



## Rekomendacja nr 11/2020

z dnia 6 lutego 2020 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu  
lecniczego: Calcort (deflazakort) dla pacjentów pediatrycznych ze  
wskazaniem dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a, u których  
leczenie glikokortykosteroidami spowodowało wzrost masy ciała  
przekraczający 20% w stosunku do wartości wyjściowej**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazakort) dla pacjentów pediatrycznych ze wskazaniem dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a, u których leczenie glikokortykosteroidami spowodowało wzrost masy ciała przekraczający 20% w stosunku do wartości wyjściowej.

### 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) dla pacjentów pediatrycznych ze wskazaniem dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD, ang. *Duchenne muscular dystrophy*), u których leczenie glikokortykosteroidami spowodowało wzrost masy ciała przekraczający 20% w stosunku do wartości wyjściowej.

W ramach analizy klinicznej, nie odnaleziono badań, bezpośrednio odnoszących się do określonego w zleceniu wskazania.

Uwzględniając powyższe, do analizy włączono dowody naukowe pośrednio odnoszące się do wnioskowanego wskazania: badanie randomizowane z grupą kontrolną (RCT, ang. *randomized controlled trial*) Griggs 2016 oraz przegląd systematyczny badań RCT Matthews 2016. Do przeglądu Matthews 2016 włączono 2 badania odnoszące się do porównania stosowania deflazakortu z prednizonem w populacji ogólnej pacjentów z DMD, zatem w szerszej populacji niż wskazano w zleceniu.

Wnioski z powyższych badań ogranicza przede wszystkim krótki okres obserwacji w kontekście czasu prowadzenia terapii we wskazaniu określonym zleceniem Ministra Zdrowia, co



przekłada się na brak wiarygodnych dowodów dot. długoterminowych efektów terapii deflazakortem. Ponadto ocena jakości badań zgodnie z narzędziem Cochrane Collaboration wykazała wysokie ryzyko popełnienia błędu systematycznego w kluczowych domenach, m.in. dotyczących randomizacji i selektywnego raportowania wyników, wobec czego ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych w badaniach interwencji mogła zostać zaburzona. Niemniej jednak, 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).

Z kolei 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 przyczyniać się do mniejszego przyrostu masy ciała w porównaniu z prednizonem. Przytoczony wynik jest jednym z niewielu, dla których możliwe było przeprowadzenie metaanalizy, chociaż wnioskowanie w tym przypadku ogranicza jakość badań włączonych do przeglądu Matthews 2016 (umiarkowana i niska). W przypadku większości punktów końcowych oceniających deflazakort w porównaniu z prednizonem wykonanie metaanalizy nie było możliwe z powodu znaczących różnic metodologicznych, co oznacza brak możliwości pełnej oceny relatywnej efektywności ocenianej technologii względem prednizonu.

Podsumowując, brak badań odnoszących się bezpośrednio do wnioskowanej populacji liczne ograniczenia przytoczonych badań pośrednio odnoszących się do wnioskowanej populacji, powodują że nie ma wystarczających przesłanek do rekomendowania finansowania ze środków publicznych terapii deflazakortem, w populacji określonej zleceniem Ministra Zdrowia.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Calcort dla pacjentów pediatrycznych ze wskazaniem dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a, u których leczenie glikokortykosteroidami spowodowało wzrost masy ciała przekraczający 20% w stosunku do wartości wyjściowej, 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;

- o dystrofie obręczowo-kończynowe spowodowane mutacjami wielu różnych genów;
- o 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.

### **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).

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w leczeniu DMD stosuje się glikokortykosteroidy, tj.: prednizon, prednizolon lub deflazakort. Leczenie objawowe obejmuje przede wszystkim fizykoterapię.

Zgodnie z Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2020 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2019.105) aktualnie brak jest leków refundowanych ze środków publicznych we wskazaniu dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD).

Biorąc pod uwagę powyższe dane komparatorem dla produktu leczniczego Calcort, u pacjentów pediatrycznych ze wskazaniem dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a, u których leczenie glikokortykosteroidami spowodowało wzrost masy ciała przekraczający 20% w stosunku do wartości wyjściowej, może być prawdopodobnie leczenie objawowe obejmujące fizykoterapię, a zatem najlepszą terapię wspomagającą (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 u których leczenie glikokortykosteroidami spowodowało wzrost masy ciała przekraczający 20% w stosunku do wartości wyjściowej nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych ocenianych leków, co oznacza stosowanie go poza wskazaniami (*off-label*).

## 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:

- Griggs 2016 – wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie III fazy, w badaniu porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania deflazakortu (DFZ) 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 stosującej DFZ 0,9 mg/kg/d włączono 68 chłopców, do grupy stosującej DFZ 1,2 mg/kg/d – 65 chłopców, do grupy stosującej PDN 0,75 mg/kg/d – 63 chłopców oraz 50 chłopców do grupy PLC. Okres obserwacji wyniósł 52 tygodnie.

Ryzyko popełnienia błędu systematycznego wg narzędzia 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 porównania 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. Jeden punkt nie został przyznany ponieważ brak jest możliwości oceny prawdopodobieństwa wystąpienia błędu systematycznego związanego z wybiórczym publikowaniem.

Ryzyko popełnienia błędu systematycznego w badaniach Bonifati 2000 oraz Karimzadeh 2012 zostało ocenione przez autorów przeglądu Matthews 2016 na podstawie narzędzia Cochrane Collaboration.

W badaniu Bonifati 2000 wskazano na:

- wysokie ryzyko wystąpienia błędu związanego z selektywnym raportowaniem wyników;
- niskie ryzyko wystąpienia błędu związanego z zaślepieniem badaczy i pacjentów, zaślepieniem oceny efektów, niekompletnymi danymi na temat efektów;
- niejasne ryzyko wystąpienia błędu związanego z metodą randomizacji oraz ukryciem kodu randomizacji;

W badaniu Karimzadeh 2012 wskazano na:

- wysokie ryzyko wystąpienia błędu związanego z metodą randomizacji, ukryciem randomizacji, zaślepieniem badaczy i pacjentów, zaślepieniem oceny efektów, niekompletnymi danymi na temat efektów oraz selektywnego raportowania wyników.

Zmiany średniej siły mięśni (AMS, ang. *average muscle strength*) 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.).

### Skuteczność

#### Griggs 2016

W badaniu odnotowano wyższe wyniki w odniesieniu do siły mięśni względem wartości początkowych:

- w okresie pierwszych 12 tygodni w grupie pacjentów leczonych:
  - deflazakortem 0,9 mg/kg/dzień – AMS=0,15 (95% CI: 0,01; 0,28). Wynik był istotnie statystycznie wyższy niż w grupie stosującej placebo (AMS=-0,1 (95% CI: -0,23; 0,03));
  - deflazakortem 1,2 mg/kg/dzień – AMS=0,26 (95% CI: 0,12; 0,40). Wynik był istotnie statystycznie wyższy niż w grupie stosującej placebo (AMS=-0,1 (95% CI: -0,23; 0,03));
  - prednizonem 0,75 mg/kg/dzień – AMS=0,27 (95% CI: 0,13; 0,41). Wynik był istotnie statystycznie wyższy niż w grupie stosującej placebo (AMS=-0,1 (95% CI: -0,23; 0,03)).
- w okresie od 12 tygodnia do 52 tygodnia w grupie pacjentów leczonych:
  - deflazakortem 0,9 mg/kg/dzień – AMS=0,17 (95% CI: 0,03; 0,31). Wynik był istotnie statystycznie wyższy niż w grupie stosującej prednizon (AMS=-0,12 (95% CI: 0,26; 0,03)).

Dodatkowo okresie obserwacji od początku leczenia do 52 tygodnia, odnotowano wartości AMS w grupie leczonej:

- deflazakortem 0,9 mg/kg/dzień: 0,39 (95% CI: 0,25; 0,54);
- deflazakortem 1,2 mg/kg/dzień: 0,38 (95% CI: 0,23; 0,54);
- prednizonem 0,75 mg/kg/dzień: 0,23 (95% CI: 0,07; 0,38).

Brak jest jednak odniesienia do istotności statystycznej powyższych wyników.

Ponadto z treści publikacji wynika, że wykazano istotną statystycznie 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 (FVC, ang. *Forced Vital Capacity*), 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.

Wskazano także, że umiarkowanej jakości badania RCT wskazują, 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 – 1 w grupie pacjentów leczonych deflazakortem 0,9 mg/kg/dzień i 1 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 brzuszna (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 względem wartości początkowych w grupie pacjentów leczonych:
  - deflazakortem 0,9 mg/kg/dzień wyniósł WB (zmiana wagi ciała) = 3,64 kg (95% CI: 2,90; 4,38). Wynik był istotnie statystycznie niższy w porównaniu z grupą leczoną prednizonem 0,75 mg/kg/dzień (WB=5,57 (95% CI: 4,76; 6,37));
  - deflazakortem 1,2 mg/kg/dzień wyniósł WB=4,16 kg (95% CI:3,37; 4,94). Wynik był istotnie statystycznie niższy w porównaniu z grupą leczoną prednizonem 0,75 mg/kg/dzień (WB=5,57 (95% CI: 4,76; 6,37));
- 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). Wynik był istotnie statystycznie niższy w porównaniu z grupą leczoną prednizonem 0,75 mg/kg/dzień (WB=8,45 (95% CI: 7,41; 9,49));
  - deflazakortem 1,2 mg/kg/dzień wyniósł WB=5,60 kg (95% CI:4,59; 6,61). Wynik był istotnie statystycznie niższy w porównaniu z grupą leczoną prednizonem 0,75 mg/kg/dzień (WB=8,45 (95% CI: 7,41; 9,49)).

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). Wynik był istotnie statystycznie niższy w porównaniu z grupą leczoną prednizonem 0,75 mg/kg/dzień (wzrost BMI=3,60 (95% CI: 2,97; 4,24));

- 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 (wzrost BMI=3,60 (95% CI: 2,97; 4,24));

Wśród działań niepożądanych związanych z leczeniem (ang. *treatment emergent adverse events*, 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.

Wyżej wymienione działania niepożądane związane z leczeniem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie leczonych glikokortykosteroidami w porównaniu z grupą placebo.

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 występowały cushingoid, otyłość brzuszna i rumień;
- w porównaniu z PLC istotnie statystycznie częściej w grupie DFZ występował częstomocz.

W przypadku pacjentów leczonych deflazakortem 1,2 mg/kg/dzień w porównaniu z prednizonem 0,75 mg/kg/dzień istotnie statystycznie rzadziej w grupie DFZ 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 istotnie statystycznie mniejszy przyrost masy ciała niż prednizon po roku leczenia. Średnia różnica (ang. *mean difference*, MD) wyniosła MD= -9,52% (95% CI: -14,91; -4,12).

Średni przyrost masy w 1 roku stosowania, w poszczególnych badaniach wyniósł:



- w Bonifati 2000: 9% (SD=11,9) w grupie stosującej DFZ oraz 21,3% (SD=11,9) w grupie stosującej PRD;
- w Karimzadeh 2012: 13% (SD=9,2) w grupie stosującej DFZ oraz 21,7% (SD=6,7) w grupie stosującej PRD.

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 badań odnoszących się bezpośrednio do wnioskowanej populacji. W ramach analizy włączono, jako dodatkowe dowody naukowe badanie Griggs 2016 oraz przegląd Matthews 2016, które dotyczą ogólnie pacjentów z DMD.

Ponadto na wiarygodność analizy klinicznej mają wpływ następujące ograniczenia:

- Ograniczeniem badania Griggs 2016 jest dość krótki okres obserwacji (52 tygodnie), co przekłada się na brak wiarygodnych badań nad długoterminowym efektem deflazakortu u pacjentów z DMD;
- Do przeglądu Matthews 2016 włączono jedynie 2 badania odnoszące się do zastosowania deflazakortu we wnioskowanej populacji, których jakość, zgodnie z oceną popełnienia błędu systematycznego wg narzędzia Cochrane Collaboration jest umiarkowana (Bonifati 2000) oraz niska (Karimzadeh 2012);
- Jakość włączonych do przeglądu Matthews 2016 badań, uniemożliwiła na przeprowadzenie metaanalizy w większości punktów końcowych umożliwiających porównanie deflazakortu 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 147 024 zł (3 x 49 008 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 u pacjentów pediatrycznych z nadmiernym przyrostem masy ciała w okresie od stycznia 2018 do września 2019 sprowadzono 12 opakowań dawki 30 mg na łączną kwotę 4 116 zł netto.

Mając na uwadze dane nt. refundacji można wskazać, że cena jednego opakowania leku Calcort 30 mg dla płatnika publicznego wynosiła około 343 zł netto.

## **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 dawkowaniu oraz o liczebności populacji docelowej w odniesieniu do odsetka chorych na DMD u których leczenie glikokortykosteroidami spowodowało wzrost masy ciała przekraczający 20% w stosunku do wartości wyjściowej, 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.

Liczba unikalnym numerów PESEL w przypadku Calcortu w dawce 30 mg wyniosła 3, natomiast w przypadku dawki 6 mg wyniosła 2 (natomiast nie zostały wydane zgody na refundację), co w sumie daje 5 unikalnych numerów PESEL w ciągu niecałych 2 lat.

## **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 04.10.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.5233.1.AB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Calcort (deflazakort) dla pacjentów pediatrycznych ze wskazaniem dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a, u których leczenie glikokortykosteroidami spowodowało wzrost masy ciała przekraczający 20% w stosunku do wartości wyjściowej 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 11/2020 z dnia 27 stycznia 2020 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Calcort (deflazakort) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a, u których leczenie glikokortykosteroidami spowodowało wzrost masy ciała przekraczający 20% w stosunku do wartości wyjściowej.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2020 z dnia 27 stycznia 2020 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Calcort (deflazakort) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a, u których leczenie glikokortykosteroidami spowodowało wzrost masy ciała przekraczający 20% w stosunku do wartości wyjściowej.
2. Raport nr OT.4311.18.2019 Calcort (deflazakort) dla pacjentów pediatrycznych ze wskazaniem dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a, u których leczenie glikokortykosteroidami spowodowało wzrost masy ciała przekraczający 20% w stosunku do wartości wyjściowej. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Data ukończenia: 23.01.2020