



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Calcort (deflazakort)
we wskazaniu:
dystrofia mięśniowa Duchenne'a
Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.31.2024
(Aneks do opracowania nr:
OT.4311.23.2021)

Data ukończenia: 27 listopada 2024 r.

Wykaz skrótów

Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CD	Cena detaliczna
CHB	Cena hurtowa brutto
CZN	Cena zbytu netto
DMD	Dystrofia mięśniowa Duchenne'a
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IS	Istotny statystycznie
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2024 r., poz. 686, t.j.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
RPA	Rekomendacja Prezesa Agencji
SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
ZSMOPL	Zintegrowany System Monitorowania Obrotu Produktami Leczniczymi

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy - nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

²podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Spis treści

Wykaz skrótów	2
1. Przedmiot i historia zlecenia	5
1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia	5
2. Rekomendacje kliniczne.....	6
3. Wskazanie dowodów naukowych.....	7
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	7
3.2. Opis badań włączonych do analizy	8
3.3. Wyniki badań	8
3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	11
3.5. Podsumowanie analizy klinicznej	12
4. Opinie ekspertów klinicznych	13
5. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	13
6. Podsumowanie	15
7. Źródła.....	18
8. Załączniki.....	19
8.1 Strategia wyszukiwania publikacji	19
8.2 Diagram selekcji publikacji: wyszukiwanie aktualizacyjne i dla nowych wskazań	20

1. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2024 poz. 146 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) pismem z dnia 16.08.2024 r., znak pisma: PLD.45340.1690.2024.1.AD Minister Zdrowia zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazakort), tabletki 6 mg, we wskazaniu: dystrofia mięśniowa Duchenne'a.

W ramach uzupełnienia informacji, w dniu 13.11.2024 r. przekazano szczegółowe informacje dotyczące liczby zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Calcort w 2023 r.

Niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4211.23.2021, na podstawie którego wydano negatywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 95/2021³ oraz negatywną Rekomendację Prezesa nr 95/2021⁴ w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazakort) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a.

Opracowanie nr OT.4211.23.2021 stanowiło aneks do opracowania nr OT.431.9.2017, na podstawie którego wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 120/2017⁵ oraz negatywną Rekomendację Prezesa Agencji nr 67/2017⁶ w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazakort) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej;
- wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia.

Do pisma zlecającego MZ znak: PLD.45340.1690.2024.1.AD z dnia 16.08.2024 r. dołączono dane obejmujące liczbę wydanych zgód na refundację produktu leczniczego Calcort we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a w okresie od 1 stycznia 2023 r. do 30 lipca 2024 r. We wskazanym okresie pozytywnie rozpatrzono 8 wniosków dla 3 pacjentów o refundację w ramach importu docelowego łącznie 56 opakowań produktu leczniczego Calcort, tabletki, 6 mg.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu MZ, cena jednego opakowania refundowanego w ramach importu docelowego wynosi 108,80 zł za 1 opakowanie. Jest to szacunkowa cena netto sprzedaży produktów do apteki, zawierające marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu z ZSMOPL).

Łączna kwota zgód na refundację we wskazanym okresie wyniosła 6092,80 zł netto.

W ramach uzupełnienia w dniu 13.11.2024 r. przekazano, iż w okresie od 1 stycznia do 31 grudnia 2023 r. pozytywnie rozpatrzono 5 wniosków dla 3 pacjentów o refundację produktu leczniczego Calcort, tabletki á 6 mg. Łącznie w 2023 r. zrefundowano 35 opakowań ww. leku.

Ponadto doprecyzowano, że jedno opakowanie zawiera 100 tabletek.

³ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/099/SRP/U_30_196_19072021_s_95_Calcort_daflazakort_import_zacz.pdf, data odczytu: 12.11.2024 r.

⁴ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/099/REK/2021_07_26_BP_Rekomendacja_95-2021_Calcort_DMD_import_BIP.pdf, data odczytu: 12.11.2024 r.

⁵ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/125/SRP/U_42_473_stanowisko_120_CALCORT_deflazakort_import.pdf, data odczytu: 12.11.2024 r.

⁶ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/125/SRP/U_42_473_stanowisko_120_CALCORT_deflazakort_import.pdf, data odczytu: 12.11.2024 r.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 13.11.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie nr OT.4211.23.2021. W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od lipca 2021 r. przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Neurologiczne (<https://neuroedu.pl/>);
- ogólnoeuropejskie:
 - European Academy of Neurology (EAN) (<https://www.ean.org/>);
- inne:
 - American Academy of Neurology, (<http://aan.com>);
 - Peripheral Nerve Society (<https://www.pnsociety.com/>);
 - American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine (<https://www.aanem.org/>);
 - Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
 - National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
 - 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>).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: dystrofia, dystrophies, Duchenne. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

W wyniku dokonanych przeszukiwań odnaleziono 2 dokumenty: brytyjskie wytyczne BTS 2024 oraz międzynarodowe wytyczne opracowane przez ekspertów z Peru Malaga 2024.

Odnalezione dokumenty zgodnie wskazują, iż kortykosteroidy (deflazakort oraz prednizon) są standardem postępowania od najmłodszych lat u pacjentów z dystrofią mięśniową Duchenne'a. Autorzy dokumentu Malaga 2024 wskazują, że w przypadku wystąpienia działań niepożądanych po kortykosteroidach część wytycznych zaleca terapię przerywaną, część wytycznych uważa, że nie ma wystarczających dowodów, aby rekomendować terapię przerywaną.

W raporcie nr OT.4211.23.2021 opisane wytyczne wskazywały deflazakort jako jeden z leków sterydowych możliwych do stosowania w dystrofii mięśniowej Duchenne'a.

Tabela 2. Rekomendacje kliniczne dotyczące zastosowania deflazakortu w dystrofii mięśniowej Duchenne'a

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>BTS 2024 (Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak konfliktu interesów</p> <p><u>Finansowanie:</u> Duchenne UK, Duchenne Research Fund, Joining Jack</p>	<p>Wytyczne dotyczące opieki oddechowej w przypadku dystrofii mięśniowej Duchenne'a w Wielkiej Brytanii opracowane przez British Thoracic Society</p> <p>Sformułowane rekomendacje nie odnoszą się do deflazakortu, jednak w części opisowej wskazano: Obecnie nie ma skutecznego leczenia DMD. Kortykosteroidy są rutynowo zalecane od najmłodszych lat, ponieważ spowalniają tempo spadku funkcji mięśni i wydłużają możliwość poruszania się. Wykazano również, że kortykosteroidy opóźniają pogorszenie funkcji oddechowych i pomagają zachować funkcję wentylacyjną na dłużej. (...).</p> <p>Większość pacjentów z DMD jest poddawana długotrwałemu leczeniu kortykosteroidami (np. prednizolonem, deflazakortem) i należy przyjąć, że występuje u nich supresja nadnerczy. Wszyscy pacjenci przyjmujący kortykosteroidy powinni mieć awaryjny plan leczenia sterydami, który obejmuje podawanie doustnego leku sterydowego w przypadku łagodnej do umiarkowanej choroby.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie dotyczy.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Malaga 2024 (Peru/ międzynarodowe) <u>Konflikt interesów:</u> brak konfliktu interesów <u>Finansowanie:</u> brak finansowania	<p>Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące diagnostyki i leczenia dystrofii mięśniowej Duchenne'a na podstawie przeglądu opublikowanych wytycznych klinicznych opracowane przez ekspertów z Peru na podstawie opublikowanych zaleceń praktyki klinicznej z całego świata.</p> <p>Zalecenia powstały w oparciu o przegląd systematyczny wytycznych klinicznych dotyczących dystrofii mięśniowej Duchenne'a opublikowanych w ciągu 5 ostatnich lat (2015-2020)</p> <p>Autorzy odnaleźli 4 dokumenty. Dwa z nich zalecały kortykosteroidy jako standard leczenia DMD ze względu na ich znaczące korzyści. Niemniej jednak glikokortykoidy (prednizon i deflazakort) są związane ze znanymi działaniami niepożądanymi, takimi jak przyrost masy ciała, wygląd cushingoidalny, opóźnienie wzrostu/brak rozwoju, zmiany w zachowaniu, złamania z powodu osteoporozy, zaćma i kruchość skóry. Z tego powodu kolumbijskie wytyczne praktyki klinicznej zalecają terapię przerywaną, zaś amerykańskie (American Academy of Neurology) uważają, że dowody o skuteczności terapii przerywanej są niewystarczające.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W dniach 23-25 listopada 2024 r. analitycy Agencji przeprowadzili w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2021 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania deflazakortu we wskazaniu: dystrofia mięśniowa Duchenne'a. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 26.10.2021 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu nr: OT.4311.23.2021. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia badań do aktualizacji przeglądu.

Tabela 3. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej (aktualizacja)

	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Pacjenci z dystrofią mięśniową Duchenne'a	Populacja inna niż zdefiniowano.
Interwencja	Deflazakort.	Inna niż wskazano.
Komparatory	Nie ograniczono.	Nie ograniczono.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż zdefiniowano, np. doniesienia dotyczące wyłącznie mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki.
Typ badań	Badania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne Badania wtórne: <ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne/ metaanalizy W przypadku, gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych lub badań RCT włączano dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA, dotyczące skuteczności klinicznej, tj.: <ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane, • badania kliniczne jednoramienne, • badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, • badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej • badania przekrojowe • opisy przypadków 	Badania na zwierzętach, badania linii komórkowych, analizy ekonomiczne, artykuły poglądowe, przeglądy niesystematyczne opublikowane jako artykuły, listy do redakcji.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje pełnotekstowe • publikacje w języku polskim lub angielskim • publikacje opublikowane po 26.10.2021 r. 	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje w postaci abstraktu lub doniesień konferencyjnych, • publikacje w językach innych niż polski i angielski

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 8.1 do niniejszego opracowania.

3.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono następujące badania spełniające kryteria włączenia:

- Guglieri 2022 – randomizowane badanie kliniczne mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa trzech najczęściej stosowanych schematów terapii glikokortykosteroidami u chłopców z dystrofią mięśniową Duchenne’a;
- Reddy 2022 - randomizowane badanie kliniczne DOSE mające na celu ocenę, czy deflazakort w niższej dawce (0,45 mg/kg/dobę) jest nie gorszy niż deflazakort w dawce standardowej (0,9 mg/kg/ dobę) z zakresie skuteczności i bezpieczeństwa;
- Shieh 2021 – metaanaliza mająca na celu porównanie skuteczności deflazakortu i prednizonu/prednizolonu w zapewnianiu klinicznie istotnych opóźnień w utracie kamieni milowych w rozwoju fizycznym u pacjentów pediatrycznych z dystrofią mięśniową Duchenne’a z mutacją nonsensowną;
- Landfeldt 2024 – przegląd systematyczny z metaanalizą mający na celu opisanie czynników predykcyjnych utraty zdolności chodzenia w dystrofii mięśniowej Duchenne’a.

3.3. Wyniki badań

Tabela 1. Charakterystyka badań oraz wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
Guglieri 2022	<p>Typ badania: randomizowane badanie kliniczne (podwójnie zaślepienie, prowadzone w trybie grup równoległych)</p> <p>Populacja: N=196</p> <p>Chłopcy w wieku 4-7 lat z dystrofią mięśniową Duchenne’a nieleczeni wcześniej glikokortykosteroidem</p> <p>Interwencja:</p> <p>Codziennie podawany prednizon (0,75 mg/kg): n = 65,</p> <p>Codziennie podawany deflazakort (0,9 mg/kg): n=65,</p> <p>Przerwany prednizon (0,75 mg/kg przez 10 dni, a następnie 10 dni przerwy): n=66</p> <p>Okres obserwacji: 3 lata</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cel: porównanie skuteczności i bezpieczeństwa trzech najczęściej stosowanych schematów terapii glikokortykosteroidami u chłopców z dystrofią mięśniową Duchenne’a • Wybrane wyniki: <ul style="list-style-type: none"> <u>Globalny wynik główny</u> obejmował 3 punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> - prędkość wznoszenia się od podłoża (i wzrost/sekundy), - wymuszoną pojemność życiową (w litrach) - ogólne zadowolenie uczestnika lub rodzica z leczenia mierzone za pomocą kwestionariusza satysfakcji z leczenia w przypadku leków (TSQM; zakres punktacji od 0 do 100), każdy punkt uśredniony dla wszystkich wizyt w badaniu po punkcie wyjściowym. Porównania grup parami użyły poziomu istotności skorygowanego metodą Bonferroniego wynoszącego 0,017. Zarówno codziennie podawany prednizon, jak i codziennie podawany deflazakort były skuteczniejsze niż przerywany prednizon w zakresie wyniku globalnego ($p < 0,001$ dla codziennego prednizonu w porównaniu z przerywanym prednizonem przy użyciu testu globalnego; $p=0,017$ dla codziennego deflazakortu w porównaniu z przerywanym prednizonem przy użyciu testu globalnego), a pomiędzy codziennymi schematami nie odnotowano IS różnic ($p=0,38$ dla codziennego prednizonu w porównaniu z codziennym deflazakortem przy użyciu testu globalnego). • Wnioski autorów: stosowanie codziennie deflazakortu i codziennie prednizonu dało IS lepsze wyniki niż stosowanie przerywanego prednizonu. Nie odnotowano 	<p><u>Przyrost masy ciała</u></p> <p>Pacjenci stosujący dowolny schemat prednizonu IS bardziej przybrali na wadze niż pacjenci otrzymujący deflazakort:</p> <p>Różnica w 36 tyg.:</p> <p>prednizon codziennie vs deflazakort codziennie: 2,6 kg, 98,3% CI: (0,2; 5,0), $p=0,01$</p> <p>deflazakort codziennie vs prednizon przerywany: -3,1 kg, 98,3% CI: (-5,5; -0,7), $p=0,002$</p> <p><u>Spowolnienie wzrostu</u></p> <p>Codziennie stosowanie deflazakortu IS bardziej spowalniało wzrost w porównaniu ze schematami prednizonu</p> <p>Różnica wzrostu w 36 tyg pomiędzy grupami.:</p> <p>prednizon codziennie vs deflazakort codziennie: 2,3 cm, 98,3% CI: (0,7; 3,9), $p<0,001$</p> <p>deflazakort codziennie vs przerywany prednizon: -8,1 cm, 98,3% CI (-9,7; -6,4), $p<0,001$</p> <p><u>Zachowanie, zmiana ciśnienia krwi, zmiana wyniku echokardiografii</u></p> <p>Nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami</p> <p><u>Naicześnie występujące zdarzenia niepożądane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nieprawidłowe zachowanie: 22 (34%) w grupie

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
		IS różnic pomiędzy lekami stosowanymi codziennie.	<p>przyjmującej prednizon codziennie, 25 (38%) w grupie przyjmującej deflazakort codziennie i 24 (36%) w grupie przyjmującej prednizon okresowo);</p> <ul style="list-style-type: none"> • zakażenie górnych dróg oddechowych: 24 (37%) w grupie przyjmującej prednizon codziennie, 19 (29%) w grupie przyjmującej deflazakort codziennie i 24 (36%) w grupie przyjmującej prednizon okresowo); • wymioty: 19 (29%) w grupie przyjmującej prednizon codziennie, 17 (26%) w grupie przyjmującej deflazakort codziennie i 15 (23%) w grupie przyjmującej prednizon okresowo).
<p>Reddy 2022 <u>Źródło finansowania:</u> brak <u>Konflikt interesów:</u> brak</p>	<p>Typ badania: randomizowane badanie kliniczne DOSE Populacja: N=97 nowo zdiagnozowani pacjenci z dystrofią mięśniową Duchenne'a w wieku ≥ 5 lat Interwencja: deflazakort w dawce 0,45 mg/kg/dobę Komparator: deflazakort w dawce 0,9 mg/kg/dobę Okres obserwacji: 24 tyg.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cel: Ocena, czy deflazakort w niższej dawce (0,45 mg/kg/dobę) jest nie gorszy niż deflazakort w dawce standardowej (0,9 mg/kg/ dobę) • Wybrane wyniki: Średnia zmiana (SD) po 24 tyg. w porównaniu do wartości wyjściowej w teście 6.min. marszu (6MWD): deflazakort 0,45 mg/kg/dobę: 9,7 m (41,5) deflazakort 0,9 mg/kg/ dobę: 34,7 m (43,5) MD=24,8 m, 95%CI: (6,7; 43), p=0,008. • Wnioski: Skuteczność kliniczna deflazakortu w niższej dawce nie spełniła predefiniowanego kryterium non-inferiority. Niższa dawka deflazakortu okazała się nie gorsza niż dawka standardowa w podgrupie pacjentów w wieku do 7 lat oraz w podgrupie pacjentów, którzy w teście dystansu 6-min. marszu (6MWD) wyjściowo uzyskali > 350 m. 	<p><u>Łączny odsetek dzieci, u których wystąpiły umiarkowane lub ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem</u> (np. wygląd cushingoidalny, przyrost masy ciała, ból głowy, rumień, otyłość centralna, ból w górnej części brzucha): Grupa interwencji: 20 (50%)/40 Grupa kontrolna: 33 (73%)/ 45 OR=0,36, 95% CI (0,14; 0,89) p=0,03.</p> <p><u>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem</u> Większość zgłaszanych TEAE miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i była porównywalna między dwiema grupami interwencyjnymi podczas obu wizyt kontrolnych. <u>Naïczęściej występujące TEAE w 24. tygodniu:</u> Grupa interwencji: nieprawidłowe zachowanie (57,5%), kaszel (55%), gorączka (55%) i przyrost masy ciała (12%). Grupa kontrolna: kaszel (55%), zwiększony apetyt (48,8%), hirsutyzm (40%), nieprawidłowe zachowanie (40%), ból głowy (25%) i przyrost masy ciała (17%).</p>

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
<p>Shieh 2021</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> PTC Therapeutics, Inc.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili konflikt interesów</p>	<p>Typ badania: metaanaliza</p> <p>Populacja: N=154, pacjenci z dystrofią mięśniową Duchenne'a z mutacją nonsensowną z grup placebo z badań dla atalurenu: badanie fazy IIb (NCT00592553) i ACT DMD (NCT01826487)</p> <p>Średnia wieku (SD) pacjentów: badanie Fazy IIb: deflazakort: 9,1 (2,9) prednizon/ prednizolon: 8,3 (1,5) badanie ACT DMD: deflazakort: 9,2 (1,7) prednizon/prednizolon: 8,8 (1,6)</p> <p>Interwencja: deflazakort: N=70 prednizon/ prednizolonu:N=84</p> <p>Okres obserwacji: 48 tyg.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cel badania: porównanie skuteczności deflazakortu i prednizonu/prednizolonu w zapewnianiu klinicznie istotnych opóźnień w utracie kamieni milowych w rozwoju fizycznym u pacjentów z dystrofią mięśniową Duchenne'a z mutacją nonsensowną • Wybrane wyniki: <u>Test 6MWD (dystans 6-min. marszu):</u> Pacjenci leczeni deflazakortem uzyskali IS lepsze wyniki niż pacjenci leczeni prednizonem/ prednizolonem zmiana po 48 tyg. mierzona jako średnia różnica najmniejszych kwadratów w teście 6MWD=39,54, 95% CI: (13,80; 65,29), p=0,0026 <u>Test chodzenia/ biegania na dystansie 10 m:</u> Brak IS różnic pomiędzy grupami deflazakortu i prednizonu/ prednizolonu zmiana po 48 tyg. mierzona jako średnia różnica najmniejszych kwadratów w teście 10m=0,82, 95%CI: (-0,87; 2,50), p=0,34 <u>Test wchodzenia na 4 schody:</u> Pacjenci leczeni deflazakortem uzyskali IS lepsze wyniki niż pacjenci leczeni prednizonem/ prednizolonem zmiana po 48 tyg. mierzona jako średnia różnica najmniejszych kwadratów w teście wchodzenia na 4 schody=2,73, 95% CI: (0,72; 4,70), p=0,0079 <u>Test schodzenia z 4 schodów:</u> Pacjenci leczeni deflazakortem uzyskali IS lepsze wyniki niż pacjenci leczeni prednizonem/ prednizolonem zmiana po 48 tyg. mierzona jako średnia różnica najmniejszych kwadratów w teście schodzenia z 4 schodów=2,38, 95%CI (0,31; 4,46), p=0,0244 • Wnioski autorów: Deflazakort zapewnia klinicznie istotne opóźnienia w utracie kamieni milowych fizycznych w ciągu 48 tygodni w porównaniu z prednizonem/prednizolonem u pacjentów z dystrofią mięśniową Duchenne'a i mutacją nonsensowną 	<ul style="list-style-type: none"> • Wybrane wyniki: Należy zauważyć, że zdarzenia niepożądane zgłaszane w tym miejscu pochodzą z badań atalurenu i dlatego zdarzenia niepożądane związane z glikokortykosteroidem mogą być niedoszacowane. Leczenie deflazakortem i prednizonem/ prednizolonem w ciągu 48-tyg. badania było ogólnie dobrze tolerowane, a większość zdarzeń niepożądanych miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Nie odnotowano przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych u pacjentów w badaniu fazy IIb. Jeden pacjent z grupy placebo otrzymujący deflazakort w badaniu ACT DMD, przerwał leczenie z powodu zdarzenia niepożądanego (progresja choroby). Nie odnotowano przypadków, aby pacjenci w grupach placebo w żadnym z badań otrzymujący deflazakort lub prednizon doświadczili przyrostu masy ciała. Wahania nastroju zgłosił jeden pacjent otrzymujący placebo i deflazakort w badaniu ACT DMD, które ustąpiło, oraz dwóch pacjentów otrzymujących placebo i deflazakort w badaniu ACT DMD (u jednego objawy ustąpiły, a u drugiego nastąpił powrót do zdrowia pod koniec badania).
<p>Landfeldt 2024</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> PTC Therapeutics</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili konflikt interesów</p>	<p>Typ badania: przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Populacja: Pacjenci dorośli i dzieci z dystrofią mięśniową Duchenne'a leczeni glikokortykosteroidami Włączono N=45 badań</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cel: opisanie czynników predykcyjnych utraty zdolności chodzenia w dystrofii mięśniowej Duchenne'a • Wybrane wyniki <u>Ekspozycja na glikokortykosteroidy</u> Terapia glikokortykosteroidem (deflazakort/prednizon/prednizolon) vs brak leczenia: HR=0,44, 95% CI: (0,40; 0,48) Terapia prednizonem/ prednizolonem vs brak leczenia: HR= 0,53 (0,46; 0,61) Terapia deflazakortem vs brak leczenia: HR= 0,44 (0,35; 0,55) Po wykluczeniu badań z jakimkolwiek ryzykiem błędu uzyskano wyniki jak poniżej: Terapia glikokortykosteroidem (deflazakort/prednizon/prednizolon) vs brak 	<ul style="list-style-type: none"> • Nie oceniano.

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
		<p>leczenia: HR=0,46 (0,41; 0,51)</p> <p>Terapia prednizonem/ prednizolonem vs brak leczenia: HR=0,51 (0,44; 0,59)</p> <p>Terapia deflazakortem vs brak leczenia: HR=0,25 (0,18; 0,35)</p> <p>Oszacowane przez analizytków Agencji wyniki porównania deflazakort vs prednizon/prednizolon: HR=0,49 (0,34; 0,71)</p> <ul style="list-style-type: none"> Wnioski autorów: Pacjenci leczeni glikokortykosteroidem mieli ponad 50% mniejsze ryzyko utraty chodzenia niż pacjenci nieleczeni 	

Skróty: HR – współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio)

3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ChPL Calcort⁷:

Wskazania:

W wielu schorzeniach konieczne może być leczenie glikokortykoidami. Wskazania obejmują:

- Anafilaksja, astma, ciężkie reakcje nadwrażliwości
- Reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze przewlekłe zapalenie stawów, polimialgia reumatyczna
- Toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie skórno-mięśniowe, mieszana choroba tkanki łącznej (inna niż twardzina układowa), guzkowe zapalenie tętnic, sarkoidoza
- Pęcherzyca, pemfigoid pęcherzowy, piodermia zgorzelinowa
- Zespół nerczycowy o minimalnych zmianach, ostre śródmiąższowe zapalenie nerek
- Reumatyczne zapalenie serca
- Wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna
- Zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie nerwu wzrokowego
- Niedokrwistość hemolityczna autoimmunologiczna, idiopatyczna plamica małopłytkowa
- Ostra i limfatyczna białaczka, chłoniak złośliwy, szpiczak mnogi
- Supresja odpornościowa w transplantacji.

Dawkowanie:

Deflazakort jest glikokortykoidem pochodzącym z prednizolonu, a 6 mg deflazakortu ma mniej więcej taką samą moc przeciwzapalną jak 5 mg prednizolonu lub prednizonu.

Dawkowanie różni się znacznie w zależności od choroby i pacjenta. W poważniejszych i zagrażających życiu stanach może być konieczne podanie dużych dawek deflazakortu. Gdy deflazakort jest stosowany długotrwale

⁷ <https://www.medicines.org.uk/emc/product/13999/smhc>, data odczytu: 12.11.2024 r.

w stosunkowo łagodnych chorobach przewlekłych, dawka podtrzymująca powinna być utrzymywana na możliwie najniższym poziomie. Dawkowanie może wymagać zwiększenia w okresach stresu lub zaostrzenia choroby.

Dawkowanie należy indywidualnie dostosowywać w zależności od diagnozy, ciężkości choroby oraz reakcji i tolerancji pacjenta. Należy stosować najniższą dawkę, która wywoła akceptowalną reakcję.

3.5. Podsumowanie analizy klinicznej

Do analizy klinicznej włączono dwa randomizowane badania kliniczne oraz dwie metaanalizy wyników badań pierwotnych.

Randomizowane badanie kliniczne Guglieri 2022 miało na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa trzech najczęściej stosowanych schematów terapii glikokortykosteroidami u nieleczonych wcześniej chłopców w wieku 4-7 lat z dystrofią mięśniową Duchenne'a: codziennie podawanego deflazakortu (0,9 mg/kg), codziennie podawanego prednizonu (0,75 mg/kg) i terapii przerywanej prednizonem (0,75 mg/kg przez 10 dni, a następnie 10 dni przerwy). Uzyskane wyniki wskazują na brak IS statystycznie różnic pomiędzy interwencjami podawanymi codziennie oraz na IS statystycznie przewagę codziennie podawanego prednizonu nad terapią przerywaną prednizonem w zakresie globalnego wyniku, składającego się z trzech punktów końcowych (pierwszorzędowy punkt końcowy). Pacjenci stosujący deflazakort IS mniej przybierali na wadze i mieli IS bardziej spowolniony wzrost w porównaniu z pacjentami otrzymującymi którykolwiek ze schematów prednizonu. W zakresie zachowania, zmiany ciśnienia krwi, zmiany wyniku echokardiografii nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami.

Randomizowane badanie kliniczne DOSE (Reddy 2022) miało na celu ocenę, czy deflazakort w niższej dawce (0,45 mg/kg/dobę) jest nie gorszy niż deflazakort w dawce standardowej (0,9 mg/kg/ dobę) w zakresie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa u pacjentów w wieku od 5 r.ż. z nowo zdiagnozowaną dystrofią mięśniową Duchenne'a. Wyniki w zakresie skuteczności klinicznej mierzonej jako średnia zmiana (SD) po 24 tyg. w porównaniu do wartości wyjściowej w teście 6.min. marszu (6MWD) nie spełniły predefiniowanego kryterium non-inferiority. Niższa dawka deflazakortu okazała się nie gorsza niż dawka standardowa jedynie w podgrupie pacjentów w wieku do 7 lat oraz w podgrupie pacjentów, którzy w teście dystansu 6-min. marszu (6MWD) wyjściowo uzyskali > 350 m. Większość zgłaszanych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i była porównywalna między dwiema grupami interwencyjnymi podczas obu wizyt kontrolnych. Umiarkowane lub ciężkie zdarzenia niepożądane IS rzadziej wystąpiły w grupie leczonej niższą dawką deflazakortu.

Przegląd systematyczny z metaanalizą Landfeldt 2024 miał na celu opisanie czynników predykcyjnych utraty zdolności chodzenia w dystrofii mięśniowej Duchenne'a. Wśród ocenianych czynników predykcyjnych znalazła się ekspozycja na glikokortykosteroidy (deflazakort/ prednizon/ prednizolon) w porównaniu do braku leczenia. Pacjenci leczeni glikokortykosteroidem mieli ponad 50% mniejsze ryzyko utraty chodzenia niż pacjenci nieleczeni (różnica była IS). Wyniki uzyskane po wykluczeniu badań z jakimkolwiek ryzykiem błędu wskazują, iż deflazakort IS bardziej niż prednizon/ prednizolon zmniejszał ryzyko utraty chodzenia: HR=0,49 (0,34; 0,71)⁸.

Metaanaliza Shieh 2021 miała na celu porównanie skuteczności deflazakortu i prednizonu/prednizolonu w zapewnianiu klinicznie istotnych opóźnień w utracie kamieni milowych w rozwoju fizycznym u pacjentów z dystrofią mięśniową Duchenne'a z mutacją nonsensowną. Metaanalizie poddano wyniki pacjentów z grup placebo z dwóch badań dla atalurenu, co stanowi znaczne ograniczenie niniejszego badania. Wyniki wskazują na IS przewagę deflazakortu nad prednizonem/prednizolonem w zakresie trzech spośród czterech ocenianych punktów końcowych: test 6MWD (dystans 6-min. marszu), test wchodzenia na 4 schody i test schodzenia z 4 schodów. W teście chodzenia/ biegania na dystansie 10 m nie odnotowano IS różnic.

Ograniczenia analizy klinicznej wynikają wprost z ograniczeń włączonych badań. W przypadku badania Reddy 2022 jest to krótki okres obserwacji (24 tyg.), który uniemożliwia określenie długofalowego wpływu stosowania sterydów na pacjentów. W przypadku metaanalizy Landfeldt 2024 jest to inny cel badawczy, zaś w przypadku metaanalizy Shieh 2021 kluczowe ograniczenie stanowi fakt, iż metaanalizie poddano wyniki pacjentów z grup placebo z dwóch badań dla atalurenu.

⁸ Oszacowanie analityków Agencji na podstawie wyników w publikacji

4. Opinie ekspertów klinicznych

Ze względu na fakt, iż w ramach obecnego zlecenia nie dokonano zmian analizowanych wskazań, nie zwrócono się z prośbą o opinie eksperckie, podobnie jak w raporcie nr OT.4211.23.2021.

Ekspert ankietowany w raporcie nr OT.431.9.20178 wskazał, że deflazakort ma mniej działań ubocznych niż prednizon oraz wydłuża okres życia, chroni przed rozwojem kardiomiopatii, poprawia funkcje oddechowe, zwalnia tempo narastania niesprawności ruchowej, wydłuża czas samodzielnego chodzenia chorego, zmniejsza odsetek pacjentów, u których konieczne jest operacyjne leczenie skoliozy. Ankietowany ekspert wskazał, że nie posiada informacji dotyczących liczby i odsetka osób, u których byłby stosowany Calcort po objęciu go refundacją.

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

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (pismo znak PLD.45340.1690.2024.1.AD z dnia 16.08.2024 r. oraz informacje uzupełniające przekazane mailowo) w 2023 r. w ramach importu docelowego zrefundowano 35 opakowań produktu leczniczego Calcort dla 3 pacjentów.

Na podstawie danych ze zlecenia MZ oszacowano, że średnia liczba opakowań leku Calcort przypadająca na rok terapii jednego pacjenta z dystrofią mięśniową Duchenne'a wynosi 11,67, zaś kwota na jaką wydano zgody na refundację w 2023 r. wyniosła 3808 zł. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Dane ze zlecenia MZ dotyczące zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Calcort w ocenianym wskazaniu w 2023 r.

Produkt leczniczy	Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL)	Pozytywnie rozpatrzone wnioski	Liczba opakowań z wydaną zgodą na refundację	Średnia liczba opakowań/pacjenta na rok*, **	Cena za opakowanie jednostkowe netto [zł]	Kwota na jaką wydano zgody na refundację [zł]*
Calcort (deflazakort), 6 mg, 100 tabletek	3	5	35	11,67	108,80	3 808,00

Źródło: dane MZ, *oszacowanie własne analityków Agencji, **średnia liczba opakowań zakłada wykorzystanie tej samej ilości preparatu przez każdego pacjenta, w rzeczywistości zaś dawkowanie należy indywidualnie dostosowywać w zależności od diagnozy, ciężkości choroby oraz reakcji i tolerancji pacjenta.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu MZ, cena produktu leczniczego Calcort (deflazakort) wynosi 108,80 zł za jedno opakowanie zawierające 100 tabletek. Jest to szacunkowa cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu z ZSMOPL z maja 2024 r.). Cenę tę wykorzystano do oszacowania ceny detalicznej, ceny dla płatnika oraz średniego rocznego kosztu terapii z wykorzystaniem produktu leczniczego Calcort we wskazaniu dystrofia mięśniowa Duchenne'a.

Średni roczny koszt terapii jednego pacjenta ponoszony przez płatnika oszacowany na podstawie danych ze zlecenia MZ wynosi 1394,63 zł. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Cena detaliczna, cena dla płatnika, średni roczny koszt terapii jednego pacjenta produktem leczniczym Calcort - oszacowanie analityków Agencji na podstawie danych ze zlecenia MZ

Produkt leczniczy	CHB (zł)*	CD (zł)	WDS (zł)	Cena dla płatnika (zł)	Średnia liczba opakowań/pacjenta/rok**	Średni roczny koszt terapii jednego pacjenta (zł)**
Calcort (deflazakort), 6 mg, 100 tabletek	108,80	122,74	3,2	119,54	11,67	1 394,63

Skróty: **CHB** – cena hurtowa brutto, **CD** – cena detaliczna, **WDS** – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; *zgodnie z pismem MZ (PLD.45340.1690.2024.1.AD): *cena leku Calcort to cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową*, **oszacowanie analityków Agencji na podstawie danych ze zlecenia MZ

Powyższe oszacowanie obarczone jest niepewnością, m.in. ze względu na to, że dawkowanie deflazakortu należy indywidualnie dostosowywać w zależności od diagnozy, ciężkości choroby oraz reakcji i tolerancji pacjenta.

Roczny koszt terapii całej populacji oszacowano przy założeniu, że liczebność populacji pacjentów stosujących produkt leczniczy Calcort utrzyma się na poziomie wskazanym w zleceniu MZ (3 pacjentów rocznie) wyniesie 4183,90 zł. Należy mieć na uwadze, że obliczenia mają charakter jedynie poglądowy z uwagi na niepewność dotyczącą liczebności populacji, schematu dawkowania deflazakortu oraz niepewność dotyczącą rzeczywistego kosztu leku Calcort sprowadzanego zza granicy.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki przeprowadzonej analizy.

Tabela 9. Roczny koszt terapii całej populacji w oparciu o dane MZ dotyczące liczebności chorych

Produkt leczniczy	Liczba pacjentów stosujących lek w ciągu roku	Średni roczny koszt terapii jednego pacjenta (zł)*	Średni roczny koszt terapii populacji (zł)
Calcort (deflazakort), 6 mg, 100 tabletek	3	1 394,63	4 183,90

* oszacowanie analityków Agencji na podstawie danych ze zlecenia MZ przy założeniu, że każdy z pacjentów będzie potrzebował takiej samej liczby opakowań leku Calcort podczas rocznej terapii

Warto nadmienić, iż w stosunku po poprzedniej oceny w 2021 r. liczba zrefundowanych opakowań wzrosła, zaś cena jednego opakowania uległa obniżeniu. Szczegóły przedstawiono poniżej w tabeli.

Tabela 10. Porównanie z poprzednią oceną leku Calcort w ramach importu docelowego we wskazaniu: dystrofia mięśniowa Duchenne'a w zakresie liczebności populacji, ceny zbytu netto wskazanej w zleceniu oraz kwoty refundacji w całej populacji

Źródło	Liczebność populacji	Ilość wydanych zgód na refundację	Liczba zrefundowanych opakowań	Cena zbytu netto* za opakowanie zawierające 30 saszetek [zł]	Kwota na jaką wydano zgody na refundację [zł]
Dane ze zlecenia MZ zawarte w raporcie OT.4311.23.2021 za rok 2020	4	1	3	112,53	337,59
Dane ze zlecenia MZ zawarte w niniejszym raporcie za rok 2023	3	5	35	108,80	3 808,00

*cena leku Calcort to cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową

W informacji przekazanej przez MZ, nie wskazano innych produktów leczniczych i śsspz sprowadzanych w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu.

6. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2024 poz. 146 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) pismem z dnia 16.08.2024 r., znak pisma: PLD.45340.1690.2024.1.AD Minister Zdrowia zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazakort), tabletki 6 mg, we wskazaniu: dystrofia mięśniowa Duchenne'a.

W ramach uzupełnienia informacji, w dniu 13.11.2024 r. przekazano szczegółowe informacje dotyczące liczby zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Calcort w 2023 r.

Niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4211.23.2021, na podstawie którego wydano negatywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 95/2021⁹ oraz negatywną Rekomendację Prezesa nr 95/2021¹⁰ w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazakort) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a.

Opracowanie nr OT.4211.23.2021 stanowiło aneks do opracowania nr OT.431.9.2017, na podstawie którego wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 120/2017¹¹ oraz negatywną Rekomendację Prezesa Agencji nr 67/2017¹² w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazakort) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej, istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej, wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu MZ, cena jednego opakowania refundowanego w ramach importu docelowego wynosi 108,80 zł za 1 opakowanie. Jest to szacunkowa cena netto sprzedaży produktów do apteki, zawierające marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu z ZSMOPL).

W 2023 r. wydano zgodę na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Calcort dla 3 pacjentów, zrefundowano 35 opakowań leku za kwotę 6092,80 zł netto.

Wytyczne kliniczne

W dniu 13.11.2021 przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie nr OT.4211.23.2021. Wykorzystano słowa kluczowe: management of /guidelines/ treatment, Duchenne, dystrophy, dystrophies. Dodatkowo wykonano wyszukiwanie za pomocą wyszukiwarki internetowej Google oraz sprawdzono bibliografię odnalezionych publikacji. Szukano wytycznych opublikowanych po zakończeniu prac nad raportem nr OT.4211.23.2021.

W wyniku dokonanych przeszukiwań odnaleziono 2 dokumenty: brytyjskie wytyczne BTS 2022 oraz międzynarodowe wytyczne opracowane przez ekspertów z Peru Malaga 2024.

Odnalezione dokumenty zgodnie wskazują, iż kortykosteroidy (deflazakort oraz prednizon) są standardem postępowania od najmłodszych lat u pacjentów z dystrofią mięśniową Duchenne'a. Autorzy dokumentu Malaga 2024 wskazują, że w przypadku wystąpienia działań niepożądanych po kortykosteroidach część wytycznych zaleca terapie przerywana, część wytycznych uważa, że nie ma wystarczających dowodów, aby ją rekomendować.

W raporcie nr OT.4311.23.2021 opisane wytyczne wskazywały deflazakort jako jeden z leków sterydowych możliwych do stosowania w dystrofii mięśniowej Duchenne'a.

⁹ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/099/SRP/U_30_196_19072021_s_95_Calcort_daflazakort_import_zacz.pdf, data odczytu: 12.11.2024 r.

¹⁰ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/099/REK/2021_07_26_BP_Rekomendacja_95-2021_Calcort_DMD_import_BIP.pdf, data odczytu: 12.11.2024 r.

¹¹ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/125/SRP/U_42_473_stanowisko_120_CALCORT_deflazakort_import.pdf, data odczytu: 12.11.2024 r.

¹² https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/125/SRP/U_42_473_stanowisko_120_CALCORT_deflazakort_import.pdf, data odczytu: 12.11.2024 r.

Wskazanie dowodów naukowych

Do analizy klinicznej włączono dwa randomizowane badania kliniczne oraz dwie metaanalizy wyników badań pierwotnych.

Randomizowane badanie kliniczne Guglieri 2022 miało na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa trzech najczęściej stosowanych schematów terapii glikokortykosteroidami u nieleczonych wcześniej chłopców w wieku 4-7 lat z dystrofią mięśniową Duchenne'a: codziennie podawanego deflazakortu (0,9 mg/kg), codziennie podawanego prednizonu (0,75 mg/kg) i terapii przerywanej prednizonem (0,75 mg/kg przez 10 dni, a następnie 10 dni przerwy). Uzyskane wyniki wskazują na brak IS statystycznie różnic pomiędzy interwencjami podawanymi codziennie oraz na IS statystycznie przewagę codziennie podawanego prednizonu nad terapią przerywaną prednizonem w zakresie globalnego wyniku, składającego się z trzech punktów końcowych (pierwszorzędowy punkt końcowy). Pacjenci stosujący deflazakort IS mniej przybierali na wadze i mieli IS bardziej spowolniony wzrost w porównaniu z pacjentami otrzymującymi którykolwiek ze schematów prednizonu. W zakresie zachowania, zmiany ciśnienia krwi, zmiany wyniku echokardiografii nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami.

Randomizowane badanie kliniczne DOSE (Reddy 2022) miało na celu ocenę, czy deflazakort w niższej dawce (0,45 mg/kg/dobę) jest nie gorszy niż deflazakort w dawce standardowej (0,9 mg/kg/ dobę) w zakresie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa u pacjentów w wieku od 5 r.ż. z nowo zdiagnozowaną dystrofią mięśniową Duchenne'a. Wyniki w zakresie skuteczności klinicznej mierzonej jako średnia zmiana (SD) po 24 tyg. w porównaniu do wartości wyjściowej w teście 6.min. marszu (6MWD) nie spełniły predefiniowanego kryterium non-inferiority. Niższa dawka deflazakortu okazała się nie gorsza niż dawka standardowa jedynie w podgrupie pacjentów w wieku do 7 lat oraz w podgrupie pacjentów, którzy w teście dystansu 6-min. marszu (6MWD) wyjściowo uzyskali > 350 m. Większość zgłaszanych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i była porównywalna między dwiema grupami interwencyjnymi podczas obu wizyt kontrolnych. Umiarkowane lub ciężkie zdarzenia niepożądane IS rzadziej wystąpiły w grupie leczonej niższą dawką deflazakortu.

Przegląd systematyczny z metaanalizą Landfeldt 2024 miał na celu opisanie czynników predykcyjnych utraty zdolności chodzenia w dystrofii mięśniowej Duchenne'a. Wśród ocenianych czynników predykcyjnych znalazła się ekspozycja na glikokortykosteroidy (deflazakort/ prednizon/ prednizolon) w porównaniu do braku leczenia. Pacjenci leczeni glikokortykosteroidem mieli ponad 50% mniejsze ryzyko utraty chodzenia niż pacjenci nieleczeni (różnica była IS). Wyniki uzyskane po wykluczeniu badań z jakimkolwiek ryzykiem błędu wskazują, iż deflazakort bardziej niż prednizon/ prednizolon zmniejsza ryzyko utraty chodzenia: HR=0,51 (0,44; 0,59)¹³.

Metaanaliza Shieh 2021 miała na celu porównanie skuteczności deflazakortu i prednizonu/prednizolonu w zapewnianiu klinicznie istotnych opóźnień w utracie kamieni milowych w rozwoju fizycznym u pacjentów z dystrofią mięśniową Duchenne'a z mutacją nonsensowną. Metaanalizie poddano wyniki pacjentów z grup placebo z dwóch badań dla atalurenu, co stanowi znaczne ograniczenie niniejszego badania. Wyniki wskazują na IS przewagę deflazakortu nad prednizonem/prednizolonem w zakresie trzech spośród czterech ocenianych punktów końcowych: test 6MWD (dystans 6-min. marszu), test wchodzenia na 4 schody i test schodzenia z 4 schodów. W teście chodzenia/ biegania na dystansie 10 m nie odnotowano IS różnic.

Opinie ekspertów klinicznych

Ze względu na fakt, iż w ramach obecnego zlecenia nie dokonano zmian analizowanych wskazań, nie zwrócono się z prośbą o opinie eksperckie, podobnie jak w raporcie nr OT.4211.23.2021.

Ekspert ankietowany w raporcie nr OT.431.9.20178 wskazał, że deflazakort ma mniej działań ubocznych niż prednizon oraz wydłuża okres życia, chroni przed rozwojem kardiomiopatii, poprawia funkcje oddechowe, zwalnia tempo narastania niesprawności ruchowej, wydłuża czas samodzielnego chodzenia chorego, zmniejsza odsetek

¹³ HR oszacowany przez analityków Agencji na podstawie wyników w publikacji

pacjentów, u których konieczne jest operacyjne leczenie skoliozy. Ankietowany ekspert wskazał, że nie posiada informacji dotyczących liczby i odsetka osób, u których byłby stosowany Calcort po objęciu go refundacją.

Wpływ na wydatki z budżetu płatnika publicznego

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (pismo znak PLD.45340.1690.2024.1.AD z dnia 16.08.2024 r. oraz informacje uzupełniające przekazane mailowo) w 2023 r. w ramach importu docelowego zrefundowano 35 opakowań produktu leczniczego Calcort dla 3 pacjentów.

Na podstawie danych ze zlecenia MZ oszacowano, że średnia liczba opakowań leku Calcort przypadająca na rok terapii jednego pacjenta z dystrofią mięśniową Duchenne'a wynosi 11,67, zaś średni roczny koszt terapii jednego pacjenta ponoszony przez płatnika oszacowany na podstawie danych ze zlecenia MZ wynosi 1394,63 zł.

Roczny koszt terapii całej populacji oszacowano przy założeniu, że liczebność populacji pacjentów stosujących produkt leczniczy Calcort utrzyma się na poziomie wskazanym w zleceniu MZ (3 pacjentów rocznie) wyniesie 4183,90 zł. Należy mieć na uwadze, że obliczenia mają charakter jedynie poglądowy z uwagi na niepewność dotyczącą liczebności populacji, schematu dawkowania deflazakortu oraz niepewność dotyczącą rzeczywistego kosztu leku Calcort sprowadzanego zza granicy.

7. Źródła

Wytyczne kliniczne

- Malaga 2024** Malaga M, Rodriguez-Calienes A, Chavez-Ecos FA et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy: a scoping review. *Front. Neurol.*, 05 January 2024; Sec. Neuromuscular Disorders and Peripheral Neuropathies; Volume 14 - 2023| <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1260610>
- ABN 2023** Araujo APQC, Nardes F, Fortes CPDD et al. Update of the Brazilian consensus recommendations on Duchenne muscular dystrophy. *Arq Neuropsiquiatr.* 2023 Jan;81(1):81-94. doi: 10.1055/s-0043-1761466.

Badania pierwotne i wtórne

- Guglieri 2022** Guglieri M, Bushby K, McDermott MP et al. Effect of Different Corticosteroid Dosing Regimens on Clinical Outcomes in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy. A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022;327(15):1456-1468. doi:10.1001/jama.2022.4315
- Reddy 2022** Reddy C, Patil AN, Suthar R et al. Deflazacort dose optimization and safety evaluation in Duchenne muscular dystrophy (DOSE): A randomized, double-blind non-inferiority trial. *European Journal of Paediatric Neurology* 38 (2022) 77–84. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2022.04.004>
- Shieh 2021** Shieh JB, Elfring G, Trifillis P et al. Meta-analyses of deflazacort versus prednisone/prednisolone in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy. *J. Comp. Eff. Res.* (2021) 10(18), 1337–1347
- Landfeldt 2024** Landfeldt E, Aleman A, Abnerc S et al. Predictors of Loss of Ambulation in Duchenne Muscular Dystrophy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Neuromuscular Diseases* 11 (2024) 579–612.

Pozostałe publikacje

- ChPL Calcort** [Calcort 6mg Tablets - Summary of Product Characteristics \(SmPC\) - \(emc\)](#), data dostępu: 24.11.2024 r.
- raport nr OT.4211.23.2021** Calcort (daflazakort) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację. Nr: OT.4211.23.2021 (Aneks do opracowania nr: OT.431.9.2017). Data ukończenia: 09.07.2021

8. Załączniki

8.1 Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 2. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data wyszukiwania: 23.11.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search: "deflazacort" [Supplementary Concept]	452
#2	Search: "Muscular Dystrophy, Duchenne"[Mesh]	7 686
#3	Search: (deflazacort[Title/Abstract]) OR (calcort[Title/Abstract])	521
#4	Search: (deflazacort[Title/Abstract]) OR (calcort[Title/Abstract])	14 815
#5	Search: #1 or #3	666
#6	Search: #2 or #4	15 826
#7	Search: #5 and #6	179
#8	Search: #5 and #6 Filters: from 2021/10/26 - 2024/11/23	34

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania: 25.11.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp Duchenne muscular dystrophy/	18 167
#2	exp deflazacort/	2 611
#3	(deflazacort or calcort).ab,kw,ti	804
#4	duchenne.ab,kw,ti.	16 406
#5	1 or 4	20 699
#6	2 or 3	2 655
#7	5 and 6	759
#8	7 and 2021:2024.(sa_year).	235

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 23.11.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Muscular Dystrophy, Duchenne] explode all trees	356
#2	(duchenne):ti,ab,kw	981
#3	(deflazacort or calcort):ti,ab,kw	215
#4	#1 or #2	981
#5	#3 and #4	61
#6	#3 and #4 with Cochrane Library publication date from Jun 2021 to Nov 2024	16

8.2 Diagram selekcji publikacji: wyszukiwanie aktualizacyjne i dla nowych wskazań

