



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**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

Nr: OT.4311.18.2019

Data ukończenia: 23 stycznia 2020

Wykaz wybranych skrótów

AAN	American Academy of Neurology
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AMS	Średnia siła mięśni (ang. average muscle strength)
BMD	Dystrofia mięśniowa typu Becker'a
BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)
DMD	Dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a
DFZ	Deflazakort
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GKS	Glikokortykosterydy
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
r.ż.	rok życia
SPC	Podsumowanie Charakterystyki Produktu (ang. Summary of Product Characteristics)
PDN	Prednizon
PLB	Placebo
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 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.)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
WB	Zmiana wagi ciała
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	2
Spis treści	3
1. Podstawowe informacje o zleceniu	4
2. Przedmiot i historia zlecenia	5
2.1. Korespondencja w sprawie	5
3. Problem zdrowotny	6
3.1. Dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD)	6
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	7
3.2.1. Opinie ekspertów klinicznych.....	7
4. Interwencja oceniana	7
4.1. Technologia oceniana – opis	7
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	8
5. Opinie ekspertów klinicznych	9
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące ocenianego produktu leczniczego	10
6.1. Opinie ekspertów klinicznych	11
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	12
6.3. Alternatywne technologie medyczne.....	12
7. Wskazanie dowodów naukowych	13
7.1. Opis metodyki.....	13
7.2. Opis włączonych badań	13
7.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	13
7.2.2. Ocena jakości badań	14
7.3. Wyniki.....	15
7.3.1. Przeglądy systematyczne	15
7.3.2. Badania pierwotne	16
7.3.2.1. Analiza skuteczności.....	16
7.3.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	17
7.3.3. Ograniczenia analizy klinicznej.....	19
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 20	20
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	20
8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	20
9. Kluczowe informacje i wnioski	21
10. Źródła.....	24
11. Załączniki.....	25
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	25
11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań	26
11.3. Badania wykluczone z analizy na podstawie pełnego tekstu.....	26

1. Podstawowe informacje o zleceniu

<i>Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT</i>	2019-10-02
<i>i znak pisma zlecającego</i>	PLD.46434.5233.1.AB

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Produkt leczniczy Calcort (deflazacort), tabletki à 6 mg i 30 mg, 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; sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.).

Typ zlecenia: art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2018 r. poz. 1510 z późn. zm.) 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.)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*

Analizowana technologia medyczna:

- Calcort (deflazacort), tabletki à 6 mg i 30 mg dla pacjentów pediatrycznych

Do finansowania we wskazaniu:

- Dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a u pacjentów pediatrycznych, u których leczenie glikokortykosteroidami spowodowało wzrost masy ciała przekraczający 20% w stosunku do wartości wyjściowej

Podmiot odpowiedzialny:

Aventis Pharma Limited (Sanofi)

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 02.10.2019 r., znak: PLD.46434.5233.1.AB (data wpływu do AOTMiT 02.10.2019 r.) Minister Zdrowia 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. 784, z późn. zm.) zlecił Agencji zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego **Calcort (deflazakort)**, tabletki à 6 mg i 30 mg **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.**

Zlecenie dotyczy leku stosowanego u 9-letniego chłopca cierpiącego na dystrofię mięśniową postępująca typu Duchenne'a. Podczas systemowego leczenia prednizonem przyrost masy ciała przekroczył u niego 45% w ciągu roku istotnie zmniejszając sprawność ruchowa i nasilając wadę postawy. Pacjent jest aktualnie leczony deflazakortem z przyrostem masy ciała w normie.

Zgodnie z informacją przekazaną w zleceniu oceniany produkt leczniczy sprowadzany jest z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.).

3. Problem zdrowotny

3.1. Dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD)

Definicja

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.

[Źródło: OT.431.9.2017]

Epidemiologia i obciążenie chorobą

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. Wpływa to także na rodzinę i opiekunów chorego, ze względu na konieczność całodobowej opieki.

[Źródło: OT.431.9.2017]

Etiologia

Dystrofia mięśniowa Duchenne'a 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.

[Źródło: OT.431.9.2017]

Objawy kliniczne

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 Gowersa¹), 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.

[Źródło: OT.431.9.2017]

¹ Chorzy podczas wstawania z podłogi rękami wspinają się po sobie

Leczenie

W dystrofii Duchenne'a nie ma skutecznego leczenia przyczynowego. Leczenie objawowe obejmuje przede wszystkim fizykoterapię, która ma na celu zapobieganie rozwojowi przykurczy i zniekształceniu kręgosłupa oraz zachowanie jak najdłużej zdolności chodzenia przed 12. r.ż. steroidoterapia może poprawić siłę mięśni i funkcjonowanie chorego oraz opóźnić postęp choroby. Obecnie zaleca się podawanie chłopcom po 5. r.ż. prednizonu 0,75 mg/kg/d.

[Źródło: OT.431.9.2017]

Rokowanie

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%).

[Źródło: OT.431.9.2017]

3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

3.2.1. Opinie ekspertów klinicznych

Analitycy Agencji zwrócili się do ekspertów klinicznych z prośbą o oszacowanie populacji docelowej. Do dnia przekazania materiałów analitycznych do Agencji nie wpłynęła żadna opinia ekspercka, stąd oszacowanie populacji docelowej jest niemożliwe. Interwencja oceniana

3.3. Technologia oceniana – opis

Z uwagi na fakt, iż produkt leczniczy Calcort (deflazakort) nie jest zarejestrowany na terenie Polski, w tabeli poniżej przedstawiono informacje na podstawie podsumowania charakterystyki produktu (SPC)². Zgodnie z odnalezionymi informacjami wnioskowane wskazanie nie jest wskazaniem rejestracyjnym.

Tabela 1. Informacje dotyczące produktu leczniczego Calcort (deflazakort)

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie	Calcort, tabletki à 6 mg i 30 mg
Kod ATC	H02AB13
Substancja czynna	deflazakort
Mechanizm działania	Deflazakort wykazuje działanie przeciwzapalne i immunosupresyjne, jest pochodną prednizonu. Stosowany w leczeniu różnych chorób i porównywalny z innymi steroidami przeciwzapalnymi.
Wnioskowane wskazanie	Pacjenci pediatryczni ze wskazaniem dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a, u których leczenie glikokortykosteroidami spowodowało wzrost masy ciała przekraczający 20% w stosunku do wartości wyjściowej
Wskazania zarejestrowane³	<ul style="list-style-type: none"> - 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 zgorzeliowa; - Zespół nerczycowy na podłożu zmiany minimalnej, 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.
Dawkowanie	Dawki są bardzo zróżnicowane w zależności od jednostki chorobowej i pacjenta. Dawkowanie powinno być dobrane indywidualnie wg diagnozy, ciężkości choroby, reakcji pacjenta oraz tolerancji na leczenie. <u>Dorośli</u>

² źródło: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20915>, dostęp: 21.01.2020 r.

³ Wskazania zarejestrowane w Wielkiej Brytanii

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie	Calcort, tabletki à 6 mg i 30 mg
	Maksymalna dawka inicjująca w stanach ostrych to 120 mg/dobę. Dawki podtrzymujące 3-18 mg/dobę. Dawka deflazakortu zależy od potrzeb klinicznych z uwzględnieniem minimalnej skutecznej dawki. Dawka początkowa może być oszacowana na podstawie stosunku 5 mg prednizolonu do 6 mg deflazakortu. <u>Dzieci</u> Dawka mieści się zazwyczaj w zakresie 0,25-1,5 mg/kg/dobę. W zespole nerczycowym początkowa dawka wynosi zazwyczaj 1,5 mg/kg/dobę i jest następnie redukowana wedle potrzeb klinicznych.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	28.04.1994 r., Wielka Brytania
Podmiot odpowiedzialny	Aventis Pharma Limited (Sanofi) 410 Thames Valley Park Drive, Reading, Berkshire, RG6 1PT, UK
Status leku sierocego (TAK/NIE)	NIE

3.4. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkt leczniczy Calcort (deflazakort) był oceniany przez Agencję:

- ✓ w 2013 roku we wskazaniach układowy toczeń rumieniowaty oraz dystrofia mięśniowa:
 - Rada Przejrzystości (stanowisko nr 74/2013 z dnia 20 maja 2013 r.) uznała za niezasadne wydanie zgody na refundację produktu Calcort, w ww. wskazaniach. Jednocześnie uznając za zasadne finansowanie produktu Calcort we wskazaniu dystrofia mięśniowa Duchenne'a, w drugiej linii sterydoterapii, przy znacznym przyroście masy ciała (powyżej 20%).
 - Prezes AOTMiT (rekomenacja nr 54/2013 z dnia 20 maja 2013 r.) nie rekomendował wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Calcort w ww. wskazaniach.
- ✓ W 2017 roku we wskazaniu dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD):
 - Rada Przejrzystości (stanowisko nr 120/2017 z dnia 30 października 2017 roku) uznała za zasadne wydawanie zgód na refundację w ramach importu docelowego, leku Calcort w ww. wskazaniu, z jego ograniczeniem do drugiej linii leczenia u chorych, u których w pierwszej linii leczenia leczenie glikokortykosteroidami spowodowało wzrost masy ciała przekraczający 20%, w stosunku do wartości wyjściowych.
 - Prezes AOTMiT (rekomenacja nr 67/2017 z dnia 7 listopada 2017 r.) nie rekomendował wydawania zgód na refundację leku Calcort w ww. wskazaniu.
- ✓ W 2019 roku we wskazaniu dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD) u pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania prednizonu:
 - Rada Przejrzystości (stanowisko nr 74/2019 z dnia 19 sierpnia 2019 r.) uznała za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Calcort we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD) u pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania prednizonu;
 - Prezes AOTMiT (rekomenacja nr 72/2019 z dnia 2 września 2019 r.) nie rekomendował wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazakort) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD) u pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania prednizonu.

Ponadto zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia produkt leczniczy Calcort (deflazakort), tabletki à 6 mg i 30 mg we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD) u pacjentów pediatrycznych z nadmiernym przyrostem masy ciała, sprowadzany był w ramach importu docelowego w okresie od stycznia 2018 r. do września 2019 r. Rozpatrzone pozytywnie 4 wnioski na refundację 12 opakowań leku w dawce 30 mg.

4. Opinie ekspertów klinicznych

Do dnia przekazania materiałów analitycznych do Agencji nie wpłynęła żadna opinia ekspercka.

5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące ocenianego produktu leczniczego

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/>)
- National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>)
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>)
- TripDataBase, (<https://www.tripdatabase.com/>)
- New Zealand Guidelines Group (www.nzgg.org.nz)
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk>)
- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (<https://ptneuro.pl/>)
- American Academy of Neurology (<https://www.aan.com/>)
- American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine (<https://www.aanem.org/>)
- Peripheral Nerve Society (<https://www.pnsociety.com/>)
- European Academy of Neurology (<https://www.ean.org/>)
- Pubmed (www.pubmed.gov).

W wyniku wyszukiwania przeprowadzanego w dniach 14.01.2020 r. odnaleziono 2 rekomendacje dotyczące leczenia w ocenianym wskazaniu.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych rekomendacjach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania w ocenianym wskazaniu [źródło: OT.4311.9.2019]

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje										
American Academy of Neurology, AAN 2016 (USA)	<p>- prednizolon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • poprawa wytrzymałości [poziom dowodu B] i poprawa motoryki [poziom dowodu C]; • poprawa funkcjonowania układu oddechowego [poziom dowodu B]; • redukcja potrzeby operacji skoliozy [poziom dowodu C]; • opóźnienie wystąpienia kardiomiopatii do 18. r.ż. [poziom dowodu C]; <p>- deflazacort:</p> <ul style="list-style-type: none"> • poprawa wytrzymałości i czasowych funkcji motorycznych oraz wydłużenie zdolności poruszania o 1,4-2,5 roku [poziom dowodu C]; • poprawa funkcjonowania układu oddechowego [poziom dowodu C]; • redukcja potrzeby operacji skoliozy [poziom dowodu C]; • opóźnienie wystąpienia kardiomiopatii do 18. r.ż. [poziom dowodu C]; • zwiększenie przeżywalności w 5- i 15-letnim badaniu kontrolnym [poziom dowodu C]. <p>W wytycznych zwrócono uwagę na konieczność monitorowania przewlekłej terapii GKS ze względu na ich działania niepożądane.</p> <p>W wytycznych zwrócono również uwagę na brak wystarczających danych [poziom dowodu U] na korzystny wpływ GKS i terapię skojarzoną GKS z bisfosfonianami na przeżywalność oraz na wpływ GKS na poprawę jakości życia.</p>										
	<p>Siła zaleceń</p>										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="314 1559 475 1615">Jakość dowodów</th> <th data-bbox="475 1559 1460 1615">Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="314 1615 475 1671">Poziom A</td> <td data-bbox="475 1615 1460 1671">Uznane za skuteczne/nieskuteczne/szkodliwe w danym wskazaniu w danej populacji (co najmniej dwa dowody klasy I).</td> </tr> <tr> <td data-bbox="314 1671 475 1727">Poziom B</td> <td data-bbox="475 1671 1460 1727">Uznane za prawdopodobnie skuteczne/nieskuteczne/szkodliwe w danym wskazaniu w danej populacji (co najmniej 1 dowód klasy I lub dwa klasy II).</td> </tr> <tr> <td data-bbox="314 1727 475 1783">Poziom C</td> <td data-bbox="475 1727 1460 1783">Uznane za możliwe skuteczne/nieskuteczne/szkodliwe w danym wskazaniu w danej populacji (co najmniej 1 dowód klasy II lub dwa klasy III).</td> </tr> <tr> <td data-bbox="314 1783 475 1839">Poziom U</td> <td data-bbox="475 1783 1460 1839">Dane niewystarczające lub sprzeczne; w świetle dostępnych danych terapia jest niesprawdzona.</td> </tr> </tbody> </table>	Jakość dowodów	Definicja	Poziom A	Uznane za skuteczne/nieskuteczne/szkodliwe w danym wskazaniu w danej populacji (co najmniej dwa dowody klasy I).	Poziom B	Uznane za prawdopodobnie skuteczne/nieskuteczne/szkodliwe w danym wskazaniu w danej populacji (co najmniej 1 dowód klasy I lub dwa klasy II).	Poziom C	Uznane za możliwe skuteczne/nieskuteczne/szkodliwe w danym wskazaniu w danej populacji (co najmniej 1 dowód klasy II lub dwa klasy III).	Poziom U	Dane niewystarczające lub sprzeczne; w świetle dostępnych danych terapia jest niesprawdzona.
	Jakość dowodów	Definicja									
	Poziom A	Uznane za skuteczne/nieskuteczne/szkodliwe w danym wskazaniu w danej populacji (co najmniej dwa dowody klasy I).									
	Poziom B	Uznane za prawdopodobnie skuteczne/nieskuteczne/szkodliwe w danym wskazaniu w danej populacji (co najmniej 1 dowód klasy I lub dwa klasy II).									
Poziom C	Uznane za możliwe skuteczne/nieskuteczne/szkodliwe w danym wskazaniu w danej populacji (co najmniej 1 dowód klasy II lub dwa klasy III).										
Poziom U	Dane niewystarczające lub sprzeczne; w świetle dostępnych danych terapia jest niesprawdzona.										
<p>Klasy wiarygodności danych</p>											
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="314 1868 475 1924">Klasa zaleceń</th> <th data-bbox="475 1868 1460 1924">Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="314 1924 475 1980">Klasa I</td> <td data-bbox="475 1924 1460 1980">Dowody z prawidłowo opisanych badań RCT.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="314 1980 475 2027">Klasa II</td> <td data-bbox="475 1980 1460 2027">Dowody z badań kohortowych lub RCT, w których nie podano pełnych danych.</td> </tr> </tbody> </table>	Klasa zaleceń	Definicja	Klasa I	Dowody z prawidłowo opisanych badań RCT.	Klasa II	Dowody z badań kohortowych lub RCT, w których nie podano pełnych danych.					
Klasa zaleceń	Definicja										
Klasa I	Dowody z prawidłowo opisanych badań RCT.										
Klasa II	Dowody z badań kohortowych lub RCT, w których nie podano pełnych danych.										

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																			
	Klasa III	Dowody z badań kliniczno-kontrolnych.																		
	Klasa IV	Badania prowadzone na innej populacji, niezidentyfikowaną lub nieakceptowalną interwencją lub punktami końcowymi, z brakującymi danymi statystycznymi.																		
Konsensus Ekspertów 2017 (Brazylia)	<p>Wytyczne wskazują, że u wszystkich pacjentów ze zdiagnozowanym DMD powinno się stosować glikokortykosteroidy (poziom jakości dowodów: 1A, klasa rekomendacji: A), dzięki którym następuje poprawa funkcji motorycznych chorego (chory dłużej może chodzić sam; lepsza stabilizacja kręgosłupa i kończyn górnych - zapobiega deformacji kręgosłupa). Ponadto, GKS korzystnie wpływają na funkcje niemotoryczne pacjenta, szczególnie na zachowanie funkcji układu oddechowego, zapobieganiu kardiomiopatii, poprawie parametrów jakości życia i przedłużeniu samego życia. Leczenie glikokortykosteroidami pacjentów z DMD powinno trwać dopóki nie pojawią się skutki uboczne na tyle poważne, aby przerwanie terapii było uzasadnione. Dodatkowo niektóre pośrednie dowody sugerują, że leczenie GKS powinno być kontynuowane przez całe życie pacjenta (poziom jakości dowodów: 5D; klasa rekomendacji: D). Jednakże w przypadku chłopców poniżej 2 r.ż. terapia GKS nie powinna być stosowana, a w przypadku chłopców w wieku 2-3 lat zastosowanie GKS powinno zostać skonsultowane z rodziną chorego (poziom jakości dowodów: 5D; klasa rekomendacji: D).</p> <p>Jako leczenie 1. linii rekomendowane jest zastosowanie prednizonu lub prednizolonu w dawce 0,75 mg/kg na dobę (poziom jakości dowodów: 1A, klasa rekomendacji: A), a następnie kontynuować leczenie w schemacie: 10 dni podanie leku, 10 dni bez leku. Przy czym jako alternatywę wytyczne wskazują deflazacort w dawce 0,9-1 mg/kg dziennie (poziom jakości dowodów: 3C, klasa rekomendacji: C)</p> <p>Poziom jakości dowodów i klasa rekomendacji:</p> <table border="1" data-bbox="304 779 1406 969"> <thead> <tr> <th data-bbox="304 779 852 817">Typ badania</th> <th data-bbox="857 779 1158 817">Poziom jakości dowodów</th> <th data-bbox="1163 779 1406 817">Klasa rekomendacji</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="304 824 852 853">Badanie RCT/Przeгляд systematyczny</td> <td data-bbox="857 824 1158 853">1</td> <td data-bbox="1163 824 1406 853">A</td> </tr> <tr> <td data-bbox="304 860 852 889">Badanie kohortowe</td> <td data-bbox="857 860 1158 889">2</td> <td data-bbox="1163 860 1406 889">B</td> </tr> <tr> <td data-bbox="304 896 852 925">Badanie kliniczno-kontrolne (ang. <i>case control study</i>)</td> <td data-bbox="857 896 1158 925">3</td> <td data-bbox="1163 896 1406 925">B</td> </tr> <tr> <td data-bbox="304 931 852 960">Seria przypadków (ang. <i>case series</i>)</td> <td data-bbox="857 931 1158 960">4</td> <td data-bbox="1163 931 1406 960">C</td> </tr> <tr> <td data-bbox="304 967 852 996">Opinia eksperta</td> <td data-bbox="857 967 1158 996">5</td> <td data-bbox="1163 967 1406 996">D</td> </tr> </tbody> </table>		Typ badania	Poziom jakości dowodów	Klasa rekomendacji	Badanie RCT/Przeгляд systematyczny	1	A	Badanie kohortowe	2	B	Badanie kliniczno-kontrolne (ang. <i>case control study</i>)	3	B	Seria przypadków (ang. <i>case series</i>)	4	C	Opinia eksperta	5	D
Typ badania	Poziom jakości dowodów	Klasa rekomendacji																		
Badanie RCT/Przeгляд systematyczny	1	A																		
Badanie kohortowe	2	B																		
Badanie kliniczno-kontrolne (ang. <i>case control study</i>)	3	B																		
Seria przypadków (ang. <i>case series</i>)	4	C																		
Opinia eksperta	5	D																		
<p><u>Skróty:</u> DMD – dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a; GKS- glikokortykosteroidy; r. ż. – rok życia</p>																				

Zarówno amerykańskie (AAN 2016) jak i brazylijskie (Konsensus Ekspertów 2017) wytyczne, obok prednizonu i prednizolonu, wskazują deflazacort jako jedną z opcji terapeutycznych w leczeniu chorych na dystrofię mięśniową typu Duchenne'a.

5.1. Opinie ekspertów klinicznych

Do dnia przekazania materiałów analitycznych do Agencji nie wpłynęła żadna opinia ekspercka.

5.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych:

- Wielka Brytania – <http://guidance.nice.org.uk/CG>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <https://www.cadth.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 14.01.2020 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego: *calcort, deflazacort*.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację dotyczącą finansowania deflazakortu w leczeniu dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a (DMD). Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 3. Rekomendacje refundacyjne dla deflazakortu

Organizacja, rok (kraj/region)	Treść i uzasadnienie	
Dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a		
PTAC (Nowa Zelandia)	2016 r. (aktualizacja w 2017 r. i 2019 r.)	<p>Rekomendacja: negatywna</p> <p>Uzasadnienie: Komitet rekomenduje odrzucenie wniosku o finansowanie deflazakortu w leczeniu pacjentów z DMD, którzy nie tolerują prednizonu, gdyż dostępne dowody naukowe są niskiej jakości i nie potwierdzają korzyści ze stosowania deflazakortu w porównaniu z prednizonem we wnioskowanej populacji.</p> <p>Jednocześnie w 2017 i 2019 roku PTAC zaktualizował swoją opinię, podtrzymując negatywną rekomendację z braku wystarczających dowodów naukowych.</p>

Odnaleziona rekomendacja refundacyjna z Nowej Zelandii (PTAC) z 2016 r. nie zaleca finansowania deflazakortu w leczeniu pacjentów z DMD, którzy nie tolerują prednizonu. Powyższa rekomendacja została zaktualizowana w 2017 r. i 2019 r., gdzie PTAC podtrzymał swoją negatywną decyzję.

5.3. Alternatywne technologie medyczne

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydania 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.

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 Calcortu, 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.

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Opis metodyki

W celu identyfikacji badań oceniających skuteczność kliniczną ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 19.12.2019 r. Strategie wyszukiwania zostały przedstawione w Rozdziale 11.1.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do niniejszego opracowania:

Tabela 4. Kryteria włączenia badań

Element PICOS	Kryteria włączenia
Populacja	Pacjenci pediatryczni ze wskazaniem dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a, u których leczenie glikokortykosteroidami spowodowało wzrost masy ciała przekraczający 20% w stosunku do wartości wyjściowej
Interwencja	Deflazakort
Komparator	Dowolny
Punkty końcowe	Dowolne istotne klinicznie
Rodzaj badania	Przeglądy systematyczne z metaanalizą badań RCT lub CCT, badania oceniające skuteczność kliniczną
Inne	Publikacje w języku angielskim lub polskim

6.2. Opis włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania analitycy nie odnaleźli badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia.

W związku z tym przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie przeglądów systematycznych z metaanalizą oraz badań pierwotnych oceniających skuteczność kliniczną deflazakortu w porównaniu do prednizonu w populacji pacjentów z dystrofią mięśniową typu Duchenne'a (DMD). Do opracowania włączono badania z najwyższego poziomu wiarygodności.

W wyniku tego wyszukiwania odnaleziono 2 badania:

- badanie RCT *Griggs 2016*;
- przegląd systematyczny badań RCT z metaanalizą *Matthews 2016*.

6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Poniżej przedstawiono charakterystykę badania RCT *Griggs 2016* odnalezionego w ramach dodatkowego wyszukiwania w leczeniu pacjentów z DMD.

Tabela 5. Charakterystyka odnalezionych badań pierwotnych

Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Griggs 2016		
<u>Źródło finansowania:</u> Nordic Merrill Dow, Muscular Dystrophy Association (MDA)		
<ul style="list-style-type: none"> - wieloośrodkowe, - randomizowane, - z podwójnym zaślepieniem, - badanie III fazy kontrolowane placebo, - okres obserwacji: 52 tyg., - czteroramienne, - <u>interwencje:</u> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Deflazakort 0,9 mg/kg/d (n=68), ✓ Deflazakort 1,2 mg/kg/d (n=65), 	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> - chłopcy między 5 a 15 r.ż., z początkiem osłabienia siły mięśniowej przed 5 r.ż.; - co najmniej 10-cio krotnie zwiększona aktywność kinazy kreatynowej w surowicy; - analiza genetyczna genu dystrofiny lub biopsja, która wykazała wyraźną zmianę w ilości dystrofiny lub dystrybucji w mięśniach; 	1. Skuteczność: <u>Pierwszorzędowy:</u> średnia siła mięśni określona od stanu początkowego do 12 tyg., przy użyciu zmodyfikowanej skali MRC*, <u>Drugorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> ✓ średnia siła mięśni i czynność płuc – określona od 12 tyg. do 52 tyg., przy użyciu zmodyfikowanej skali MRC, <u>Pozostałe:</u> <ul style="list-style-type: none"> ✓ testy funkcjonalne (m.in. wstawanie z pozycji leżącej, wchodzenie na 4 stopnie) ✓ ocena nasilenia choroby na każdej wizycie przy użyciu skali RVAS**

<ul style="list-style-type: none"> ✓ Prednizon 0,75 mg/kg/d (n=63), ✓ Placebo (n=50) 	<p>- pacjenci z dystrofią mięśniową typu Beckera lub dystrofią mięśniową typu Duchenne'a.</p> <p>Liczba pacjentów: 196 (w tym 189 z DMD, 7 z BMD)</p>	<p>2. Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - częstość występowania zdarzeń niepożądanych, - zmiany wyników badań laboratoryjnych lub badań fizykalnych i parametrów życiowych (w tym wagi, wzrostu, wskaźnika masy ciała [BMI]) - zmiana w tempie wzrastania pacjentów wyrażona w percentylach
<p>*zmodyfikowana skala MRC (ang. Medical Research Council) – rozszerzona 11 stopniowa skala służąca do oceny siły mięśni (oceniało 34 grupy mięśni)</p> <p>**skala RVAS (ang. Response Visual Analog Scale) – skala służąca do oceny nasilenia choroby, gdzie 0 mm = brak objawów; 100 mm = najgorszy możliwy</p> <p>BMD – dystrofia mięśniowa typu Beckera; BMI – wskaźnik masy ciała; DMD – dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a;</p> <p>GKS – glikokortykosteroidy, r. ż. – rok życia</p>		

6.2.2. Ocena jakości badań

Analitycy Agencji dokonali oceny jakości włączonych do opracowania badań odnalezionych w ramach dodatkowego wyszukiwania dla pacjentów z dystrofią mięśniową typu Duchenne'a (DMD).

Badanie RCT *Griggs 2016* oceniono za pomocą narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego według Cochrane Collaboration, natomiast przegląd systematyczny *Matthews 2016* oceniono przy pomocy skali AMSTAR. Ocena ryzyka błędu dla badania *Griggs 2016* ma charakter opisowy, natomiast przegląd *Matthews 2016* uzyskał 10 na 11 punktów w skali AMSTAR, co klasyfikuje go w grupie przeglądów o wysokiej jakości. Poniżej przedstawiono szczegółową ocenę jakości badań.

Tabela 6. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration przeprowadzona przez Agencję

Oceniany element	Griggs 2016	Komentarz
Metoda randomizacji	niejasne	Brak informacji o metodzie randomizacji
Ukrycie kodu randomizacji	niejasne	Brak informacji o ukryciu kodu randomizacji
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	Zastosowano zaślepienie badaczy i pacjentów
Zaślepienie oceny efektów	wysokie	W badaniu nie stosowano zaślepienia oceny efektów
Niekompletne dane nt. efektów	niskie	Brak informacji nt. istotności statystycznej wyników dla niektórych punktów końcowych
Selektywne raportowanie	wysokie	Nie podawano wyników liczbowych dla niektórych punktów końcowych, jednakże były to punkty 2-rzędowe

Źródło: <http://handbook.cochrane.org>

Tabela 7. Ocena jakości przeglądu systematycznego *Matthews 2016* za pomocą skali AMSTAR przeprowadzona przez Agencję

Pytanie	Ocena			
	Tak	Nie	Trudno powiedzieć	Nie dotyczy
1. Czy metodyka przeglądu została przedstawiona „a priori”?	x			
2. Czy elekcję badań i ekstrakcję danych przeprowadziło co najmniej 2 analityków?	x			
3. Czy przeprowadzono dogłębne wyszukiwanie literatury?	x			
4. Czy uwzględniono status publikacji jako kryterium wykluczenia?	x			
5. Czy zamieszczono listę badań włączonych i wykluczonych?	x			
6. Czy zamieszczono charakterystykę badań włączonych?	x			
7. Czy przeprowadzono naukową ocenę jakości włączonych badań i udokumentowano ją?	x			
8. Czy ocena jakości włączonych badań została uwzględniona przy formułowaniu wniosków?	x			
9. Czy zastosowano właściwe metody agregacji wyników badań?	x			
10. Czy oceniono prawdopodobieństwo wystąpienia błędu systematycznego związanego z wybiórczym publikowaniem?				x
11. Czy zamieszczono informacje o potencjalnym konflikcie interesów?	x			

Źródło: opracowanie własne na podstawie Shea 2009

6.3. Wyniki

6.3.1. Przeglądy systematyczne

W ramach dodatkowego wyszukiwania odnaleziono 1 przegląd systematyczny z metaanalizą badań RCT *Matthews 2016* dotyczący leczenia pacjentów z dystrofią mięśniową Duchenne'a. Tabela poniżej przedstawia wyniki odnalezionego przeglądu.

Tabela 8. Opublikowany przegląd systematyczny

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Matthews 2016</p> <p>Źródło finansowania: TREAT NMD Network</p>	<p>Cele:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Ocena wpływu kortykosteroidów na: przedłużenie zdolności chodzenia, siły mięśni, funkcjonalność 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 <p>Synteza wyników: ilościowa i jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: nie określono początku przedziału czasowego, koniec przedziału czasowego: <u>do lutego 2016 r.</u></p>	<p>Populacja: pacjenci z potwierdzoną diagnozą dystrofii mięśniowej Duchenne'a (DMD), na podstawie definicji Brooke'a 1981* lub kryteriów diagnostyki DMD wg ENMC (Emery 1997)**.</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ prednizon, ✓ prednizolon, ✓ deflazacort <p>Komparatory: Placebo lub inny kortykosteroid lub inny schemat leczenia (deflazacort porównano z prednizonem)</p> <p>Punkty końcowe:</p> <p><u>Pierwszorzędowy:</u> wydłużenie czasu do utraty zdolności chodzenia</p> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ ocena siły poprzecz: <ul style="list-style-type: none"> – ocenę siły mięśni wg skali MRC*** (ang. Medical Research Council), – ocenę możliwości podnoszenia ciężarów, – pomiar dynamometryczny siły chwytu dłoni, ✓ ocena sprawności funkcjonalnej lub testy funkcjonalne, ✓ funkcja płuc – wymuszona pojemność życiowa (FVC), ✓ jakość życia, ✓ zdarzenia niepożądane <p>Metodyka: Randomizowane (RCT) lub quasi-randomizowane badania kortykosteroidów, takich jak prednizon, prednizolon, deflazacort lub inne, z minimalnym okresem leczenia wynoszącym 3 miesiące.</p>	<p>Włączone badania: 12 badań, 667 uczestników (w tym 2 badania, tj. <i>Bonifati 2000</i> i <i>Karimzadeh 2012</i>) dotyczące deflazacortu vs prednizon)</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <p><u>Przyrost masy ciała po 1. roku [%], deflazacort vs prednizon:</u></p> <p><i>Bonifati 2000</i> średnia (SD): DFZ – 9 (11,9); PRD – 21,3 (11,9)</p> <p><i>Karimzadeh 2012</i> średnia (SD): DFZ – 13 (9,2); PRD – 21,7 (6,7)</p> <p>MD = -9,52 % [95%CI: -14,91; -4,12] p= 0,0005 (na korzyść deflazacortu)</p> <p>Wnioski autorów przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Leczenie kortykosteroidami w DMD poprawia siłę i funkcje mięśni w krótkim okresie (12 miesięcy) oraz siłę mięśni w okresie 2 lat (dowody z badań RCT o umiarkowanej jakości). Ponadto, nie ma innych dowodów niż te z badań bez randomizacji, które potwierdzałyby wpływ kortykosteroidów na przedłużenie zdolności chodzenia. ✓ W krótkim okresie, działania niepożądane były istotnie bardziej powszechne przy zażywaniu kortykosteroidów niż placebo, ale nie były klinicznie poważne. ✓ Dowody o bardzo niskiej jakości wskazują, że deflazacort powoduje mniejszy przyrost masy ciała niż prednizon po roku leczenia. Nie można jednak ocenić długofalowych korzyści i zagrożeń związanych z leczeniem kortykosteroidami lub przerywanymi schematami z opublikowanych badań klinicznych. ✓ Dwa małe badania RCT, n=52 pacjentów (<i>Bonifati 2000</i> i <i>Karimzadeh 2012</i>) porównywały zastosowanie deflazacortu vs prednizonu, ale metody badawcze nie pozwoliły na porównanie siły lub funkcji mięśni. ✓ Badania bez randomizacji popierają wnioski o funkcjonalnych korzyściach, ale również identyfikują klinicznie istotne niekorzystne skutki długotrwałego leczenia oraz możliwe różnice w skuteczności w schematach dziennych i weekendowych w dłuższym okresie.

*definicja DMD wg Brooke'a 1981 – mężczyzna z osłabieniem mięśni bliższych przez 5 lat oraz ze zwiększonym poziomem kinazy kreatynowej w surowicy (CK), łącznie z dwoma następującymi kryteriami: przerost mięśni/przykurcze kończyn dolnych/chodzenie na palcach, zmiany w EKG, zmiany w EMG i zmiany dystroficzne w biopsji mięśni;

**Kryteria diagnostyczne DMD wg ENMC (ang. The European Neuromuscular Centre) – początek osłabienia mięśni bliższych (proksymalnych) w wieku 5 lat, utrata samodzielnego chodzenia w ciągu 13 lat, 10-krotny lub większy wzrost CK w surowicy, biopsja mięśni, brak lub minimalna dystrofina w biopsji mięśni i/lub mutacja typu DMD w genie dystrofiny;

***skala MRC – 5 stopniowa skala służąca do oceny siły mięśni, gdzie 0 = brak skurcz (ang. no contraction), 5 - normalna siła

DMD- dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a

6.3.2. Badania pierwotne

6.3.2.1. Analiza skuteczności

Poniżej przedstawiono wyniki badania *Griggs 2016* odnalezonego w ramach dodatkowego wyszukiwania.

Tabela 9. Wyniki analizy skuteczności dla badania *Griggs 2016*

Interwencja	Średnia Siła Mięśni (AMS) wg zmodyfikowanej skali MRC		
	Δ 0-12 tydz. [95%CI] ^a	Δ 12-52 tydz. [95%CI] ^b	Δ 0-52 tydz. [95%CI] ^c
Deflazakort 0,9 mg/kg/d	0,15 [0,01; 0,28] , n=48 <i>p</i> =0,0173 vs placebo	0,17 [0,03; 0,31] , n=41 <i>p</i> =0,0044 vs prednizon	0,39 [0,25; 0,54], n=41
Deflazakort 1,2 mg/kg/d	0,26 [0,12; 0,40] , n=46 <i>p</i> =0,0003 vs placebo	0,04 [-0,11; 0,19], n=34	0,38 [0,23; 0,54], n=34
Prednizon 0,75 mg/kg/d	0,27 [0,13; 0,41] , n=45 <i>p</i> =0,0002 vs placebo	-0,12 [-0,26; 0,03], n=37	0,23 [0,07; 0,38], n=37
Placebo	- 0,10 [-0,23; 0,03], n=50	-	-

^a Zmiana siły mięśni od początku leczenia wyrażona jako średnia od 1 i 2 wizyty do 12 tygodnia leczenia (pierwszorzędowy punkt końcowy)
^b Zmiana siły mięśni od 12 tygodnia leczenia do 52 tygodnia (II-rzędowy punkt końcowy)
^c Zmiana siły mięśni od początku leczenia do 52 tygodnia leczenia
AMS- średnia siła mięśni (ang. average muscle strength)

Powyższe dane zostały zaprezentowane poprzez średnie różnice najmniejszych kwadratów (LS) dla każdej z grup leczenia w fazie 1 badania. Wzrost średniej wartości LS oznacza wzrost siły mięśni. Istotność statystyczną określono przy pomocy testu Dunnett'a. Poniżej opisano jedynie wyniki dotyczące skuteczności deflazakortu

Istotny statystycznie wyższy wzrost siły mięśni (oznaczono pogrubieniem w tabeli powyżej) nastąpił:

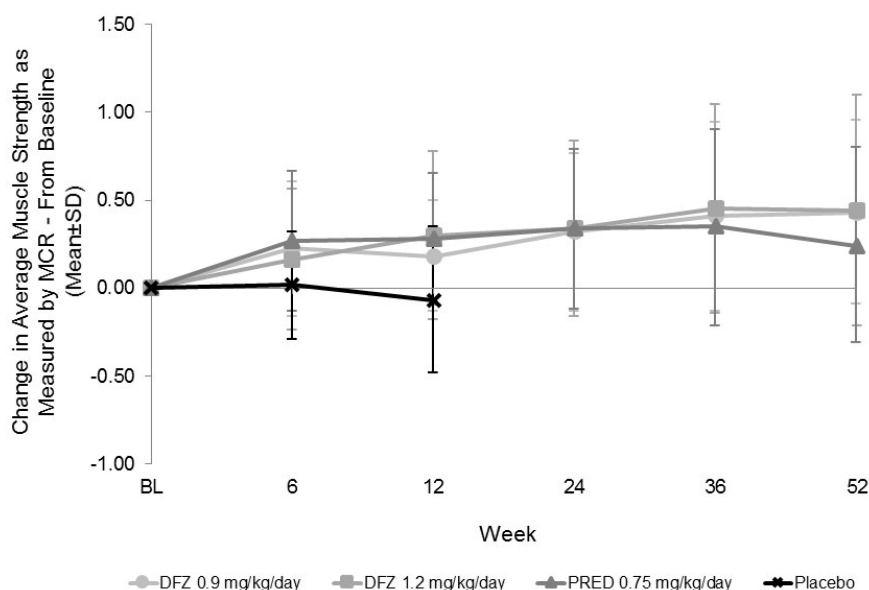
- w okresie pierwszych 12 tygodni w grupie pacjentów leczonych:

- deflazakortem 0,9 mg/kg/d: 0,15 [95%CI: 0,01; 0,28] vs placebo - 0,10 [95%CI: -0,23; 0,03], *p*=0,0173;
- deflazakortem 1,2 mg/kg/d: 0,26 [95%CI: 0,12; 0,40] vs placebo - 0,10 [95%CI: -0,23; 0,03], *p*=0,0003;

- w okresie od 12 tygodnia do 52 tygodnia w grupie pacjentów leczonych:

- deflazakortem 0,9 mg/kg/d: 0,17 [95%CI: 0,03; 0,31] vs prednizon -0,12 [95%CI: -0,26; 0,03], *p*=0,0044.

Poniższy wykres przedstawia zmianę w średniej sile mięśni pacjentów przez cały okres obserwacji badania, tj. 52 tygodnie, we wszystkich 4 grupach w 1 fazie badania. Średnia siła mięśni była oceniana przy zastosowaniu 11-sto stopniowej zmodyfikowanej skali MRC.



Rysunek 1. Zmiana średniej siły mięśni na każdej wizycie od początku badania do 52 tygodnia (populacja ITT) – suplement do badania *Griggs 2016*.

Ponadto, z treści publikacji wynika, że zaobserwowano istotną poprawę funkcji motorycznych pacjentów po aktywnym leczeniu. W przypadku deflazakortu w dawce 0,9mg/kg/d: *p*=0,0018, deflazakortu w dawce 1,2mg/kg/d:

$p=0,0002$ i prednizonu: $p=0,0016$ – dla czasu wstawania z pozycji leżącej vs placebo. Również czas na pokonanie 4 schodów oraz czas przebiegnięcia lub przejścia 30 stóp (9 m) w 12 tygodniu badania istotnie się poprawił ($p<0,0001$ dla aktywnego leczenia vs placebo). Dodatkowo, bezwzględny czas popychania wózka inwalidzkiego przez dystans 30 stóp (9m) w 3 grupach aktywnego leczenia vs placebo był krótszy, jednakże wyniki te nie były istotne.

Autorzy publikacji *Griggs 2016* wskazują również na istotnie większą korzyść ze stosowania deflazakortu w dawce 1,2 mg/kg/d niż prednizonu dla zmiany wymuszonej pojemności życiowej płuc od 12 tygodnia do 52 tygodnia. Nie zaobserwowano innych różnic między grupami w ocenie czynności płuc.

6.3.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Griggs 2016

Tabela poniżej przedstawia zmianę wagi ciała pacjentów od początku badania do 52 tygodnia.

Tabela 10. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla badania *Griggs 2016* – zmiana wagi ciała

Interwencja	Waga ciała (WB) wg zmodyfikowanej skali MRC		
	Δ 0-12 tydz [95%CI]	Δ 12-52 tydz [95%CI]	Δ 0-52 tydz [95%CI]
Deflazakort 0,9 mg/kg/d	1,72 [0,51; 2,93], n=48	3,64 [2,90; 4,38] , n=40 $p=0,0003$ vs prednizon	5,05 [4,08; 6,01] , n=41
Deflazakort 1,2 mg/kg/d	1,71 [0,47; 2,94], n=47	4,16 [3,37; 4,94] , n=35 $p=0,013$ vs prednizon	5,60 [4,59; 6,61] , n=35
Prednizon 0,75 mg/kg/d	3,23 [1,94; 4,52] , n=45 $p=0,0459$ vs placebo	5,57 [4,76; 6,37], n=37	8,45 [7,41; 9,49], n=37
Placebo	1,23 [0,00; 2,46], n=50	-	-

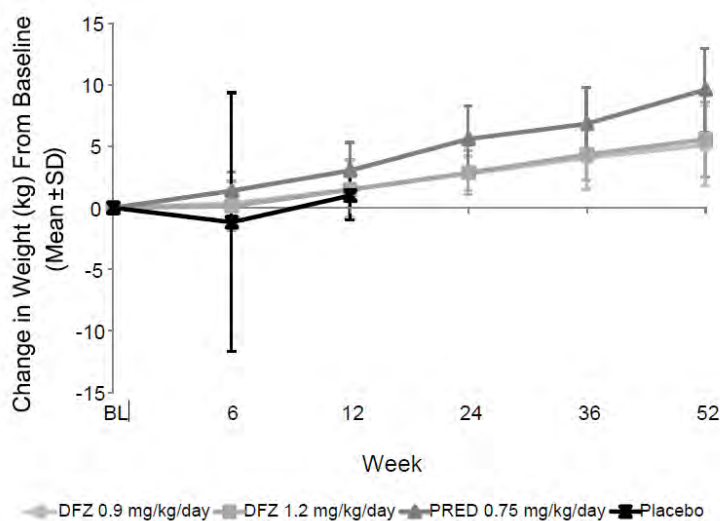
WB- zmiana wagi ciała

Powyższe dane zostały zaprezentowane poprzez średnie różnice najmniejszych kwadratów (LS) dla każdej z grup leczenia w fazie 1 badania. Wzrost średniej wartości LS oznacza wzrost wagi ciała. Istotność statystyczną określono przy pomocy testu Dunnett'a. Poniżej opisano jedynie wyniki dotyczące skuteczności deflazakortu.

Istotny statystycznie **niższy przyrost wagi ciała** (oznaczono pogrubieniem w tabeli powyżej) nastąpił:

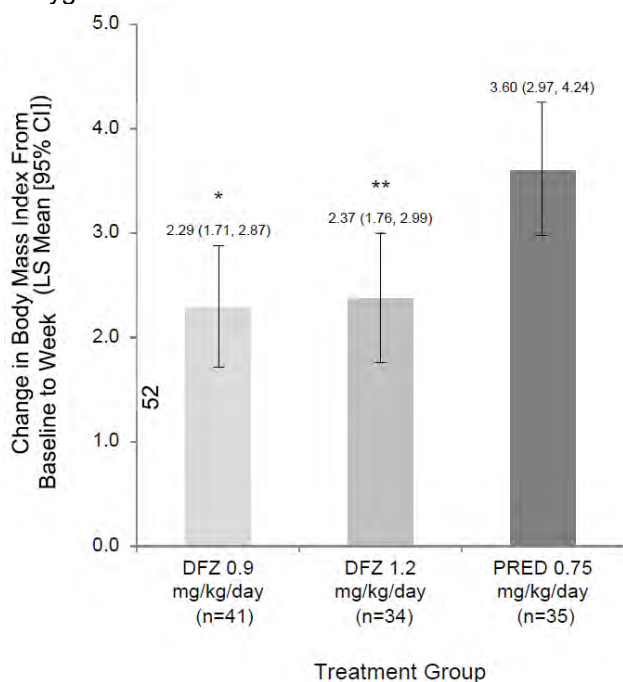
- w okresie od 12 tyg. do 52 tyg. w grupie pacjentów leczonych:
 - deflazakortem 0,9 mg/kg/d: 3,64 [95%CI: 2,90; 4,38] vs prednizon 5,57 [95%CI: 4,76; 6,37], $p=0,0003$;
 - deflazakortem 1,2 mg/kg/d: 4,16 [95%CI: 3,37; 4,94] vs prednizon 5,57 [95%CI: 4,76; 6,37], $p=0,013$;
- w okresie od początku do 52 tyg. w grupie pacjentów leczonych:
 - deflazakortem 0,9 mg/kg/d: 5,05 [95%CI: 4,08; 6,01] vs prednizon 8,45 [95%CI: 7,41; 9,49], $p<0,0001$;
 - deflazakortem 1,2 mg/kg/d: 5,60 [95%CI: 4,59; 6,61] vs prednizon 8,45 [95%CI: 7,41; 9,49], $p<0,0001$.

Poniżej przedstawiono zmianę wagi ciała pacjentów we wszystkich badanych grupach w 1 fazie badania na każdej wizycie od początku badania do 52 tygodnia.



Rysunek 2. Zmiana wagi ciała pacjentów na każdej wizycie od początku badania do 52 tygodnia (safety population) – suplement do badania *Griggs 2016*.

Poniższy wykres prezentuje zmianę wskaźnika BMI we wszystkich badanych grupach od początku badania do 52 tygodnia.



Rysunek 3. Zmiany wskaźnika BMI we wszystkich badanych grupach od początku badania do 52 tygodnia (populacja ITT) - suplement do badania *Griggs 2016*.

Powyższe dane zostały zaprezentowane poprzez średnie różnice najmniejszych kwadratów (LS) dla każdej z grup leczenia w fazie 1 badania. Wzrost średniej wartości LS oznacza wzrost wskaźnika BMI. Istotność statystyczną określono przy pomocy testu Dunnett'a.

Istotnie statystycznie mniejszy wzrost wskaźnika BMI w okresie od początku do 52 tygodnia wystąpił w grupie pacjentów leczonych:

- deflazakortem 0,9 mg/kg/d: 2,29 [95%CI: 1,71; 2,87] vs prednizon 3,60 [95%CI: 2,97; 4,24], $p=0,0024$;
- deflazakortem 1,2 mg/kg/d: 2,37 [95%CI: 1,76; 2,99] vs prednizon 3,60 [95%CI: 2,97; 4,24], $p=0,0063$.

Tabela poniżej przedstawia najczęstsze zdarzenia niepożądane z leczeniem (TEAEs) $\geq 10\%$ uczestników z każdej grupy leczenia.

Tabela 11. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla badania Griggs 2016 – najczęstsze zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAEs) \geq 10% uczestników z każdej grupy leczenia

Zdarzenie niepożądane	n (%)				DFZ 0,9 vs PLB p value	DFZ 1,2 vs PLB p value	DFZ 0,9 vs PDN p value	DFZ 1,2 vs PDN p value
	DFZ 0,9 (n=68)	DFZ 1,2 (n=65)	PDN (n=63)	PLB (n=50)				
Cushingoid	41 (60,3)	45 (69,2)	49 (77,8)	6 (12,0)	<0,0001	<0,0001	0,0385	0,3198
Rumień	19 (27,9)	32 (49,2)	33 (52,4)	3 (6,0)	0,0034	<0,0001	0,0071	0,7277
Hirsutyzm	24 (35,3)	24 (36,9)	28 (44,4)	1 (2,0)	<0,0001	<0,0001	0,3717	0,4720
Ból głowy	15 (22,1)	22 (33,8)	22 (34,9)	11 (22,0)	1,0000	0,2129	0,1220	1,0000
Zwiększenie masy ciała	19 (27,9)	21 (32,3)	22 (34,9)	3 (6,0)	0,0034	0,0005	0,4524	0,8519
Otyłość brzuszna	17 (25,0)	16 (24,6)	27 (42,9)	2 (4,0)	0,0020	0,0034	0,0415	0,0393
Zapalenie nosogardła	16 (23,5)	15 (23,1)	10 (15,9)	3 (6,0)	0,0114	0,0182	0,3809	0,3746
Zwiększony apetyt	8 (11,8)	8 (12,3)	12 (19,0)	1 (2,0)	0,0767	0,0753	0,3317	0,3369
Bóle nadbrzusza	6 (8,8)	9 (13,8)	10 (15,9)	4 (8,0)	1,0000	0,3858	0,2877	0,8070
Infekcja górnych dróg oddech.	10 (14,7)	6 (9,2)	7 (11,1)	5 (10,0)	0,5794	1,000	0,6093	0,7766
Kaszel	7 (10,3)	8 (12,3)	8 (12,7)	3 (6,0)	0,5147	0,3443	0,7858	1,0000
Grypa	4 (5,9)	10 (15,4)	10 (15,9)	2 (4,0)	1,0000	0,0651	0,0895	1,0000
Zaparcia	7 (10,3)	10 (15,4)	4 (6,3)	3 (6,0)	0,5147	0,1444	0,5343	0,1557
Zaburzenia zachowania	6 (8,8)	4 (6,2)	9 (14,3)	3 (6,0)	0,7315	1,0000	0,4138	0,1521
Częstomocz	10 (14,7)	8 (12,3)	3 (4,8)	1 (2,0)	0,0235	0,0753	0,0793	0,2064

Skróty: DFZ – deflazacort, PDN – prednizon, PLB - placebo

Zdarzenia niepożądane typu: cushingoid, rumień, hirsutyzm, zwiększenie masy ciała i otyłość brzuszna występowały w grupie pacjentów leczonych deflazakortem istotnie statystycznie rzadziej niezależnie od dawki w porównaniu do prednizonu. Natomiast zapalenie nosogardła i częstomocz występowały w grupie pacjentów leczonych deflazakortem istotnie statystycznie częściej niezależnie od dawki w porównaniu do prednizonu.

W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych, tj. bólu głowy, zwiększonego apetytu, bólu nadbrzusza, infekcji dróg oddechowych, kaszlu, grypy, zaparcia i zaburzenia zachowania nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy jakimikolwiek grupami.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa:

Do zdarzeń niepożądanych wymienionych w podsumowaniu charakterystyki produktu SPC 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.

Ponadto, nie odnaleziono informacji ostrzeżeń/komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla ocenianej technologii na stronach URPL, EMA i FDA.

6.3.3. Ograniczenia analizy klinicznej

Ograniczenia analizy klinicznej wynikają wprost z ograniczeń badań włączonych w ramach wyszukiwania dodatkowego. W przypadku tych dowodów naukowych, tj. *Griggs 2016* oraz *Matthews 2016* populacja nie pokrywa się z wnioskowaną, gdyż dotyczy ogólnie pacjentów z dystrofią mięśniową typu Duchenne'a. Ponadto, czas trwania badania *Griggs 2016* wynosi 52 tygodnie i uniemożliwia określenie długofalowego wpływu stosowania sterydów na pacjentów. Natomiast w przeglądzie Cochrane'a *Matthews 2016*, jakość włączonych badań uniemożliwiła przeprowadzenie metaanalizy większości punktów końcowych oceniających deflazacort w porównaniu z prednizonem.

7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W toku analizy otrzymano dane z MZ dotyczące importu docelowego produktu leczniczego Calcort (deflazacort) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a u pacjentów pediatrycznych z nadmiernym przyrostem masy ciała w okresie: styczeń 2018 – wrzesień 2019 r. Z otrzymanych danych wynika, że w ww. okresie zrefundowano 12 opakowań dawki 30 mg na łączną kwotę 4 116 zł netto. Kwota refundacji poniesiona przez płatnika publicznego była prawdopodobnie wyższa niż to wynika z udostępnionych danych, ponieważ podana kwota nie zawiera marży detalicznej i hurtowej produktu.

Szczegóły dotyczące wielkości refundacji poszczególnych produktów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Informacje dotyczące refundacji leku Calcort (deflazacort) w imporcie docelowym we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a u pacjentów pediatrycznych z nadmiernym przyrostem masy ciała w okresie: styczeń 2018 – wrzesień 2019 r.

Nazwa produktu leczniczego	Postać	Wielkość opakowania	Liczba unikalnych numerów PESEL we wnioskach	Liczba wniosków	Liczba wniosków (refundacja) rozpatrzonych pozytywnie	Liczba zrefundowanych opakowań	Łączna kwota zgód na refundację [zł netto]
Calcort	Tabletki à 6 mg	100 sztuk	2	2	0	-	-
	Tabletki à 30 mg	30 sztuk	3	6	4	12	4 116,00

7.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Z uwagi na brak dokładnych danych o populacji docelowej, niemożliwe jest oszacowanie wpływu sfinansowania przedmiotowej technologii w ramach importu docelowego na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

8. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 02.10.2019 r., znak: PLD.46434.5233.1.AB (data wpływu do AOTMiT 02.10.2019 r.) Minister Zdrowia 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. 784, z późn. zm.) zlecił Agencji zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego **Calcort (deflazakort)**, tabletki à 6 mg i 30 mg **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.**

Zlecenie dotyczy leku stosowanego u 9-letniego chłopca cierpiącego na dystrofię mięśniową postępującą typu Duchenne'a. Podczas systemowego leczenia prednizonem przyrost masy ciała przekroczył u niego 45% w ciągu roku istotnie zmniejszając sprawność ruchowa i nasilając wadę postawy. Pacjent jest aktualnie leczony deflazakortem z przyrostem masy ciała w normie.

Zgodnie z informacją przekazaną w zleceniu oceniany produkt leczniczy sprowadzany jest z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 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 dziewczyn z zespołem Turnera ze względu na występowanie tylko jednego chromosomu X.

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. Wpływa to także na rodzinę i opiekunów chorego, ze względu na konieczność 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%).

Alternatywne technologie medyczne

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydania 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.

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 Calcortu, 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.

Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzanego wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje dotyczące leczenia w ocenianym wskazaniu.

Zarówno amerykańskie (AAN 2016) jak i brazylijskie (Konsensus Ekspertów 2017) wytyczne, obok prednizonu i prednizolonu, wskazują deflazakort jako jedną z opcji terapeutycznych w leczeniu chorych na dystrofię mięśniową typu Duchenne'a (DMD).

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 wytyczne dotyczące finansowania deflazakortu w leczeniu dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a (DMD).

Odnaleziona rekomendacja refundacyjna z Nowej Zelandii (PTAC) z 2016 r. nie zaleca finansowania deflazakortu w leczeniu pacjentów z DMD, którzy nie tolerują prednizonu. Powyższa rekomendacja została zaktualizowana w 2017 r. i 2019 r., gdzie PTAC podtrzymał swoją negatywną decyzję.

Analiza skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania analitycy nie odnaleźli badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia.

W związku z tym przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie przeglądów systematycznych z metaanalizą oraz badań pierwotnych oceniających skuteczność kliniczną deflazakortu w porównaniu do prednizonu w populacji pacjentów z dystrofią mięśniową typu Duchenne'a (DMD). Do opracowania włączono badania z najwyższego poziomu wiarygodności.

W wyniku tego wyszukiwania odnaleziono 2 badania, jn.:

- *Griggs 2016* (wieloośrodkowe, randomizowane, z podwójnym zaślepieniem, badanie III fazy kontrolowane placebo, czteroramienne);
- *Matthews 2016* (przeгляд systematyczny badań RCT z metaanalizą).

Skuteczność kliniczna

Griggs 2016

Istotny statystycznie wyższy wzrost siły mięśni (oznaczono pogrubieniem w tabeli powyżej) nastąpił:

- w okresie pierwszych 12 tygodni w grupie pacjentów leczonych:

- deflazakortem 0,9 mg/kg/d i wyniósł 0,15 [95%CI: 0,01; 0,28] vs placebo - 0,10 [95%CI: -0,23; 0,03], p=0,0173;
- deflazakortem 1,2 mg/kg/d i wyniósł 0,26 [95%CI: 0,12; 0,40] vs placebo - 0,10 [95%CI: -0,23; 0,03], p=0,0003;

- w okresie od 12 tygodnia do 52 tygodnia w grupie pacjentów leczonych:

- deflazakortem 0,9 mg/kg/d i wyniósł 0,17 [95%CI: 0,03; 0,31] vs prednizon -0,12 [95%CI: -0,26; 0,03], p=0,0044.

Ponadto, z treści publikacji wynika, że zaobserwowano istotną poprawę funkcji motorycznych pacjentów po aktywnym leczeniu. W przypadku deflazakortu w dawce 0,9mg/kg/d: p=0,0018, deflazakortu w dawce 1,2mg/kg/d: p=0,0002 i prednizonu: p=0,0016 – dla czasu wstawania z pozycji leżącej vs placebo. Również czas na pokonanie 4 schodów oraz czas przebiegnięcia lub przejścia 30 stóp (9 m) w 12 tygodniu badania istotnie się poprawił (p<0,0001 dla aktywnego leczenia vs placebo). Dodatkowo, bezwzględny czas popychania wózka inwalidzkiego przez dystans 30 stóp (9m) w 3 grupach aktywnego leczenia vs placebo był krótszy, jednakże wyniki te nie były istotne.

Autorzy publikacji *Griggs 2016* wskazują również na istotnie większą korzyść ze stosowania deflazakortu w dawce 1,2 mg/kg/d niż prednizonu dla zmiany wymuszonej pojemności życiowej płuc od 12 tygodnia do 52 tygodnia. Nie zaobserwowano innych różnic między grupami w ocenie czynności płuc.

Matthews 2016

Kluczowe wyniki dotyczyły przyrostu masy ciała po 1. roku [%]. Przyrost masy ciała był niższy w grupie deflazakortu w porównaniu z grupą prednizonu: MD = -9,52 % [95%CI: -14,91; -4,12], p= 0,0005 (metaanaliza 2 badań RCT). Zdaniem **autorów przeglądu**, leczenie kortykosteroidami w DMD poprawia siłę i funkcje mięśni w krótkim okresie (12 miesięcy) oraz siłę mięśni w okresie 2 lat (dowody z badań RCT o umiarkowanej jakości). Ponadto, nie ma innych dowodów niż te z badań bez randomizacji, które potwierdzałyby wpływ kortykosteroidów na przedłużenie zdolności chodzenia. Ponadto, dowody o bardzo niskiej jakości wskazują, że deflazakort powoduje mniejszy przyrost masy ciała niż prednizon po roku leczenia. Nie można jednak ocenić długofalowych korzyści i zagrożeń związanych z leczeniem kortykosteroidami lub przerywanymi schematami z opublikowanych badań klinicznych.

Bezpieczeństwo

Griggs 2016

Istotny statystycznie **niższy przyrost wagi ciała** (oznaczono pogrubieniem w tabeli powyżej) nastąpił:

- w okresie od 12 tygodnia do 52 tygodnia w grupie pacjentów leczonych:

- deflazakortem 0,9 mg/kg/d i wyniósł 3,64 [95%CI: 2,90; 4,38] vs prednizon 5,57 [95%CI: 4,76; 6,37], p=0,0003;
- deflazakortem 1,2 mg/kg/d i wyniósł 4,16 [95%CI: 3,37; 4,94] vs prednizon 5,57 [95%CI: 4,76; 6,37], p=0,013;

- w okresie od początku do 52 tygodnia w grupie pacjentów leczonych:

- deflazakortem 0,9 mg/kg/d i wyniósł 5,05 [95%CI: 4,08; 6,01] vs prednizon 8,45 [95%CI: 7,41; 9,49], p<0,0001;
- deflazakortem 1,2 mg/kg/d i wyniósł 5,60 [95%CI: 4,59; 6,61] vs prednizon 8,45 [95%CI: 7,41; 9,49], p<0,0001.

Istotny statystycznie **mniejszy wzrost wskaźnika BMI** w okresie od początku do 52 tyg. wystąpił w grupie pacjentów leczonych:

- deflazakortem 0,9 mg/kg/d i wyniósł 2,29 [95%CI: 1,71; 2,87] vs prednizon 3,60 [95%CI: 2,97; 4,24], p=0,0024;
- deflazakortem 1,2 mg/kg/d i wyniósł 2,37 [95%CI: 1,76; 2,99] vs prednizon 3,60 [95%CI: 2,97; 4,24], p=0,0063.

Zdarzenia niepożądane typu: cushingoid, rumień, hirsutyzm, zwiększenie masy ciała i otyłość brzuszna występowały w grupie pacjentów leczonych deflazakortem istotnie statystycznie rzadziej niezależnie od dawki w porównaniu do prednizonu. Natomiast zapalenie nosogardła i częstomocz występowały w grupie pacjentów leczonych deflazakortem istotnie statystycznie częściej niezależnie od dawki w porównaniu do prednizonu. W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych, tj. bólu głowy, zwiększonego apetytu, bólu nadbrzusza, infekcji dróg oddechowych, kaszlu, grypy, zaparcia, zaburzenia zachowania i gorączki nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy jakimikolwiek grupami.

Do zdarzeń niepożądanych wymienionych w podsumowaniu charakterystyki produktu (SPC)⁴ 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.

Opinie ekspertów

Do dnia przekazania materiałów analitycznych do Agencji nie wpłynęła żadna opinia ekspercka.

⁴ Źródło: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20915>, dostęp: 21.01.2020 r.

9. Źródła

Rekomendacje kliniczne

- AAN 2016** Practice guideline update summary: Corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2016 Feb 2; 86(5): 465–472. doi: 10.1212/WNL.0000000000002337, [dostęp: 16.07.2019 r.]
- Konsensus Ekspertów 2017** Araujo APQC et al. Brazilian consensus on Duchenne muscular dystrophy. Part 1: diagnosis, steroid therapy and perspectives. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017 Aug;75(8):104-113. doi: 10.1590/0004-282x20170112.

Rekomendacje refundacyjne

- PTAC 2016** Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee. PTAC meeting held on 11 & 12 August 2016. <https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2016-08.pdf> (dostęp: 17.07.2019 r.)
- PTAC 2017** Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee. PTAC meeting held on 9 & 10 February 2017. <https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2017-02.pdf> (dostęp: 17.07.2019 r.)
- PTAC 2019** Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee Meeting Held on 21 & 22 February 2019. <https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2019-02.pdf> (dostęp: 17.07.2019 r.)

Badania

- Griggs 2016** Griggs RC et al. Efficacy and safety of deflazacort vs prednisone and placebo for Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*. 2016 Nov 15;87(20):2123-2131. Epub 2016 Aug 26. DOI: 10.1212/WNL.00000000000003217
- Matthews 2016** Matthews E et al. Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 5;(5):CD003725. doi: 10.1002/14651858.CD003725.pub4.

Pozostałe źródła

- OT.431.9.2017** Calcort (deflazacort) we wskazaniu dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD). Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację, NR: OT.431.9.2017, Warszawa 27 października 2017 r.
- Obwieszczenie MZ** 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)
- SPC Calcort** Podsumowanie Charakterystyki Produktu Calcort [dostęp: 21.01.2020 r.]
- Shea 2009** Shea BJ et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of Clinical Epidemiology* 62 (2009) 1013-1020

10. Załączniki

10.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 13. Strategia wyszukiwania badań w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania: 19.12.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba
#23	Search #7 and #15 and #20 and #21 and #22	16
#22	Search (child*[Title/Abstract] OR pediatr*[Title/Abstract] OR paediatr*[Title/Abstract] OR boy*[Title/Abstract] OR girl*[Title/Abstract] OR young[Title/Abstract])	1 995 004
#21	Search (mass or weight or gain or BMI or obesity or obese)	2 589 242
#20	Search #16 or #19	8 575
#19	Search "Muscular Dystrophy, Duchenne"[Mesh]	5 189
#16	Search Duchenne*[Title]	6 097
#15	Search #8 or #11 or #14	109 921
#14	Search "Prednisolone"[Mesh]	50 301
#11	Search "Prednisone"[Mesh]	38 852
#8	Search (prednison* or prednisolon*)	94 394
#7	Search #3 or #6	564
#6	Search "deflazacort" [Supplementary Concept]	410
#3	Search (calcort[Title/Abstract] OR deflazacort[Title/Abstract])	430

Tabela 14. Strategia wyszukiwania badań w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 19.12.2019 r.)

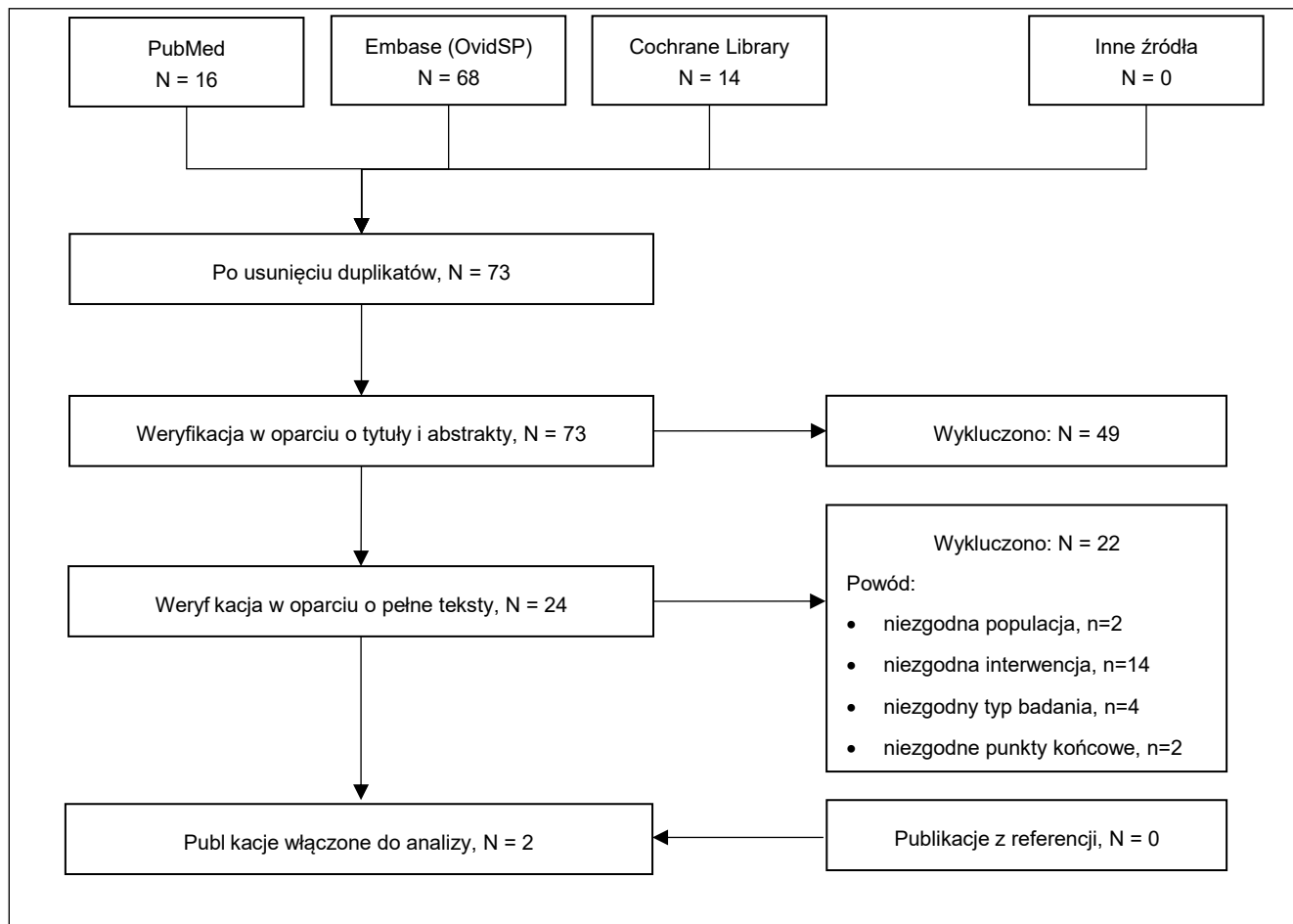
Nr	Kwerenda	Liczba
1	(calcort or deflazacort).ab,kw,ti.	741
2	exp deflazacort/	2 300
3	1 or 2	2 339
4	(prednison* or prednisolon*).af.	291 999
5	exp prednisone/	165 035
6	exp prednisolone/	120 750
7	4 or 5 or 6	291 999
8	"Duchenne*".kw,ti.	9 725
9	exp Duchenne muscular dystrophy/	15 567
10	8 or 9	17 159
11	(mass or weight or gain or BMI or obesity or obese).af.	3 277 340
12	(child* or pediatr* or paediatr* or boy* or girl* or young).ab,kw,ti.	2 475 782
13	3 and 7 and 10 and 11 and 12	68

Tabela 15. Strategia wyszukiwania badań w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania 19.12.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba
#1	(calcort or deflazacort):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	183
#2	MeSH descriptor: [] explode all trees	0
#3	#1 or #2	183
#4	(prednison* or prednisolon*) (Word variations have been searched)	15 837
#5	MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees	3 712
#6	MeSH descriptor: [Prednisolone] explode all trees	4 570
#7	#4 or #5 or #6	17 382
#8	(duchenne*):ti (Word variations have been searched)	563
#9	MeSH descriptor: [Muscular Dystrophy, Duchenne] explode all trees	187
#10	#8 or #9	610
#11	(mass or weight or gain or BMI or obesity or obese) (Word variations have been searched)	209 006
#12	(child* OR pediatr* OR paediatr* OR boy* OR girl* OR young):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	240 548
#13	#3 and #7 and #10 and #11 and #12 14	14

10.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań

Diagram selekcji badań PRISMA



10.3. Badania wykluczone z analizy na podstawie pełnego tekstu

Nr	Badanie	Powód wykluczenia
1	Balaban B.; Matthews D.J.; Clayton G.H.; Carry T. Corticosteroid treatment and functional improvement in Duchenne muscular dystrophy long-term effect. American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation 2005;84(11):843-850	W badaniu nie zmieniano interwencji z PRD na DFZ
2	Bonifati, MD; Ruzza, G; Bonometto, P; Berardinelli, A; Gorni, K; Orcesi, S; Lanzi, G; Angelini, C. A multicenter, double-blind, randomized trial of deflazacort versus prednisone in Duchenne muscular dystrophy. Muscle Nerve 2000; 23(9): 1344-1347	Badanie uwzględnione we włączonej metaanalizie
3	Campbell, C; Jacob, P. Deflazacort for the treatment of Duchenne Dystrophy: a systematic review. BMC Neurologu 2003; 3: 7	W badaniu nie zmieniano interwencji z PRD na DFZ
4	Goemans N.; Vanden Hauwe M.; Signorovitch J.; Swallow E.; Song J.; Ward S.J.; Gregg K.; Champion G.; Binks M.; Luo X.; Ong T.; Spiegel R.; Kaye E.; Guey L.; Josiah S.; Siffel C.; Charnas L. Individualized prediction of changes in 6-minute walk distance for patients with Duchenne muscular dystrophy. PLoS ONE / 2016;11(10):e0164684	Tylko u 1 pacjenta zmieniono PRD na DFZ, brak odrębnych wyników
5	Hor K.N.; Mazur W.; Taylor M.D.; Al-Khalidi H.R.; Cripe L.H.; Jefferies J.L.; Raman S.V.; Chung E.S.; Kinnett K.J.; Williams K.; Gottliebson W.M.; Benson D.W. Effects of steroids and angiotensin converting enzyme inhibition on circumferential strain in boys with Duchenne muscular dystrophy: A cross-sectional and longitudinal study utilizing cardiovascular magnetic resonance. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance / 2011;13(1):60	W badaniu podawano PRD lub DFZ
6	Karimzadeh, P; Ghazavi, A. Comparison of deflazacort and prednisone in Duchenne muscular dystrophy. Iranian Journal of Child Neurology 2012; 6(1): 5-12.	Badanie uwzględnione we włączonej metaanalizie
7	King W.M.; Ruttencutter R.; Nagaraja H.N.; Matkovic V.; Landoll J.; Hoyle C.; Mendell J.R.; Kissel J.T. Orthopedic outcomes of long-term daily corticosteroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. Neurology 2007;68(19):1607-1613	W badaniu podawano PRD lub DFZ
8	Matthews D.J.; James K.A.; Miller L.A.; Pandya S.; Campbell K.A.; Ciafaloni E.; Mathews K.D.; Miller T.M.; Cunniff C.; Meaney F.J.; Druschel C.M.; Romitti P.A.; Fox D.J. Use of corticosteroids in a	Zbiorcza populacja z dystrofią Duchenne'a i

	population-based cohort of boys with duchenne and becker muscular dystrophy. <i>Journal of Child Neurology</i> 2010;25(11):1319-1324	Beckera. Brak wyn ków dla deflazacortu.
9	McMillan H.J. Intermittent glucocorticoid regimes for younger boys with duchenne muscular dystrophy: Balancing efficacy with side effects. <i>Muscle and Nerve</i> 2019;59(6):638-639	Artykuł wstępny
10	Mesa, LE; Dubrovsky, AL; Corderi, J; Marco, P; Flores, D. Steroids in Duchenne muscular dystrophy--deflazacort trial. <i>Neuromuscul Disord</i> 1991; 1(4): 261-266	W badaniu nie zmieniano interwencji z PRD na DFZ
11	Moxley III R.T.; Pandya S.; Ciafaloni E.; Fox D.J.; Campbell K. Change in natural history of Duchenne muscular dystrophy with long-term corticosteroid treatment: Implications for management. <i>Journal of Child Neurology</i> 2010;25(9):1116-1129	W badaniu nie zmieniano interwencji z PRD na DFZ
12	Reitter B. Deflazacort vs. prednisone in Duchenne muscular dystrophy: Trends of an ongoing study. <i>Brain and Development</i> 1995;17(SUPPL.):39-43	Brak odrębnych wyników dla DFZ
13	Ricotti, V; Ridout, DA; Scott, E; Quinlivan, R; Robb, SA; Manzur, AY; Muntoni, F. Long-term benefits and adverse effects of intermittent versus daily glucocorticoids in boys with Duchenne muscular dystrophy. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 2013; 84(6): 698-705	W badaniu nie zmieniano interwencji z PRD na DFZ
14	Rutter M.M.; Collins J.; Rose S.R.; Woo J.G.; Sucharew H.; Sawhani H.; Hor K.N.; Cripe L.H.; Wong B.L. Growth hormone treatment in boys with Duchenne muscular dystrophy and glucocorticoid-induced growth failure. <i>Neuromuscular Disorders</i> 2012;22(12):1046-1056	Brak wyników dla deflazacortu
15	Sarrazin E.; Hagen M.V.D.; Schara U.; Von Au K.; Kaindl A.M. Growth and psychomotor development of patients with Duchenne muscular dystrophy. <i>European Journal of Paediatric Neurology</i> 2014;18(1):38-44	W badaniu nie zmieniano interwencji z PRD na DFZ
16	Saure C.; Caminiti C.; Weglinski J.; de Castro Perez F.; Monges S. Energy expenditure, body composition, and prevalence of metabolic disorders in patients with Duchenne muscular dystrophy. <i>Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews</i> 2018;12(2):81-85	W badaniu nie zmieniano interwencji z PRD na DFZ
17	Shieh, PB; Mcintosh, J; Jin, F; Souza, M; Elfring, G; Narayanan, S; Trifillis, P; Peltz, SW; McDonald, CM; Darras, BT. Deflazacort versus prednisone/prednisolone for maintaining motor function and delaying loss of ambulation: a post HOC analysis from the ACT DMD trial. <i>Muscle Nerve</i> 2018; 58(5): 639-645	W badaniu nie zmieniano interwencji z PRD na DFZ
18	Tarnopolsky M.A.; Mahoney D.J.; Vajsar J.; Rodriguez C.; Doherty T.J.; Roy B.D.; Biggar D. Creatine monohydrate enhances strength and body composition in Duchenne muscular dystrophy. <i>Neurology</i> 2004;62(10):1771-1777	W badaniu nie zmieniano interwencji z PRD na DFZ
19	Uzark K.; King E.; Cripe L.; Spicer R.; Sage J.; Kinnett K.; Wong B.; Pratt J.; Varni JW. Health-related quality of life in children and adolescents with Duchenne muscular dystrophy. <i>Pediatrics</i> Dec 2012;130(6):e1559-66	W badaniu nie zmieniano interwencji z PRD na DFZ
20	Van De Velde N.M.; Roest A.A.W.; Van Zwet E.W.; Niks E.H. Increased blood pressure and body mass index as potential modifiable factors in the progression of myocardial dysfunction in duchenne muscular dystrophy. <i>Journal of Neuromuscular Diseases</i> 2019;6(1):65-73	W badaniu nie zmieniano interwencji z PRD na DFZ
21	Ward L.M. Osteoporosis due to glucocorticoid use in children with chronic illness. <i>Hormone Research</i> 2005;64(5):209-221	Przegląd beletrystyczny
22	Weig S.G.; Zinn M.M.; Howard Jr. J.F.R. Idiopathic intracranial hypertension in a child with duchenne muscular dystrophy. <i>Pediatric Neurology</i> 2011;45(6):406-408	W badaniu nie zmieniano interwencji z PRD na DFZ, studium przypadku