

Rekomendacja nr 106/2021

z dnia 30 sierpnia 2021 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu lecniczego Dezacor (deflazacort)

we wskazaniu:

dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a - leczenie pacjentów pediatrycznych

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Dezacor (deflazacort) we wskazaniu dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a w populacji pacjentów pediatrycznych.

Uzasadnienie rekomendacji

Pod uwagę wzięto, że w przeglądzie systematycznym Matthews 2016 (badania Bonifati 2000 i Karimzadeh 2012) wykazano, że stosowanie kortykosteroidów poprawia parametry funkcjonalne mięśni. Uzyskano również wyniki wskazujące na mniejszy przyrost masy ciała pacjentów podczas leczenia deflazakortem w porównaniu do przyjmowania prednizonu. Zaś w publikacji McDonald 2020 zaobserwowano, że po 48-tygodniach pacjenci leczeni deflazakortem doświadczali istotnie wolniejszego pogarszania się parametrów oceniających ich zdolności motoryczne (dystans przebyty w trakcie 6 minut, czas wstawania z pozycji leżącej, czas wspięcia na 4 stopnie czy wynik uzyskany w skali NSAA) w porównaniu z pacjentami leczonymi prednizonem. Wymienione powyżej badania wiążą się z wieloma ograniczeniami, dlatego też ich wyniki należy traktować z należytą ostrożnością.

Obecnie u najmłodszych pacjentów brak jest możliwości stosowania deflazakortu ze względu na postać preparatu (Calcort ma postać tabletek), których podanie jest utrudnione w tej grupie wiekowej. Nie jest także możliwe podanie właściwych dawek, gdyż ich wielkość określa się na podstawie masy ciała pacjenta. Ze względu na brak możliwości podzielenia tabletki na porcje o właściwych dawkach. Lek Dezacor ma formę kropli doustnych, które są bardziej akceptowalną postacią wśród populacji pediatrycznej oraz, m. in. W związku z tym, są łatwiejsze do podania przez rodziców czy opiekunów.

Rekomendacje kliniczne oraz eksperci kliniczni w swoich opiniach wskazują deflazakort jako jedną z opcji terapeutycznych dostępnych do stosowania w dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a. Zaobserwowany mniejszy przyrost masy ciała może pozytywnie wpłynąć zarówno na szansę zmniejszenia niesprawności ruchowej (większa masa ciała utrudnia poruszanie się i zwiększa obciążenie stawów) oraz na stan psychiczny pacjentów i związane z nim m.in. emocje, budowanie tożsamości, percepcję własnej osoby i otoczenia.

Eksperti kliniczni wspominają również o pojawiających się doniesieniach o lepszej efektywności klinicznej deflazakortu i korzystniejszym profilu bezpieczeństwa w porównaniu z prednizonem.

W związku z ograniczoną wielkością dotychczasowej populacji oraz ceną preparatu należy spodziewać się nieznacznego obciążenia budżetu płatnika publicznego związanego z refundacją ocenianego leku.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, w szczególności istotność stanu klinicznego oraz możliwość zaspokojenia potrzeb zdrowotnych pacjentów, refundowanie wnioskowanej technologii uznaje się za zasadne.

Przedmiot wniosku

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

- Dezacor, Deflazacort, krople doustne, roztwór 22,75 mg/ml,

we wskazaniu: dystrofia mięśniowa Duchenne'a – leczenie pacjentów pediatrycznych, 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 2021 r., poz. 523, z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD, ang. *Duchenne muscular dystrophy*) jest najczęstszą chorobą nerwowo-mięśniową. Ze względu na dziedziczenie w sposób recesywny sprzężony z chromosomem X, DMD występuje głównie u chłopców.

Choroba spowodowana jest mutacją genu kodującego dystrofinę, czyli białka niezbędnego do prawidłowej czynności struktur błonowych włókna mięśniowego. DMD objawia się opóźnionym rozwojem ruchowym we wczesnym dzieciństwie, a pierwsze objawy występują najczęściej w 2.-5. r.ż.

Progresja choroby skutkuje 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%), a następnie niewydolność serca, wtórna do postępującej kardiomiopatii (10-40%).

Częstość występowania dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a wynosi ok. 17-29/100 000 chłopców.

Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione wytyczne dotyczące leczenia DMD wymieniają glikokortykosteroidy, takie jak prednizon, prednizolon lub deflazakort.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r., we wnioskowanym wskazaniu nie są refundowane żadne produkty lecznicze.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Dezacor jako substancję czynną zawiera deflazakort, który wykazuje działanie przeciwzapalne i immunosupresyjne.

Wnioskowane wskazanie nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych ocenianego leku, 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.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono badania skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa:

- Matthews 2016 - przegląd systematyczny badań RCT z metaanalizą, w którym oceniano wpływ kortykosteroidów na przedłużenie zdolności chodzenia, siły mięśni, funkcjonalności i jakości życia w dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a (DMD) oraz porównano ich skuteczność i działania niepożądane.
- McDonald 2020 - metaanaliza badań RCT bez przeglądu systematycznego, zawierająca wyniki analiz post-hoc z dwóch badań RCT dotyczących nowych terapii DMD.

Skuteczność

Matthews 2016

Do przeglądu włączono 12 badań, w tym 2 badania (52 uczestników), tj. Bonifati 2000 i Karimzadeh 2012 dotyczące porównania deflazakortu (DFZ) z prednizonem (PRD).

Zaobserwowano, że deflazakort powoduje mniejszy przyrost masy ciała niż prednizon po roku leczenia.

Przyrost masy ciała po 1. roku we wspomnianych badaniach wyniósł:

Bonifati 2000

- średnia dla DFZ [%] (SD): 9 (11,9)
- średnia dla PRD [%] (SD): 21,3 (11,9)

Karimzadeh 2012

- średnia dla DFZ [%] (SD): 13 (9,2)
- średnia dla PRD [%] (SD): 21,7 (6,7)

a w metaanalizie dwóch badań uzyskano MD = -9,52 % [95%CI: -14,91; -4,12] (p= 0,0005 na korzyść deflazakortu).

Zdaniem autorów przeglądu, na podstawie dowodów z badań RCT o umiarkowanej jakości, leczenie kortykosteroidami poprawia siłę i funkcje mięśni w krótkim okresie (12 miesięcy) oraz siłę mięśni w okresie 2 lat. Nie odnaleziono innych dowodów niż pochodzące z badań bez randomizacji, które potwierdzałyby wpływ kortykosteroidów na przedłużenie zdolności chodzenia.

McDonald 2020

Pacjenci otrzymywali leczenie systemowe deflazakortem lub prednizonem/prednizolonem przez co najmniej 6 miesięcy przed rekrutacją do badania, a następnie leczenie tymi kortykosteroidami było kontynuowane w trakcie badania.

Po 48-tygodniach zaobserwowano istotnie statystycznie mniejszy spadek zmierzonych wartości dla parametrów oceniających funkcjonowanie u pacjentów leczonych deflazakortem w zakresie:

- 6MWD – dystans przebyty w trakcie 6 minut marszu (ang. *6-minute walk distance*),
- czasu wspięcia na 4 stopnie,
- czasu potrzebnego do wstania z pozycji leżącej,
- wyniku całkowitego w skali NSAA (ang. *North Star Ambulatory Assessment*; 17-elementowa skala funkcjonalna zaprojektowana specjalnie dla mogących chodzić pacjentów z DMD; wyższy wynik świadczy o lepszej mobilności),
- wyniku zlinearyzowanego w skali NSAA.

Nie wystąpiły istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami w wyniku dla 10-metrowego marszu/biegu.

Ograniczenia

Do najważniejszych ograniczeń wpływających na wiarygodność wnioskowania należą następujące kwestie:

- Brak jest badań dotyczących ocenianej technologii przeprowadzanych w populacji pediatrycznej. Analizowane badania odnoszą się do szerszej populacji.
- Nie odnaleziono badań dotyczących bezpieczeństwa.
- W przeglądzie Matthews 2016 jakość włączonych badań uniemożliwiła przeprowadzenie metaanalizy większości punktów końcowych oceniających deflazakort w porównaniu z prednizonem.
- W publikacji Matthews 2016 wykazano, że deflazakort powoduje mniejszy przyrost masy ciała niż prednizon po roku leczenia na podstawie dowodów o bardzo niskiej jakości.
- Autorzy publikacji Matthews 2016 wskazują na niemożność oceny długofalowych korzyści i zagrożeń związanych z leczeniem kortykosteroidami lub przerywanymi schematami z ich użyciem na podstawie opublikowanych badań klinicznych.
- Punkty końcowe analizowane w badaniach Bonifati 2000 i Karimzadeh 2012 nie pozwoliły na porównanie siły lub funkcji mięśni pacjentów z dystrofią mięśniową typu Duchenne'a.
- Badania włączone do publikacji McDonald 2020 zostały dobrane przez autorów bez przeprowadzenia przeglądu systematycznego. Niesie to ze sobą wysokie ryzyko zachodzenia błędów systematycznych. Wyniki pochodzą z analizy przeprowadzonej post-hoc dla badań zaprojektowanych do testowania innych leków (ataluren vs placebo oraz tadalafil vs placebo), więc nie zostały one zaprojektowane do potwierdzenia przewagi jednego kortykosteroidu nad drugim.
- W publikacji McDonald 2020 wykorzystano dane z grup otrzymujących placebo (niestosujących aktywnego leczenia tadalafillem lub atalurem) i analizowano je w podgrupach pacjentów otrzymujących deflazakort lub prednizon/prednizolon.
- Analizowane wskazanie należy do chorób rzadkich, a liczba pacjentów włączonych do badań jest niewielka.
- Brak jest długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii.

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 155 514 zł (3 x 51 838 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia dotychczas nie wydano zgody na refundację produktu leczniczego Dezacor dla pacjentów pediatrycznych w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a. Wskazano, że cena produktu leczniczego Dezacor (krople doustne, 22,75 mg/ml; 13 ml) wynosi 200,00 zł.

W roku 2020 w ramach importu docelowego wydano 7 pozytywnych decyzji dotyczących produktu leczniczego Calcort (deflazacort) we wskazaniu dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a. Sprowadzono 21 opakowań dla 9 pacjentów.

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, koszt opakowania Calcort 30 mg (30 tabletek) wynosi 145,97 zł, a za Calcort 6 mg (100 tabletek) wynosi 112,53 zł.

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 dokładnych danych o populacji docelowej (wiek, masa ciała pacjenta) niemożliwe jest oszacowanie zużycia wnioskowanego produktu leczniczego i w związku z tym, wpływu finansowania przedmiotowej technologii w ramach importu docelowego na wydatki płatnika publicznego.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, w 2020 roku dla produktu leczniczego Calcort we wskazaniu dystrofia mięśniowa Duchenne'a wydano zgodę na refundację 21 opakowań dla 9 pacjentów na łączną kwotę 2 965,05 zł.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Uwzględniono 3 rekomendacje odnoszące się do ocenianych wskazań:

- Konsensus Ekspertów 2019 (Hiszpania)
- Konsensus Ekspertów 2017 (Brazylia)
- American Academy of Neurology (AAN 2016)

Wymieniają one deflazakort obok prednizonu i prednizolonu jako jedną z opcji terapeutycznych. Dodatkowo w najnowszych wytycznych z 2019 roku (hiszpański Konsensus Ekspertów) zawarto

informację, że nowsze badania sugerują, że leczenie deflazakortem jest ogólnie bezpieczniejsze niż leczenie prednizonem/prednizolonem.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 1 rekomendację dotyczącą finansowania deflazakortu w leczeniu dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a (DMD). Rekomendacja refundacyjna dotyczyła finansowania deflazakortu w leczeniu pacjentów z DMD, którzy nie tolerują prednizonu. Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) z Nowej Zelandii z 2016 r. wydało rekomendację negatywną. Została ona aktualizowana w 2017 r. i 2019 r., z podtrzymaniem negatywnej decyzji.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 23.07.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45341.1470.2021.2.SG) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego:

- Dezacor, Deflazacort, krople doustne, roztwór 22,75 mg/ml,

we wskazaniu: dystrofia mięśniowa Duchenne'a – leczenie pacjentów pediatrycznych, 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 2021 r., poz. 523, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr nr 106/2021 z dnia 24 sierpnia 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Dezacor (deflazacort) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD) – leczenie pacjentów pediatrycznych.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 106/2021 z dnia 24 sierpnia 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Dezacor (deflazacort) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD) – leczenie pacjentów pediatrycznych.
2. Raport nr: OT.4211.26.2021 „Dezacor (deflazakort) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD) – leczenie pacjentów pediatrycznych”. Data ukończenia: 18 sierpnia 2021 r.