



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz.2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz.2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz.1429) 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.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
1.1. Dane przekazane przez Ministra Zdrowia	4
2. Rekomendacje kliniczne	5
3. Wskazanie dowodów naukowych	7
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	7
3.2. Opis badań włączonych do analizy	7
3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	7
3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	7
3.5. Podsumowanie	10
4. Opinie ekspertów klinicznych	11
5. Podsumowanie	12
6. Źródła	13
7. Załączniki	14
7.1. Strategia wyszukiwania publikacji	14

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. z 2020 r. poz. 1398 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. 2021 poz. 523) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.431.9.2017. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 120/2017 (nr w BIP 125/2017) z ograniczeniem do drugiej linii leczenia oraz negatywną Rekomendację Prezesa nr 67/2017 (nr w BIP 125/2017) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego substancji czynnej deflazakort (Calcort), tabletki á 6 mg i 30 mg, we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD).

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.

1.1. Dane przekazane przez Ministra Zdrowia

Do pisma zlecającego MZ znak pisma: PLD.45340.1236.2021.1.AB dołączono dane za 2020 rok dla produktu leczniczego Calcort, obejmujące liczbę pozytywnie rozpatrzonych wniosków refundacyjnych w ramach importu docelowego wraz z liczbą unikalnych numerów PESEL i kosztem refundacji we wskazaniu dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a.

Tabela 1. Zestawienie - refundacja w imporcie docelowym produktu leczniczego Calcort, deflazakort, we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a w roku 2020 (zlecenie MZ).

Produkt leczniczy	Liczebność populacji	Ilość opakowań z wydaną zgodą na refundację	Kwota, na jaką wydano zgodę na refundację [zł]	Inne produkty lecznicze sprowadzane w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu
Calcort, deflazakort, tabletki 30 mg	<ul style="list-style-type: none"> • Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach: 5 • Liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 6 	18	2 627,46	brak
Calcort, deflazakort, tabletki 6 mg	<ul style="list-style-type: none"> • Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach: 4 • Liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 1 	3	337,59	

Cena produktu leczniczego Calcort, deflazakort, tabletki 30 mg wynosi 145,97 zł za opakowanie po 30 tabletek, cena produktu leczniczego Calcort, deflazakort, tabletki 6 mg wynosi 112,53 zł za opakowanie po 100 tabletek, jest to szacunkowa cena netto sprzedaży leku do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportów ZSMOPL z dnia 02.06.2021 r.).

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 06.07.2021 przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2017 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od października 2017 roku 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: *dystrophy*, *dystrophies*, *Duchenne*.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p>Konsensus ekspertów 2019 (Hiszpania)</p>	<p>Konsensus ekspertów dot. diagnozowania, leczenia i obserwacji pacjentów z DMD</p> <p>Tradycyjne postępowanie opiera się na stosowaniu kortykosteroidów, biorąc pod uwagę ich długotrwały korzystny wpływ na funkcje motoryczne, serca i układu oddechowego [I, A]. Konsensus rekomenduje rozpoczęcie leczenia gdy funkcje motoryczne dziecka osiągną stabilny poziom, około 4-6 r.ż. [IV, U]. Ostatnie badania wykazały, że w przypadku kontynuacji kortykoterapii zachowana jest siła kończyn górnych, progresja skoliozy jest zmniejszona, a zajęcie serca i płuc jest opóźnione [IV, U].</p> <p>Stosowanymi kortykosteroidami są prednizon i deflazakort. Przerwane stosowanie kortykosteroidów jest mniej skuteczne, ale wiąże się z mniejszą liczbą działań niepożądanych. Najczęściej stosowane schematy leczenia to:</p> <p>(a) 0,75 mg/kg/dzień prednizonu,</p> <p>(b) 0,9 mg/kg/dzień deflazakortu oraz</p> <p>(c) 0,75 mg/kg/dzień prednizonu co drugi dzień lub przez 10 kolejnych dni, po których następuje 10 odpoczynku dni.</p> <p>Chociaż oba leki wykazały podobną skuteczność w zakresie poprawy siły i funkcji mięśni [I, A], nowsze badania sugerują, że leczenie deflazakortem jest ogólnie bezpieczniejsze [I, A]*.</p> <p>Prednizon i prednizolon działają przeciwzapalnie i zwiększają siłę mięśni szkieletowych, natomiast deflazakort wspomaga również regenerację tych mięśni.</p> <p>[W oparciu o kryteria <i>American Academy of Neurology</i>]</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>I – Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne o następującej charakterystyce: zaślepienie, z jasno określonym celem głównym, kryteriami włączenia i wykluczenia oraz z odpowiednim rejestrem rezygnacji z uczestnictwa</p> <p>IV – Pozostałe badania, w tym dokumenty typu konsensus i ekspertyza.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A – Uznane za skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe (co najmniej 2 badania klasy I)</p> <p>U – Niewystarczające lub sprzeczne dane</p>

* na podstawie badania Griggs 2016, które włączono do opracowania OT.431.9.2017; DMD – dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a

W wyniku wyszukiwania odnaleziono hiszpański konsensus ekspertów z 2019 roku, dotyczący diagnozowania, leczenia i obserwacji pacjentów z dystrofią mięśniową typu Duchenne'a. Odnalezione wytyczne są zgodne z wytycznymi przedstawionymi we wcześniejszym opracowaniu OT.431.9.2017 i zalecają ocenianą technologię w leczeniu DMD.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2017 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających deflazakort w leczeniu dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 29.06.2021 w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 26.10.2017, tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.431.9.2017.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: Pacjenci z dystrofią mięśniową typu Duchenne'a.

Interwencja: deflazakort.

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania deflazakortu w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytocznych HTA (przyjęto kryterium jak w pierwotnym przeglądzie z 2017 roku, tj. przeglądy systematyczne z metaanalizą badań RCT, badania RCT).

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 7.1 do niniejszego opracowania.

3.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku aktualizacji przeglądu nie zidentyfikowano badań przeglądów systematycznych oraz badań RCT spełniających kryteria włączenia opublikowanych po dacie wyszukiwania zastosowanej w raporcie z 2017 roku.

3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

W wyniku aktualizacji przeglądu nie zidentyfikowano badań przeglądów systematycznych oraz badań RCT spełniających kryteria włączenia opublikowanych po dacie wyszukiwania zastosowanej w raporcie z 2017 roku.

3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Dodatkowe informacje o skuteczności na podstawie *McDonald 2020*

W ramach aktualizacji przeglądu odnaleziono publikację *McDonald 2020*, niespełniającą kryterium włączenia, bowiem zawierała meta-analizę bez przeglądu systematycznego (co niesie ze sobą wysokie ryzyko zachodzenia błędu systematycznego), dlatego zdecydowano się zamieścić ją w niniejszym rozdziale. W publikacji tej zagregowano wyniki analiz post-hoc z dwóch badań RCT dotyczących nowych terapii DMD – tadalafil vs placebo (tadalafil DMD, NCT01865084, pacjenci w grupie PBO: średnia wieku – 9,5 lat, n=116, w tym 58 przyjmowało deflazakort), oraz ataluren vs placebo (ACT DMD, NCT01826487, pacjenci w grupie PBO: średnia wieku – 9,0 lat, n=115, w tym 53 przyjmowało deflazakort). 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. Do agregacji danych w publikacji *McDonald 2020* wykorzystano jedynie dane z grup otrzymujących placebo zamiast aktywnego leczenia (tadalafilem lub atalurem) i analizowano je w podgrupach pacjentów otrzymujących deflazakort vs prednizon/prednizolon.

W ramieniu PBO badania tadalafil DMD średnia dawka prednizonu/prednizolonu wynosiła 0,579 mg/kg/d w porównaniu z średnią dawką deflazakortu wynoszącą 0,655 mg/kg/d. W drugim badaniu ACT DMD w ramieniu PBO średnie dawki wynosiły dla tych leków odpowiednio 0,515 mg/kg/d i 0,695 mg/kg/d.

Rozpatrując wyniki obu badań osobno, w grupach placebo u pacjentów leczonych deflazakortem średnie spadki funkcji mierzone różnymi testami były mniejsze lub porównywalne do tych obserwowanych u pacjentów leczonych prednizonem/prednizolonem.

Tabela 3. Wyniki w poszczególnych badaniach oraz meta-analiza wyników w zakresie punktów końcowych w porównaniu podgrup deflazakort vs prednizon / prednizolon po 48-tyg. obserwacji (McDonald 2020)

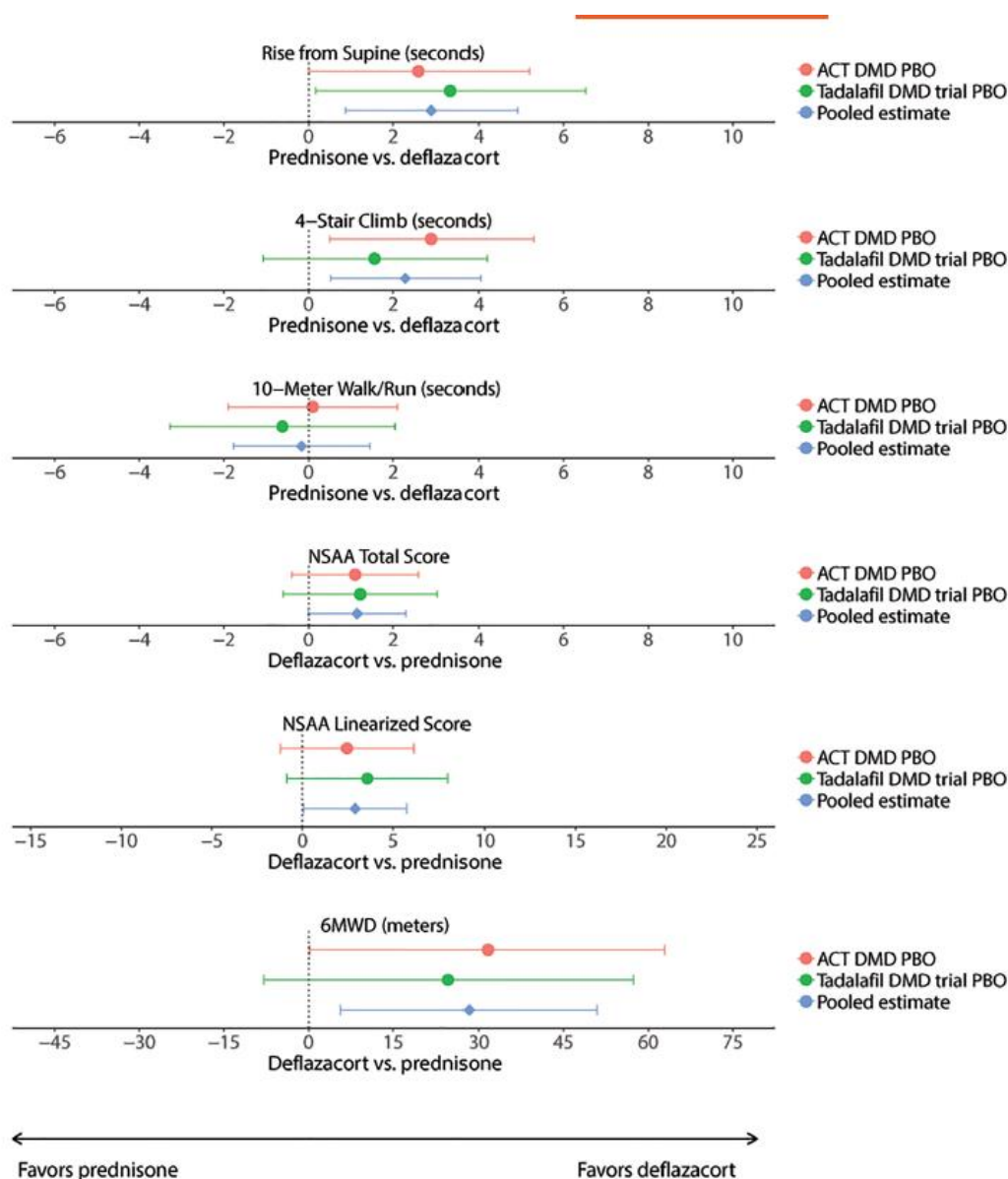
Punkt końcowy	Średnia wartość początkowa (SD)		Zmiana (95% CI)		Różnica * (95% CI)	Oszacowanie zbiorcze	SE (95% CI), p
	Deflazakort	Prednizon/ prednizolon	Deflazakort	Prednizon/ prednizolon			
6MWD (m) – Tadalafil DMD PBO – ACT DMD PBO	343,5 (45,1) 361,3 (87,7)	326,5 (52,8) 363,9 (76,4)	-43,2 (-75,0, -11,4) -39,0 (-68,9, -9,2)	-68,0 (-98,2, -37,7) -70,6 (-97,2, -44,0)	24,8 (-7,9, 57,4), p=0,14 31,6 (0,2, 62,9), p=0,05	28,3	11,5 (5,7, -50,9), p=0,01
4-stopniowe wspięcie ** (s) – Tadalafil DMD PBO – ACT DMD PBO	56,0 (13,6) 6,4 (6,9)	55,7 (16,1) 6,5 (4,4)	3,8 (1,2, 6,4) 3,8 (1,5, 6,0)	5,4 (2,9, 7,8) 6,7 (4,7, 8,6)	-1,6 (-4,2, 1,1), p=0,25 -2,9 (-5,3, -0,5), p=0,02	-2,3	0,9 (-4,1, -0,5), p=0,01
Powstanie z pozycji leżącej *** (s) – Tadalafil DMD PBO – ACT DMD PBO	13,3 (10,4) 8,7 (7,7)	13,2 (9,7) 10,7 (8,2)	5,4 (2,3, 8,5) 4,5 (2,0, 7,0)	8,8 (5,9, 11,6) 7,1 (4,9, 9,3)	-3,4 (-6,5, -0,2), p=0,04 -2,6 (-5,2, 0,0), p=0,05	-2,9	1,0 (-4,9, -0,9), p<0,01
10-metrowy marsz/bieg (s) – Tadalafil DMD PBO – ACT DMD PBO	6,6 (1,9) 6,6 (3,2)	6,7 (2,0) 7,1 (2,6)	3,4 (0,8, 6,0) 3,2 (1,3, 5,0)	2,8 (0,2, 5,3) 3,3 (1,6, 4,9)	0,6 (-2,0, 3,3), p=0,65 -0,1 (-2,1, 1,9), p=0,93	0,2	0,8 (-1,4, 1,8), p=0,85
NSAA całkowity wynik (pkt) – Tadalafil DMD PBO – ACT DMD PBO	20,4 (6,7) 20,7 (7,1)	20,0 (7,4) 23,0 (9,0)	-3,4 (-5,2, -1,6) -3,4 (-4,8, -2,0)	-4,6 (-6,3, -3,0) -4,5 (-5,8, -3,2)	1,2 (-0,6, 3,0), p=0,19 1,1 (-0,4, 2,6), p=0,14	1,2	0,6 (-0,01, 2,3), p=0,05
NSAA zlinearyzowany wynik (pkt) – Tadalafil DMD PBO – ACT DMD PBO	56,0 (13,6) 57,2 (15,4)	55,7 (16,1) 63,3 (21,4)	-8,3 (-12,6, -4,0) -8,2 (-10,9, -5,4)	-11,9 (-15,8, -7,9) -10,6 (-13,2, -8,0)	3,6 (-0,9, 8,0), p=0,12 2,5 (-1,2, 6,2), p=0,19	2,9	1,5 (0,1, 5,8), p=0,04

*różnica liczona jako [deflazakort – prednizon]; ** MCID – sugerowany na poziomie ok 2,2 s; *** MCID – sugerowany na poziomie ok 3,6 s

6MWD – dystans który chory przebył w trakcie 6-minut marszu (6-minute walk distance), CI – przedział ufności (ang. confidence interval), MCID – minimalna istotna klinicznie różnica (ang. minimal clinically important difference), (NSAA – North Star Ambulatory Assessment, SD – odchylenie standardowe (ang. standard deviation), SE – błąd standardowy (ang. standard error), Tadalafil DMD PBO – grupa otrzymująca placebo z badania RCT tadalafil vs placebo (NCT01865084); ACT DMD PBO – grupa otrzymująca placebo z badania RCT ataluren vs placebo (NCT01826487)

NSAA – 17-elementowej skali funkcjonalnej zaprojektowanej specjalnie dla mogących chodzić pacjentów z DMD. Całkowity wynik NSAA ma zakres, 0–34 pkt, a zlinearyzowany wynik NSAA, to przekształcona wersja całkowitego wyniku NSAA (zakres, 0–100 pkt); MCID zaproponowano na 10 pkt dla zlinearyzowanego NSAA (szczegóły opisano w *McDonald 2020*).

Zagregowane w meta-analizie wyniki pokazały podobne rezultaty. W zbiorczej analizie po 48-tygodniach obserwacji pacjenci leczeni deflazakortem doświadczali istotnie mniejszych spadków w zakresie parametrów oceniających funkcjonowanie, tj. 6MWD, czas wstawania z pozycji leżącej, czas wspięcia na 4 stopnie, wynik całkowity NSAA oraz wynik zlinearyzowany NSAA. Zmiany w wyniku dla 10-metrowego marszu/biegu nie różniły się istotnie między grupami kortykosteroidów.



Rysunek 1. Różnica między grupami leczonymi prednizolem lub deflazakortem w punktach końcowych po 48-tyg obserwacji (McDonald 2020). 6MWD – dystans przebyty przez 6 minut (ang. 6-minute walk distance), ACT DMD – Ataluren Confirmatory Trial in Duchenne Muscular Dystrophy; NSAA – North Star Ambulatory Assessment; PBO – placebo

Analizując wyniki tej publikacji, należy mieć na względzie, że wiąże się ono z istotnymi ograniczeniami. Badania włączone i analizowane w publikacji zostały dobrane przez autorów bez przeprowadzenia przeglądu systematycznego z predefiniowanymi kryteriami włączenia (co niesie ze sobą wysokie ryzyko zachodzenia błędu systematycznego). Ponadto, wyniki pochodzą z analizy przeprowadzonej post-hoc, gdzie w badaniach zaprojektowanych do testowania innych leków (ataluren vs placebo, oraz tadalafil vs placebo), a z grup pacjentów przyjmujących placebo wydzielono subpopulację pacjentów otrzymujących deflazakort lub prednizon/prednizolon, tym samym nie zostały one zaprojektowane do potwierdzenia przewagi jednego kortykosteroidu nad drugim.

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; częstotliwość jest nieznaną.

3.5. Podsumowanie

W wyniku aktualizacji przeglądu nie zidentyfikowano badań przeglądów systematycznych oraz badań RCT spełniających kryteria włączenia opublikowanych po dacie wyszukiwania zastosowanej w raporcie z 2017 roku.

W ramach dodatkowych informacji opisano publikację *McDonald 2020* zawierającą meta-analizę wyników analiz post-hoc z badań dla subpopulacji leczonych deflazakortem lub prednizonem/prednizolonem. Publikacja ta nie spełnia predefiniowanego kryterium włączenia dotyczącego typu badania, oraz niesie ze sobą wysokie ryzyko zachodzenia błędu systematycznego, dlatego zamieszczono ją w niniejszym opracowaniu jedynie pogładowo. W publikacji tej opisano, że po 48-tygodniach obserwacji pacjenci leczeni deflazakortem doświadczali istotnie mniejszych spadków w zakresie parametrów oceniających funkcjonowanie, tj. 6MWD, czas wstawania z pozycji leżącej, czas wspięcia na 4 stopnie, wynik całkowity NSAA oraz wynik zlinearyzowany NSAA, niż pacjenci leczeni prednizonem/prednizolonem. Zmiany w wyniku dla 10-metrowego marszu/biegu nie różniły się istotnie między korynkosteroidami. Wnioski formułowane w tej publikacji wiążą się z licznymi ograniczeniami.

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.

W odpowiedziach eksperta oraz organizacji reprezentującej pacjentów, które wykorzystano w opracowaniu nr OT.431.9.2017, wyrażono pozytywne opinie odnośnie do finansowania ocenianych produktów leczniczych we wskazaniu dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a.

5. 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. z 2020 r. poz. 1398 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. 2021 poz. 523) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.431.9.2017. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 120/2017 (nr w BIP 125/2017) z ograniczeniem do drugiej linii leczenia oraz negatywną Rekomendację Prezesa nr 67/2017 (nr w BIP 125/2017) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego substancji czynnej deflazakort (Calcort), tabletki á 6 mg i 30 mg, we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD).

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.

Rekomendacje kliniczne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono hiszpański konsensus ekspertów z 2019 roku, dotyczący diagnozowania, leczenia i obserwacji pacjentów z dystrofią mięśniową typu Duchenne'a. Odnalezione wytyczne są zgodne z wytycznymi przedstawionymi we wcześniejszym opracowaniu OT.431.9.2017 i zalecają deflazakort jako jeden z kortykosteroidów możliwych do stosowania w leczeniu DMD.

Wskazanie dowodów naukowych

W wyniku aktualizacji przeglądu nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych oraz badań RCT spełniających kryteria włączenia opublikowanych po dacie wyszukiwania zastosowanej w raporcie z 2017 roku.

W ramach dodatkowych informacji opisano publikację *McDonald 2020* zawierającą meta-analizę wyników analiz post-hoc z badań dla subpopulacji leczonych deflazakortem lub prednizonem/prednizolonem (istnieje wysokie ryzyko zachodzenia błędu systematycznego). W publikacji tej opisano, że po 48-tygodniach obserwacji pacjenci leczeni deflazakortem doświadczali istotnie mniejszych spadków w zakresie parametrów oceniających funkcjonowanie, tj. 6MWD, czas wstawania z pozycji leżącej, czas wspięcia na 4 stopnie, wynik całkowity NSAA oraz wynik zlinearyzowany NSAA, niż pacjenci leczeni prednizonem/prednizolonem. Zmiany w wyniku dla 10-metrowego marszu/biegu nie różniły się istotnie między kortykosteroidami. Wnioski sformułowane w tej publikacji wiążą się z licznymi ograniczeniami.

Opinie ekspertów klinicznych

Nie dotyczy.

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy.

6. Źródła

Rekomendacje kliniczne

Konsensus ekspertów 2019 Nascimento Osorio A, et al. Consensus on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neurología*. 2019; 34(7): 469–81

Pozostałe publikacje

SmPC Calcort Summary of Product Characteristics – Calcort, <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6287> (data dostępu: 06.07.2021, data ostatniej aktualizacji 27.01.2021)

McDonald 2020 McDonald CM, et al. Deflazacort vs prednisone treatment for Duchenne muscular dystrophy: A meta-analysis of disease progression rates in recent multicenter clinical trials. *Muscle & Nerve* 2020; 61:26–35.

7. Załączniki

7.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 29.06.2021 r., data odcięcia, tj. data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu: 26.10.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#11	Search: #5 and #6 Filters: Humans, English, Polish, from 2017/1/1 - 2021/6/29	43
#10	Search: #5 and #6 Filters: Humans, English, from 2017/1/1 - 2021/6/29	43
#9	Search: #5 and #6 Filters: Humans, from 2017/1/1 - 2021/6/29	43
#8	Search: #5 and #6 Filters: from 2017/1/1 - 2021/6/29	56
#7	Search: #5 and #6	142
#6	Search: #2 or #4	13,448
#5	Search: #1 or #3	603
#4	Search: duchenne[Title/Abstract]	12,559
#3	Search: (deflazacort[Title/Abstract]) OR (calcort[Title/Abstract])	461
#2	Search: "Muscular Dystrophy, Duchenne"[Mesh] Sort by: Most Recent	5,891
#1	Search: "deflazacort" [Supplementary Concept] Sort by: Most Recent	431

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 29.06.2021 r. data odcięcia, tj. data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu: 26.10.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp Duchenne muscular dystrophy/	15641
2	exp deflazacort/	2400
3	(deflazacort or calcort).ab,kw,ti.	757
4	duchenne.ab,kw,ti.	14983
5	1 or 4	18633
6	2 or 3	2442
7	5 and 6	543
8	limit 7 to (human and (english or polish) and yr="2017 -Current" and (article or article in press))	88

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 29.06.2021 r. data odcięcia, tj. data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu: 26.10.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Muscular Dystrophy, Duchenne] explode all trees	231
#2	(duchenne):ti,ab,kw	769
#3	(deflazacort or calcort):ti,ab,kw	191
#4	#1 or #2	769
#5	#3 and #4 with Cochrane Library publication date Between Jan 2017 and Jul 2021	26