



## **Rekomendacja nr 95/2021**

**z dnia 26 lipca 2021 r.**

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu lecniczego Calcort (deflazakort) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (daflazakort) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (daflazakort) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a.

Przeprowadzono aktualizację w zakresie istnienia nowych dowodów naukowych oraz wytycznych klinicznych względem rekomendacji nr 67/2017 z dnia 7 listopada 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację leku Calcort (deflazakort), tabletki á 6 mg i 30 mg we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD). W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań wysokiej jakości, które spełniają kryteria włączenia.

Odnaleziono jedne nowe wytyczne kliniczne. Deflazakort jest wymieniany jako jeden z kortykosteroidów stosowanych w leczeniu pacjentów z DMD. Zapis w wytycznych oparty jest o badanie Griggs 2016, które zostało uwzględnione w rekomendacji nr 67/2017.

W wyniku aktualizacji nie zidentyfikowano nowych dowodów naukowych, które wykazałyby skuteczność stosowania deflazakortu w porównaniu z prednizonem oraz prednizolonem.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, zasadnym jest utrzymanie negatywnej rekomendacji.

#### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia (MZ) dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego: Calcort, deflazakort, we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a, 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 jedynie 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. 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. Upośledzenie sprawności chorego wpływa także na jego rodzinę i opiekunów, gdyż wymaga on sprawowania całodobowej opieki.

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**

Wytyczne kliniczne jako możliwe opcje terapeutyczne wskazują inne glikokortykosteroidy, wśród których wymieniany jest prednizon oraz prednizolon.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (znak pisma PLD.45340.1236.2021.1.AB), w ramach importu docelowego w przedmiotowym wskazaniu nie były sprowadzane inne produkty lecznicze.

## **Opis wnioskowanego świadczenia**

Deflazakort, substancja czynna leku Calcort, jest pochodną prednizolonu. Wykazuje działanie przeciwzapalne i immunosupresyjne.

Produkt leczniczy Calcort został zarejestrowany w Wielkiej Brytanii (6 sierpnia 2008 r.) i nie jest zarejestrowany w Polsce.

Zakres wskazań rejestracyjnych leku Calcort nie obejmuje DMD, a zatem wnioskowane wskazanie należy traktować jako wskazanie pozarejestracyjne (ang. *off-label use*).

## **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.*

Na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej została przeprowadzona aktualizacja przeszukania baz informacji medycznej w zakresie istnienia dowodów naukowych nowych względem przeszukania wykonanego na potrzeby wydania rekomendacji nr 67/2017 z dnia 7 listopada 2017 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano

badania spełniających kryteria włączenia opublikowanych po dacie wyszukiwania zastosowanej w raporcie z 2017 roku.

W toku wyszukiwania zidentyfikowano publikację McDonald 2020, dotyczącą skuteczności deflazakortu w porównaniu z prednizonem/prednizolonem w populacji chorych na DMD, która jednak nie spełniła kryteriów włączenia ze względu na obecne w niej znaczne uchybienia metodologiczne i wynikające z nich bardzo wysokie ryzyko obecności błędu systematycznego (ang. *bias*). Jest to analiza *post-hoc* subpopulacji ramion kontrolnych z dwóch badań RCT, w których pacjenci razem z placebo przyjmowali także dotychczas stosowaną terapię, którą był deflazakort lub prednizon/prednizolon. Pacjenci nie byli przydzielani do stosowania deflazakortu lub prednizonu/prednizolonu w sposób randomizowany.

#### *Skuteczność*

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej opublikowanych po dacie wyszukiwania zastosowanej w raporcie z 2017 roku.

#### *Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności*

##### Analiza *post-hoc* McDonald 2020

W publikacji McDonald 2020 zagregowano wyniki ramion kontrolnych z dwóch badań RCT dotyczących terapii DMD: tadalafil vs placebo („tadalafil DMD”, NCT01865084, pacjenci w grupie placebo: średnia wieku 9,5 lat, n = 116, w tym 58 przyjmowało deflazakort [50%]), oraz ataluren vs placebo („ACT DMD”, NCT01826487, pacjenci w grupie placebo: średnia wieku 9,0 lat, n = 115, w tym 53 przyjmowało deflazakort [ok. 46%]). W kryteriach włączenia dla obu badań wymagano, aby pacjenci otrzymywali leczenie systemowe deflazakortem lub prednizonem/prednizolonem przez co najmniej 6 miesięcy przed rekrutacją do badania, a leczenie tymi kortykosteroidami było kontynuowane w trakcie badania. W ramieniu kontrolnym badania „Tadalafil DMD” średnia dawka deflazakortu wynosiła 0,655 mg/kg/d w porównaniu z średnią dawką prednizonu/prednizolonu wynoszącą 0,579 mg/kg/d. W badaniu „ACT DMD” w ramieniu kontrolnym średnie dawki dla tych leków wynosiły odpowiednio 0,695 i 0,515 mg/kg/d.

Wyniki po 48 tygodniach obserwacji zostały przedstawione dla następujących punktów końcowych: dystans uzyskany w teście marszu sześciominutowego (6MWD), czas 4-stopniowego wspięcia (MCID wynosi ok. 2,2 s), czas powstania z pozycji leżącej (MCID wynosi ok. 3,6 s), czas 10-metrowego marszu/biegu, wynik 17-elementowej skali funkcjonalnej zaprojektowanej specjalnie dla mogących chodzić pacjentów z DMD (NSAA, ang. *North Star Ambulatory Assessment*; wyższy wynik świadczy o lepszej funkcji) – forma podstawowa (zakres 0-34 pkt) oraz zlinearyzowana (zakres 0-100 pkt; MCID wynosi 10 pkt dla zlinearyzowanego NSAA).

W badaniu „Tadalafil DMD” różnice istotne statystycznie zaobserwowano dla 6MWD oraz 4-stopniowego wspięcia. Z kolei w badaniu „ACT DMD” różnicę istotną statystycznie zaobserwowano jedynie dla czasu powstania z pozycji leżącej. Różnicę przekraczającą MCID sprawozdano jedynie w badaniu „ACT DMD” dla czasu 4-stopniowego wspięcia, jednak wartość MCID zawiera się w przedziale ufności różnicy.

W publikacji McDonald 2020 przeprowadzono syntezę danych dla wymienionych wyżej punktów końcowych. Wyniki istotne statystycznie uzyskano dla 6MWD, 4-stopniowego wspięcia, powstania z pozycji leżącej, całkowitego wyniku NSAA oraz zlinearyzowanego wyniku NSAA. Różnicę w oszacowaniu zbiorczym przekraczającą MCID uzyskano dla czasu 4-stopniowego wspięcia, jednak wartość MCID zawiera się w przedziale ufności różnicy.

Wykorzystanie wyników z publikacji McDonald 2020 jest silnie ograniczone. Badania włączone do analizy zostały wybrane bez przeprowadzenia przeglądu systematycznego, co wiąże się z wysokim ryzykiem wystąpienia błędu systematycznego. Jako cel publikacji wskazano uzyskanie zagregowanego

wyniku dla oszacowań tempa progresji choroby u pacjentów, którzy stosowali deflazakort względem pacjentów stosujących prednizon/prednizolon. Pacjenci nie byli przydzielani do grup w sposób losowy, a zatem porównywanie skuteczności terapii jest nieuprawnione. Ponadto, wyniki pochodzą z analizy przeprowadzonej *post-hoc*, gdzie w badaniach zaprojektowanych do testowania innych leków, które nie zostały zaprojektowane do potwierdzenia przewagi jednego kortykosteroidu nad drugim.

#### *Bezpieczeństwo*

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej opublikowanych po dacie wyszukiwania zastosowanej w raporcie z 2017 roku.

#### *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

##### Informacje na podstawie ChPL

Do często (częstość:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) występujących działań niepożądanych produktu Calcort należało przybranie na wadze.

Ponadto w ChPL wymieniono „Zaburzenia psychiczne”, działania te są częste i mogą wystąpić zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Oszacowano, że u dorosłych częstość ciężkich reakcji wynosi 5-6%. Zgłaszano skutki psychologiczne po odstawieniu kortykosteroidów – częstość występowania jest nieznana.

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

#### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł/QALY.*

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

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (znak pisma PLD.45340.1236.2021.1.AB), cena produktu leczniczego Calcort, deflazakort, tabletki 30 mg wynosi 145,97 zł za opakowanie po 30 tabletek, zaś Calcort, deflazakort, tabletki 6 mg wynosi 112,53 zł za opakowanie po 100 tabletek. Podane wartości pochodzą z raportów Zintegrowanego Systemu Monitorowania Obrotu Produktami Leczniczymi (ZSMOPL) za rok 2020. Są to szacunkowe ceny sprzedaży leków do apteki, zawierające marżę hurtową w wysokości 10%.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.);**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

Nie dotyczy.

**Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia liczba pacjentów dla *Calcort, deflazakort, tabletki 30 mg* oraz *Calcort, deflazakort, tabletki 6 mg* wynosiła odpowiednio: 5 i 4, zaś liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków wyniosła odpowiednio: 6 i 1. Wydano zgody dla *Calcort, deflazakort, tabletki 30 mg* oraz *Calcort, deflazakort, tabletki 6 mg* w liczbie odpowiednio: 18 i 3 opakowań.

Łączny koszt *Calcort, deflazakort, tabletki 30 mg* oraz *Calcort, deflazakort, tabletki 6 mg* wyniósł odpowiednio: 2 627,46 zł i 337,59 zł.

**Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

**Uwagi do programu lekowego**

Nie dotyczy.

**Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

Nie dotyczy.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii**

W ramach aktualizacji wytycznych klinicznych i rekomendacji towarzystw naukowych względem rekomendacji nr 67/2017 z dnia 7 listopada 2017 r. odnaleziono jedną nową wytyczną kliniczną (Hiszpania, Konsensus ekspertów 2019). Deflazakort jest wymieniany jako jeden kortykosteroidów stosowanych w leczeniu pacjentów z dystrofią mięśniową typu Duchenne'a. Zalecenie oparte jest o badanie Griggs 2016, które włączono do opracowania OT.431.9.2017 i zostało uwzględnione w rekomendacji nr 67/2017.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 17 czerwca 2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma PLD.45340.1236.2021.1.AB), odnośnie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Calcort, deflazakort, we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku 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 95/2021 z dnia 19 lipca 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Calcort (deflazakort) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 95/2021 z dnia 19 lipca 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Calcort (deflazakort) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a.
2. Raport nr OT.4211.23.2021 pn. „Calcort (daflazakort) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację”, będący aneksem do opracowania nr OT.431.9.2017.