ruchu (2,5 pkt.)
- 2 zdolny do wykonania ruchu w zachowanym zakresie, w warunkach zniesienia siły grawitacji (2 pkt.)
- 2- zdolny do wykonania niewielkiego ruchu w warunkach zniesienia siły grawitacji (1,75 pkt.)
- 1 przy próbie ruchu wyczuwalny skurcz mięśni (1 pkt.)
- 0 brak skurczu mięśni (0 pkt.)

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 AMS (średnia siła mięśni, ang. *average muscle strength*) = 0,15 punkta, 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 AMS=0,26 punkta, 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 AMS=0,27 punkta, 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 AMS=0,17 punkta, 95%CI [0,03; 0,31].

Ponadto w wyniku badania Griggs 2016 wykazano istotną poprawę funkcji motorycznych pacjentów stosujących deflazakort w dawce 0,9mg/kg/d lub 1,2mg/kg/d lub prednizon w porównaniu z placebo w zakresie:

- czasu wstawania z pozycji leżącej;
- czasu na pokonaniu 4 schodów;
- czasu przebiegnięcia lub przejścia 30 stóp (9 m) w 12 tygodniu badania.

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

### Merlini 2011

U pacjenta zaobserwowano spadek wzrostu tuż po pierwszym roku leczenia kortykosteroidami.

### 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 prednizonem.

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 WB (zmiana wagi ciała) = 3,64 kg, 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 WB=4,16 kg, 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 WB=5,05 kg, 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 WB=5,60 kg, 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 brzuszną:
  - 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 statystycznie.

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*

Podstawowym ograniczeniem oceny skuteczności i bezpieczeństwa jest brak wysokiej jakości badań odnoszących się do wnioskowanej populacji. Do analizy klinicznej włączono tylko jeden opis przypadku dotyczący wnioskowanej populacji, tj. pacjentów z dystrofią mięśniową typu Duchenne'a (DMD) z przeciwwskazaniami do zastosowania prednizonu (pozostałe badania nie wskazywały na występowanie takich przeciwwskazań - populacja w badaniu Griggs 2016 oraz w przeglądzie Matthews 2016 dotyczy ogólnie pacjentów z DMD). Jednocześnie opis przypadku Merlini 2014 nie umożliwia wnioskowania o skuteczności terapii deflazakortem. Ponadto na wiarygodność analizy klinicznej mają wpływ następujące ograniczenia:

- ograniczeniem badania Griggs 2016 jest krótki okres obserwacji, co przekłada się na brak wiarygodnych badań nad długoterminowym efektem deflazakortu u pacjentów z DMD;
- jakość badań włączonych do przeglądu Matthews 2016 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 (wrażonej 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 139 953 zł (3 x 46 651 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.

Z danych udostępnionych przez Ministerstwo Zdrowia, dotyczących importu docelowego produktu leczniczego Calcort (deflazakort) we wskazaniu dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a, wynika, że w okresie od czerwca 2016 do czerwca 2019 sprowadzono 39 opakowań dawki 6 mg i 63 opakowania dawki 30 mg na łączną kwotę 18 036 zł netto.

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

- Calcort 6 mg (100 tabletek w opakowaniu, sprowadzono 39 opakowań za kwotę 4 176 zł netto) – ok. 107 zł netto / opakowanie;
- Calcort 30 mg (30 tabletek w opakowaniu, sprowadzono 63 opakowania za 13 860 zł netto) – 220 zł netto / opakowanie;

### **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. 2015 poz. 345)**

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 z przeciwwskazaniami do zastosowania prednizonu, 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 2 rekomendacje kliniczne dot. leczenia dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a, wydanych przez:

- American Academy of Neurology (AAN) 2016 (USA);
- Konsensus Ekspertów 2017 (Brazylia).

Należy wskazać, że odnalezione wytyczne obok prednizonu i prednizolonu, wskazują deflazakort jako jedną z opcji terapeutycznych w leczeniu chorych na dystrofię mięśniową typu Duchenne'a (DMD).

Odnaleziono negatywną rekomendację refundacyjną dotyczącą finansowania deflazakortu w leczeniu dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a (DMD) wydaną przez Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC 2016, 2017, 2019). Negatywna rekomendacja wynikała z faktu, iż dostępne dowody naukowe są niskiej jakości i nie potwierdzają korzyści ze stosowania deflazakortu w porównaniu z prednizonem we wnioskowanej populacji.

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 27.05.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.443.2019.8.AD), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazakort), tabletki à 6 mg i 30 mg we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD) u pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania prednizonu 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 2019 r. poz. 784, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 74/2019 z dnia 19 sierpnia 2019 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Calcort (deflazakort) we

wskazaniu dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD) u pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania prednizonu.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 74/2019 z dnia 19 sierpnia 2019 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Calcort (deflazakort) we wskazaniu dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD) u pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania prednizonu;
2. Raport nr OT.4311.9.2019 Calcort (deflazakort) we wskazaniu dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD) u pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania prednizonu. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację" z dn. 13 sierpnia 2019 r.