



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Duvyzat (giwinostat)
we wskazaniu:
w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne’a (ang.
Duchenne muscular dystrophy, DMD) u pacjentów
chodzących, w wieku 6 lat i starszych, i podczas
jednoczesnego leczenia kortykosteroidami**

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego na rok 2026

Nr: OTLI.425.1.2025.8
Data ukończenia: 20.02.2026

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 przedsiębiorcy – firm farmaceutycznych, których dane m.in. o cenach leków, zawarte są w bazie EURIPID.

Zakres wyłączenia jawności: informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (t.j. Dz. U. 2022 r., poz. 902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (t.j. Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: firmy farmaceutyczne, których dane m.in. o cenach leków, zawarte są w bazie EURIPID.

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.).

² 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.).

Wykaz wybranych skrótów

4SC	czas wejścia po 4 schodach standardowej wysokości (ang. <i>time to climb 4 standard-sized stairs</i>)
6MWT	test 6-minutowego marszu (ang. <i>six-minute walking test</i>)
10MWR	czas potrzebny do przejścia 10 metrów (ang. <i>time to walk 10 meters</i>)
AAN	(ang. <i>American Academy of Neurology</i>)
CEM	model efektywności kosztów (ang. <i>cost-effectiveness model</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CS	kortykosteroidy
CUA	analiza użyteczności kosztów (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
DGN	dolna granica normy
DMD	dystrofia mięśniowa Duchenne'a
EAG	Zewnętrzna Grupa Oceniająca (ang. <i>External Assessment Group</i>)
ECM	ustalone postępowanie kliniczne (ang. <i>established clinical management</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	(ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
FAERS	(ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
G-BA	(niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>)
GC	glikokortykoidy
GGN	górną granicę normy
GLS	geometryczna metoda najmniejszych kwadratów (ang. <i>geometric least squares</i>)
HDAC	deacetylaza histonowa (ang. <i>histone deacetylase</i>)
HHM	ręczny miometr (ang. <i>hand-held myometry</i>)
HRQoL	jakość życia zależna od zdrowia (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>)
HTMF	funkcja „z ręki do ust” (ang. <i>hand-to-mouth function</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
IQWiG	(niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>)
LOA	utrata zdolności chodzenia (ang. <i>loss of ambulation</i>)
LS	metoda najmniejszych kwadratów (ang. <i>least squares</i>)
LSMD	średnia różnica z najmniejszych kwadratów (ang. <i>least squares mean difference</i>)
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>Life Years gained</i>)
MDA	(ang. <i>Muscular Dystrophy Association</i>)
MMT	manualny test mięśniowy (ang. <i>manual muscle testing</i>)
MR/MRI	rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance</i>)
MRS	spektroskopia rezonansu magnetycznego (ang. <i>magnetic resonance spectroscopy</i>)
NCPE	(ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>)
NE	brak możliwości oceny (ang. <i>not estimable</i>)

NHS	Narodowa Służba Zdrowia (ang. <i>National Health Service</i>)
NICE	(ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NSAA	(ang. <i>North Star Ambulatory Assessment</i>)
OLE	otwarte przedłużenie (ang. <i>open-label extension</i>)
PAS	Program dostępu dla pacjentów (ang. <i>Patient Access Scheme</i>)
PODCI	Narzędzie do Gromadzenia Danych Dotyczących Wyników Leczenia Dzieci (ang. <i>Paediatric Outcomes Data Collection Instrument</i>)
PSS	Osobiste Usługi Socjalne (ang. <i>Personal Social Services</i>)
PSURs	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i>)
QALY	rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality-adjusted life-year</i>)
SAE	ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SMC	(ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>)
TEAE	zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse event</i>)
TRAE	zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related adverse event</i>)
TTR	czas podniesienia się z podłogi (ang. <i>time to rise from floor</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VL MFF	frakcja tłuszczowa mięśnia obszernego bocznego (ang. <i>vastus lateralis muscle fat fraction</i>)
WDO	(ang. <i>The World Duchenne Organization</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
Podsumowanie	7
1. Przedmiot analizy	9
1.1. Informacje podstawowe	9
1.2. Szczegółowe warunki stosowania.....	10
1.2.1. Przeciwwskazania	10
1.2.2. Diagnostyka	10
1.2.2.1. Diagnostyka przy kwalifikacji	10
1.2.2.2. Monitorowanie.....	10
1.3. Podsumowanie przedmiotu analizy.....	11
2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	12
2.1. Problem zdrowotny.....	12
2.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	13
2.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	13
2.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	13
2.5. Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	14
3. Wielkość populacji docelowej.....	15
3.1. Szacowanie wielkości populacji	15
3.1.1. Opis metodyki	15
3.1.2. Wyniki oszacowań	16
3.2. Podsumowanie szacowania populacji.....	16
4. Dowody naukowe	17
4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	17
4.2. Opis badań	18
4.2.1. Opis komparatora	20
4.2.2. Opis punktów końcowych	20
4.3. Kryteria populacji docelowej.....	21
4.4. Ocena jakości badań.....	21
4.5. Podsumowanie materiału dowodowego.....	21
5. Ocena siły interwencji.....	22
5.1. Ocena skuteczności klinicznej	22
5.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania	23
5.3. Ograniczenia analizy klinicznej	25
5.4. Podsumowanie siły interwencji	26
6. Ocena wpływu na budżet.....	28
6.1. Oszacowanie kosztów interwencji i komparatora	28

6.1.1.	Założenia	28
6.1.2.	Wyniki	28
6.2.	Wpływ na budżet Funduszu Medycznego.....	29
6.2.1.	Założenia	29
6.2.2.	Wyniki	29
6.3.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	29
6.4.	Ograniczenia oceny wpływu na budżet.....	34
6.5.	Podsumowanie oceny wpływu na budżet	34
7.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	35
8.	Źródła.....	37
9.	Załączniki.....	39
9.1.	Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	39
9.2.	Strategia wyszukiwania	40
9.3.	Diagram selekcji publikacji	42
9.4.	Kryteria populacji docelowej.....	44
9.5.	Ocena jakości badań.....	47
9.6.	Strategia wyszukiwania HTA.....	47
9.7.	Diagram selekcji publikacji HTA.....	48

Podsumowanie

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne w przedmiotowym wskazaniu obejmują m.in. kortykosteroidy (prednizon, deflazakort, wamorolon), **giwinostat**, leczenie objawowe oraz leki mające na celu wytwarzanie dystrofiny.
- Aktualnie brak substancji leczniczych refundowanych w Polsce w leczeniu Dystrofii mięśniowej Duchenne'a.
- Giwinostat jest podawany pacjentom równocześnie przyjmującym kortykosteroidy.

2. Siła interwencji (giwinostat vs. placebo) na podstawie badania EPIDYS po 18 miesiącach leczenia

- Skuteczność:
 - jakość życia: brak istotnej statystycznie różnicy w wynikach w skali PODCI (LSMD: 2,96 pkt.; $p = 0,1824$), w obu ramionach zaobserwowano pogorszenie, które było większe w ramieniu placebo (giwinostat -4,5 pkt. vs. placebo -7,9 pkt.);
 - zmiana w teście 4SC: średnia GLS wyniosła odpowiednio 1,27 s dla giwinostatu i 1,48 s dla placebo (średni współczynnik GLS = 0,86; $p = 0,0345$) – różnica istotna statystycznie;
 - zmiana w teście TTR: średnia LS wyniosła odpowiednio 9,33 i 12,61 s dla giwinostatu i placebo – brak istotnej statystycznie różnicy (LSMD = -3,28 s na korzyść giwinostatu; $p = 0,3044$);
 - zmiana w teście 6MWT: średnia zmiana LS wyniosła odpowiednio -38,43 m dla giwinostatu i -48,38 m dla placebo – brak istotnej statystycznie różnicy (LSMD = 9,96 m; $p = 0,3723$);
 - zmiana wyniku NSAA: średnia zmiana LS wyniosła -2,66 pkt. w ramieniu giwinostatu vs. -4,58 pkt. w ramieniu placebo – różnica nominalnie istotna statystycznie (LSMD = 1,91 pkt. na korzyść giwinostatu; $p = 0,0209$) (opublikowana minimalna klinicznie istotna różnica wynosi 2,32 pkt.); współczynnik skumulowanych niepowodzeń wyników NSAA (giwinostat/placebo) wyniósł 0,61 ($p = 0,0202$);
 - zmiana wyniku HHM w zakresie wyprostu kolana: średnia zmiana LS dla giwinostatu i placebo wyniosła odpowiednio -0,32 i -0,50 N/kg – brak istotnej statystycznie różnicy (LSMD = 0,19; $p = 0,0902$);
 - zmiana wyniku HHM w zakresie zgięcia łokcia: średnia zmiana LS dla giwinostatu i placebo wyniosła odpowiednio -0,10 i -0,19 N/kg – brak istotnej statystycznie różnicy (LSMD = 0,09; $p = 0,1818$);
 - zmiana wyniku VL FF (kohorta MR): średnia zmiana LS dla giwinostatu i placebo wyniosła odpowiednio 7,63 i 10,56 – różnica nominalnie istotna statystycznie (LSMD = -2,92; $p = 0,0354$);
 - zmiana w teście 10MWR: – średnia zmiana dla giwinostatu i placebo wyniosła odpowiednio 0,87 i 2,81 s – różnica nominalnie istotna statystycznie (LSMD: -2,35 s, wartość $p = 0,0140$);
 - w badaniu 51 (OLE), u pacjentów otrzymujących giwinostat zaobserwowano opóźnienie progresji choroby w porównaniu z grupą kontrolną pod względem wszystkich trzech ocenianych punktów końcowych. Dane te sugerują, że dodanie giwinostatu do standardowej terapii kortykosteroidami może opóźnić utratę zdolności do wstawania z podłogi o średnio 2,0 lata ($HR = 0,66$; $p = 0,028$), zdolności 4SC o 3,3 roku ($HR = 0,39$; $p < 0,001$) oraz zdolności do chodzenia o 2,9 roku ($HR = 0,42$; $p = 0,004$).
- Bezpieczeństwo:
 - SAEs występowały częściej w ramieniu giwinostatu niż placebo (6,8% vs. 3,3%);
 - najczęściej zgłaszane TEAEs w grupie giwinostatu to biegunka (36% vs. 18%), zmniejszenie liczby płytek krwi lub trombocytopenia (32% vs. 0%) oraz wymioty (29% vs. 13,1%);
 - TRAEs obserwowano prawie 2,5 razy częściej w ramieniu interwencji niż placebo (69% vs. 28%);
 - najczęściej zgłaszane TRAEs w grupie giwinostatu to zmniejszona liczba płytek krwi lub trombocytopenia (31% vs. 0%), podwyższone stężenie trójglicerydów we krwi lub hipertriglicerydemia (22% vs. 7%) oraz biegunka (21% vs. 3%);
 - zdarzenia niepożądane doprowadziły do zmniejszenia dawki leku u 36% pacjentów otrzymujących giwinostat i u 2% otrzymujących placebo;
 - wyniki badania wskazują na gorszy ogólny profil bezpieczeństwa giwinostatu niż placebo.

3. Jakość dowodów naukowych badania EPIDYS

- Badanie III fazy.
 - Ocena jakości badania wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration: pewne zastrzeżenia (4/5).
 - Do głównych ograniczeń badania należy:
 - krótki okres obserwacji w badaniu (oceny dokonano po 18 miesiącach);
 - brak punktów końcowych odnoszących się do przeżycia czy wyleczenia;
 - wykluczenie z badania pacjentów poniżej 6 roku życia oraz nieleczonych kortykosteroidami;
 - przeprowadzenie badania wyłącznie na pacjentach chodzących, co utrudnia wnioskowanie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów nieambulatoryjnych.
4. Wielkość populacji docelowej
- Nowe przypadki rocznie: 30 (wartość zaokrąglona).
 - Szacowana docelowa populacja w skali roku: 310 (wartość zaokrąglona).

1. Przedmiot analizy

1.1. Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Duvyzat 8,86 mg/ml – 140 ml zawiesina doustna; 1 butelka GTIN: brak		
Substancja czynna	giwinostat		
Oceniane wskazanie	Produkt leczniczy Duvyzat jest wskazany do stosowania w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne’a (ang. <i>Duchenne muscular dystrophy</i> , DMD) u pacjentów chodzących, w wieku 6 lat i starszych, i podczas jednoczesnego leczenia kortykosteroidami. <u>ICD-10</u> : G71.0 <u>ICD-11</u> : 8C70.1 <u>Kod ORPHA</u> : 98896		
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Brak		
Dawkowanie	Zalecana dawka giwinostatu zależy od masy ciała i należy ją podawać doustnie dwa razy na dobę (tabela poniżej).		
	Tabela 1. Zalecane dawkowanie		
	Masa ciała	Dawkowanie	Objętość zawiesiny doustnej
	od 15 kg do mniej niż 20 kg	22,2 mg dwa razy na dobę	2,5 ml dwa razy na dobę
	od 20 kg do mniej niż 40 kg	31 mg dwa razy na dobę	3,5 ml dwa razy na dobę
	od 40 kg do mniej niż 60 kg	44,3 mg dwa razy na dobę	5 ml dwa razy na dobę
	60 kg i więcej	53,2 mg dwa razy na dobę	6 ml dwa razy na dobę
	Decyzję o kontynuacji leczenia u pacjentów, którzy przestają chodzić, należy podjąć według uznania lekarza na podstawie ogólnej oceny korzyści i ryzyka.		
Droga podania	Doustnie		
Mechanizm działania	Giwinostat jest inhibitorem deacetylazy histonowej (ang. <i>histone deacetylase</i> , HDAC) klasy I i II, który moduluje niekontrolowaną aktywność HDAC w mięśniach dystroficznych, co przyczynia się do patologii dystrofii mięśniowej Duchenne’a (ang. <i>Duchenne muscular dystrophy</i> , DMD). Wykazano, że hamowanie HDAC przez giwinostat zmniejsza uszkodzenia włókien mięśniowych, przewlekłe zapalenie mięśni, zwłóknienie, odkładanie się tłuszczu oraz wspomaga biogenezę mitochondrialną. Mechanizm działania giwinostatu jest niezależny od mutacji genu dystrofiny wywołującej chorobę.		
Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w zaburzeniach układu mięśniowo-szkieletowego kod ATC: M09AX14		
Status leku sierocego	TAK (EU/3/12/1009 z dnia 04.07.2012 r.)		
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt poddany dodatkowemu monitorowaniu. Podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do przedłożenia okresowego raportu o bezpieczeństwie produktu leczniczego (ang. <i>periodic safety update report</i> , PSUR) 6 miesięcy od dopuszczenia do obrotu.		
Data dopuszczenia do obrotu	06.06.2025 r. EU/1/25/1930/001		
Podmiot odpowiedzialny	Italfarmaco S.p.A., Viale Fulvio Testi, 330, 20126 Milan, Włochy		

Źródło: EPAR, Assessment report Duvyzat https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/duvyzat-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 09.09.2025], ChPL Duvyzat https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/duvyzat-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 09.09.2025].

Giwinostat jest inhibitorem deacetylazy histonowej (HDAC) klasy I i II, który moduluje niekontrolowaną aktywność HDAC w mięśniach dystroficznych, co przyczynia się do patologii dystrofii mięśniowej Duchenne’a. Hamowanie HDAC przez giwinostat zmniejsza uszkodzenia włókien mięśniowych, przewlekłe zapalenie mięśni, zwłóknienie, odkładanie się tłuszczu oraz wspomaga biogenezę mitochondrialną. Mechanizm działania giwinostatu jest odmienny od innych substancji stosowanych w leczeniu pacjentów w ocenianym wskazaniu.

1.2. Szczegółowe warunki stosowania

1.2.1. Przeciwwskazania

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Duvyzat przeciwwskazaniem są:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (polisorbat 20 (E432); glicerol (E422); tragakanta (E413); sodu benzoian (E211); aromat brzoskwiowy: naturalne substancje aromatyzujące, substancje aromatyzujące, glikol propylenowy (E1520); aromat śmietankowy: naturalne substancje aromatyzujące, substancje aromatyzujące, glikol propylenowy (E1520); sacharyna sodowa (E954); sorbitol ciekły (E420); kwas winowy (E334); sodu wodorotlenek (E524); woda oczyszczona);
- dziedziczna nietolerancja fruktozy (sorbitol zawarty w produkcie leczniczym może wpływać na biodostępność innych, podawanych równocześnie drogą doustną, produktów leczniczych).

1.2.2. Diagnostyka

1.2.2.1. Diagnostyka przy kwalifikacji

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL i EPAR Duvyzat diagnostyka przy kwalifikacji pacjentów powinna obejmować:

- badanie genetyczne potwierdzające dystrofię mięśniową Duchenne'a;
- pełną morfologię krwi;
- oznaczenie stężenia trójglicerydów;
- oznaczenie poziomu kinazy kreatynowej w surowicy;
- oznaczenie poziomu bilirubiny całkowitej;
- oznaczenie stężenia cystatyny C w surowicy;
- badania diagnostyczne na obecność antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B, przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C lub ludzkiego wirusa niedoboru odporności;
- badanie spektroskopii rezonansu magnetycznego pod kątem oceny frakcji tłuszczu w mięśniu przyśrodkowym uda;
- badanie EKG (u pacjentów z chorobą serca lub przyjmujących jednocześnie leki wydłużające odstęp QT).

Komentarz Analityków

Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR przy kwalifikacji pacjentów powinny zostać przeprowadzone testy pozwalające ocenić siłę mięśniową oraz sprawność fizyczną (m.in. czas wejścia po 4 schodach standardowej wysokości, czas podniesienia się z podłogi, ręczne badanie mięśnia czworogłowego) – niezbędne m.in. do oceny efektywności terapii i postępu choroby.

Komentarz Analityków

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia³ z dnia 25 stycznia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej badanie genetyczne potwierdzające DMD jest finansowane ze środków publicznych.

1.2.2.2. Monitorowanie

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Duvyzat, pacjentów podczas leczenia giwinostatem należy monitorować pod kątem:

³ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 stycznia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej <https://www.dziennikustaw.gov.pl/D2016000035701.pdf> [dostęp: 31.10.2025].

- zmiany liczby płytek krwi (co 2 tygodnie przez pierwsze 2 miesiące leczenia, w 3. miesiącu, a potem co 3 miesiące; u pacjentów, u których dawkę zwiększono w związku ze zwiększeniem masy ciała, należy dokładnie monitorować liczbę płytek krwi co 2 tygodnie przez pierwsze 2 miesiące po zwiększeniu dawki);
- zmniejszenia stężenia hemoglobiny;
- zwiększenia stężenia trójglicerydów (poziom trójglicerydów należy kontrolować przynajmniej w trzecim miesiącu, w szóstym miesiącu, a następnie co 6 miesięcy);
- występowania biegunki i wymiotów (dawkę giwinostatu należy dostosować w przypadku umiarkowanej lub ciężkiej biegunki; leczenie należy przerwać, jeśli nieprawidłowości nadal się utrzymują);
- wydłużenia odstępu QTc na zapisie EKG (należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Duvyzat, jeśli odstęp QTc wynosi > 500 ms lub zmiana w stosunku do wartości wyjściowych wynosi > 60 ms).

1.3. Podsumowanie przedmiotu analizy

Produkt leczniczy Duvyzat jest zarejestrowany we wskazaniu do stosowania w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a (ang. *Duchenne muscular dystrophy*, DMD) u pacjentów chodzących, w wieku 6 lat i starszych, i podczas jednoczesnego leczenia kortykosteroidami. Lek podawany jest doustnie.

Giwinostat jest inhibitorem deacetylazy histonowej (HDAC) klasy I i II, który moduluje niekontrolowaną aktywność HDAC w mięśniach dystroficznych, co przyczynia się do patologii dystrofii mięśniowej Duchenne'a. Hamowanie HDAC przez giwinostat zmniejsza uszkodzenia włókien mięśniowych, przewlekłe zapalenie mięśni, zwłóknienie, odkładanie się tłuszczu oraz wspomaga biogenezę mitochondrialną. Mechanizm działania giwinostatu jest odmienny od innych substancji stosowanych w leczeniu pacjentów w ocenianym wskazaniu.

Duvyzat posiada status leku sierociego i jest poddany dodatkowemu monitorowaniu. Badania wymagane do diagnostyki i monitorowania leczenia są aktualnie refundowane w Polsce, a ich koszt nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii.

2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

2.1. Problem zdrowotny⁴

ICD-10:

G71.0 – Dystrofia mięśniowa

ICD-11:

8C70.1 – Dystrofia mięśniowa Duchenne'a (ang. *Duchenne muscular dystrophy*)

Kod ORPHA:

98896 – Dystrofia mięśniowa Duchenne'a

DMD jest ciężką, postępującą chorobą nerwowo-mięśniową u dzieci, która ostatecznie prowadzi do śmierci. Występuje prawie wyłącznie u mężczyzn (choroba recesywna sprzężona z chromosomem X), a szacowana częstość występowania wśród noworodków płci męskiej wynosi 1/3500–1/9300. Szacowana częstość występowania w UE wynosi około 15 000 przypadków.

DMD jest spowodowane kilkoma rodzajami mutacji w genie dystrofiny zlokalizowanym na chromosomie Xp21. Większość mutacji to delecje, duplikacje i mutacje punktowe, które powodują przesunięcie otwartej ramki odczytu mRNA dystrofiny, co prowadzi do braku funkcjonalnego białka dystrofiny. W miarę postępu choroby zdolność regeneracyjna mięśni wydaje się wyczerpywać, a tkanka łączna i tłuszczowa stopniowo zastępują włókna mięśniowe.

DMD pojawia się we wczesnym dzieciństwie, a pierwsze objawy mogą obejmować opóźnienia w osiąganiu kolejnych etapów rozwoju, takich jak samodzielne siedzenie lub stanie, chodzenie na palcach, nietypowy chód, trudności z wchodzeniem po schodach lub wstawaniem z pozycji siedzącej (objaw Gowera) oraz powtarzające się upadki prowadzące do zwiększonej częstości złamań u osób poruszających się. Utrata samodzielnego chodzenia następuje między 6 a 13 rokiem życia, średnio w wieku 9,5 roku u pacjentów nieleczonych steroidami. Większość chorych wymaga wózka inwalidzkiego w wieku od 10 do 12 lat. Nieleczeni pacjenci umierają w wieku od późnej młodości do wczesnej dorosłości z powodu niewydolności oddechowej i/lub kardiomiopatii.

Nie ma lekarstwa na DMD, a rokowania są złe. Leczenie nadal skupia się na terapii kortykosteroidami, zapobieganiu przykurczom oraz opiece medycznej nad kardiomiopatią i zaburzeniami oddychania. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi glikokortykoidy (GC) należy kontynuować po utracie zdolności chodzenia.

Dwa powszechnie stosowane leki kortykosteroidowe w leczeniu osób z DMD to prednizon i deflazakort. W 2023 r. wydano pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Agamree (substancja czynna: wamorolon), wskazanego w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a (DMD) u pacjentów w wieku od 4 lat. Wamorolon jest syntetycznym analogiem kortykosteroidu, który pod względem struktury różni się od innych przedstawicieli klasy glikokortykoidów. Specyfika strukturalna wamorolonu powoduje ponadto, że działa on jako antagonist receptoru mineralokortykoidowego, co kontrastuje z agonistyczną aktywnością innych GC.

Nadal istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna w zakresie leczenia DMD (niezależnie od mutacji) o akceptowalnym profilu korzyści i ryzyka.

⁴ EPAR Duvyzat.

2.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- American Academy of Neurology, AAN (<https://www.aan.com/>);
- Fundacja StopDuchenne Poland (<https://stopduchenne.pl>);
- DMD Care UK (<https://dmdcareuk.org/clinical-recommendations>);
- The World Duchenne Organization, WDO (<https://www.worldduchenne.org/standards-of-care/>);
- Muscular Dystrophy Association, MDA (<https://www.mda.org/disease/duchenne-muscular-dystrophy/medical-management>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 03.10.2025 r., a zaktualizowano w dniu 06.02.2026. Odnaleziono 3 dokumenty wytycznych. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej ma na celu zidentyfikowanie zalecanych interwencji w ocenianym wskazaniu, tj. leczenie dystrofii mięśniowej Duchenne'a (ang. *Duchenne muscular dystrophy*, DMD) u pacjentów chodzących, w wieku 6 lat i starszych, i podczas jednoczesnego leczenia kortykosteroidami. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 9.1.

Podsumowanie

Substancja czynna giwinostat jest zalecana w ocenianym wskazaniu wg amerykańskich wytycznych z 2025 r. (MDA 2025). Zgodnie z rekomendacjami MDA Duvyzat stanowi terapię wspomagającą wzrost i regenerację mięśni. Terapia giwinostatem łagodzi stan zapalny i zwłóknienie mięśni, spowalniając postęp choroby DMD i potencjalnie zwiększając masę mięśniową oraz zmniejszając śmierć tkanki mięśniowej (martwicę).

Grupa robocza ds. nowych terapii DMD Care UK (DMD Care UK 2026) opracowała tymczasowe zalecenia mające na celu wsparcie decyzji klinicznych poprzez zapewnienie standardowego protokołu stosowania i monitorowania giwinostatu w DMD. Wytyczne te nie stanowią formalnych wytycznych klinicznych, a każdy pacjent musi być oceniany i leczony indywidualnie przez lekarza prowadzącego. Wytyczne nie mają na celu promowania przepisywania giwinostatu w DMD – decyzja ta pozostaje w gestii poszczególnych lekarzy.

Wytyczne brytyjskie, europejskie i amerykańskie (DMD Care UK 2026, MDA 2025 i WDO 2018) w leczeniu pacjentów z DMD zalecają terapię opartą głównie na leczeniu objawowym. Obejmuje ona m.in. fizjoterapię, leczenie niewydolności oddechowej i serca, terapię endokrynologiczną czy leczenie potencjalnych złamań. Ponadto jako standardową farmakoterapię zaleca się kortykosteroidy: prednizon i deflazakort oraz wamorolon (nie uwzględnione w wytycznych WDO 2018).

Wytyczne MDA 2025 rekomendują także stosowanie terapii mających na celu przywrócenie dystrofiny, w tym delandistrogen mokseparowek, który stanowi terapię genową, a także leki mające na celu pomoc w wytworzeniu dystrofiny poprzez pominięcie wadliwych eksonów, tj. casimersen, wiltolarsen, golodirsen i eteplirsen.

Wnioski

Według wytycznych klinicznych leczenie pacjentów w ocenianym wskazaniu obejmuje terapię z wykorzystaniem kortykosteroidów (prednizon, deflazakort, wamorolon) oraz leczenie objawowe. Zalecane są również leki mające na celu wytwarzanie dystrofiny (delandistrogen mokseparowek, casimersen, wiltolarsen, golodirsen i eteplirsen). Ponadto rekomendowane jest także stosowanie giwinostatu który łagodzi stan zapalny i zwłóknienie mięśni, spowalniając postęp choroby i potencjalnie zwiększając masę mięśniową oraz zmniejszając nieprawidłową śmierć tkanki mięśniowej.

2.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Produkt leczniczy Duvyzat i substancja czynna giwinostat nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT.

2.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR:
 - terapia kortykosteroidami: prednizon, deflazakort, wamorolon;
 - leczenie objawowe (m.in. leczenie kardiomiopatii i zaburzeń oddychania);

- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:
 - terapia kortykosteroidami: prednizon, deflazakort, wamorolon;
 - leczenie objawowe (m.in. fizjoterapia, leczenie zaburzeń oddychania i serca);
 - terapia genowa: delandistrogen mokseparwówek;
 - terapie pomijające wadliwe eksony: casimersen, wiltolarsen, golodirsen i eteplirsen;
 - giwinostat;
- wg badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego: brak.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2025 r.⁵ we wskazaniu dystrofia mięśniowa Duchenne'a (ICD-10: G71.0) refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: brak;

Komentarz Analityków

Spośród kortykosteroidów dostępnych w refundacji aptecznej, Pabi-Dexamethason (deksametazon) jest zarejestrowany we wskazaniu do stosowania w leczeniu chorób reagujących na leczenie kortykosteroidami⁶. Zważywszy na brak wymienionych konkretnych chorób, powyższe wskazanie może również obejmować DMD.

- w ramach programu lekowego: brak;
- w ramach chemioterapii: brak.

Komentarz Analityków

W 2024 r. Dezacor (deflazakort)⁷ oraz Calcort (deflazakort)⁸ uzyskały rekomendację Prezesa Agencji do wydawania zgód na refundację w ramach importu docelowego (Dezacor wyłącznie dla populacji pediatrycznej).

2.5. Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

DMD jest ciężką, postępującą chorobą nerwowo-mięśniową u dzieci, która ostatecznie prowadzi do śmierci. Występuje prawie wyłącznie u mężczyzn (choroba recesywna sprzężona z chromosomem X), a szacowana częstość występowania wśród noworodków płci męskiej wynosi 1/3500–1/9300. Szacowana częstość występowania w UE wynosi około 15 000 przypadków.

Obecnie nie istnieje skuteczne lekarstwo na DMD, a rokowania pozostają niekorzystne. Leczenie koncentruje się głównie na stosowaniu kortykosteroidów oraz leczeniu objawowym. Dwa powszechnie stosowane leki kortykosteroidowe w leczeniu osób z DMD to prednizon i deflazakort.

Według wytycznych klinicznych leczenie pacjentów w ocenianym wskazaniu obejmuje terapię z wykorzystaniem kortykosteroidów (prednizon, deflazakort, wamorolon) oraz leczenie objawowe. Zalecane są również leki mające na celu wytwarzanie dystrofiny (delandistrogen mokseparwówek, casimersen, wiltolarsen, golodirsen i eteplirsen). Rekomendowane jest także stosowanie giwinostatu, który łagodzi stan zapalny i zwłóknienie mięśni, spowalniając postęp choroby i potencjalnie zwiększając masę mięśniową oraz zmniejszając nieprawidłową śmierć tkanki mięśniowej.

Produkt leczniczy Duvyzat i substancja czynna giwinostat nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT.

W Polsce aktualnie nie ma substancji leczniczych refundowanych dla pacjentów w przedmiotowym wskazaniu. Zgodnie z informacjami zawartymi w odnalezionych wytycznych klinicznych, dla populacji docelowej rekomenduje się leczenie objawowe oraz stosowanie kortykosteroidów. Jednakże zgodnie z ocenianym wskazaniem, pacjenci przyjmujący Duvyzat powinni równocześnie stosować terapię kortykosteroidami.

⁵ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r> [dostęp: 05.02.2026].

⁶ https://leki.urpl.gov.pl/files/25_PabiDexamethason_tabl_1_500.pdf [dostęp: 07.10.2025].

⁷ Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 163/2024 z dnia 30.12.2024 roku https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/210/REK/2024%2012%2030%20BP%20RP%20nr%20163_2024%20Dezacor%20BIP.pdf [dostęp: 09.02.2026].

⁸ Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 142/2024 z dnia 11.12.2024 roku https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/159/REK/2024%2012%2011%20BP%20RP%20nr%20142_2024%20Calcort%20BIP.pdf [dostęp: 09.02.2026].

3. Wielkość populacji docelowej

3.1. Szacowanie wielkości populacji

3.1.1. Opis metodyki

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, Duwyzat jest zarejestrowany we wskazaniu do stosowania w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne’a (ang. *Duchenne muscular dystrophy*, DMD) u pacjentów chodzących, w wieku 6 lat i starszych, i podczas jednoczesnego leczenia kortykosteroidami. Ponadto decyzję o kontynuacji leczenia u pacjentów, którzy przestają chodzić, należy podjąć według uznania lekarza na podstawie ogólnej oceny choroby i ryzyka.

Z uwagi na fakt, iż w poprzednich opracowaniach Agencji, oceniających leki stosowane w DMD, zwrócono się do ekspertów klinicznych z prośbą o oszacowanie populacji w Polsce z dystrofią mięśniową Duchenne’a, otrzymane dane włączono do poniższej analizy.

Tabela 2. Oszacowanie rocznej liczebności wnioskowanej populacji pacjentów wg ekspertów klinicznych oraz innych źródeł – na podstawie opracowań OT.4311.19.2019, OT.431.9.2019 oraz WS.4211.10.2024

Nr Analizy Agencji	Ekspert/Źródło danych	Oszacowanie
OT.4331.19.2019 ⁹	Katarzyna Kozłowska -Przewodnicząca Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Chorób Nerwowo-Mięśniowych	„Liczba chorych ogółem – 900”
	Dr hab. n. med. Ewa Emich-Widera Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii dziecięcej	„Dystrofia mięśniowa Duchenne’a jest chorobą genetyczną dotyczącą ok. 1 na 3500 chłopców, z tego u 10-15% zanik mięśni jest spowodowany specyficzną, tzw. nonsensowną mutacją w genie dystrofiny”
OT.4311.9.2019 ¹⁰	Dr hab. n. med. Krystyna Szymańska Konsultant Wojewódzki w dz. neurologii dziecięcej	„Obecna liczba chorych w Polsce ok. 1500. Liczba zachorowań w Polsce w ciągu roku ok.60/rok. ok. 60% jest leczone sterydami.”
	Polski Rejestr Pacjentów z Chorobami Nerwowo-Mięśniowymi	„Liczba chorych ogółem – 580. Liczba chorych, którzy nie utracili trwale zdolności chodzenia – 288. Liczba chorych powyżej 5. roku życia, którzy nie utracili trwale zdolności chodzenia – 257.”
WS.4211.10.2024 ¹¹	Prof. dr hab. n. med. Anna Maria Latos-Bieleńska Konsultant krajowy w dziedzinie genetyki klinicznej	Liczba chorych w Polsce: „Dzieci: brak rejestru DMD/BMD; w stowarzyszeniach zrzeszonych jest aktualnie ok 600 chorych, ale nie są to wszyscy chorzy z DMD/BMD. Dorosli: brak informacji ilu jest w tej chwili dorosłych z DMD.”
		Liczba nowych zachorowań/ rok w Polsce: „Brak polskich” danych, ale wg Orphanet częstość DMD jest 1/3500-1/9300 urodzeń chłopców. Przyjmując śr. ok. 1/6000 urodzeń chłopców, należy wziąć pod uwagę, że długość życia w DMD wynosząca dwadzieścia kilka-trzydzieści kilka lat mogła się zmieniać w miarę poprawy opieki medycznej. Biorąc pod uwagę liczbę urodzeń w Polsce i długość życia chorych z DMD, można oszacować, że w tej chwili w Polsce jest ok. 500-750 chorych z DMD.”

Zgodnie z opinią przedstawioną przez Polski Rejestr Pacjentów z Chorobami Nerwowo-Mięśniowymi chorzy powyżej 5 r.ż., którzy nie utracili trwale zdolności chodzenia stanowią niecałe 45% (w 2019 r. było to 257 pacjentów) wszystkich chorych z DMD w Polsce.

Według najnowszych dostępnych danych (2024 r.) liczba żywych męskich urodzeń w Polsce w 2024 roku wyniosła 130 178¹². Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR częstość występowania DMD wynosi około od 1/3500 do 1/9300 męskich urodzeń.

⁹Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 92/2019
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/092/AWA/ot.4331.19.2019_awa_translarna_14082019_bip.pdf [dostęp: 31.10.2025].

¹⁰Raport Agencji do zlecenia nr 123/2019
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/123/RPT/123_OT.4311.9.2019_Calcort_\[deflazakort\]_Duchenne_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/123/RPT/123_OT.4311.9.2019_Calcort_[deflazakort]_Duchenne_BIP.pdf) [dostęp: 31.10.2025].

¹¹Raport Agencji do zlecenia nr 69/2024
https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/069/RPT/WS.4211.10.2024%20Raport%20Agamree_DMD.pdf [dostęp:31.10.2025].

¹²<https://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/CustomSelectData.aspx?s=uro&y=2024&t=00> [dostęp: 31.10.2025].

Tabela 3. Szacowana liczba nowych przypadków wg danych na rok 2024

Liczba nowych przypadków rocznie	
Min nowych	14
Max nowych	37
Ogółem w populacji	26 (średnia)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Zgodnie z badaniem DSC/14/2357/51¹³ u pacjentów przyjmujących giwinostat mediana wieku, w którym nastąpiła trwała utrata zdolności chodzenia wyniosła 18 lat. Przyjmując, że przez cały okres choroby pacjenci będą stosować ocenianą technologię (lek można podawać od 6. roku życia), czas leczenia oszacowano na 12 lat, co odpowiada przewidywanemu czasowi trwania terapii. Oszacowany czas leczenia jest obarczony błędem w związku z tym, że w powyższym badaniu jedynie 14 pacjentów (z 142 badanych) osiągnęło ten kamień milowy. Na podstawie zapadalności oraz powyższych danych obliczono, że populacja w skali roku wyniesie 307 (168–446) osób. Przedstawione oszacowanie należy traktować jako wariant maksymalny.

W ChPL Duvyzat decyzję o kontynuacji leczenia u pacjentów, którzy przestają chodzić, należy podjąć według uznania lekarza na podstawie ogólnej oceny korzyści i ryzyka, w związku z czym może nastąpić kumulacja pacjentów i wzrost wydatków związanych z leczeniem w kolejnych latach. Należy jednak zwrócić uwagę, że prognozowana liczba żywych urodzeń rocznie zmniejsza się z każdym kolejnym rokiem¹⁴, oznacza to, że przy zachowanej tendencji spadkowej urodzeń żywych w Polsce, liczba nowych przypadków prawdopodobnie również będzie ulegała zmniejszeniu.

3.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 30 (10–40; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Szacowana docelowa populacja w skali roku: 310 (170–450; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

3.2. Podsumowanie szacowania populacji

Wykorzystując dane dotyczące populacji w Polsce oraz częstości występowania dystrofii mięśniowej Duchenne’a oszacowano liczbę nowych przypadków rocznie na około 30 (10–40) osób. Szacowany czas terapii obliczono na podstawie danych z badania DSC/14/2357/51 i przyjęto jako równy przewidywanemu czasowi trwania choroby, wynoszącemu 12 lat. Według ChPL Duvyzat lek przeznaczony jest do stosowania u pacjentów chodzących, w wieku 6 lat i starszych, i podczas jednoczesnego leczenia kortykosteroidami. W związku z powyższym może nastąpić kumulacja pacjentów w kolejnych latach – szacowana populacja w skali roku wynosi ok. 310 (170–450) osób.

Założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

¹³ McDonald C.M., et.al., Long-Term Evaluation of Givinostat in Duchenne Muscular Dystrophy, and Natural History Comparisons, Annals of Clinical and Translational Neurology 2025; 0:1–14 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/acn3.70165> [dostęp: 08.01.2026].

¹⁴ https://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Prognoza_2023_2060.aspx [dostęp: 31.10.2025].

4. Dowody naukowe

4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących Duvyzat (giwinostat) we wskazaniu leczenia dystrofii mięśniowej Duchenne'a (ang. *Duchenne muscular dystrophy*, DMD) u pacjentów chodzących, w wieku 6 lat i starszych, i podczas jednoczesnego leczenia kortykosteroidami, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 06.10.2025 r., a zaktualizowano w dniu 06.02.2026 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 9.2 Strategie wyszukiwania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczano względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 4. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	chodzący pacjenci, w wieku 6 lat i starsi z dystrofią mięśniową Duchenne'a i podczas jednoczesnego leczenia kortykosteroidami	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	giwinostat	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, brak publikacji pełnotekstowych, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

4.2. Opis badań

W ramach przeglądu systematycznego do analizy włączono 2 artykuły¹⁵, odstąpiono natomiast od ich opisu – jeden odnosił się do głównego badania rejestracyjnego leku Duvyzat, a jeden stanowił źródło danych uzupełniających. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badania rejestracyjnego produktu leczniczego Duvyzat.

Tabela 5. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
EPIDYS (badanie DSC/14/2357/48, NCT02851797) Typ badania: Interwencyjne Źródło finansowania: Italfarmaco	Badanie: • III fazy; • randomizowane; • kontrolowane placebo; • podwójnie zaślepione; • wieloośrodkowe (bez Polski). Hipoteza: <i>superiority</i> Okres obserwacji: • 1. okres przesiewowy: rozpoczynający się 4 tygodnie (± 2 tygodnie) przed randomizacją; • 2. okres leczenia: 18 miesięcy leczenia. Okres przedłużonej obserwacji: 1 miesiąc.	Do badania włączono chodzących mężczyzn w wieku 6 lat i starszych z dystrofią mięśniową Duchenne’a, którzy byli stabilnie leczeni kortykosteroidami ogólnoustrojowymi przez co najmniej 6 miesięcy i podczas badania przesiewowego: - byli w stanie wykonać dwie oceny 4SC z wynikiem różniącym się o nie więcej niż ±1 sekundę i średnią z 2 ocen 4SC wynoszącą ≤8 sekund; - byli w stanie wykonać test czasu wstawania z podłogi w czasie od ≥ 3 do < 10 sekund; - siła mięśni czworogłowych oceniona manualnie została określona na stopień ≥ 3; - populacja docelowa: frakcja tłuszczowa mięśnia obszernego boczego (ang. <i>vastus lateralis muscle fat fraction</i>, VL MFF) oceniona w spektroskopii rezonansu magnetycznego (ang. <i>magnetic resonance spectroscopy</i>, MRS) mieściła się w przedziale > 5% do ≤ 30%. Podczas wizyty randomizacyjnej pacjenci zostali losowo przydzieleni (w stosunku 2:1) do grupy otrzymującej zawieszinę doustną giwinostatu w dawce 10 mg/ml lub zawieszinę doustną placebo dwa razy dziennie (po posiłku), przy czym randomizacja została przeprowadzona z uwzględnieniem jednoczesnego stosowania steroidów w 4 grupach: 1) codzienna terapia deflazakortem; 2) przerywana terapia deflazakortem; 3) codzienna terapia innymi steroidami oraz 4) przerywana terapia innymi steroidami. Charakterystyka pacjentów w badaniu: <u>Populacja ogólna:</u>	Interwencja: giwinostat Giwinostat w postaci zawiesziny doustnej (10 mg/ml) dwa razy dziennie po posiłku. Dawka do podania była uzależniona od masy ciała pacjenta. Komparator: placebo Placebo w postaci zawiesziny doustnej (10 mg/ml) podawane po posiłku dwa razy dziennie. Dawka do podania była uzależniona od masy ciała pacjenta.	Pierwszorzędowy: • średnia zmiana czasu wejścia po 4 schodach standardowej wysokości (ang. <i>time to climb 4 standard-sized stairs</i>, 4SC) (sekundy) po 18 miesiącach leczenia giwinostatem w porównaniu z placebo. Drugorzędowe (wybrane) (giwinostat vs placebo): • zmiana jakości życia w stosunku do wartości wyjściowej oceniana za pomocą Narzędzia do Gromadzenia Danych Dotyczących Wyników Leczenia Dzieci (ang. <i>Paediatric Outcomes Data Collection Instrument</i>, PODCI); • średnia zmiana czasu podniesienia się z podłogi (ang. <i>time to rise from floor</i>, TTR) (sekundy) po 18 miesiącach leczenia; • średnia zmiana dystansu w teście 6-minutowego marszu (ang. <i>six-minute walking test</i>, 6MWT) po 18 miesiącach leczenia; • średnia zmiana wyniku NSAA (ang. <i>North Star Ambulatory Assessment</i>) po 18 miesiącach leczenia;

¹⁵ Mercuri E., et.al., Safety and efficacy of givinostat in boys with Duchenne muscular dystrophy (EPIDYS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, *Lancet Neurol* 2024; 23: 393–403 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S147444222400036X> [dostęp: 13.10.2025]; McDonald C.M., et.al., Long-Term Evaluation of Givinostat in Duchenne Muscular Dystrophy, and Natural History Comparisons, *Annals of Clinical and Translational Neurology* 2025; 0: 1–14 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/acn3.70165> [dostęp: 13.10.2025].

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
	po podaniu ostatniej dawki badanego leku.	- średnia wieku wyniosła ok. 9,8 lat; - rasa biała stanowiła 91,1%; - średnia masa ciała wyniosła 31,7 kg; - średnie BMI wyniosło ok. 19,8 kg/m². <u>Populacja docelowa*</u> : - średnia wieku wyniosła ok. 9,7 lat; - rasa biała stanowiła 91,7%; - średnia masa ciała wyniosła 30,7 kg; - średnie BMI wyniosło ok. 19,7 kg/m². Liczba pacjentów <u>Populacja ogólna</u> : - giwinostat: N=118; - placebo: N=61. <u>Populacja docelowa*</u> : - giwinostat: N=81; - placebo: N=39. <u>Populacja poza docelową</u> : - giwinostat: N=37; - placebo: N=22.		- skumulowana średnia utrata funkcji w skali NSAA po 18 miesiącach leczenia; - średnia zmiana siły mięśniowej oceniana na podstawie wyprostów kolana i zgięć łokcia, mierzona za pomocą ręcznego miometru (ang. <i>hand-held myometry</i>, HHM) po 18 miesiącach leczenia; - średnia zmiana frakcji tłuszczowej mięśnia obszernego bocznego (ang. <i>vastus lateralis muscle fat fraction</i>, VL MFF) po 18 miesiącach leczenia (dot. tylko pacjentów z populacji docelowej, którzy zostali losowo przydzieleni do badania i ukończyli co najmniej jedną ocenę rezonansem magnetycznym (ang. <i>magnetic resonance</i>, MRI)/MRS po rozpoczęciu badania; - średnia zmiana czasu potrzebnego do przejścia 10 metrów (ang. <i>time to walk 10 meters</i>, 10MWR) (sekundy) po 18 miesiącach leczenia; - ocena zdarzeń niepożądanych.

* Populacja docelowa: pacjenci z wyjściową frakcją tłuszczu w mięśniu vastus lateralis [VL MFF] ocenioną za pomocą MRS w zakresie > 5% i ≤ 30%

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Duvyzat https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/duvyzat-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 29.09.2025], <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02851797?term=Study%20DSC%2F14%2F2357%2F48&rank=2&tab=table> [dostęp: 29.09.2025].

4.2.1. Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym jako komparator zastosowano placebo.

4.2.2. Opis punktów końcowych

Badanie EPIDYS:

Punkty końcowe odnoszące się do (giwinostat vs. placebo):

- śmiertelności:
 - brak punktów końcowych odnoszących się do śmiertelności;
- jakości życia:
 - zmiana jakości życia w po 18 miesiącach leczenia oceniana za pomocą Narzędzia do Gromadzenia Danych Dotyczących Wyników Leczenia Dzieci (PODCI) – kwestionariusz składa się z kilku wymiarów, które oceniają m.in. funkcjonowanie kończyn górnych, przemieszczanie się i mobilność, komfort/ból (brak bólu) oraz zadowolenie;
- wyleczenia:
 - brak punktów końcowych odnoszących się do wyleczenia;
- zastępczych punktów końcowych:
 - średnia zmiana czasu wejścia po 4 schodach standardowej wysokości (4SC) (sekundy) po 18 miesiącach leczenia giwinostatem w porównaniu z placebo – test odzwierciedlający zdolność pokonywania schodów; im krótszy czas, tym lepszy wynik testu – **pierwszorzędowy punkt końcowy** (ponadto dokonano również oceny stopnia trudności wejścia po czterech schodach pod kątem adaptacji funkcjonalnej – 6-stopniowa skala);
 - średnia zmiana czasu podniesienia się z podłogi (TTR) (sekundy) po 18 miesiącach leczenia – im krótszy czas, tym lepszy wynik;
 - średnia zmiana dystansu w teście 6-minutowego marszu (6MWT) po 18 miesiącach leczenia – test mierzy odległość, jaką pacjent jest w stanie szybko pokonać na płaskiej, twardej powierzchni w ciągu 6 minut;
 - średnia zmiana wyniku NSAA po 18 miesiącach leczenia – 17-punktowa skala ocen służąca do pomiaru funkcjonalnych zdolności motorycznych u dzieci z DMD, które są w stanie chodzić (0 oznacza minimalny wynik, a 34 oznacza maksymalny wynik wskazujący na pełną niezależność funkcjonalną);
 - skumulowana średnia utrata funkcji w skali NSAA po 18 miesiącach leczenia – „niepowodzenie” w wykonaniu każdego z elementów NSAA definiowano jako zmianę wyniku z 2 lub 1 na początku badania do 0 podczas danej wizyty. Łączna liczba niepowodzeń pacjenta podczas wszystkich wizyt była sumą wszystkich niepowodzeń podczas każdej wizyty po rozpoczęciu badania;
 - średnia zmiana siły mięśniowej oceniana na podstawie wyprostu kolana i zgięcia łokcia, mierzona za pomocą ręcznego miomietru (HHM) po 18 miesiącach leczenia;
 - średnia zmiana frakcji tłuszczowej mięśnia obszernego bocznego (VL MFF) po 18 miesiącach leczenia (dot. tylko pacjentów z populacji docelowej, którzy zostali losowo przydzieleni do badania i ukończyli co najmniej jedną ocenę MRI/MRS po rozpoczęciu badania – VL MFF została wyrażona jako obecność tłuszczu w tym mięśniu. Obecność tłuszczu oceniono za pomocą rezonansu magnetycznego (MRS);
 - średnia zmiana czasu potrzebnego do przejścia 10 metrów (10MWR) (sekundy) po 18 miesiącach leczenia;
- bezpieczeństwa:
 - ocena zdarzeń niepożądanych.

4.3. Kryteria populacji docelowej

Zestawienie kryteriów populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego oraz ChPL Duvyzat przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 1.1.

Podsumowanie

Kryteria, które zostały uwzględnione w ChPL częściowo pokrywają się z kryteriami wymienionymi w badaniu rejestracyjnym. Do badania rejestracyjnego włączono mężczyzn w wieku ≥ 6 lat w momencie randomizacji, u których podczas badań przesiewowych stwierdzono charakterystyczne objawy kliniczne lub oznaki DMD i którym genetycznie potwierdzono diagnozę. Pacjenci musieli stosować kortykosteroidy przez co najmniej 6 miesięcy bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia oraz być w stanie wykonać określone testy sprawnościowe podczas badania przesiewowego.

Z badania zostali wykluczeni m.in. pacjenci, którzy w ciągu 3 miesięcy przed badaniem stosowali idebenon lub jakiegokolwiek produkt przywracający dystrofinę w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia. Wykluczano również pacjentów z niewydolnością nerek, serca czy ze zbyt wysokim poziomem płytek krwi, białych krwinek i trójglicerydów podczas podania przesiewowego, a także u których wystąpiła utrata ≥ 30 stopni zgięcia podeszwowego w stosunku do normalnego zakresu ruchu w stawie skokowym.

4.4. Ocena jakości badań

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Ocenę jakości głównego badania rejestracyjnego EPIDYS przedstawiono w załączniku 1.1.

Wnioski

Przeprowadzono ocenę jakości badania rejestracyjnego EPIDYS – ryzyko błędu systematycznego oceniono jako „pewne zastrzeżenia” na podstawie 4/5 domen narzędzia Cochrane RoB 2. Punkt odjęto w domenie „Brakujące dane o wynikach” w związku z przedstawieniem wyników skuteczności tylko dla populacji docelowej oraz niepewnością związaną z postępowaniem z brakującymi danymi.

4.5. Podsumowanie materiału dowodowego

Ocenę efektywności klinicznej ocenianej technologii przeprowadzono w oparciu o badania stanowiące podstawę wnioskowania na rzecz procedury dopuszczenia do obrotu przez EMA:

- EPIDYS (badanie rejestracyjne) – wielośrodkowe, kontrolowane placebo badanie III fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania giwinostatu (w dawce zależnej od masy ciała zgodnie z ChPL) u chodzących pacjentów, w wieku 6 lat i starszych z dystrofią mięśniową Duchenne’a i podczas jednoczesnego leczenia kortykosteroidami.

Ponadto przeprowadzono przegląd systematyczny ukierunkowany na identyfikację badań pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności, w wyniku którego nie zidentyfikowano badań z randomizacją, natomiast odnaleziono dodatkowe źródła informacji:

- publikacja Mercuri 2024, opisująca wyniki badania rejestracyjnego EPIDYS;
- publikacja McDonald 2025, opisująca badanie DSC/14/2357/51 stanowiące źródło danych uzupełniających dla badania rejestracyjnego;
- wyniki z badania rejestracyjnego, opublikowane na stronie clinicaltrials.gov.

Wiarygodność badania rejestracyjnego EPIDYS oceniono (wg narzędzia RoB dla badań z randomizacją) na 4/5 pkt.

5. Ocena siły interwencji

5.1. Ocena skuteczności klinicznej

W związku z faktem, iż badanie DSC/11/2357/43 stanowi jedynie informację wspierającą dla głównego badania rejestracyjnego EPIDYS produktu leczniczego Duvyzat, odstąpiono od przedstawiania szczegółowych danych z zakresu skuteczności.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki wybranych punktów końcowych w badaniu rejestracyjnym.

Tabela 6. Najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności giwinostatu w badaniu EPIDYS – po 18 miesiącach leczenia (populacja docelowa)

Parametr	Giwinostat, n=81	Placebo, n=39	Uwagi
Średnia zmiana wyniku PODCI [pkt.]	-4,5	-7,9	LSMD: 2,96 p = 0,1824
4SC [sek.]	4,70	6,37	-
Średnia zmiana 4SC [sek.]	1,31	2,89	Średnia GLS: 1,27 (95% CI: 1,172; 1,372) vs. 1,48 (95% CI: 1,317; 1,657) Średni współczynnik GLS: 0,86 (95% CI: 0,745; 0,989) p = 0,0345 LSMD: 1,78 p = 0,0374
Ocena trudności 4SC – pacjenci w stopniu 1.	0%	2,6%	-
Średnia zmiana TTR (średnia zmiana LS) [sek.]	9,33	12,61	LSMD: -3,28 p = 0,3044
Zmiana dystansu 6MWT (średnia zmiana LS) [m]	-38,43	-48,38	LSMD: 9,96 p = 0,3723
Średnia zmiana wyniku NSAA [pkt.]	-2,56	-4,79	Średnie całkowite wyniki NSAA zmniejszały się (pogarszały) aż do końca badania (18 miesiąc) i wynosiły odpowiednio 21,89 pkt. (giwinostat) oraz 19,87 pkt. (placebo). Średnia LS: -2,66 (95% CI: -3,563; -1,759) vs. -4,58 (95% CI: -5,891; -3,260). LSMD w całkowitej punktacji NSAA wynoszące 1,91 na korzyść giwinostatu było nominalnie istotne statystycznie (p = 0,0209). Różnica ta jest niższa niż opublikowana minimalna klinicznie istotna różnica wynosząca 2,32 pkt.
Skumulowana średnia utrata funkcji w skali NSAA [pkt.]	4,1	7,4	Średnia LS: 3,42 (95% CI: 2,69; 4,33) vs. 5,56 (95% CI: 4,00; 7,72). Współczynnik skumulowanych niepowodzeń wyników NSAA (giwinostat/placebo): 0,61 p = 0,0202
Średnia zmiana HHM – wyprost kolana (średnia zmiana LS) [N/kg]	-0,32	-0,50	LSMD: 0,19 p = 0,0902
Średnia zmiana HHM – zgięcie łokcia (średnia zmiana LS) [N/kg]	-0,10	-0,19	LSMD: 0,09 p = 0,1818
Średnia zmiana (LS) VL MFF % (kohorta MR*)	7,63 (n = 77)	10,56 (n = 37)	LSMD: -2,92 p = 0,0354 Wyniki wskazały, że leczenie giwinostatem opóźniło infiltrację tłuszczu o ok. 30% po 18 miesiącach (co będzie miało znaczenie kliniczne, ponieważ VLFF koreluje z codzienną aktywnością i pozwala przewidzieć utratę zdolności chodzenia).
Średnia zmiana 10MWR [sek.]	0,87	2,81	Czas 10MWR na początku badania: 5,17 (giwinostat) vs. 5,18 (placebo) LSMD: -2,35 p = 0,0140

* kohorta MR – obejmuje wszystkich pacjentów z populacji docelowej, którzy zostali losowo przydzieleni do badania i ukończyli co najmniej jedną ocenę MRI/MRS po rozpoczęciu badania.

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); GLS – geometryczna metoda najmniejszych kwadratów (ang. *geometric least squares*); LS – metoda najmniejszych kwadratów (ang. *least squares*); LSMD – średnia różnica z najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean difference*)

Źródło: EPAR, Assessment report Duvyzat https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/duvyzat-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 13.10.2025], McAdam L., et.al., PCR230 Patient-Reported Outcomes From a Phase 3 Study of Givinostat in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy, *Value in Health* 2025; 28 (6, Supplement 1): 353-354 [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(25\)01672-9/fulltext?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1098301525016729%3Fshowall%3Dtrue](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(25)01672-9/fulltext?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1098301525016729%3Fshowall%3Dtrue) [dostęp: 13.10.2025], Mercuri E., et.al., Safety and efficacy of givinostat in boys with Duchenne muscular dystrophy (EPIDYS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, *Lancet Neurol* 2024; 23: 393–403 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S147444222400036X> [dostęp: 04.11.2025], McDonald C.M., et.al., Long-Term Evaluation of Givinostat in Duchenne Muscular Dystrophy, and Natural History Comparisons, *Annals of Clinical and Translational Neurology* 2025; 0:1–14 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/acn3.70165> [dostęp: 13.10.2025].

W badaniu EPIDYS 59 pacjentów należało do populacji poza docelowej (giwinostat, n = 37; placebo, n = 22). Średni czas 4SC w punkcie wyjściowym wynosił 3,9 i 3,7 s odpowiednio w grupach otrzymujących giwinostat i placebo w populacji poza docelowej, oraz 3,4 i 3,5 s w populacji docelowej. Po 18 miesiącach leczenia średni czas 4SC wynosił 6,6 i 9,8 s odpowiednio w grupach otrzymujących giwinostat i placebo w populacji poza docelowej oraz 4,7 i 6,4 s w populacji docelowej. Dla porównania giwinostatu i placebo LSMD w populacji poza docelowej wyniosło 2,78 s¹⁶.

Badanie DSC/14/2357/51 jest otwartym przedłużeniem badań nad giwinostatem (m.in. badanie EPIDYS), które obejmuje również pacjentów, którzy wcześniej nie byli leczeni giwinostatem i stanowi źródło dodatkowych danych dla leku Duvyzat. Badanie miało na celu przede wszystkim przedłużoną ocenę bezpieczeństwa stosowania giwinostatu, jednak w ramach badania dokonano również porównanie z pacjentami z naturalnym przebiegiem choroby jako grupą kontrolną. Ocenie poddano kamienie milowe w przebiegu DMD.

W momencie odcięcia danych (31.12.2021 r.) średni czas ekspozycji na giwinostat wynosił 559,6 dni (ponad 18 miesięcy).

Tabela 7. Porównanie kamieni milowych postępu choroby u pacjentów leczonych giwinostatem vs. dane dotyczące historii naturalnej – dane z badania DSC/14/2357/51 będącego otwartym przedłużeniem (ang. *open-label extension, OLE*) badań nad giwinostatem

Parametr	Giwinostat, n=142	Kohorta historii naturalnej, n=142	Uwagi
Trwała utrata zdolności podniesienia z podłogi, n (%)	45 (31,7%)	61 (43,0%)	
Wiek (mediana) [lata] (95% CI)	14,9 (13,6; 16,0)	12,9 (12,2; 14,3)	HR: 0,66 (0,45; 0,96) p = 0,028
Trwała utrata zdolności wejścia po 4 stopniach, n (%)	21 (14,8%)	52 (36,6%)	
Wiek (mediana) [lata] (95% CI)	17,2 (15,7; NE)	13,9 (13,5; 14,9)	HR: 0,39 (0,24; 0,65) p < 0,001
Trwała utrata zdolności chodzenia, n (%)	14 (9,9%)	39 (27,5%)	
Wiek (mediana) [lata] (95% CI)	18,1 (18,1; NE)	15,2 (14,7; 18,3)	HR: 0,42 (0,23; 0,76) p = 0,004

NE – brak możliwości oceny (ang. *not estimable*)

Źródło: McDonald C.M., et.al., Long-Term Evaluation of Givinostat in Duchenne Muscular Dystrophy, and Natural History Comparisons, *Annals of Clinical and Translational Neurology* 2025; 0:1–14 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/acn3.70165> [dostęp: 04.11.2025].

5.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania

Analiza bezpieczeństwa na podstawie EPAR

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania giwinostatu zostały przedstawione poprzez połączenie trzech badań klinicznych (otwarte badanie fazy II – DSC/11/2357/43; randomizowane, kontrolowane placebo badanie fazy III – DSC/14/2357/48 – EPIDYS; otwarte długoterminowe badanie dotyczące bezpieczeństwa – DSC/14/ 2357/51). Badanie 51 (OLE) obejmuje wszystkich pacjentów z DMD, którzy byli wcześniej leczeni w badaniu 43 lub 48 lub

¹⁶ Finkel R., et.al., EFFICACY OF GIVINOSTAT IN THE OFF-TARGET POPULATION OF EPIDYS: A SUBGROUP ANALYSIS, *Acta Myologica* 2025; XLIV (Suppl. 1): S60-S61 <https://www.actamyologica.it/article/view/1342/719> [dostęp: 06.02.2026].

zostali przebadani do badania 48, spełniali wszystkie kryteria włączenia i żadnego z kryteriów wykluczenia, ale nigdy nie zostali losowo przydzieleni do grupy docelowej, ponieważ rekrutacja do grupy docelowej została zakończona (tj. pacjenci z DMD nieleczeni wcześniej giwinostatem).

Zgodnie z danymi z badania 51, 222 pacjentów z grupy otrzymującej giwinostat uczestniczyło w badaniach nad DMD przez średnio 24,90 miesięcy, a 61 pacjentów z grupy otrzymującej placebo uczestniczyło w badaniach nad DMD przez średnio 18,14 miesięcy (dat odcięcia danych: 31.12.2021 r.).

Tabela 8. Najważniejsze wyniki dotyczące bezpieczeństwa giwinostatu

Parametr	Badanie EPIDYS		Badanie DSC/14/ 2357/51	Łącznie z trzech badań
	Giwinostat, n=118	Placebo, n=61	Giwinostat, n=110	Giwinostat, n=222
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs)	94,9%	93,4%	87,3%	92,3%
SAEs zaistniałe w trakcie leczenia	6,8%	3,3%	11,9%	17,1%
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs)	69%	28%	54,5%	bd
Zdarzenia niepożądane prowadzące do wstrzymania leczenia	14%	7%	bd	bd
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki	36%	2%	bd	bd
Najczęściej zgłaszane TEAEs w grupie giwinostatu				
Biegunka	36%	18,0%	18,2%	39,6%
Zmniejszona liczba płytek krwi lub trombocytopenia	32%	0%	17,3%	bd
Wymioty	29%	13%	14,5%	28,4%
Najczęściej zgłaszane TRAEs w grupie giwinostatu				
Zmniejszona liczba płytek krwi lub trombocytopenia	31%	0%	19,1%	bd
Podwyższone stężenie trójglicerydów we krwi lub hipertriglicerydemia	22%	7%	17,3%	bd
Biegunka	21%	3%	9,1%	bd

TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*); TRAE – zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse event*); SAE – ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*)

Źródło: EPAR Duvyzat https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/duvyzat-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 13.10.2025], Mercuri E., et al., Safety and efficacy of giwinostat in boys with Duchenne muscular dystrophy (EPIDYS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, *Lancet Neurol* 2024; 23: 393-403 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S147444222400036X> [dostęp: 13.10.2025], McDonald C.M., et al., Long-Term Evaluation of Givinstat in Duchenne Muscular Dystrophy, and Natural History Comparisons, *Annals of Clinical and Translational Neurology* 2025; 0:1–14 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/acn3.70165> [dostęp: 13.10.2025].

Alerty dotyczące bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)¹⁷, na dzień 06.2.2026 r. nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Duvyzat.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)¹⁸ na dzień 06.02.2026 r. odnotowano informację na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Duvyzat. Zidentyfikowano 305 przypadki działań niepożądanych, z czego 58 dotyczyło ciężkich przypadków (w tym 8 zgonów). Najwięcej powikłań dotyczyło:

¹⁷ <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-bezpieczenstwa3> [dostęp: 06.02.2026].

¹⁸ <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 06.02.2026].

- nieprawidłowych wyników badań (145 przypadków), w tym: zmniejszenie liczby płytek krwi (93) oraz podwyższony poziom trójglicerydów we krwi (40);
- zaburzeń żołądkowo-jelitowych (128 przypadków), w tym: biegunka (59) oraz mdłości (28);
- urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (60 przypadków), w tym: pominięcie dawki produktu (17) stosowanie poza wskazaniami (17);
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (48 przypadków), w tym: gorączka (11) oraz choroba (8);
- zaburzeń krwi i układu limfatycznego (30 przypadków), w tym: małopłytkowość (25) oraz niedokrwistość makrocytowa (3).

W bazie EudraVigilance¹⁹ do dnia 06.02.2026 r. odnotowano 49 przypadków działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem giwinostatu i najczęściej dotyczyły one:

- nieprawidłowych wyników badań (25 przypadków), w tym: zmniejszenie liczby płytek krwi (13) oraz podwyższony poziom trójglicerydów we krwi (6);
- zaburzeń żołądkowo-jelitowych (14 przypadków), w tym: biegunka (9) oraz mdłości (4);
- zaburzeń krwi i układu limfatycznego (13 przypadków), w tym: małopłytkowość (13) oraz zwiększona skłonność do powstawania siniaków (1);
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (12 przypadków), w tym: gorączka (3) oraz zmęczenie (2);
- urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (10 przypadków), w tym: stosowanie poza wskazaniami (3) oraz pominięcie dawki produktu (3).

W bazie VigiAccess²⁰ prowadzonej przez WHO, w dniu 06.02.2026 r. odnotowano 391 przypadków działań niepożądanych leku Duvyzat i najczęściej dotyczyły one:

- nieprawidłowych wyników badań (202 przypadków), w tym: zmniejszenie liczby płytek krwi (138) oraz podwyższony poziom trójglicerydów we krwi (51);
- zaburzeń żołądkowo-jelitowych (146 przypadków), w tym: biegunka (68) oraz mdłości (29);
- urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (57 przypadków), w tym: stosowanie poza wskazaniami (18) oraz pominięcie dawki produktu (15);
- zaburzeń krwi i układu limfatycznego (49 przypadków), w tym: małopłytkowość (43) oraz zwiększona skłonność do powstawania siniaków (2);
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (48 przypadków), w tym: gorączka (12) oraz zmęczenie (7).

5.3. Ograniczenia analizy klinicznej

- Nieliczna populacja (< 100) – pacjentów podzielono na populację docelową oraz poza docelową.
- Brak punktów końcowych odnoszących się do przeżycia czy wyleczenia.
- Do badania włączono jedynie pacjentów chodzących, co utrudnia wnioskowanie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów nieambulatoryjnych.
- Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa giwinostatu u pacjentów poniżej 6 roku życia oraz nieleczonych kortykosteroidami.
- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu rejestracyjnym (skuteczność i bezpieczeństwo oceniono po 18 miesiącach badania) – krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji. Badanie 51 dostarczające dane dotyczące przedłużonej obserwacji w zakresie bezpieczeństwa stosowania leku jeszcze trwa.
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych.
- W analizie pierwotnej zastosowano metodę pojedynczej imputacji brakujących danych, co mogło prowadzić do niedoszacowania błędu standardowego i zawężenia przedziałów ufności, a tym samym do przeszacowania istotności statystycznej efektu leczenia. Analizy wrażliwości wykazały, że przy

¹⁹ <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 06.02.2026].

²⁰ <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 06.02.2026].

zastosowaniu bardziej konserwatywnej metody wielokrotnej imputacji (w tym strategii „*jump-to-reference*” dla danych klasy 1.) efekt leczenia pozostawał podobny, lecz tracił istotność statystyczną ze względu na uwzględnienie większej niepewności. Założenie, że pacjenci z brakującymi danymi są podobni do tych, którzy ukończyli badanie, jest wątpliwe, zwłaszcza w przypadku osób, które przerwały terapię we wczesnym etapie. W związku z tym wyniki analizy pierwotnej należy interpretować ostrożnie, a większą wiarygodność przypisać analizom wrażliwości opartym na bardziej rygorystycznych założeniach.

- Zastosowanie różnicy średnich obliczonej metodą najmniejszych kwadratów do prezentacji wyników oceny stanu sprawności i jakości życia wiąże się z pewnymi ograniczeniami.
 - Metoda najmniejszych kwadratów nie toleruje w zbiorze danych wartości odstających. Wynika to z faktu, że wartość odstająca wpływa na linię regresji. Dlatego w analizie regresji eliminuje się wartości odstające z utworzonych baz danych, aby nie zaburzały postaci linii regresji.
 - Wybór metody zależy od „charakteru” uzyskanych danych. Jeżeli dane układają się w widoczny trend (widać, że wyniki rosną lub nie), wtedy metoda najmniejszych kwadratów będzie bardziej przejrzysta (LSMD). Gdy dane są rozrzucone na skali ocen, lepiej nie wybierać metody LSMD, ponieważ jest to metoda predykcyjna, czyli próbująca przewidzieć wartości na podstawie istniejących danych. Każdy rozrzut danych spowoduje, że przewidywanie (lub predykcja) będzie o wiele mniej dokładne.
 - Dodatkowo może to stwarzać problemy przy ewentualnym zbieraniu danych, monitorowaniu leczenia oraz oceny efektywności leczenia w warunkach praktyki rzeczywistej.

5.4. Podsumowanie siły interwencji

Podsumowanie z oceny skuteczności

We wszystkich analizowanych punktach końcowych zaobserwowano pogorszenie w obu ramionach badania, przy czym pacjenci w ramieniu placebo wykazywali większe pogorszenie niż pacjenci otrzymujący giwinostat.

W obu ramionach badania zaobserwowano pogorszenie wyniku w skali PODCI (giwinostat -4,5 pkt. vs. placebo -7,9 pkt.). Analiza zmian względem wartości wyjściowych w standardowych wynikach skali PODCI po 18 miesiącach wykazała, że LSMD (giwinostat vs. placebo) nie osiągnęła nominalnej istotności statystycznej (LSMD: 2,96 pkt.; $p = 0,1824$).

W teście 4SC po 18 miesiącach średnia zmiana wyniosła 1,31 sekundy i 2,89 sekundy odpowiednio w grupie giwinostatu i placebo. Średnia GLS wyniosła odpowiednio 1,27 dla giwinostatu i 1,48 dla placebo, a średni współczynnik GLS wyniósł 0,86 ($p = 0,0345$). Oznacza to o 14% mniejszy wzrost czasu wejścia po 4 stopniach po 18 miesiącach na korzyść giwinostatu w porównaniu z placebo.

W zakresie oceny adaptacji funkcjonalnej w teście wchodzenia po 4 stopniach u żadnego uczestnika w grupie giwinostatu nie odnotowano pogorszenia do stopnia 1. (niezdolność do wejścia po 4 standardowych stopniach) w okresie od wartości wyjściowej do 18 miesięcy leczenia. Natomiast w grupie placebo u 1 osoby (2,6%) nastąpiło pogorszenie z poziomu 5. (wchodzi po 4 stopniach naprzemiennie, korzystając z poręczy) do stopnia 1.

W teście TTR po 18 miesiącach średnia LS wyniosła odpowiednio 9,33 i 12,61 sekundy dla giwinostatu i placebo, przy czym LSMD wyniosło -3,28 sekundy na korzyść giwinostatu; różnica ta nie była istotnie statystycznie ($p = 0,3044$).

W teście 6MWT po 18 miesiącach średnia zmiana LS wyniosła odpowiednio -38,43 metra dla giwinostatu i -48,38 metra dla placebo. LSMD dla zmiany w stosunku do wartości wyjściowej dla giwinostatu w porównaniu z placebo wyniosło 9,96 metra ($p = 0,3723$) i nie było to istotne statystycznie.

Średnie całkowite wyniki NSAA zmniejszały się (pogarszały) aż do końca badania (18 miesiąc) i wynosiły odpowiednio 21,89 pkt. (giwinostat) oraz 19,87 pkt. (placebo). Średnia zmiana LS wyniosła -2,66 w ramieniu giwinostatu vs. -4,58 w ramieniu placebo. LSMD w całkowitej punktacji NSAA wynoszące 1,91 na korzyść giwinostatu było nominalnie istotne statystycznie ($p = 0,0209$). Różnica ta jest niższa niż opublikowana minimalna klinicznie istotna różnica wynosząca 2,32 pkt. Współczynnik skumulowanych niepowodzeń wyników NSAA (giwinostat/placebo) wyniósł 0,61 ($p = 0,0202$).

W odniesieniu do ogólnego wyprostowania kolana średnia zmiana LS dla giwinostatu i placebo wyniosła odpowiednio -0,32 i -0,50 N/kg. LSMD dla giwinostatu w porównaniu z placebo wyniosło 0,19 ($p = 0,0902$). W odniesieniu do ogólnego zgięcia łokcia średnia zmiana LS dla giwinostatu i placebo wyniosła odpowiednio -0,10 i -0,19 N/kg. LSMD dla giwinostatu w porównaniu z placebo wyniosło 0,09 ($p = 0,1818$). Różnice nie były istotne statystycznie.

Średnia zmiana LS w stosunku do wartości wyjściowej w VL FF dla populacji docelowej w kohorcie MR po 18 miesiącach dla giwinostatu i placebo wyniosła odpowiednio 7,63 i 10,56. LSMD dla giwinostatu w porównaniu

z placebo wyniosło -2,92 i było to nominalnie istotne statystycznie ($p = 0,0354$). Wyniki wskazały, że leczenie giwinostatem opóźniło infiltrację tłuszczu o około 30% po 18 miesiącach, co będzie miało znaczenie kliniczne, ponieważ VLFF koreluje z codzienną aktywnością i pozwala przewidzieć utratę zdolności chodzenia.

Średni czas do osiągnięcia 10MWR wydłużył się (pogorszył) w miarę upływu czasu zarówno w grupie otrzymującej giwinostat (z 5,17 sekundy w punkcie odniesienia do 6,04 sekundy w punkcie końcowym badania), jak i w grupie otrzymującej placebo (z 5,18 sekundy w punkcie odniesienia do 7,99 sekundy w punkcie końcowym badania). Analiza średniej zmiany czasu 10MWR w 18. miesiącu w stosunku do wartości wyjściowej wykazała nominalnie istotny statystycznie efekt leczenia (LSMD: -2,35 sekundy, wartość $p = 0,0140$).

W badaniu 51 (OLE), u pacjentów otrzymujących giwinostat zaobserwowano opóźnienie progresji choroby w porównaniu z grupą kontrolną pod względem wszystkich trzech ocenianych punktów końcowych. Dane te sugerują, że dodanie giwinostatu do standardowej terapii kortykosteroidami ogólnoustrojowymi może opóźnić utratę zdolności do wstawiania z podłogi o średnio 2,0 lata (HR = 0,66; $p = 0,028$), zdolności 4SC o 3,3 roku (HR = 0,39; $p < 0,001$) oraz zdolności do chodzenia o 2,9 roku (HR = 0,42; $p = 0,004$).

Podsumowanie z oceny bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania giwinostatu zostały przedstawione poprzez połączenie trzech badań klinicznych (DSC/11/2357/43 – EPIDYS, DSC/14/2357/48 oraz DSC/14/ 2357/51). Poniżej podsumowano wyniki dotyczące bezpieczeństwa z badania EPIDYS.

TEAEs wystąpiły z podobną częstością w obu ramionach (giwinostat 94,9% vs. placebo 93,4%). TEAEs, które wystąpiły znacznie częściej w grupie otrzymującej giwinostat w porównaniu z grupą placebo, to biegunka (36% vs. 18%), zmniejszenie liczby płytek krwi lub trombocytopenia (32% vs. 0%) oraz wymioty (29% vs. 13,1%).

SAEs zgłoszono u 6,8% pacjentów w grupie giwinostatu i u 3,3% pacjentów w grupie placebo.

TRAEs obserwowano prawie 2,5 razy częściej w ramieniu interwencji niż placebo (69% vs. 28%). TRAEs, które wystąpiły znacznie częściej w grupie otrzymującej giwinostat w porównaniu z grupą placebo, to zmniejszona liczba płytek krwi lub trombocytopenia (31% vs. 0%), podwyższone stężenie trójglicerydów we krwi lub hipertriglicerydemia (22% vs. 7%) oraz biegunka (21% vs. 3%).

Zdarzenia niepożądane doprowadziły do zmniejszenia dawki leku u 36% pacjentów otrzymujących giwinostat i u 2% otrzymujący placebo.

Przedstawione powyżej wyniki wskazują na gorszy profil bezpieczeństwa giwinostatu niż placebo. Główne niepewności dotyczące działań niepożądanych odnoszą się do zmniejszenia liczby płytek krwi lub trombocytopenii, czego nie zaobserwowano u pacjentów otrzymujących placebo.

6. Ocena wpływu na budżet

6.1. Oszacowanie kosztów interwencji i komparatora

6.1.1. Założenia

Oszacowanie wykonano zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Duvyzat: „Zalecana dawka giwinostatu zależy od masy ciała i należy ją podawać doustnie dwa razy na dobę (tabela poniżej). Decyzję o kontynuacji leczenia u pacjentów, którzy przestają chodzić, należy podjąć według uznania lekarza na podstawie ogólnej oceny korzyści i ryzyka.”

Tabela 9. Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Duvyzat

Masa ciała	Dawkowanie	Objętość zawiesiny doustnej
od 15 kg do mniej niż 20 kg	22,2 mg dwa razy na dobę	2,5 ml dwa razy na dobę
od 20 kg do mniej niż 40 kg	31 mg dwa razy na dobę	3,5 ml dwa razy na dobę
od 40 kg do mniej niż 60 kg	44,3 mg dwa razy na dobę	5 ml dwa razy na dobę
60 kg i więcej	53,2 mg dwa razy na dobę	6 ml dwa razy na dobę

- W obliczeniach przyjęto dawkę leku dla średniej masy ciała dla populacji docelowej w badaniu EPIDYS wynoszącej 30,7 kg.
- Do wyliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych, a jedynie koszty leków.
- Duvyzat jest wskazany do stosowania podczas jednoczesnego leczenia kortykosteroidami. Odstąpiono od wyliczenia kosztów leczenia kortykosteroidami (z wskazanych przez wytyczne kliniczne w Polsce dostępny jest wyłącznie prednizon, który nie jest zarejestrowany we wskazaniu do stosowania w leczeniu DMD) ze względu na niewielki wpływ na całkowite koszty.
- Na czas pobierania danych z bazy EURIPID, tj 03.11.2025 r., dane o cenie leku Duvyzat były dostępne [redacted]
[redacted] Założono, że jest to cena hurtowa netto, którą przeliczono na jednostkę 1 mg substancji czynnej.
- Do przeliczenia ceny leku z waluty lokalnej, czyli euro na złote polskie, użyto średniego kursu NBP z dnia 06.02.2026 r.

Tabela 10. Dane wejściowe dla interwencji

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za 1 EUR [PLN]	4,2155	Tabela nr 025/A/NBP/2025 z dnia 2026-02-06
Dawka zalecana leku Duvyzat na podanie	31 mg	ChPL Duvyzat
Cena giwinostatu za 1 mg [PLN]	[redacted]	EURIPID

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

6.1.2. Wyniki

Tabela 11. Oszacowanie rocznych kosztów interwencji

Substancja czynna	Dawka na 1 podanie [mg]	Dawka dzienna (dwa razy na dobę)	Liczba podań w roku	Cena za 1 mg [PLN]	Koszt [PLN]
1	2	3	4	5	6=3×4×5
Dawkowanie					
Giwinostat	31	62	365	[redacted]	[redacted]
				Koszt roczny	[redacted]

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Oszacowany roczny koszt leczenia z wykorzystaniem badanej interwencji dla pacjenta wynosi ok. █████ PLN. Wariant minimalny leku (-20% ceny Duvyzat) wyniesie ok. █████ PLN, a wariant maksymalny (+20% ceny Duvyzat) ok. █████ PLN.

6.2. Wpływ na budżet Funduszu Medycznego

6.2.1. Założenia

- Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) ze środków Funduszu Medycznego, w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją ocenianej technologii.
- W analizie przyjęto oszacowaną w rozdziale 3. wielkość populacji docelowej w skali roku.
- Koszty leku przyjęto zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi w rozdziale 6.1.

Wszystkie ograniczenia dot. szacowania populacji oraz kosztów terapii stanowią ograniczenia analizy wpływu na budżet Funduszu Medycznego.

Tabela 12. Dane wejściowe uwzględnione w analizie wpływu na budżet Funduszu Medycznego

Parametr	Jeden rok terapii		
	Wartość podstawowa	Zakres zmienności (min; max)	
Liczebność populacji docelowej	307	min	168
		max	446
Koszt leku	█████	min	█████
		max	█████

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

6.2.2. Wyniki

Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na budżet Funduszu Medycznego

Wariant	Jeden rok terapii
minimalny	█████
podstawowy	█████
maksymalny	█████

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

6.3. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej Duvyzat we wskazaniu leczenia dystrofii mięśniowej Duchenne'a (ang. *Duchenne muscular dystrophy*, DMD) u pacjentów chodzących, w wieku 6 lat i starszych, i podczas jednoczesnego leczenia kortykosteroidami, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 07.10.2025 r., a zaktualizowano w dniu 05.02.2026 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 9.6.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: Duvyzat, giwinostat, w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;

- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>.

W ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA odnaleziono 3 analizy ekonomiczne dla leku Duvyzat. Charakterystykę metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja kraj, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy																								
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Niemcy 2025 Link	Populacja: pacjenci zdolni do chodzenia w wieku od 6 lat z DMD i leczeniem kortykosteroidami. Źródła danych klinicznych: dokumentacja firmy farmaceutycznej przekazana w dniu 15.07.2025 r.	Brak	Koszty roczne terapii giwinostatem: • W 1. roku: od 242 593,1 EUR (≈ 1 022 651,1 PLN*) do 582 218,8 EUR (≈ 2 454 343,4 PLN*) w przeliczeniu na jednego pacjenta. • W kolejnych latach: od 242 591,3 EUR (≈1 022 643,7 PLN*) do 582 217,1 EUR (≈ 2 454 336,1 PLN*) w przeliczeniu na jednego pacjenta. • Dolny zakres kosztów odnosi się zawsze do stosowania giwinostatu u pacjentów o masie ciała od 15 kg do < 20 kg, a górny zakres do pacjentów o masie ciała > 60 kg. • Na oszacowane koszty terapii składa się koszt leku oraz kosztów dodatkowo potrzebnych świadczeń objętych ubezpieczeniem zdrowotnym (w 1. roku terapii 3,25 EUR, oraz w kolejnych latach 1,5 EUR). Komentarz: Podane koszty leków dla giwinostatu są wiarygodne. Koszty świadczeń dodatkowych są w dużej mierze wiarygodne. Nie oszacowano kosztu terapii kortykosteroidami, w związku z tym że te są zależne od pacjenta.																								
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Wielka Brytania 2025 Link	Populacja: osoby z dystrofią mięśniową Duchenne'a w wieku od 6 lat. Interwencja: giwinostat (w skojarzeniu z ECM) Komparator: • Ustalone postępowanie kliniczne (ang. established clinical management, ECM) (doustne kortykosteroidy, CS: prednizon i deflazakort) bez giwinostatu. Typ analizy: model efektywności kosztów (ang. cost-effectiveness model, CEM). Instrument dzielenia ryzyka: Program dostępu dla pacjentów (ang. Patient Access Scheme, PAS).	giwinostat vs. ECM	Oszacowania wnioskodawcy Założenia analizy • Cena giwinostatu: 13 846 GBP (≈ 67 988 PLN**) za butelkę (bez PAS). • W ramach ECM przyjęto podział dla stosowania CS: prednizon 20,5%, deflazakort 79,5% (zarówno dla pacjentów stosujących giwinostat jak i przyjmujących wyłącznie CS). • Zakłada się, że giwinostat nie będzie miał wpływu na stosowanie CS. • Założony PAS obniża cenę butelki o 59%. • Giwinostat spełnia kryteria modyfikatora ciężkości 1,7. Jest on stosowany do przyrostowych QALY i znajduje odzwierciedlenie w wskaźnikach ICER. Oszacowane inkrementalne QALYs uwzględniają powyższy podyfikator. Analiza podstawowa Tabela 1. Wyniki podstawowe bez PAS <table><tr><th>Technologia</th><th>Łączny Koszt</th><th>LYG</th><th>QALYs</th><th>Koszt inkrementalny</th><th>LYG inkrementalny</th><th>QALYs inkrementalne</th><th>ICER</th></tr><tr><td>Giwinostat</td><td>3 272 344 GBP (≈ 16 068 191 PLN**)</td><td>21,9</td><td>19,3</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>ECM</td><td>99 448 GBP (≈ 488 320 PLN**)</td><td>14,6</td><td>6,1</td><td>3 172 896 GBP (≈ 15 579 871 PLN**)</td><td>7,3</td><td>22,4</td><td>141 583 GBP (≈ 695 215 PLN**)</td></tr></table> Giwinostat wiąże się z wyższymi kosztami całkowitymi w porównaniu z ECM, a także z oszczędnościami w zakresie kosztów całkowitej opieki i kosztów operacji zespolenia kręgosłupa. Oszczędności te wynikają z faktu, że giwinostat wydłuża czas	Technologia	Łączny Koszt	LYG	QALYs	Koszt inkrementalny	LYG inkrementalny	QALYs inkrementalne	ICER	Giwinostat	3 272 344 GBP (≈ 16 068 191 PLN**)	21,9	19,3	-	-	-	-	ECM	99 448 GBP (≈ 488 320 PLN**)	14,6	6,1	3 172 896 GBP (≈ 15 579 871 PLN**)	7,3	22,4	141 583 GBP (≈ 695 215 PLN**)
Technologia	Łączny Koszt	LYG	QALYs	Koszt inkrementalny	LYG inkrementalny	QALYs inkrementalne	ICER																				
Giwinostat	3 272 344 GBP (≈ 16 068 191 PLN**)	21,9	19,3	-	-	-	-																				
ECM	99 448 GBP (≈ 488 320 PLN**)	14,6	6,1	3 172 896 GBP (≈ 15 579 871 PLN**)	7,3	22,4	141 583 GBP (≈ 695 215 PLN**)																				

Organizacja kraj, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy																					
	<u>Perspektywa:</u> Narodowa służba zdrowia (ang. <i>National Health Service</i>, NHS)/ Osobiste usługi socjalne (ang. <i>Personal Social Services</i>, PSS). <u>Dyskontowanie:</u> 3,5% dla kosztów; 3,5% dla wyników przez 30 lat, a następnie 1,5%. <u>Horyzont czasowy:</u> 70 lat (dożywotni). <u>Źródła danych klinicznych:</u> - ECM: Projekt HERCULES, NHM, dane rzeczywiste z Wielkiej Brytanii i opinia kliniczna; - Giwinostat vs. ECM: EPIDYS, badanie OLE i dane rzeczywiste z Wielkiej Brytanii. <u>Próg opłacalności:</u> 30 000 GBP/QALY.		potrzebny do osiągnięcia pełnej opieki w porównaniu z samą ECM oraz zmniejsza odsetek skolioz wymagających operacji zespolenia kręgosłupa. <u>Analiza wrażliwości</u> • Probabilistyczna analiza wrażliwości Tabela 2. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości bez PAS <table><tr><th>Technologia</th><th>Łączny Koszt</th><th>QALYs</th><th>Koszt inkrementalny</th><th>QALYs inkrementalne</th><th>Probabilistyczny ICER</th><th>Deterministyczny ICER</th></tr><tr><td>Giwinostat</td><td>3 234 052 GBP (≈ 15 880 166 PLN**)</td><td>19,5</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>ECM</td><td>99 219 GBP (≈ 487 195 PLN**)</td><td>6,2</td><td>3 134 833 GBP (≈ 15 392 970 PLN**)</td><td>22,7</td><td>137 832 GBP (≈ 676 796 PLN**)</td><td>141 583 GBP (≈ 695 215 PLN**)</td></tr></table> • Deterministyczna analiza wrażliwości Parametry mające największy wpływ na wskaźnik ICER w jednokierunkowej analizie to m.in.: ○ Liczba opiekunów – ICER: wyższa wartość parametru – 194 743 GBP (≈ 956 247 PLN**), niższa wartość parametru – 111 222 GBP (≈ 546 133 PLN**). ○ Współczynnik ryzyka dla giwinostatu: Stan 2 – późny ambulatoryjny – ICER: wyższa wartość parametru – 125 599 GBP (≈ 616 729 PLN**), niższa wartość parametru – 159 271 GBP (≈ 782 068 PLN**). ○ Liczba pacjentów, którzy przerwali stosowanie giwinostatu – badanie 51 – ICER: wyższa wartość parametru – 157 604 GBP (≈ 773 883 PLN**), niższa wartość parametru – 127 484 GBP (≈ 625 985 PLN**). • Analiza scenariuszy W oparciu o scenariusze uwzględniające PAS, największy wpływ na wskaźnik ICER (zdefiniowany jako ±10,0% w porównaniu z przypadkiem bazowym) mają m.in.: ○ Zasada kontynuacji leczenia giwinostatem (przerwanie leczenia w przypadku utraty zdolności chodzenia vs. brak wyraźnej zasady przerywania leczenia, -40,9% oraz przerwania leczenia w przypadku utraty funkcji „z ręki do ust” (ang. <i>hand-to-mouth function</i>, HTMF) vs. brak wyraźnej zasady przerywania leczenia, -19,5%). ○ Liczba opiekunów (trzech vs. dwóch, -25,8%). ○ Stopa dyskontowa zastosowana do wyników (1,5% w całym horyzoncie czasowym modelu vs. 3,5% przez 30 lat, a następnie 1,5%, -18,9%). <u>Niepewności analizy</u> • Brak dowodów potwierdzających wpływ leczenia giwinostatem na długoterminowe wyniki leczenia – wiele kluczowych wyników w DMD, takich jak HTMF, wyniki płucne i przeżywalność, ujawnia się dopiero po latach, często poza typowymi ramami czasowymi badania klinicznego. CEM konserwatywnie zakłada, że poprawa wyników obserwowana w badaniach EPIDYS i OLE przekłada się na poprawę wyników długoterminowych, których jeszcze nie zaobserwowano. • CEM zakłada, że zależności między wiekiem utraty zdolności chodzenia a długoterminowymi wynikami leczenia są takie same dla giwinostatu, jak te obserwowane dla ECM. Oznacza to, że nie zakłada się żadnego efektu leczenia po przekroczeniu wieku utraty zdolności chodzenia, tj. oczekuje się, że opóźnienie utraty zdolności chodzenia przełoży się na lepsze wyniki leczenia niezależnie od trwającego leczenia giwinostatem. • Istnieją niepewności związane z pomiarem HRQoL u dzieci i młodzieży z DMD – brak jasnych zaleceń w podręczniku NICE w odniesieniu do pomiaru i podejścia do pomiaru. Istnieją dodatkowe niepewności związane z modelowaniem HRQoL opiekunów – nie ma konsensusu w literaturze ani w podręczniku NICE co do preferowanego podejścia do tego zagadnienia.	Technologia	Łączny Koszt	QALYs	Koszt inkrementalny	QALYs inkrementalne	Probabilistyczny ICER	Deterministyczny ICER	Giwinostat	3 234 052 GBP (≈ 15 880 166 PLN**)	19,5	-	-	-	-	ECM	99 219 GBP (≈ 487 195 PLN**)	6,2	3 134 833 GBP (≈ 15 392 970 PLN**)	22,7	137 832 GBP (≈ 676 796 PLN**)	141 583 GBP (≈ 695 215 PLN**)
Technologia	Łączny Koszt	QALYs	Koszt inkrementalny	QALYs inkrementalne	Probabilistyczny ICER	Deterministyczny ICER																		
Giwinostat	3 234 052 GBP (≈ 15 880 166 PLN**)	19,5	-	-	-	-																		
ECM	99 219 GBP (≈ 487 195 PLN**)	6,2	3 134 833 GBP (≈ 15 392 970 PLN**)	22,7	137 832 GBP (≈ 676 796 PLN**)	141 583 GBP (≈ 695 215 PLN**)																		

Organizacja kraj, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy																		
			- Zewnętrzna Grupa Oceniająca (ang. <i>External Assessment Group</i>, EAG) uważa, że przedstawiony model jest w dużej mierze zgodny z ustalonym zakresem, chociaż zastosowanie 1,5% dyskonta dla efektów wykraczających poza 30 lat oznacza, że analiza różni się od przypadku referencyjnego NICE. <u>Wnioski</u> - Giwinostat wiąże się z wyższymi kosztami całkowitymi w porównaniu z ECM, a także z oszczędnościami w zakresie kosztów całkowitej opieki kosztów operacji zespolenia kręgosłupa. Oszczędności te wynikają z faktu, że giwinostat wydłuża czas potrzebny do osiągnięcia pełnej opieki w porównaniu z samą ECM oraz zmniejsza odsetek skolioz wymagających operacji zespolenia kręgosłupa. - Analiza ta wykazuje, że giwinostat wiąże się ze wzrostem LY i QALY odpowiednio o 7,3 i 22,4 (13,2 bez modyfikatora ciężkości) w porównaniu z ECM. - Pozytywna rekomendacja NICE dotycząca giwinostatu zapewniłaby chłopcom i młodym mężczyznom z DMD, ich opiekunom i lekarzom nową opcję leczenia doustnego, która znacznie spowalnia postęp upośledzenia mięśniowego w DMD, zmniejsza spadek masy mięśniowej i potencjalnie opóźnia utratę zdolności chodzenia oraz inne ważne etapy choroby w porównaniu z ECM.																		
Scottish Medicines Consortium (SMC) Szkocja 2025 Link	<u>Populacja:</u> pacjenci z DMD w wieku sześciu lat i starsi, którzy są w stanie chodzić w momencie rozpoczęcia leczenia. <u>Interwencja:</u> giwinostat <u>Komparator:</u> Ustalone postępowanie kliniczne (ang. <i>established clinical management</i>, ECM) (doustne kortykosteroidy, CS: prednizon i deflazakort w proporcjach pochodzących z badania EPIDYS). <u>Typ analizy:</u> Analiza użyteczności kosztów (ang. <i>cost-utility analysis</i>, CUA). <u>Instrument dzielenia ryzyka:</u> Program dostępu dla pacjentów (ang. <i>Patient Access Scheme</i>, PAS). <u>Dyskontowanie:</u> 3,5% dla kosztów i wyników zdrowotnych. <u>Horyzont czasowy:</u> 70 lat (horyzont dożywności). <u>Źródła danych klinicznych:</u> giwinostat: badanie EPIDYS; badanie 51 (OLE);	giwinostat vs. ECM	Oszacowania wnioskodawcy <u>Analiza podstawowa</u> Komisja ds. Strategii Leczenia pragnie przedstawić wyniki analizy opłacalności leku z uwzględnieniem analizy jakości życia (PAS), które zostały wykorzystane do podjęcia decyzji. Jednak Komisja nie może opublikować tych wyników ze względu na poufność informacji handlowych dotyczących analizy PAS. Tabela 1. Wyniki podstawowe z PAS <table><tr><th>Technologia</th><th>Łączny Koszt</th><th>Łączne LYG</th><th>Łączne QALYs</th><th>LYG inkrementalne</th><th>Inkrementalne QALYs</th></tr><tr><td>Giwinostat</td><td>poufne</td><td>19,3</td><td>9,6</td><td>5,0</td><td>3,5</td></tr><tr><td>ECM</td><td>105 109 GBP (≈ 510 146,5 PLN**)</td><td>14,3</td><td>6,1</td><td>-</td><td>-</td></tr></table> <u>Analiza wrażliwości</u> Analizy wrażliwości obejmowały analizę deterministyczną, probabilistyczną i scenariuszową. Analiza wrażliwości wykazała, że kluczowymi czynnikami wpływającymi na wyniki były wartości użyteczności zastosowane zarówno w odniesieniu do pacjentów, jak i opiekunów, oraz korzyści płynące z leczenia po utracie zdolności chodzenia (ang. <i>loss of ambulation</i>, LOA). <u>Wybrane niepewności analizy</u> - W modelu ekonomicznym firmy występuje kilka niepewności, z których wiele dotyczy ograniczonej dojrzałości danych klinicznych i wynikającej z tego konieczności stosowania wielu warstw założeń przy szacowaniu długoterminowych wyników. - Kluczowym założeniem modelu jest to, że pacjenci przyjmujący giwinostat, którzy przerywają leczenie, nadal podlegają takim samym prawdopodobieństwom zmiany stanu zdrowia jak pacjenci kontynuujący leczenie. Chociaż obserwowane dane dotyczące LOA dla giwinostatu obejmowały pewną liczbę przypadków przerwania leczenia i mogą odzwierciedlać krótkotrwałe osłabienie działania leku, ograniczony czas trwania obserwacji oznacza, że długoterminowy wpływ przerwania leczenia jest niepewny. <u>Wnioski</u> - Wyniki analizy wykazały, że leczenie giwinostatem wiąże się z wyższymi kosztami i większą liczbą lat życia skorygowanych o jakość (QALY) w porównaniu z ECM. - SMC nie może opublikować wpływu na budżet z PAS ze względu na kwestie poufności handlowej.	Technologia	Łączny Koszt	Łączne LYG	Łączne QALYs	LYG inkrementalne	Inkrementalne QALYs	Giwinostat	poufne	19,3	9,6	5,0	3,5	ECM	105 109 GBP (≈ 510 146,5 PLN**)	14,3	6,1	-	-
Technologia	Łączny Koszt	Łączne LYG	Łączne QALYs	LYG inkrementalne	Inkrementalne QALYs																
Giwinostat	poufne	19,3	9,6	5,0	3,5																
ECM	105 109 GBP (≈ 510 146,5 PLN**)	14,3	6,1	-	-																

Organizacja kraj, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
	ECM: Projekt HERCULES, dane rzeczywiste z Wielkiej Brytanii i opinia kliniczna.		- Głównymi czynnikami wpływającymi na koszty są znacznie wyższe koszty nabycia giwinostatu. Wzrost wartości QALY w modelu wynika z wydłużenia czasu spędzonego we wczesnych stanach zdrowia, zwłaszcza w stanach zdrowia 1 i 2. Odzwierciedla to przewidywane znaczne opóźnienie progresji choroby dzięki stosowaniu giwinostatu, co powoduje, że pacjenci pozostają w stanach zdrowia o wyższej użyteczności przez dłuższy czas. Chociaż w grupie otrzymującej lek czas spędzony w większości stanów zdrowia jest dłuższy, wpływ na wskaźnik QALY jest ograniczony przez bardzo niskie wartości użyteczności i skutki dyskontowania w późniejszych stanach zdrowia. Większość przyrostowych wartości wskaźnika QALY w modelu jest zatem skoncentrowana na wczesnych stanach zdrowia o wyższej użyteczności. - Komitet rozważył korzyści płynące ze stosowania giwinostatu w kontekście modyfikatorów decyzji SMC, które można zastosować w przypadku wysokich wskaźników opłacalności, i uzgodnił, że ponieważ giwinostat jest lekiem sierocym, SMC może zaakceptować większą niepewność w kwestii ekonomicznej.

* Zgodnie ze średnim kursem NBP z dnia 06.02.2026 r., wynoszącym: 1,00 EUR = 4,2155 PLN; 025/A/NBP/2026 <https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/> [dostęp: 09.02.2026].

** Zgodnie ze średnim kursem NBP z dnia 06.02.2026 r., wynoszącym: 1,00 GBP = 4,8535 PLN; 025/A/NBP/2026 <https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/> [dostęp: 06.02.2026].

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

Podsumowanie

W analizie IQWiG podano roczny koszt terapii z wykorzystaniem giwinostatu przy przyjętych przez firmę założeniach, który wyniósł od ok. 240 tys. EUR ($\approx$ 1,0 mln PLN) do ok. 580 tys. EUR ($\approx$ 2,5 mln PLN) na pacjenta. Koszt minimalny oszacowano dla pacjentów o masie ciała od 15 kg do < 20 kg, a maksymalny dla pacjentów o masie ciała > 60 kg.

Zgodnie z analizą NICE cena za butelkę giwinostatu w Wielkiej Brytanii wynosi ok. 13,8 tys. GBP ($\approx$ 68 tys. PLN) bez uwzględnienia instrumentu ryzyka (PAS).

W przeprowadzonej przez NICE analizie przedstawiono model ekonomiczny wnioskodawcy, w którym porównano giwinostat z ustalonym postępowaniem klinicznym (ECM) obejmującym prednizon oraz deflazakort. Pacjenci otrzymujący interwencję również otrzymywali ECM. Łączny koszt leczenia giwinostatem oszacowano na ok. 3,3 mln GBP ($\approx$ 16,1 mln PLN). ICER (GBP/QALY) dla porównania terapii giwinostatem vs. ECM wyniósł ok. 142 tys. GBP ($\approx$ 695 tys. PLN). Uznano, że giwinostat wiąże się z wyższymi kosztami całkowitymi w porównaniu z ECM, ale także z oszczędnościami w zakresie kosztów całkowitej opieki i kosztów operacji zespolenia kręgosłupa. W analizie podstawowej i przy zastosowaniu PAS, giwinostat zapewnia dodatkowe 22,4 QALYs w porównaniu z ECM.

W przeprowadzonych analizach wrażliwości wykazano, że największy wpływ na ICER ma m.in. liczba opiekunów, przerwanie leczenia giwinostatem czy stopa dyskontowa dla wyników.

Przedstawione niepewności analizy wskazują na utrudnione wnioskowanie dotyczące długoterminowych rezultatów leczenia ze względu na brak dowodów. Ponadto NICE wskazuje na niepewności związane z pomiarem HRQoL u dzieci i młodzieży z DMD.

Według NICE pozytywna rekomendacja dotycząca giwinostatu zapewniłaby chłopcom i młodym mężczyznom z DMD, ich opiekunom i lekarzom nową opcję leczenia doustnego, która znacznie spowalnia postęp upośledzenia mięśniowego w DMD, zmniejsza spadek masy mięśniowej i potencjalnie opóźnia utratę zdolności chodzenia oraz inne ważne etapy choroby w porównaniu z ECM.

W przeprowadzonej przez SMC analizie przedstawiono model ekonomiczny wnioskodawcy, w którym porównano giwinostat z ustalonym postępowaniem klinicznym (ECM) obejmującym prednizon oraz deflazakort. Oszacowane inkrementalne QALYs wyniosło 3,5 w porównaniu interwencji z ECM, a inkrementalne LYG 5,0. Pomimo pozytywnej rekomendacji szkocka agencja SMC wskazała niepewności modelu ekonomicznego.

6.4. Ograniczenia oceny wpływu na budżet

- Nie uwzględniono ewentualnych mechanizmów RSS dla ocenianej technologii.
- Do obliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych, a jedynie koszt podanego leku.
- Średnią masę ciała pacjentów przyjęto na podstawie danych z badania rejestracyjnego.
- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych oszacowana populacja docelowa odnosi się do skali roku i jest oszacowaniem niedokładnym.

6.5. Podsumowanie oceny wpływu na budżet

Oszacowany roczny koszt leczenia z wykorzystaniem badanej interwencji dla pacjenta wynosi ok. [REDACTED] PLN. Wariant minimalny leku (-20% ceny Duvyzat) wyniesie ok. [REDACTED] PLN, a wariant maksymalny (+20% ceny Duvyzat) ok. [REDACTED] PLN.

Przeprowadzono analizę wpływu na budżet FM. Zgodnie z wariantem podstawowym analizy oszacowany średni koszt w skali roku, w przypadku objęcia technologii Duvyzat refundacją, wyniósł ok. [REDACTED] PLN.

Zagraniczne analizy HTA

W analizie IQWiG podano roczny koszt terapii z wykorzystaniem giwinostatu przy przyjętych przez firmę założeniach, który wyniósł od ok. 240 tys. EUR ($\approx$ 1,0 mln PLN) do ok. 580 tys. EUR ($\approx$ 2,5 mln PLN) na pacjenta. Koszt minimalny oszacowano dla pacjentów o masie ciała od 15 kg do $<$ 20 kg, a maksymalny dla pacjentów o masie ciała $>$ 60 kg.

Zgodnie z analizą NICE cena za butelkę giwinostatu w Wielkiej Brytanii wynosi ok. 13,8 tys. GBP ($\approx$ 68 tys. PLN) bez uwzględnienia instrumentu ryzyka (PAS).

W przeprowadzonej przez NICE analizie przedstawiono model ekonomiczny wnioskodawcy, w którym porównano giwinostat z ustalonym postępowaniem klinicznym (ECM) obejmującym prednizon oraz deflazakort. Pacjenci otrzymujący interwencję również otrzymywali ECM. Łączny koszt leczenia giwinostatem oszacowano na ok. 3,3 mln GBP ($\approx$ 16,1 mln PLN). ICER (GBP/QALY) dla porównania terapii giwinostatem vs. ECM wyniósł ok. 142 tys. GBP ($\approx$ 695 tys. PLN). Uznano, że giwinostat wiąże się z wyższymi kosztami całkowitymi w porównaniu z ECM, ale także z oszczędnościami w zakresie kosztów całkowitej opieki i kosztów operacji zespolenia kręgosłupa. W analizie podstawowej i przy zastosowaniu PAS, giwinostat zapewnia dodatkowe 22,4 QALYs w porównaniu z ECM.

W przeprowadzonych analizach wrażliwości wykazano, że największy wpływ na ICER ma m.in. liczba opiekunów, przerwanie leczenia giwinostatem czy stopa dyskontowa dla wyników.

Przedstawione niepewności analizy wskazują na utrudnione wnioskowanie dotyczące długoterminowych rezultatów leczenia ze względu na brak dowodów. Ponadto NICE wskazuje na niepewności związane z pomiarem HRQoL u dzieci i młodzieży z DMD.

Według NICE pozytywna rekomendacja dotycząca giwinostatu zapewniłaby chłopcom i młodym mężczyznom z DMD, ich opiekunom i lekarzom nową opcję leczenia doustnego, która znacznie spowalnia postęp upośledzenia mięśniowego w DMD, zmniejsza spadek masy mięśniowej i potencjalnie opóźnia utratę zdolności chodzenia oraz inne ważne etapy choroby w porównaniu z ECM.

W przeprowadzonej przez SMC analizie przedstawiono model ekonomiczny wnioskodawcy, w którym porównano giwinostat z ustalonym postępowaniem klinicznym (ECM) obejmującym prednizon oraz deflazakort. Oszacowane inkrementalne QALYs wyniosło 3,5 w porównaniu interwencji z ECM, a inkrementalne LYG 5,0. Pomimo pozytywnej rekomendacji szkocka agencja SMC wskazała niepewności modelu ekonomicznego.

7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Duvyzat (giwinostat) we wskazaniu leczenie dystrofii mięśniowej Duchenne'a (ang. *Duchenne muscular dystrophy*, DMD) u pacjentów chodzących, w wieku 6 lat i starszych, i podczas jednoczesnego leczenia kortykosteroidami, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 03.10.2025 r., a zaktualizowano w dniu 05.02.2026 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Duvyzat i giwinostat. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Organizacja kraj, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) Niemcy 2026 Link	Dystrofia mięśniowa Duchenne'a u pacjentów ≥ 6 lat, w skojarzeniu z kortykosteroidami.	Pozytywna	Na posiedzeniu w dniu 22.01.2026 r. Wspólny Komitet Federalny (G-BA) podjął decyzję o zmianie dyrektywy lekowej (AM-RL), uzupełniając załącznik XII o informacje dotyczące uprawnień do świadczenia opieki z wykorzystaniem substancji czynnej giwinostat we wskazaniu zgodnym z tym przedstawionym w dopuszczeniu do obrotu. <u>Zakres dodatkowej korzyści i wiarygodność dowodów</u> Giwinostat jest zatwierdzony jako lek do leczenia rzadkiej choroby zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 1411/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie leków stosowanych w chorobach rzadkich. Zgodnie z § 35a ustęp 1 zdanie 11 pierwsza część niemieckiego Kodeksu Ubezpieczeń Zdrowotnych V (SGB V) korzyść medyczna wynikająca z zatwierdzenia jest uznawana za potwierdzoną. <u>Zakres dodatkowej korzyści i wiarygodność dowodów dotyczących giwinostatu w połączeniu z leczeniem kortykosteroidami</u> Naukowe dane źródłowe nie pozwalają na oszacowanie niewymiernej korzyści dodanej.
Haute Autorite de Sante (HAS) Francja 2025 Link	Leczenie dystrofii mięśniowej Duchenne'a (DMD) u pacjentów ambulatoryjnych w wieku 6 lat i starszych, otrzymujących jednoczesną terapię kortykosteroidami.	Negatywna	Komisja wyraża opinię negatywną w sprawie wczesnego dostępu dla preparatu DUVYZAT (giwinostat) w ocenianym wskazaniu. Jest to opinia wydana przez Komisję ds. Przejrzystości, a decyzja o zezwoleniu lub odmowie wczesnego dostępu należy do kolegium HAS. Decyzja nr 2025.0293/DC/SEM z dnia 4 grudnia 2025 r. kolegium Wysokiego Urzędu ds. Zdrowia dotycząca odmowy wczesnego dostępu dla leku specjalistycznego DUVYZAT (giwinostat). Kolegium przyjmuje powody przedstawione przez Komisję ds. Przejrzystości, dotyczące m.in. wątpliwej skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa giwinostatu, Kolegium stwierdza, że kryterium określone w pkt 4 artykułu L. 5121-12 kodeksu zdrowia publicznego nie jest spełnione dla ocenianego wskazania. W związku z czym wniosek o pozwolenie na wczesny dostęp może być jedynie odrzucony.

Organizacja kraj, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) Irlandia 2026 Link	Leczenie dystrofii mięśniowej Duchenne'a u pacjentów w wieku od 6 lat, zdolnych do chodzenia, otrzymujących jednocześnie jednocześnie kortykosteroidy.	W trakcie	Zaleca się przeprowadzenie pełnej oceny HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności stosowania giwinostatu w porównaniu z obecnym standardem opieki. Pełna ocena farmakoeconomiczna zlecona przez HSE w dniu 26.08.2025 r. Oczekiwanie na odpowiedź od wnioskodawcy – wstępna ocena przesłana wnioskodawcy w dniu 22.01.2026 r.
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Wielka Brytania 2025 Link	Giwinostat w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a u osób w wieku powyżej 6 lat.	W trakcie	18 sierpnia 2025 r. - Komisja nie była w stanie wyciągnąć ostatecznych wniosków dotyczących giwinostatu, ponieważ potrzebne są dodatkowe informacje. W związku z tym NICE nie opublikuje na tym etapie projektu wytycznych do konsultacji. Komisja wskazała konkretne obszary, w których potrzebne są dodatkowe dowody, aby podjąć w pełni świadomą decyzję. W rezultacie NICE ogłosiło czterotygodniowe zaproszenie do zgłaszania dowodów przez zainteresowane strony przed kolejnym posiedzeniem komisji w październiku. Po posiedzeniu komisji w dniu 23 października ocena została wstrzymana, aby umożliwić firmie i NHS Anglia podjęcie rozmów handlowych.
Scottish Medicines Consortium (SMC) Szkocja 2025 Link	W leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a (DMD) u pacjentów w wieku od 6 lat.	Pozytywna warunkowo	SMC zaakceptowało giwinostat do stosowania z ograniczeniami. Ograniczenie to oznacza, że lek jest dopuszczony do stosowania u pacjentów, którzy są w stanie chodzić w momencie rozpoczęcia leczenia giwinostatem, w tym u pacjentów, którzy są w stanie chodzić w momencie rozpoczęcia leczenia giwinostatem, ale stają się niezdolni do chodzenia. Komitet rozważył korzyści płynące ze stosowania giwinostatu w kontekście modyfikatorów decyzji SMC, które można zastosować w przypadku wysokich wskaźników opłacalności, i uzgodnił, że ponieważ giwinostat jest lekiem sierocym, SMC może zaakceptować większą niepewność w kwestii ekonomicznej. Rekomendacja ma zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierdzonego programu NHSScotland Patient Access Scheme (PAS), zapewniającego efektywność kosztową, na podstawie której podjęto decyzję, lub ceny PAS/ceny katalogowej, która jest równoważna lub niższa.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

Podsumowanie

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Duvyzat odnaleziono informacje o dwóch pozytywnych rekomendacjach tj. w Niemczech i Szkocji (SMC wydało rekomendację pozytywną warunkowo), o negatywnej rekomendacji z Francji oraz o dwóch aktualnie trwających ocenach, tj. w Wielkiej Brytanii i Irlandii.

G-BA pozytywną rekomendację dla giwinostatu argumentuje tym, iż jest to lek stosowany w leczeniu choroby rzadkiej i chociaż dane źródłowe nie pozwalają na oszacowanie niewymiernej korzyści dodanej, to uznaje się, że korzyść medyczna wynikająca z zatwierdzenia za potwierdzoną. Rekomendacja szkocka, również została uzasadniona tym, iż giwinostat to lek sierocy i w związku z tym SMC akceptuje związaną z tym większą niepewność w kwestii ekonomicznej.

W rekomendacji francuskiej podniesiono wątpliwości związane ze skutecznością i bezpieczeństwem stosowania giwinostatu, co przełożyło się na wydanie negatywnej opinii w sprawie wczesnego dostępu dla leku Duvyzat.

8. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Finkel 2025	Finkel R., et.al., EFFICACY OF GIVINOSTAT IN THE OFF-TARGET POPULATION OF EPIDYS: A SUBGROUP ANALYSIS, Acta Myologica 2025; XLIV (Suppl. 1): S60-S61 https://www.actamyologica.it/article/view/1342/719 [dostęp: 06.02.2026]
McAdam 2025	McAdam L., et.al., PCR230 Patient-Reported Outcomes From a Phase 3 Study of Givinostat in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy, Value in Health 2025; 28 (6, Supplement 1): 353-354 https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(25)01672-9/fulltext?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1098301525016729%3Fshowall%3Dtrue [dostęp: 13.10.2025]
McDonald 2025	McDonald C.M., et.al., Long-Term Evaluation of Givinostat in Duchenne Muscular Dystrophy, and Natural History Comparisons, Annals of Clinical and Translational Neurology 2025; 0:1–14 https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/acn3.70165 [dostęp: 08.01.2026]
Mercuri 2024	Mercuri E., et.al., Safety and efficacy of givinostat in boys with Duchenne muscular dystrophy (EPIDYS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, Lancet Neurol 2024; 23: 393–403 https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S147444222400036X [dostęp: 13.10.2025]
NCT02851797	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02851797?term=Study%20DSC%2F14%2F2357%2F48&rank=2&tab=table [dostęp: 06.02.2026]

Rekomendacje kliniczne i finansowe

DMD Care UK 2026	Duchenne muscular dystrophy Care, Wielka Brytania, 2025 https://dmdcareuk.org/clinical-recommendations [dostęp: 06.02.2026]
G-BA 2026	Gemeinsamer Bundesausschuss, G-BA, 2026 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1243/#zugehoerige-verfahren [dostęp: 06.02.2026]
IQWiG 2025	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG, 2025, Niemcy https://www.iqwig.de/projekte/q25-22.html [dostęp: 09.02.2026]
MDA 2025	Muscular Dystrophy Association, MDA, 2025 https://www.mda.org/disease/duchenne-muscular-dystrophy/medical-management [dostęp: 06.02.2026]
NCPE 2026	National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE, 2026 https://www.ncpe.ie/givinostat-duvyzat-hta-id-25048-2/ [dostęp: 06.02.2026]
NICE 2025a	National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2025 https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11373 [dostęp: 05.02.2026]
NICE 2025b	National Institute for Health and Care Excellence, NICE, Single technology appraisal, Document B Company evidence submission, 2025 https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11373/documents/committee-papers [dostęp: 07.10.2025]
SMC 2025	Scottish Medicines Consortium, SMC, 2025 https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/givinostat-duvyzat-full-smc2856/ [dostęp: 06.02.2026]
WDO 2018	The World Duchenne Organization, WDO, 2018 https://www.worldduchenne.org/standards-of-care/ [dostęp: 06.02.2026]

Pozostałe publikacje

AOTMiT 142/2024	REK	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 142/2024 z dnia 11.12.2024 roku https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/159/REK/2024%2012%2011%20BP%20RP%20nr%20142_2024%20Calcort%20BIP.pdf [dostęp: 09.02.2026]
AOTMiT 163/2024	REK	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 163/2024 z dnia 30.12.2024 roku https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/210/REK/2024%2012%2030%20BP%20RP%20nr%20163_2024%20Dezacor%20BIP.pdf [dostęp: 09.02.2026]
AWA 4331.19.2019	OT.	Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 92/2019 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/092/AWA/ot.4331.19.2019_awa_translarna_14082019_bip.pdf [dostęp: 21.02.2024]
ChPL Duvyzat		Charakterystyka Produktu Leczniczego Duvyzat https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/duvyzat-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 05.02.2026]
EPAR Duvyzat		Assessment report Duvyzat https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/duvyzat-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 13.10.2025]
EudraVigilance		https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html [dostęp: 06.02.2026]
FDA FAERS		https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f71c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis [dostęp: 06.02.2026]
Obwieszczenie MZ		Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r [dostęp: 05.02.2026]

Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 stycznia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej https://www.dziennikustaw.gov.pl/D2016000035701.pdf [dostęp: 31.10.2025]				
Raport Agencji OT.4311.9.2019	Raport	Agencji	do	zlecenia	nr 123/2019 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/123/RPT/123_OT.4311.9.2019_Calcort_deflazakort_D_uchenne_BIP.pdf [dostęp: 07.02.2024].
Raport Agencji WS.4211.10.2024	Raport	Agencji	do	zlecenia	nr 69/2024 https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/069/RPT/WS.4211.10.2024%20Raport%20Agamree_DMD.pdf [dostęp: 29.10.2024]
Raport Agamree TLI WS.425.1.2024.1	Raport	oceny technologii	o	wysokiej innowacyjności	nr. WS.425.1.2024.1 https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2025/WS%20425%201%202024%201%20TLI%20Agamree%20BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 31.10.2025]
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-bezpieczenstwa3 [dostęp: 06.02.2026]				
VigiAccess	https://vigiaccess.org/ [dostęp: 06.02.2026]				

9. Załączniki

9.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Tabela 16. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie dystrofii mięśniowej Duchenne’a (ang. *Duchenne muscular dystrophy*, DMD) u pacjentów chodzących, w wieku 6 lat i starszych, i podczas jednoczesnego leczenia kortykosteroidami

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
DMD Care UK 2026 Wielka Brytania Link	Clinical recommendations for Duchenne muscular dystrophy care • Bone and endocrine care. • Cardiac care. • Corticosteroids: ○ CS treatment (traditionally prednisolone or deflazacort) is recommended as the established standard of care for DMD; ○ vamorolone is a more recent steroid designed to treat DMD and potentially other inflammatory conditions. Vamorolone was approved by NICE as an option for treating people with DMD aged 4 years and over in January 2025 and it now adds a third option when considering CS treatment for DMD as part of the standard of care. • Emerging Therapies: Givinostat: DMD Care UK's emerging therapies working group focuses on new treatments for Duchenne muscular dystrophy. Whilst givinostat is available through an Expanded Access Programme (EAP) in the UK, this WG has developed interim recommendations. These are designed to support clinical decisions, by providing a standardised protocol for the use and monitoring of givinostat in DMD, based on the available evidence and while waiting for further feedback from NICE and MHRA. This guidance does not constitute formal clinical guidelines, and each patient needs to be assessed and managed on a case by case basis by the treating clinician. Finally, the guidance is not intended to promote the prescription of givinostat in DMD – this is a decision that remains with the individual clinician. • Orthopaedic care. • Physiotherapy and occupational therapy. • Psychosocial care. • Respiratory care. W wytycznych nie podano poziomów jakości dowodów naukowych.
The World Duchenne Organization, WDO 2018 Europa Link	• In 2014, based on their clinical perspectives and expertise, the DMD Care Considerations Working Group (CCWG) steering committee identified 11 topics to be included in DMD care considerations: ○ diagnosis; ○ neuromuscular management; ○ rehabilitation management; ○ gastrointestinal and nutritional management; ○ respiratory management; ○ cardiac management; ○ orthopaedic and surgical management; ○ psychosocial management; ○ primary care and emergency management; ○ endocrine management (including growth, puberty, adrenal insufficiency, and bone health); ○ transitions of care across the lifespan. • Care for patients with Duchenne muscular dystrophy is provided by a multidisciplinary team of health-care professionals; the neuromuscular specialist serves as the lead clinician. • The FDA has also granted full approval for deflazacort, making this the first glucocorticoid with a labelled indication specifically for DMD. • Physiotherapy and treatment with glucocorticoids remain the mainstays of DMD treatment. • In August, 2014, ataluren was granted conditional marketing authorisation by the European Commission for use in the European Union. W wytycznych nie podano poziomów jakości dowodów naukowych.
Muscular Dystrophy Association, MDA 2025 USA Link	Medical Management • Medications: ○ <u>corticosteroids</u>: ➢ corticosteroids, such as prednisone, deflazacort, and vamorolone, are commonly prescribed to people with DMD to slow the progression of muscle weakness and delay the loss of ambulation (walking ability). ○ <u>therapies that attempt to restore dystrophin</u>:

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
	➤ <i>gene replacement therapy - Elevidys (delandistrogene moxeparvovec) – Elevidys is a single-dose adeno-associated virus (AAV)-based gene therapy indicated for the treatment of patients 4 years or older who have a confirmed mutation in the DMD gene and are ambulatory;</i> ➤ <i>Amondys 45 (casimersen) – indicated for treatment of patients with DMD amenable to skipping exon 45;</i> ➤ <i>Viltepso (viltolarsen) – indicated for the treatment of patients with DMD amenable to skipping exon 53;</i> ➤ <i>Vyondys 53 (golodirsen) – indicated for the treatment of patients with DMD amenable to skipping exon 53;</i> ➤ <i>Exondys 51 (eteplirsen) – indicated for the treatment of patients with DMD amenable to skipping exon 51;</i> ○ <i>therapies that promote muscle growth and regeneration:</i> ➤ Duvyzat (givinostat) - A histone deacetylase (HDAC) enzyme inhibitor approved for the treatment of DMD in patients 6 years of age and older. By inhibiting HDACs, Duvyzat mitigates muscle inflammation and fibrosis, slowing DMD disease progression and potentially increasing muscle mass and reducing improper death of muscle tissue (necrosis). • <i>Physical and occupational therapy.</i> • <i>Cardiac care.</i> • <i>Respiratory care.</i> • <i>Cognitive and behavioral disorders - management and treatment.</i> • <i>Nutrition.</i> • <i>Other considerations:</i> ○ <i>immunizations;</i> ○ <i>anesthesia.</i> W wytycznych nie podano poziomów jakości dowodów naukowych.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.2. Strategia wyszukiwania

Tabela 17. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Duvyzat w bazie Cochrane Library

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów (06.10.2025 r.)	Aktualizacja (06.02.2026 r.)
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	1 909 248	1 952 530
#2	Duchenne muscular dystrophy (DMD) OR DMD OR Duchenne OR Muscular Dystrophy, Duchenne Type OR Duchenne-Type Progressive Muscular Dystrophy OR Duchenne Type Progressive Muscular Dystrophy	1 330	1 389
#3	Duvyzat OR givinostat	37	41
#4	#1 AND #2 AND #3	24	28
#5	Filters applied: from 2025/10/06 – 2026/02/06	–	4

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 18. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Duvyzat w bazie Medline via PubMed

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów (06.10.2025 r.)	Aktualizacja (06.02.2026 r.)
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	2 321 133	2 369 916
#2	Duchenne muscular dystrophy (DMD) OR DMD OR Duchenne dystrophy OR Muscular Dystrophy, Duchenne Type OR Duchenne-Type Progressive Muscular Dystrophy OR Duchenne Type Progressive Muscular Dystrophy	20 466	20 854
#3	Duvyzat OR givinostat	181	186
#4	#1 AND #2 AND #3	17	17
#5	Filters applied: from 2025/10/06 – 2026/02/06	–	1

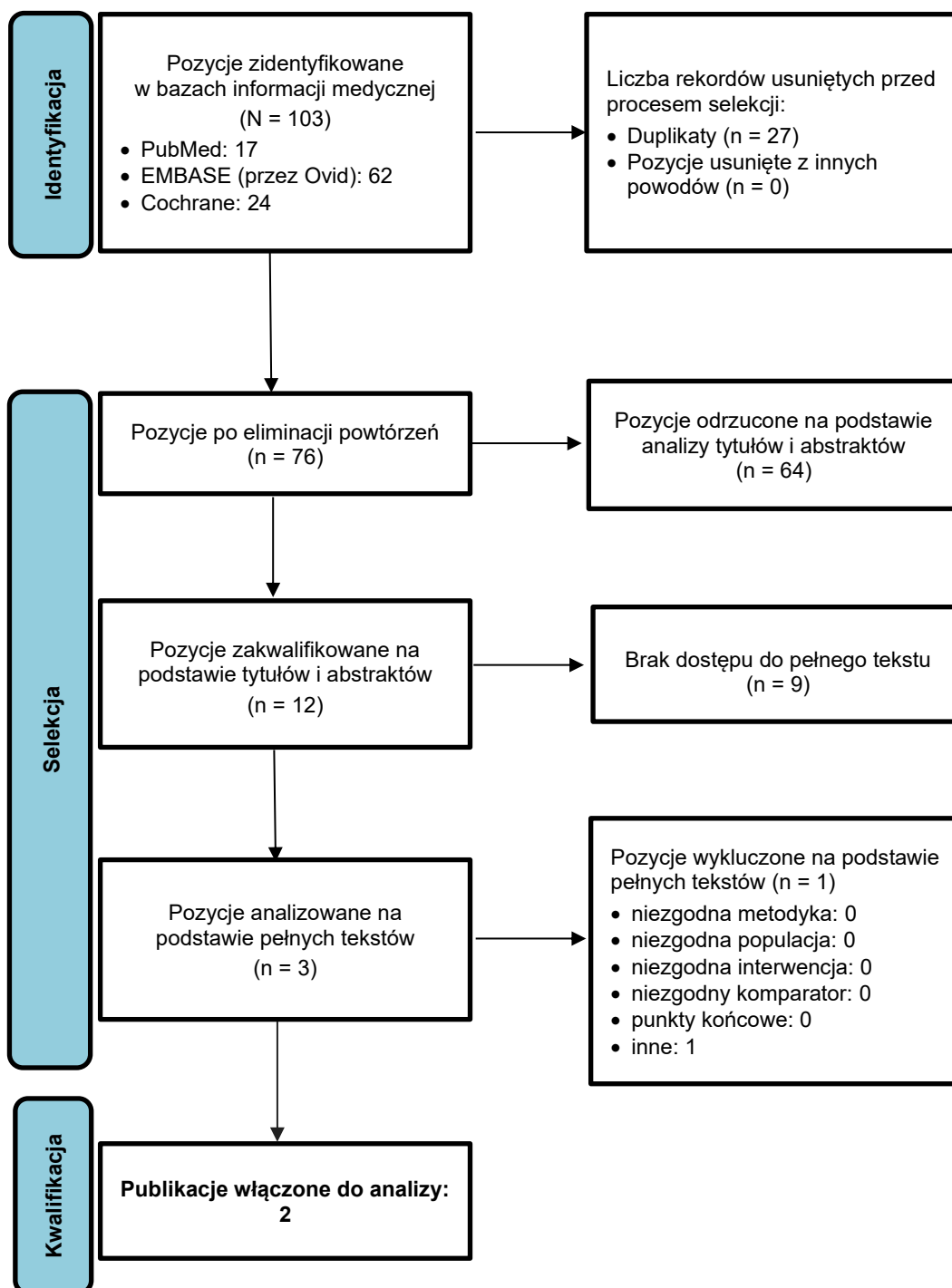
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

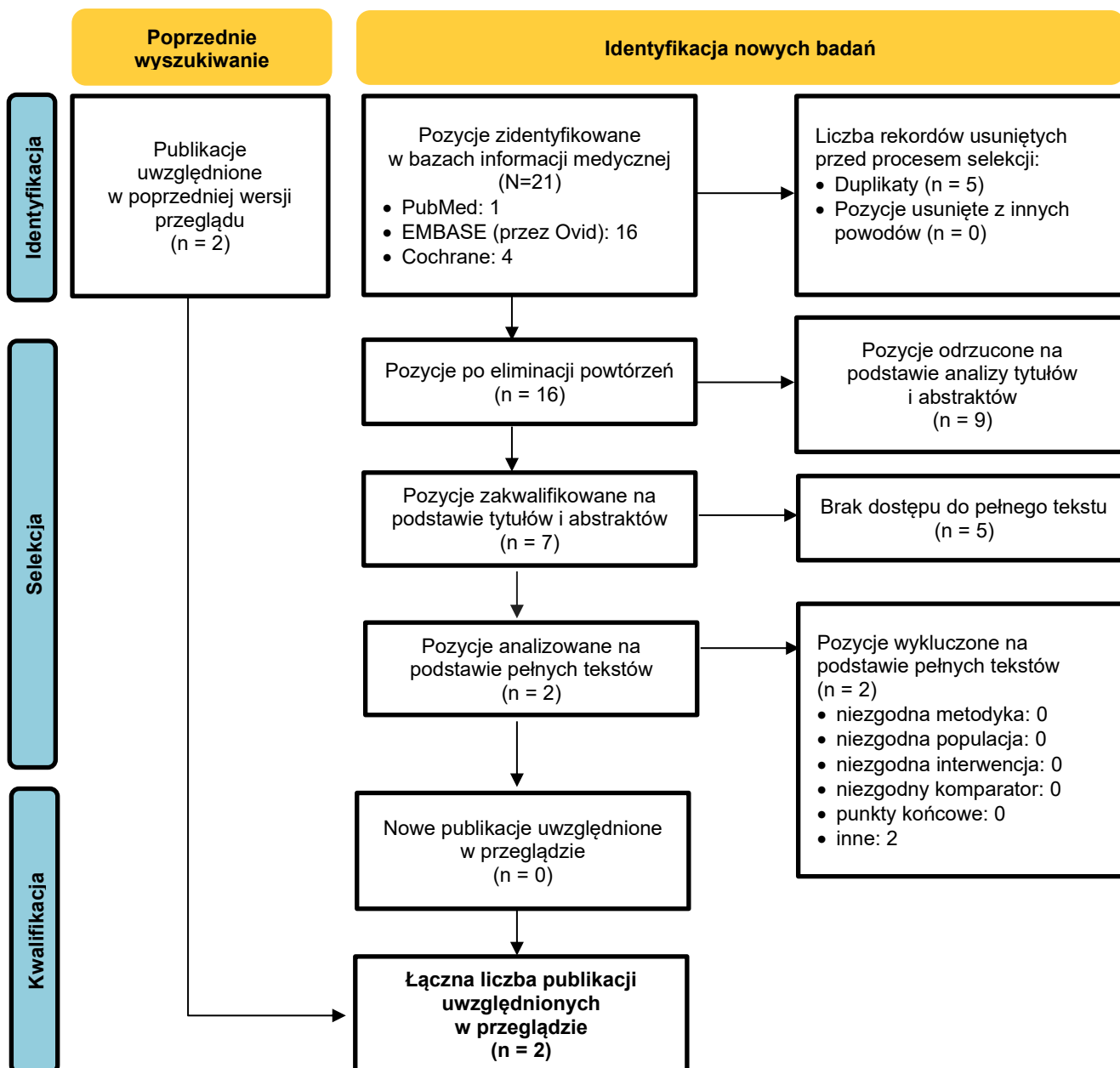
Tabela 19. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku Duvyzat w bazie Embase via Ovid

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów (06.10.2025 r.)	Aktualizacja (06.02.2026 r.)
#1	"random*".af.	2 818 985	2 908 769
#2	randomized controlled trial.af.	1 421 696	1 468 499
#3	controlled clinical trial.af.	500 947	503 410
#4	placebo.af.	643 667	655 800
#5	clinical trials.af.	1 122 950	1 161 075
#6	(Duchenne muscular dystrophy or Duchenne dystrophy or Muscular Dystrophy, Duchenne Type or DMD).af	31 740	32 848
#7	(Duvyzat OR givinostat).af	911	937
#8	1 or 2 or 3 or 4 or 5	3 887 369	4 003 110
#9	6 and 7 and 8	62	66
#10	Filters applied: from 2025 – 2026	–	16

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.3. Diagram selekcji publikacji





9.4. Kryteria populacji docelowej

Tabela 20. Kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL Duvyzat

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
Mężczyźni w wieku ≥ 6 lat w momencie randomizacji, u których podczas badań przesiewowych stwierdzono charakterystyczne objawy kliniczne lub oznaki DMD (np. osłabienie mięśni proksymalnych, objaw Gowersa, podwyższony poziom kinazy kreatynowej w surowicy).	4.1 „Produkt leczniczy Duvyzat jest wskazany do stosowania w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne’a (ang. <i>Duchenne muscular dystrophy</i> , DMD) u pacjentów chodzących, w wieku 6 lat i starszych, i podczas jednoczesnego leczenia kortykosteroidami.”
Genetycznie potwierdzona diagnoza DMD.	Brak odniesienia w ChPL.
Pacjent jest w stanie wyrazić świadomą zgodę i/lub zgodę na piśmie podpisaną przez osobę badaną i/lub rodzica/opiekuna prawnego (zgodnie z lokalnymi przepisami).	Brak odniesienia w ChPL.
Zdolność do wykonania 2 testów przesiewowych czasu wejścia po 4 schodach standardowej wysokości (4SC); wyniki tych testów muszą różnić się od siebie o nie więcej niż ± 1 sekundę.	4.1 „Produkt leczniczy Duvyzat jest wskazany do stosowania w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne’a (ang. <i>Duchenne muscular dystrophy</i> , DMD) u pacjentów chodzących, w wieku 6 lat i starszych, i podczas jednoczesnego leczenia kortykosteroidami.”
Średnia z 2 ocen przesiewowych 4SC ≤ 8 sekund.	Brak odniesienia w ChPL.
Czas podniesienia się z podłogi między ≥ 3 a < 10 sekundami podczas badania przesiewowego.	4.1 „Produkt leczniczy Duvyzat jest wskazany do stosowania w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne’a (ang. <i>Duchenne muscular dystrophy</i> , DMD) u pacjentów chodzących, w wieku 6 lat i starszych, i podczas jednoczesnego leczenia kortykosteroidami.”
Wynik manualnego testu mięśniowego (ang. <i>manual muscle testing</i> , MMT) czworogłowego podczas badań przesiewowych w stopniu ≥ 3 .	Brak odniesienia w ChPL.
Stosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowe przez co najmniej 6 miesięcy bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania, bez znaczących zmian w rodzaju kortykosteroidów, dawkowaniu lub schemacie dawkowania (z wyjątkiem zmian związanych ze zmianą masy ciała) przez co najmniej 6 miesięcy bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania i przy rozsądnym oczekiwaniu, że dawkowanie i schemat dawkowania nie ulegną znaczącej zmianie w trakcie trwania badania.	4.1 „Produkt leczniczy Duvyzat jest wskazany do stosowania w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne’a (ang. <i>Duchenne muscular dystrophy</i> , DMD) u pacjentów chodzących, w wieku 6 lat i starszych, i podczas jednoczesnego leczenia kortykosteroidami.”
Osoby biorące udział w badaniu muszą być gotowe do stosowania odpowiednich środków antykoncepcyjnych.	Brak odniesienia w ChPL.
Ponadto tzw. „populacja docelowa” musiała mieć frakcję tłuszczu w mięśniu obszernym bocznym (VL MFF) w spektroskopii rezonansu magnetycznego (ang. <i>magnetic resonance spectroscopy</i> , MRS) wynoszącą od $> 5\%$ do $\leq 30\%$.	Brak odniesienia w ChPL.
Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia	
Ekspozycja na inne badane leki w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania, z wyjątkiem deflazakortu w Stanach Zjednoczonych w ramach programu rozszerzonego dostępu oraz w Kanadzie w ramach programu specjalnego dostępu.	Brak odniesienia w ChPL.
Ekspozycja na idebenon w ciągu 3 miesięcy lub ekspozycja na jakikolwiek produkt przywracający dystrofinę (np. ataluren, pomijanie eksonów) w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania.	Brak odniesienia w ChPL.

Badanie rejestracyjne	ChPL
Stosowanie jakiegokolwiek leczenia farmakologicznego, innego niż kortykosteroidy, które mogło mieć wpływ na siłę lub funkcjonowanie mięśni w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania (np. hormon wzrostu).	Brak odniesienia w ChPL.
Witamina D, wapń i wszelkie inne suplementy były dozwolone, o ile ich spożycie było stabilne przez 3 miesiące przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania.	Brak odniesienia w ChPL.
Testosteron był dozwolony, jeśli był stosowany w stabilnej dawce i schemacie jako terapia zastępcza w leczeniu opóźnionego dojrzewania, a jego poziom we krwi mieścił się w normie dla wieku pacjenta.	Brak odniesienia w ChPL.
Zabieg chirurgiczny, który mógł mieć wpływ na siłę lub funkcjonowanie mięśni w ciągu 3 miesięcy przed przystąpieniem do badania lub planowany zabieg chirurgiczny w dowolnym momencie podczas badania.	Brak odniesienia w ChPL.
Utrata ≥ 30 stopni zgięcia podeszwowego w stosunku do normalnego zakresu ruchu w stawie skokowym spowodowana przykurczem (tj. utrata ponad 10 stopni zgięcia podeszwowego w stosunku do pozycji płaskostopia, przy założeniu normalnego zakresu zgięcia grzbietowego wynoszącego 20 stopni).	Brak odniesienia w ChPL.
Zmiana w leczeniu przykurczów, taka jak seryjne zakładanie gipsów, stosowanie urządzeń kontrolujących przykurcze, szyny nocne, ćwiczenia rozciągające (bierne, aktywne, samodzielne) w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania lub przewidywana potrzeba takiej interwencji w trakcie badania.	Brak odniesienia w ChPL.
Liczba płytek krwi, białych krwinek i hemoglobiny podczas badań przesiewowych poniżej dolnej granicy normy (DGN).	4.2 „Przed rozpoczęciem leczenia giwinostatem należy oznaczyć i ocenić liczbę płytek krwi i stężenie triglicerydów w punkcie początkowym. Leczenia giwinostatem nie należy rozpoczynać u pacjentów z liczbą płytek krwi poniżej $150 \times 10^9/l$.”
Objawowa kardiomiopatia lub niewydolność serca (klasa funkcjonalna III lub IV według klasyfikacji New York Heart Association) lub frakcja wyrzutowa lewej komory $< 50\%$ podczas badania przesiewowego.	Brak odniesienia w ChPL.
Obecna lub przebyta choroba lub zaburzenia czynności wątroby, w tym między innymi podwyższony poziom bilirubiny całkowitej (tj. $> 1,5 \times$ górna granica normy [GGN]), chyba że jest to następstwem choroby Gilberta lub wzorca zgodnego z chorobą Gilberta.	5.2. „Nie badano stosowania giwinostatu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Należy zachować ostrożność podczas podawania i monitorowania tego produktu u tych pacjentów.”
Niewydolność nerek, definiowana jako stężenie cystatyny C w surowicy $> 2 \times$ GGN. Jeśli wartość była $> 2 \times$ GGN, powtórzono badanie stężenia cystatyny C w surowicy; jeśli wynik powtórnego badania nadal był $> 2 \times$ GGN, pacjent był wykluczany z badania.	5.2 „Nie badano stosowania giwinostatu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Niemniej nie oczekuje się, aby zaburzenie czynności nerek miało wpływ na ekspozycję na giwinostat, ponieważ wydalanie przez nerki nie jest istotną drogą eliminacji giwinostatu.”
Trójglicerydy > 300 mg/dl ($3,42$ mmol/l) na czczo podczas wizyty przesiewowej.	4.4 „Giwinostat wiąże się ze zwiększonym stężeniem triglicerydów w surowicy. Przed rozpoczęciem leczenia giwinostatem należy oznaczyć stężenie triglicerydów. (...) U pacjentów z DMD, u których utrzymuje się zwiększone stężenie triglicerydów na czczo (> 300 mg/dl), należy dostosować dawkę giwinostatu. Leczenie giwinostatem należy przerwać, jeśli pomimo odpowiedniej interwencji dietetycznej i dostosowania dawkowania utrzymuje się zwiększone stężenie triglicerydów.”
Skorygowany odstęp QT według wzoru Fridericia (QTcFr) > 450 ms lub historia dodatkowych czynników ryzyka wystąpienia torsade de pointes (np. niewydolność serca, hipokaliemia lub historia rodzinna zespołu długiego odstępu QT).	4.4 „Giwinostat może powodować wydłużenie odstępu QTc w dawkach 5-krotnie większych niż dawka zalecana. Giwinostat należy stosować ostrożnie u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem arytmii komorowych (w tym częstoskurcz typu torsades de pointes), pacjentów z wrodzonym zespołem długiego odstępu QT, chorobą tętnic wieńcowych, zaburzeniami elektrolitowymi lub

Badanie rejestracyjne	ChPL
	jednoczesnym stosowaniem innych produktów leczniczych, o których wiadomo, że powodują wydłużenie odstępu QT. U pacjentów z hipokaliemią należy ją skorygować przed rozpoczęciem stosowania giwinostatu i monitorować w przypadku odwodnienia spowodowanego biegunką. Należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Duvyzat, jeśli odstęp QTc wynosi > 500 ms lub zmiana w stosunku do wartości wyjściowych wynosi > 60 ms."
Obecność innych chorób o znaczeniu klinicznym, które w opinii badacza mogą niekorzystnie wpłynąć na bezpieczeństwo pacjenta, uniemożliwiając ukończenie leczenia lub obserwacji lub utrudniając ocenę wyników badania.	Brak odniesienia w ChPL.
Rozpoznanie innych niekontrolowanych chorób neurologicznych lub obecność istotnych niekontrolowanych zaburzeń somatycznych, które nie są związane z DMD.	Brak odniesienia w ChPL.
Pozytywny wynik testu na obecność antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B, przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C lub ludzkiego wirusa niedoboru odporności podczas badań przesiewowych.	Brak odniesienia w ChPL.
Choroba psychiczna/sytuacje społeczne uniemożliwiające potencjalnemu uczestnikowi zrozumienie i wykonanie testów funkcji mięśniowych i/lub procedur protokołu badania.	Brak odniesienia w ChPL.
Nadwrażliwość na składniki badanego leku.	4.3 „Przeciwwskazania Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą."
Nietolerancja sorbitolu lub zaburzenia wchłaniania sorbitolu lub dziedziczna nietolerancja fruktozy.	4.4 „Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego. Produkt leczniczy zawiera 400 mg sorbitolu w każdym ml, co odpowiada 40 mg/kg. Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających fruktozę (lub sorbitol) oraz pokarmu zawierającego fruktozę (lub sorbitol). Sorbitol zawarty w produkcie leczniczym może wpływać na biodostępność innych, podawanych równocześnie drogą doustną, produktów leczniczych."
Przeciwwskazania do wykonania badania MRI lub MRS (np. klaustrofobia, metalowe implanty lub zaburzenia napadowe).	Brak odniesienia w ChPL.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Duvyzat https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/duvyzat-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 29.09.2025], <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 29.09.2025] i ChPL Duvyzat https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/duvyzat-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 29.09.2025].

9.5. Ocena jakości badań

Tabela 21. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Niskie
Brakujące dane o wynikach	Pewne zastrzeżenia
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
Ogólne ryzyko błędu	Pewne zastrzeżenia

9.6. Strategia wyszukiwania HTA

Tabela 22. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed dla leku Duvyzat

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów (07.10.2025 r.)	Aktualizacja (05.02.2026 r.)
#1	(((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)	1 972 254	2 020 789
#2	Duvyzat OR givinostat	181	186
#3	#1 AND #2	7	7
#4	Filters applied: from 2025/10/07 – 2026/02/05	–	0

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.7. Diagram selekcji publikacji HTA

