



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Calcort (deflazakort)**  
**we wskazaniu**  
**dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD) u pacjentów**  
**z przeciwwskazaniami do zastosowania prednizonu**  
Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania  
zgody na refundację

Nr: OT.4311.9.2019

Data ukończenia: 13 sierpnia 2019

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AAN</b>	American Academy of Neurology
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AMS</b>	Średnia siła mięśni (ang. average muscle strength)
<b>BMD</b>	Dystrofia mięśniowa typu Becker'a
<b>BMI</b>	Wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)
<b>DMD</b>	Dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a
<b>DZT</b>	Deflazakort
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>GSK</b>	Glikokortykosterydy
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>PTAC</b>	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
<b>r.ż.</b>	rok życia
<b>SPCs</b>	Podsumowanie Charakterystyki Produktu (ang. Summary of Product Characteristics)
<b>PDN</b>	Prednizon
<b>PLB</b>	Placebo
<b>PTAC</b>	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 784 z późn. zm.)
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
<b>WB</b>	Zmiana wagi ciała
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

**Spis treści**

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>2</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>3</b>
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>5</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	5
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>6</b>
3.1. Dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD) .....	6
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	7
3.2.1. Opinie ekspertów klinicznych.....	7
<b>4. Interwencja oceniana .....</b>	<b>8</b>
4.1. Technologia oceniana – opis .....	8
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	9
<b>5. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>10</b>
<b>6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące ocenianego produktu leczniczego .....</b>	<b>11</b>
6.1. Opinie ekspertów klinicznych .....	13
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	14
6.3. Alternatywne technologie medyczne.....	14
<b>7. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>15</b>
7.1. Opis metodyki.....	15
7.2. Opis włączonych badań .....	15
7.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu .....	16
7.2.2. Ocena jakości badań .....	16
7.3. Wyniki.....	18
7.3.1. Przeglądy systematyczne .....	18
7.3.2. Badania pierwotne .....	19
7.3.2.1. Analiza skuteczności.....	19
7.3.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	21
7.3.3. Ograniczenia analizy klinicznej.....	23
<b>8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 24</b>	<b>24</b>
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	24
8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....	24
<b>9. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>25</b>
<b>10. Źródła.....</b>	<b>28</b>
<b>11. Załączniki.....</b>	<b>29</b>
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	29
11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań .....	31
11.3. <b>Badania wykluczone z analizy na podstawie pełnego tekstu.....</b>	<b>33</b>

# 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

<i>Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT</i>	2019-05-28
<i>i znak pisma zlecającego</i>	PLD.46434.443.2019.8.AD

---

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Produkt leczniczy Calcort (deflazakort), tabletki à 6 mg i 30 mg, we wskazaniu dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD) u pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania prednizonu; sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.).

---

*Typ zlecenia:* art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2018 r. poz. 1510 z późn. zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 784 z późn. zm.)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*

---

*Analizowana technologia medyczna:*

- Calcort (deflazakort), tabletki à 6 mg i 30 mg

---

*Do finansowania we wskazaniu:*

- Dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD) u pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania prednizonu
-

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 27.05.2019 r., znak: PLD.46434.443.2019.8.AD (data wpływu do AOTMiT 28.05.2019 r.) Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784) zbadał zasadność wydawania zgody na refundację produktu leczniczego:

- ✓ Calcort (deflazakort), tabletki à 6 mg i 30 mg

we wskazaniu:

- ✓ dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD) u pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania prednizonu.

Zgodnie z informacją przekazaną w zleceniu oceniany produkt leczniczy sprowadzany jest z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.). Zgodnie z art. 39 ustawy o refundacji na wniosek świadczeniobiorcy Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku. Jest on wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe.

W toku procesu analitycznego poproszono Ministra Zdrowia o udostępnienie dodatkowych danych dotyczących produktu leczniczego Calcort (tj. m. in., danych dotyczących importu docelowego tego produktu w latach wcześniejszych, a także innych leków we wskazaniu dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a).

Pismo z odpowiedzią dotyczącą importu docelowego produktu leczniczego Calcort otrzymano dnia 24.07.2019 r. (znak: PLD.46434.443.2019.AD).

### 3. Problem zdrowotny

#### 3.1. Dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD)

##### Definicja

Dystrofie mięśniowe (miopatie dystroficzne) (ICD-10: G71.0) cechują się zwyrodnieniem i zanikiem mięśni w następstwie uwarunkowanych genetycznie defektów różnych składników komórek mięśniowych. W obrazie wycinka mięśnia charakterystyczne jest współwystępowanie cech zwyrodnienia i regeneracji, z przeważającym z upływem czasu zanikiem mięśni. Wyróżnia się:

- dystrofie mięśniowe wrodzone (wrodzona dystrofia mięśniowa związana z niedoborem merozyny, wrodzona dystrofia mięśniowa Fukuyamy);
- dystrofie mięśniowe o późniejszym początku klinicznym:
  - dystrofinopatie – dystrofie mięśniowe Duchenne'a i Beckera;
  - dystrofie obręczowo-kończynowe spowodowane mutacjami wielu różnych genów;
  - dystrofia twarzowo-łopatkowo-ramieniowa objawiająca się osłabieniem i zanikiem mięśni twarzy, stabilizatorów łopatki i zginaczy grzbietowych stopy, później także mięśni ramienia i obręczy biodrowej.

Dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD, ang. *Duchenne muscular dystrophy*) jest najczęstszą i najcięższą chorobą nerwowo-mięśniową o dziedziczeniu sprzężonym z chromosomem X. Ze względu na sposób dziedziczenia na DMD chorują przede wszystkim chłopcy. Odnotowuje się pojedyncze przypadki zachorowań wśród dziewczynek z zespołem Turnera ze względu na występowanie tylko jednego chromosomu X.

[Źródło: OT.431.9.2017]

##### Epidemiologia i obciążenie chorobą

Częstość występowania dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a wynosi 1/3500-6000 chłopców. U chorych obserwuje się znacznie niższą jakość życia niż u zdrowych osób, co związane jest z szybko postępującą progresją choroby i obniżaniem sprawności fizycznej aż do momentu utraty możliwości samodzielnego poruszania się. Wpływa to także na rodzinę i opiekunów chorego, ze względu na konieczność całodobowej opieki.

[Źródło: OT.431.9.2017]

##### Etiologia

Dystrofia mięśniowa Duchenne'a spowodowana jest mutacją genu DMD kodującego dystrofinę, czyli białka niezbędnego do prawidłowej czynności struktur błonowych włókna mięśniowego. Mutacje powodujące dystrofię Duchenne'a wiążą się z całkowitym brakiem dystrofiny i w efekcie cięższym przebiegiem klinicznym.

[Źródło: OT.431.9.2017]

##### Objawy kliniczne

Dystrofia Duchenne'a objawia się opóźnionym rozwojem ruchowym we wczesnym dzieciństwie (chodzenie po 18. r.ż.), pierwsze objawy występują najczęściej w 2.-5. r.ż. (trudność w bieganiu, szybkim chodzeniu i wchodzeniu po schodach, skłonność do upadków, objaw Gowersa<sup>1</sup>), symetryczne zajęcie mięśni – początkowo obręczy biodrowej, następnie barkowej, przerost prawdziwy lub rzekomy mięśni łydek, odruchy skokowe i kolanowe osłabione (stosunkowo długo są zachowane). W badaniach pomocniczych stwierdza się zwiększoną (>10x) aktywność kinazy kreatynowej (CK) w surowicy, zmiany typowo mięśniowe w badaniu elektromiograficznym (EMG), a w badaniu histologicznym wycinka mięśniowego – cechy postępującego zwyrodnienia. Poza objawami bezpośrednio związanymi z dysfunkcją mięśni szkieletowych, obserwuje się również wady zgryzu, upośledzenie rozwoju umysłowego (ok. 50% przypadków), wczesną osteoporozę (jeszcze u chłopców samodzielnie chodzących), objawy ze strony przewodu pokarmowego oraz kardiomiopatię.

[Źródło: OT.431.9.2017]

<sup>1</sup> Chorzy podczas wstawania z podłogi rękami wspinają się po sobie

## Leczenie

W dystrofii Duchenne'a nie ma skutecznego leczenia przyczynowego. Leczenie objawowe obejmuje przede wszystkim fizykoterapię, która ma na celu zapobieganie rozwojowi przykurczy i zniekształceniu kręgosłupa oraz zachowanie jak najdłuższej zdolności chodzenia przed 12. r.ż. steroidoterapia może poprawić siłę mięśni i funkcjonowanie chorego oraz opóźnić postęp choroby. Obecnie zaleca się podawanie chłopcom po 5. r.ż. prednizonu 0,75 mg/kg/d.

[Źródło: OT.431.9.2017]

## Rokowanie

Większość chorych na DMD umiera około 20. roku życia. Najczęstszą przyczyną zgonu jest niewydolność oddechowa (ok. 40%) powiązana z infekcją płucną lub bez niej, a następnie niewydolność serca, wtórna do postępującej kardiomiopatii (10–40%).

[Źródło: OT.431.9.2017]

## 3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

### 3.2.1. Opinie ekspertów klinicznych

Analitycy Agencji zwrócili się do ekspertów klinicznych z prośbą o oszacowanie populacji docelowej. Poniżej przedstawiono oszacowanie populacji dokonane przez ekspertów klinicznych oraz źródła informacji.

Na podstawie przekazanych danych nie jest możliwe oszacowanie populacji, która mogłaby być leczona lekiem Calcort.

**Tabela 1. Oszacowanie rocznej liczebności wnioskowanej populacji pacjentów według ekspertów klinicznych oraz innych źródeł**

Ekspert / Źródło danych	Oszacowanie
<b>Dr hab. n. med. Krystyna Szymańska</b> 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.”
<b>Polski Rejestr Pacjentów z Chorobami Nerwowo-Mięśniowymi</b>	„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. Liczba chorych z przeciwwskazaniami do zastosowania prednizonu – <i>W rejestrze nie ma takich danych, ale są to nieliczne przypadki prawdopodobnie maksymalnie około 5-10%.</i> ”

## 4. Interwencja oceniana

### 4.1. Technologia oceniana – opis

Z uwagi na fakt, iż produkt leczniczy Calcort (deflazakort) nie jest zarejestrowany na terenie Polski, brak jest dostępnej informacji dotyczącej ww. leku. W związku z powyższym w tabeli poniżej przedstawiono informacje o wnioskowanej technologii medycznej na podstawie podsumowania charakterystyki produktu (SPCs)<sup>2</sup>. Zgodnie z odnalezionymi informacjami wnioskowane wskazanie nie jest wskazaniami zarejestrowanymi deflazakortu.

**Tabela 2. Informacje dotyczące produktu leczniczego Calcort (deflazakort)**

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie</b>	Calcort, tabletki à 6 mg i 30 mg
<b>Kod ATC</b>	H02AB13
<b>Substancja czynna</b>	deflazakort
<b>Mechanizm działania</b>	Deflazakort wykazuje działanie przeciwzapalne i immunosupresyjne, jest pochodną prednizolonu. Stosowany w leczeniu różnych chorób i porównywalny z innymi steroidami przeciwzapalnymi.
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD) u pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania prednizonu
<b>Wskazania zarejestrowane<sup>3</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anafilaksja, astma, ciężkie reakcje nadwrażliwości;</li> <li>- Reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze przewlekłe zapalenie stawów, polimialgia reumatyczna;</li> <li>- Toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie skórno-mięśniowe, mieszana choroba tkanki łącznej (inna niż twardzina układowa), guzkowe zapalenie tętnic, sarkoidoza;</li> <li>- Pęcherzyca, pemfigoid pęcherzowy, piodermia zgorzelinowa;</li> <li>- Zespół nerczycowy ze zmianami minimalnymi (subm kronowymi; ang. <i>Minimal change nephrotic syndrome</i>), ostre śródmiąższowe zapalenie nerek;</li> <li>- Gośćcowe zapalenie serca;</li> <li>- Wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna;</li> <li>- Zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie nerwu wzrokowego;</li> <li>- Niedokrwistość autoimmunohemolityczna, małopłytkowość samoistna;</li> <li>- Ostra i limfatyczna białaczka, chłoniak złośliwy, szpiczak mnogi;</li> <li>- Immunosupresja po przeszczepie.</li> </ul>
<b>Dawkowanie</b>	<p>Dawki są bardzo zróżnicowane w zależności od jednostki chorobowej i pacjenta. Dawkowanie powinno być dobrane indywidualnie wg diagnozy, ciężkości choroby, reakcji pacjenta oraz tolerancji na leczenie.</p> <p><u>Dorośli</u> Maksymalna dawka inicjująca w stanach ostrych to 120 mg/dobę. Dawki podtrzymujące 3-18 mg/dobę. Dawka deflazakortu zależy od potrzeb klinicznych z uwzględnieniem minimalnej skutecznej dawki. Dawka początkowa może być oszacowana na podstawie stosunku 5 mg prednizolonu do 6 mg deflazakortu.</p> <p><u>Dzieci</u> Dawka mieści się zazwyczaj w zakresie 0,25-1,5 mg/kg/dobę. W zespole nerczycowym początkowa dawka wynosi zazwyczaj 1,5 mg/kg/dobę i jest następnie redukowana wedle potrzeb klinicznych.</p>
<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	28.04.1994 r., Wie ka Brytania
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Aventis Pharma Limited (Sanofi-Aventis, Sanofi) One Onslow Street Guildford, Surrey, GU1 4YS UK
<b>Status leku sierocego (TAK/NIE)</b>	NIE

<sup>2</sup> źródło: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20915>, dostęp: 15.07.2019 r.

<sup>3</sup> Wskazania zarejestrowane w Wielkiej Brytanii



## 4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkt leczniczy Calcort (deflazakort) był oceniany przez Agencję:

- ✓ w 2013 roku we wskazaniach układowy toczeń rumieniowaty oraz dystrofia mięśniowa:
  - Rada Przejrzystości (stanowisko nr 74/2013 z dnia 20 maja 2013 r.) uznała za niezasadne wydanie zgody na refundację produktu Calcort, w ww. wskazaniach. Jednocześnie uznając za zasadne finansowanie produktu Calcort we wskazaniu dystrofia mięśniowa Duchenne'a, w drugiej linii sterydoterapii, przy znacznym przyroście masy ciała (powyżej 20%).
  - Prezes AOTMiT (rekomenacja nr 54/2013 z dnia 20 maja 2013 r.) nie rekomendował wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Calcort w ww. wskazaniach.
- ✓ W 2017 roku we wskazaniu dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD):
  - Rada Przejrzystości (stanowisko nr 120/2017 z dnia 30 października 2017 roku) uznała za zasadne wydawanie zgód na refundację w ramach importu docelowego, leku Calcort w ww. wskazaniu, z jego ograniczeniem do drugiej linii leczenia u chorych, u których w pierwszej linii leczenia leczenie glikokortykosteroidami spowodowało wzrost masy ciała przekraczający 20%, w stosunku do wartości wyjściowych.
  - Prezes AOTMiT (rekomenacja nr 67/2017 z dnia 7 listopada 2017 r.) nie rekomendował wydawania zgód na refundację leku Calcort w ww. wskazaniu.

Ponadto zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia produkt leczniczy Calcort (deflazakort), tabletki á 6 mg i 30 mg we wskazaniu dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD) u pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania prednizonu sprowadzany był w ramach importu docelowego w okresie od czerwca 2016 do czerwca 2019 r. Wydano 10 zgód na refundację 39 opakowań dla dawki 6 mg oraz 21 zgód na refundację 63 opakowań dla dawki 30 mg.

## 5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac, Agencja otrzymała 1 opinię eksperta dotyczącą stosowania leku Calcort.

Opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia, oceny technologii medycznych.

Otrzymane odpowiedzi ekspertów prezentują poniższe tabele.

**Tabela 3. Opinie ekspertów dotyczące finansowania Calcortu w ocenianym wskazaniu**

Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
<b>Dr hab. n. med. Krystyna Szymańska – Konsultant Wojewódzki w dz. neurologii dziecięcej</b>		
„TAK”	„Nie dotyczy”	„W ramach importu docelowego produktu leczniczego Calcort (deflazakort) powinien być objęty refundacją we wskazaniu dystrofia mięśniowa (głównie dystrofia Duchenne’a), ponieważ sterydoterapia jest jak na razie podstawową stosowaną metodą leczenia (a w zasadzie opóźniania rozwoju choroby) oprócz rehabilitacji a stosowany deflazakort wydaje się mieć mniej działań niepożądanych niż prednizon w zakresie przyrostu masy ciała. Trudno odnieść się do skuteczności działania obu preparatów, chociaż pojawiają się publikacje wskazujące na jego większą skuteczność w dystrofii Duchenne’a.”

**Tabela 4. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia (wg Ustawy o świadczeniach)**

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Dr hab. n. med. Krystyna Szymańska – Konsultant Wojewódzki w dz. neurologii dziecięcej
Przedwczesny zgon	x
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	x
Niezdolność do pracy	x
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	x
Obniżenie jakości życia	x
Uzasadnienie	„Choroba rozpoczynająca się w dzieciństwie, postępująca, ograniczająca w sposób znaczny możliwości ruchowe osób nią objętych.”

## 6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące ocenianego produktu leczniczego

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/>)
- National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>)
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>)
- TripDataBase, (<https://www.tripdatabase.com/>)
- New Zealand Guidelines Group ([www.nzgg.org.nz](http://www.nzgg.org.nz))
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk>)
- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (<https://ptneuro.pl/>)
- American Academy of Neurology (<https://www.aan.com/>)
- American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine (<https://www.aanem.org/>)
- Peripheral Nerve Society (<https://www.pnsociety.com/>)
- European Academy of Neurology (<https://www.ean.org/>)
- Pubmed ([www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov)).

W wyniku wyszukiwania przeprowadzanego w dniach 16.07.2019 r. i 17.07.2019 r. odnaleziono 2 rekomendacje dotyczące leczenia w ocenianym wskazaniu.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych rekomendacjach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania w ocenianym wskazaniu

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje										
<p><b>American Academy of Neurology, AAN 2016 (USA)</b></p>	<p>- prednizolon:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• poprawa wytrzymałości [poziom dowodu B] i poprawa motoryki [poziom dowodu C];</li> <li>• poprawa funkcjonowania układu oddechowego [poziom dowodu B];</li> <li>• redukcja potrzeby operacji skoliozy [poziom dowodu C];</li> <li>• opóźnienie wystąpienia kardiomiopatii do 18. r.ż. [poziom dowodu C];</li> </ul> <p>- deflazakort:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• poprawa wytrzymałości i czasowych funkcji motorycznych oraz wydłużenie zdolności poruszania o 1,4-2,5 roku [poziom dowodu C];</li> <li>• poprawa funkcjonowania układu oddechowego [poziom dowodu C];</li> <li>• redukcja potrzeby operacji skoliozy [poziom dowodu C];</li> <li>• opóźnienie wystąpienia kardiomiopatii do 18. r.ż. [poziom dowodu C];</li> <li>• zwiększenie przeżywalności w 5- i 15-letnim badaniu kontrolnym [poziom dowodu C].</li> </ul> <p>W wytycznych zwrócono uwagę na konieczność monitorowania przewlekłej terapii GKS ze względu na ich działania niepożądane.</p> <p>W wytycznych zwrócono również uwagę na brak wystarczających danych [poziom dowodu U] na korzystny wpływ GKS i terapię skojarzoną GKS z bifosfonianami na przeżywalność oraz na wpływ GKS na poprawę jakości życia.</p>										
	<p><b>Siła zaleceń</b></p> <table border="1" data-bbox="352 1675 1445 2004"> <thead> <tr> <th data-bbox="352 1675 539 1742">Jakość dowodów</th> <th data-bbox="539 1675 1445 1742">Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="352 1742 539 1809">Poziom A</td> <td data-bbox="539 1742 1445 1809">Uznane za skuteczne/nieskuteczne/szkodliwe w danym wskazaniu w danej populacji (co najmniej dwa dowody klasy I).</td> </tr> <tr> <td data-bbox="352 1809 539 1877">Poziom B</td> <td data-bbox="539 1809 1445 1877">Uznane za prawdopodobnie skuteczne/nieskuteczne/szkodliwe w danym wskazaniu w danej populacji (co najmniej 1 dowód klasy I lub dwa klasy II).</td> </tr> <tr> <td data-bbox="352 1877 539 1944">Poziom C</td> <td data-bbox="539 1877 1445 1944">Uznane za możliwe skuteczne/nieskuteczne/szkodliwe w danym wskazaniu w danej populacji (co najmniej 1 dowód klasy II lub dwa klasy III).</td> </tr> <tr> <td data-bbox="352 1944 539 2004">Poziom U</td> <td data-bbox="539 1944 1445 2004">Dane niewystarczające lub sprzeczne; w świetle dostępnych danych terapia jest niesprawdzona.</td> </tr> </tbody> </table>	Jakość dowodów	Definicja	Poziom A	Uznane za skuteczne/nieskuteczne/szkodliwe w danym wskazaniu w danej populacji (co najmniej dwa dowody klasy I).	Poziom B	Uznane za prawdopodobnie skuteczne/nieskuteczne/szkodliwe w danym wskazaniu w danej populacji (co najmniej 1 dowód klasy I lub dwa klasy II).	Poziom C	Uznane za możliwe skuteczne/nieskuteczne/szkodliwe w danym wskazaniu w danej populacji (co najmniej 1 dowód klasy II lub dwa klasy III).	Poziom U	Dane niewystarczające lub sprzeczne; w świetle dostępnych danych terapia jest niesprawdzona.
Jakość dowodów	Definicja										
Poziom A	Uznane za skuteczne/nieskuteczne/szkodliwe w danym wskazaniu w danej populacji (co najmniej dwa dowody klasy I).										
Poziom B	Uznane za prawdopodobnie skuteczne/nieskuteczne/szkodliwe w danym wskazaniu w danej populacji (co najmniej 1 dowód klasy I lub dwa klasy II).										
Poziom C	Uznane za możliwe skuteczne/nieskuteczne/szkodliwe w danym wskazaniu w danej populacji (co najmniej 1 dowód klasy II lub dwa klasy III).										
Poziom U	Dane niewystarczające lub sprzeczne; w świetle dostępnych danych terapia jest niesprawdzona.										

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																				
	<p><b>Klasy wiarygodności danych</b></p> <table border="1" data-bbox="352 297 1385 568"> <thead> <tr> <th data-bbox="352 297 531 349">Klasa zaleceń</th> <th data-bbox="531 297 1385 349">Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="352 349 531 405">Klasa I</td> <td data-bbox="531 349 1385 405">Dowody z prawidłowo opisanych badań RCT.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="352 405 531 461">Klasa II</td> <td data-bbox="531 405 1385 461">Dowody z badań kohortowych lub RCT, w których nie podano pełnych danych.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="352 461 531 517">Klasa III</td> <td data-bbox="531 461 1385 517">Dowody z badań kliniczno-kontrolnych.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="352 517 531 568">Klasa IV</td> <td data-bbox="531 517 1385 568">Badania prowadzone na innej populacji, niezidentyfikowaną lub nieakceptowalną interwencją lub punktami końcowymi, z brakującymi danymi statystycznymi.</td> </tr> </tbody> </table>			Klasa zaleceń	Definicja	Klasa I	Dowody z prawidłowo opisanych badań RCT.	Klasa II	Dowody z badań kohortowych lub RCT, w których nie podano pełnych danych.	Klasa III	Dowody z badań kliniczno-kontrolnych.	Klasa IV	Badania prowadzone na innej populacji, niezidentyfikowaną lub nieakceptowalną interwencją lub punktami końcowymi, z brakującymi danymi statystycznymi.								
Klasa zaleceń	Definicja																				
Klasa I	Dowody z prawidłowo opisanych badań RCT.																				
Klasa II	Dowody z badań kohortowych lub RCT, w których nie podano pełnych danych.																				
Klasa III	Dowody z badań kliniczno-kontrolnych.																				
Klasa IV	Badania prowadzone na innej populacji, niezidentyfikowaną lub nieakceptowalną interwencją lub punktami końcowymi, z brakującymi danymi statystycznymi.																				
<p><b>Konsensus Ekspertów 2017 (Brazylia)</b></p>	<p>Wytyczne wskazują, że u wszystkich pacjentów ze zdiagnozowanym DMD powinno się stosować glikokortykosteroidy (poziom jakości dowodów: 1A, klasa rekomendacji: A), dzięki którym następuje poprawa funkcji motorycznych chorego (chory dłużej może chodzić sam; lepsza stabilizacja kręgosłupa i kończyn górnych - zapobiega deformacji kręgosłupa). Ponadto, GKS korzystnie wpływają na funkcje niemotoryczne pacjenta, szczególnie na zachowanie funkcji układu oddechowego, zapobieganiu kardiomiopatii, poprawie parametrów jakości życia i przedłużeniu samego życia.</p> <p>Leczenie glikokortykosteroidami pacjentów z DMD powinno trwać dopóki nie pojawią się skutki uboczne na tyle poważne, aby przerwanie terapii było uzasadnione. Dodatkowo niektóre pośrednie dowody sugerują, że leczenie GKS powinno być kontynuowane przez całe życie pacjenta (poziom jakości dowodów: 5D; klasa rekomendacji: D). Jednakże w przypadku chłopców poniżej 2 r.ż. terapia GKS nie powinna być stosowana, a w przypadku chłopców w wieku 2-3 lat zastosowanie GKS powinno zostać skonsultowane z rodziną chorego (poziom jakości dowodów: 5D; klasa rekomendacji: D).</p> <p>Jako leczenie pierwszej linii rekomendowane jest zastosowanie prednizonu lub prednizolonu w dawce 0,75 mg/kg na dobę (poziom jakości dowodów: 1A, klasa rekomendacji: A), a następnie kontynuować leczenie w schemacie: 10 dni podanie leku, 10 dni bez leku. Przy czym jako alternatywę wytyczne wskazują <b>deflazakort</b> w dawce 0,9-1 mg/kg dziennie (poziom jakości dowodów: 3C, klasa rekomendacji: C)</p> <p><b>Poziom jakości dowodów i klasa rekomendacji:</b></p> <table border="1" data-bbox="352 1021 1445 1211"> <thead> <tr> <th data-bbox="352 1021 890 1055">Typ badania</th> <th data-bbox="890 1021 1195 1055">Poziom jakości dowodów</th> <th data-bbox="1195 1021 1445 1055">Klasa rekomendacji</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="352 1055 890 1088">Badanie RCT/Przegląd systematyczny</td> <td data-bbox="890 1055 1195 1088">1</td> <td data-bbox="1195 1055 1445 1088">A</td> </tr> <tr> <td data-bbox="352 1088 890 1122">Badanie kohortowe</td> <td data-bbox="890 1088 1195 1122">2</td> <td data-bbox="1195 1088 1445 1122">B</td> </tr> <tr> <td data-bbox="352 1122 890 1155">Badanie kliniczno-kontrolne (ang. <i>case control study</i>)</td> <td data-bbox="890 1122 1195 1155">3</td> <td data-bbox="1195 1122 1445 1155">B</td> </tr> <tr> <td data-bbox="352 1155 890 1189">Seria przypadków (ang. <i>case series</i>)</td> <td data-bbox="890 1155 1195 1189">4</td> <td data-bbox="1195 1155 1445 1189">C</td> </tr> <tr> <td data-bbox="352 1189 890 1211">Opinia eksperta</td> <td data-bbox="890 1189 1195 1211">5</td> <td data-bbox="1195 1189 1445 1211">D</td> </tr> </tbody> </table>			Typ badania	Poziom jakości dowodów	Klasa rekomendacji	Badanie RCT/Przegląd systematyczny	1	A	Badanie kohortowe	2	B	Badanie kliniczno-kontrolne (ang. <i>case control study</i> )	3	B	Seria przypadków (ang. <i>case series</i> )	4	C	Opinia eksperta	5	D
Typ badania	Poziom jakości dowodów	Klasa rekomendacji																			
Badanie RCT/Przegląd systematyczny	1	A																			
Badanie kohortowe	2	B																			
Badanie kliniczno-kontrolne (ang. <i>case control study</i> )	3	B																			
Seria przypadków (ang. <i>case series</i> )	4	C																			
Opinia eksperta	5	D																			
<p><u>Skróty:</u> DMD – dystrofia mięśniowa typu Duchenne’a; GKS- glikokortykosteroidy; r. ż. – rok życia</p>																					

Zarówno amerykańskie (AAN 2016) jak i brazylijskie (Konsensus Ekspertów 2017) wytyczne, obok prednizonu i prednizolonu, wskazują deflazakort jako jedną z opcji terapeutycznych w leczeniu chorych na dystrofię mięśniową typu Duchenne’a (DMD).

## 6.1. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac, Agencja otrzymała 1 opinię eksperta dotyczącą stosowania leku Calcort.

**Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we ocenianych wskazaniach wg opinii ekspertów klinicznych**

Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez wnioskowaną	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu
<b>Dr hab. n. med. Krystyna Szymańska</b> – Konsultant Wojewódzki w dz. neurologii dziecięcej				
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ „Kortykosteroidy (prednizon, deflazakort) – nie posiadam danych dokładnych – w oparciu o wskazania prawdopodobnie ok 60% chorych.</li> <li>✓ Translarna (atalurenum) – potencjalnie zastosowanie u ok 50 osób</li> <li>✓ Rehabilitacja – powinno być objęte 100%”</li> </ul>	<p>„Jak na razie nie ma jednoznacznych wyników odnośnie prednizonu vs. deflazakort zarówno w aspekcie skuteczności jak i działań niepożądanych. Jednak pojawiają się kolejne doniesienia o mniejszym wpływie deflazakortu na wzrost masy ciała jak i większą skutecznością leczenia. Również pojawiły się doniesienia o jego większym wpływie na powstawanie zaćmy.”</p>	<p>„prednizon”</p>	<p>„U chorych <math>\geq 2</math> r.ż. z mutacją nonsensowną w genie dystrofiny – TRANSLARNA (atalurenum). U pozostałych chorych sterydoterapia – prednizon.”</p>	<p>„prednizon. Wydłuża okres samodzielnego funkcjonowania i opóźnia konieczność leczenia operacyjnego skoliozy.”</p>

## 6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych:

- Wielka Brytania – <http://guidance.nice.org.uk/CG>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <https://www.cadth.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 17.07.2019 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego: *calcort, deflazacort*.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację dotyczącą finansowania deflazakortu w leczeniu dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a (DMD). Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 7. Rekomendacje refundacyjne dla deflazakortu

Organizacja, rok (kraj/region)	Treść i uzasadnienie	
Dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a		
PTAC (Nowa Zelandia)	2016 r. (aktualizacja w 2017 r. i 2019 r.)	<p><b>Rekomendacja:</b> negatywna</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Komitet rekomenduje odrzucenie wniosku o finansowanie deflazakortu w leczeniu pacjentów z DMD, którzy nie tolerują prednizonu, gdyż dostępne dowody naukowe są niskiej jakości i nie potwierdzają korzyści ze stosowania deflazakortu w porównaniu z prednizonem we wnioskowanej populacji.</p> <p>Jednocześnie w 2017 i 2019 roku PTAC zaktualizował swoją opinię, podtrzymując negatywną rekomendację z braku wystarczających dowodów naukowych.</p>

Odnaleziona rekomendacja refundacyjna z Nowej Zelandii (PTAC) z 2016 r. nie zaleca finansowania deflazakortu w leczeniu pacjentów z DMD, którzy nie tolerują prednizonu. Powyższa rekomendacja została zaktualizowana w 2017 r. i 2019 r., gdzie PTAC podtrzymał swoją negatywną decyzję.

## 6.3. Alternatywne technologie medyczne

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydania zgody na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazakort) we wskazaniu dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD) u pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania prednizonu.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w leczeniu DMD stosuje się glikokortykosteroidy, tj.: prednizon, prednizolon lub deflazakort.

W opinii eksperta dr hab. n. med. Krystyny Szymańskiej, Konsultanta Wojewódzkiego w dz. neurologii dziecięcej, „jak na razie nie ma jednoznacznych wyników odnośnie prednizonu vs. deflazakort zarówno w aspekcie skuteczności jak i działań niepożądanych. Jednak pojawiają się kolejne doniesienia o mniejszym wpływie deflazakortu na wzrost masy ciała jak i większą skutecznością leczenia. Również pojawiły się doniesienia o jego większym wpływie na powstawanie zaćmy.”

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2019 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2019.50) aktualnie ze środków publicznych brak jest refundowanych we wskazaniu dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD).

Biorąc pod uwagę powyższe dane komparatorem dla Calcortu, w leczeniu dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a (DMD) u pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania prednizonu, może być BSC.

## 7. Wskazanie dowodów naukowych

### 7.1. Opis metodyki

W celu identyfikacji badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych dotyczących skuteczności klinicznej ocenianej interwencji we wnioskowanych wskazaniach przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 17.07.2019 r.

Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w Rozdziale 11.1.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do niniejszego opracowania:

**Tabela 8. Kryteria włączenia badań**

Element PICOS	Kryteria włączenia
Populacja	Pacjenci z dystrofią mięśniową typu Duchenne'a (DMD) u pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania prednizonu
Interwencja	Deflazakort
Komparator	Dowolny
Punkty końcowe	Dowolne istotne klinicznie
Rodzaj badania	Przeglądy systematyczne z metaanalizą badań RCT lub CCT, badania kliniczne i obserwacyjne
Inne	Publikacje w języku angielskim lub polskim

### 7.2. Opis włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania analitycy odnaleźli tylko 1 opis przypadku dotyczący leczenia dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a (DMD) u pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania prednizonu.

Z uwagi na odnalezione dowody o bardzo niskiej jakości przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie przeglądów systematycznych z metaanalizą badań RCT lub CCT, badań klinicznych i obserwacyjnych w populacji pacjentów z dystrofią mięśniową typu Duchenne'a (DMD), u których stosowano deflazakort w porównaniu do prednizonu.

W wyniku tego wyszukiwania odnaleziono 2 badania, jn.:

- *Griggs 2016* (wieloośrodkowe, randomizowane, z podwójnym zaślepieniem, badanie III fazy kontrolowane placebo, czteroramienne);
- *Matthews 2016* (przegląd systematyczny badań RCT z metaanalizą).

## 7.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Odnaleziony opis przypadku (*Merlini 2011*) przedstawiono w rozdziale 7.3.2.

Natomiast poniżej przedstawiono charakterystykę badania RCT *Griggs 2016* odnalezionego w ramach dodatkowego wyszukiwania w leczeniu pacjentów z DMD.

Tabela 9. Charakterystyka odnalezionych badań pierwotnych

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<i>Skuteczność kliniczna</i>			
<b>Griggs 2016</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Nordic Merrill Dow, Muscular Dystrophy Association (MDA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wieloośrodkowe,</li> <li>- randomizowane,</li> <li>- z podwójnym zaślepieniem,</li> <li>- badanie III fazy kontrolowane placebo,</li> <li>- okres obserwacji: 52 tyg.,</li> <li>- czteroramienne,</li> <li>- <u>interwencje:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Deflazacort 0,9 mg/kg/d (n=68),</li> <li>✓ Deflazacort 1,2 mg/kg/d (n=65),</li> <li>✓ Prednizon 0,75 mg/kg/d (n=63),</li> <li>✓ Placebo (n=50)</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- chłopcy między 5 a 15 r.ż., z początkiem osłabienia siły mięśniowej przed 5 r.ż.;</li> <li>- co najmniej 10-cio krotnie zwiększona aktywność kinazy kreatynowej w surowicy;</li> <li>- analiza genetyczna genu dystrofiny lub biopsja, która wykazała wyraźną zmianę w ilości dystrofiny lub dystrybucji w mięśniach;</li> <li>- pacjenci z dystrofią mięśniową typu Becker'a (BMD) lub dystrofią mięśniową typu Duchenne'a (DMD) – opisano różnice w wynikach analizy dystrofiny z próbek biopsji mięśni. Zastosowano kliniczne kryteria diagnostyczne w grupie pacjentów z DMD, w celu odróżnienia pacjentów z DMD od pacjentów z BMD, ponieważ analizy DNA nie zawsze były ostateczne.,</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wcześniejsze długotrwałe stosowanie (&gt;1 rok) doustnych gl kortykosteroidów,</li> <li>- aktywna choroba wrzodowa lub krwawienia lub perforacja żołądka lub jelit,</li> <li>- jakiegokolwiek zastosowanie sterydów doustnych przez miesiąc w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia badania,</li> <li>- zażywanie sterydów doustnych przez 1 miesiąc w ciągu 2 miesięcy od rozpoczęcia badania,</li> <li>- prawidłowy wynik biopsji mięśniowej lub wynik biopsji mięśniowej potwierdzający denerwację,</li> <li>- choroby magazynowania glikogenu, lub wysypka skórna sugerująca zapalenie skórno-mięśniowe</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b> 196 chłopców (w tym 189 z DMD, 7 z BMD)</p>	<p><b>1. Skuteczność:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Pierwszorzędowy:</u> średnia siła mięśni określona od stanu początkowego do 12 tyg., przy użyciu zmodyfikowanej skali MRC (ang. Medical Research Council)*,</li> <li>- <u>Drugorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ średnia siła mięśni i czynność płuc – określona od 12 tyg. do 52 tyg., przy użyciu zmodyfikowanej skali MRC,</li> </ul> </li> <li>- <u>Pozostałe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ testy funkcjonalne (m.in. wstawanie z pozycji leżącej, wchodzenie na 4 stopnie)</li> <li>✓ ocena nasilenia choroby na każdej wizycie przy użyciu skali RVAS (ang. Response Visual Analog Scale)**</li> </ul> </li> </ul> <p><b>2. Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- częstość występowania zdarzeń niepożądanych,</li> <li>- zmiany wyników badań laboratoryjnych lub badań fizykalnych i parametrów życiowych (w tym wagi, wzrostu, wskaźnika masy ciała [BMI])</li> <li>- zmiana w tempie wzrastania pacjentów wyrażona w percentylach</li> </ul>
<p>*zmodyfikowana skala MRC – rozszerzona 11 stopniowa skala służąca do oceny siły mięśni (oceniało 34 grupy mięśni)</p> <p>**skala RVAS – skala służąca do oceny nasilenia choroby, gdzie 0mm = brak objawów; 100 mm = najgorszy możliwy)</p> <p>Skróty:            BMD – dystrofia mięśniowa typu Becker'a; BMI – wskaźnik masy ciała; DMD – dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a; r. ż. – rok życia</p>			

## 7.2.2. Ocena jakości badań

Analitycy Agencji dokonali oceny jakości włączonych do opracowania badań odnalezionych w ramach dodatkowego wyszukiwania dla pacjentów z dystrofią mięśniową typu Duchenne'a (DMD).

Badanie RCT *Griggs 2016* oceniono za pomocą narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego według Cochrane Collaboration, natomiast przegląd systematycznych *Matthews 2016* oceniono przy pomocy skali AMSTAR. Ocena ryzyka błędu dla badania *Griggs 2016* ma charakter opisowy natomiast przegląd *Matthews 2016* uzyskał 10 na 11 punktów w skali AMSTAR, co klasyfikuje go w grupie przeglądów o wysokiej jakości.

Poniżej przedstawiono szczegółową ocenę jakości badań.



Tabela 10. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration przeprowadzona przez Agencję

Oceniany element	Griggs 2016	Komentarz
Metoda randomizacji	niejasne	Brak informacji o metodzie randomizacji
Ukrycie kodu randomizacji	niejasne	Brak informacji o okryciu kodu randomizacji
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	Zastosowano <b>zaślepienie badaczy i pacjentów</b>
Zaślepienie oceny efektów	wysokie	W badaniu nie stosowano <b>zaślepienia oceny efektów</b>
Niekompletne dane nt. efektów	niskie	Brak informacji nt. istotności statystycznej wyników dla niektórych punktów końcowych
Selektywne raportowanie	wysokie	Nie podawano wyników liczbowych dla niektórych punktów końcowych, jednakże były to punkty 2-rzędowe

Źródło: <http://handbook.cochrane.org>Tabela 11. Ocena jakości przeglądu systematycznego *Matthews 2016* za pomocą skali AMSTAR przeprowadzona przez Agencję (zakres punktowy 0-11)

Pytanie	Ocena			
	Tak	Nie	Trudno powiedzieć	Nie dotyczy
1. Czy metodyka przeglądu została przedstawiona „a priori”?	x			
2. Czy selekcję badań i ekstrakcję danych przeprowadziło co najmniej 2 analityków?	x			
3. Czy przeprowadzono dogłębne wyszukiwanie literatury?	x			
4. Czy uwzględniono status publikacji jako kryterium wykluczenia?	x			
5. Czy zamieszczono listę badań włączonych i wykluczonych?	x			
6. Czy zamieszczono charakterystykę badań włączonych?	x			
7. Czy przeprowadzono naukową ocenę jakości włączonych badań i udokumentowano ją?	x			
8. Czy ocena jakości włączonych badań została uwzględniona przy formułowaniu wniosków?	x			
9. Czy zastosowano właściwe metody agregacji wyników badań?	x			
10. Czy oceniono prawdopodobieństwo wystąpienia błędu systematycznego związanego z wybiórczym publikowaniem?				x
11. Czy zamieszczono informacje o potencjalnym konflikcie interesów?	x			

Źródło: opracowanie własne na podstawie Shea 2009

## 7.3. Wyniki

### 7.3.1. Przeglądy systematyczne

W ramach dodatkowego wyszukiwania odnaleziono 1 przegląd systematyczny z metaanalizą badań RCT *Matthews 2016* dotyczący leczenia pacjentów z dystrofią mięśniową Duchenne'a. Tabela poniżej przedstawia wyniki odnalezionego przeglądu.

Tabela 12. Opublikowany przegląd systematyczny

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>Matthews 2016</b></p> <p>Źródło finansowania: TREAT NMD Network</p>	<p><b>Cele:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Ocena wpływu kortykosteroidów na: przedłużenie zdolności chodzenia, siły mięśni, funkcjonalność i jakość życia w dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a (DMD);</li> <li>✓ odpowiedź na pytanie, czy efekt zdrowotny jest utrzymywany w dłuższym okresie (więcej niż dwa lata);</li> <li>✓ ocena zdarzeń niepożądanych;</li> <li>✓ porównanie skuteczności i działań niepożądanych różnych kortykosteroidów</li> </ul> <p><b>Synteza wyników:</b> ilościowa i jakościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> nie określono początku przedziału czasowego, koniec przedziału czasowego: <u>do lutego 2016 r.</u></p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z potwierdzoną diagnozą dystrofii mięśniowej Duchenne'a (DMD), na podstawie definicji Brooke'a 1981* lub kryteriów diagnostyki DMD wg ENMC (Emery 1997)**.</p> <p><b>Interwencja:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ prednizon,</li> <li>✓ prednizolon,</li> <li>✓ deflazacort</li> </ul> <p><b>Komparatory:</b> Placebo lub inny kortykosteroid lub inny schemat leczenia (deflazacort porównano z prednizonem)</p> <p><b>Punkty końcowe:</b></p> <p><u>Pierwszorzędowy:</u> wydłużenie czasu do utraty zdolności chodzenia</p> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ ocena siły poprzez: <ul style="list-style-type: none"> <li>- ocenę siły mięśni wg skali MRC*** (ang. Medical Research Council),</li> <li>- ocenę możliwości podnoszenia ciężarów,</li> <li>- pomiar dynamometryczny siły chwytu dłoni,</li> </ul> </li> <li>✓ ocena sprawności funkcjonalnej lub testy funkcjonalne,</li> <li>✓ funkcja płuc – wymuszona pojemność życiowa (FVC),</li> <li>✓ jakość życia,</li> <li>✓ zdarzenia niepożądane</li> </ul> <p><b>Metodyka:</b> Randomizowane (RCT) lub quasi-randomizowane badania kortykosteroidów, takich jak prednizon, prednizolon, deflazacort lub inne, z minimalnym okresem leczenia wynoszącym 3 miesiące (quasi-randomizowane badania wykorzystują metodę przydzielania uczestników do różnych interwencji nie w pełni przypadkową, np. przydzielanie według daty urodzenia, dnia tygodnia lub numeru rekordu medycznego).</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 12 badań, 667 uczestników (w tym 2 badania, tj. <i>Bonifati 2000</i> i <i>Karimzadeh 2012</i>) dotyczące deflazacortu vs prednizonu)</p> <p><b>Kluczowe wyniki oraz wnioski autorów przeglądu:</b></p> <p><u>Przyrost masy ciała po 1. roku deflazacort vs prednizon:</u> MD = -9,52 % [95%CI: -14,91; -4,12], p= 0,0005 (na korzyść deflazacortu)</p> <p><b>Wnioski:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Leczenie kortykosteroidami w DMD poprawia siłę i funkcje mięśni w krótkim okresie (12 miesięcy) oraz siłę mięśni w okresie 2 lat (dowody z badań RCT o umiarkowanej jakości). Ponadto, nie ma innych dowodów niż te z badań bez randomizacji, które potwierdzałyby wpływ kortykosteroidów na przedłużenie zdolności chodzenia.</li> <li>✓ W krótkim okresie, działania niepożądane były istotnie bardziej powszechne przy zażywaniu kortykosteroidów niż placebo, ale nie były klinicznie poważne.</li> <li>✓ Dowody o bardzo niskiej jakości wskazują, że deflazacort powoduje mniejszy przyrost masy ciała niż prednizon po roku leczenia. Nie można jednak ocenić długofalowych korzyści i zagrożeń związanych z leczeniem kortykosteroidami lub przerywanymi schematami z opublikowanych badań klinicznych.</li> <li>✓ Dwa małe badania RCTs, n=52 pacjentów (<i>Bonifati 2000</i> i <i>Karimzadeh 2012</i>) porównywały zastosowanie deflazacortu vs prednizonu, ale metody badawcze nie pozwoliły na porównanie siły lub funkcji mięśni.</li> <li>✓ Badania bez randomizacji popierają wnioski o funkcjonalnych korzyściach, ale również identyfikują klinicznie istotne niekorzystne skutki długotrwałego leczenia oraz możliwe różnice w skuteczności w schematach dziennych i weekendowych w dłuższym okresie.</li> </ul>
<p>*definicja DMD wg Brooke'a 1981 – mężczyzna z osłabieniem mięśni bliźszych przez 5 lat oraz ze zwiększonym poziomem kinazy kreatynowej w surowicy (CK), łącznie z dwoma następującymi kryteriami: przerost mięśni/przykurcze kończyn dolnych/chodzenie na palcach, zmiany e EKG, zmiany w EMG i zmiany dystroficzne w biopsji mięśni;</p> <p>**Kryteria diagnostyczne DMD wg ENMC (ang. The European Neuromuscular Centre) – początek osłabienia mięśni bliźszych (proksymalnych) w wieku 5 lat, utrata samodzielnego chodzenia w ciągu 13 lat, 10-krotny lub większy wzrost CK w surowicy, biopsja mięśni, brak lub minimalna dystrofina w biopsji mięśni i/lub mutacja typu DMD w genie dystrofiny;</p> <p>***skala MRC – 5 stopniowa skala służąca do oceny siły mięśni, gdzie 0 = brak skurczu (ang. no contraction), 5 - normalna siła</p>			
<p>Skróty: DMD- dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a</p>			

## 7.3.2. Badania pierwotne

### 7.3.2.1. Analiza skuteczności

Odnaleziony opis przypadku dotyczy 19-letniego pacjenta cierpiącego na dystrofię mięśniową typu Duchenne'a. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 13. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego leczenia dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a (DMD).**

Nazwa badania	Populacja	Wyniki
<b>Merlini 2014</b> Źródło finansowania: Brak informacji	<b>Typ badania:</b> opis przypadku <b>Populacja:</b> 19-letni mężczyzna z dystrofią mięśniową typu Duchenne'a <b>Interwencja:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ W wieku 2,4 lat - prednizon w dawce 0,75 mg/kg/dobę przez 2 tyg, następnie co drugi dzień 1,25 mg/kg</li> <li>✓ W wieku 5,5 lat – deflazacort co drugi dzień w dawce 1,5 mg/kg</li> <li>✓ W wieku 13 lat – deflazacort 0,9 mg/kg/dobę przez 1-3 miesiące</li> <li>✓ Na koniec okresu obserwacji – deflazacort w dawce 36 mg/dobę</li> </ul> <b>Okres obserwacji:</b> 2 r.ż. do 19 r.ż. pacjenta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci w wieku 5,5 lat zmieniono prednizon na deflazacort z uwagi na ryzyko przyrostu masy ciała.</li> <li>• W wieku 17 lat pacjent stracił zdolność wstawania z podłogi, a w wieku 18 lat zaczął korzystać z wózka inwalidzkiego do pokonywania długich dystansów.</li> <li>• W wieku 19 lat pacjent mógł przejść 10 metrów przez 15 sekund i wspiąć się powoli na kilka schodów przy pomocy poręczy. Wzrost pacjenta wynosił 144,7 cm, waga 41,5 kg, BMI - 19,8.</li> <li>• Spadek tempa wzrostu pacjenta rozpoczął się tuż po pierwszym roku leczenia kortykosteroidami.</li> <li>• W wieku 14,5-17 lat pacjent otrzymał leczenie androgenem, z uwagi na opóźnione dojrzewanie.</li> <li>• Na końcu okresu obserwacyjnego pacjent nie miał wyraźnych problemów z oddychaniem i krążeniem.</li> </ul>

Poniżej przedstawiono wyniki badania *Griggs 2016* odnalezionego w ramach dodatkowego wyszukiwania.

**Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności dla badania *Griggs 2016***

Interwencja	Średnia Siła Mięśni (AMS) wg zmodyfikowanej skali MRC		
	Δ 0-12 tydz. [95%CI] <sup>a</sup> (n)	Δ 15-52 tydz. [95%CI] <sup>b</sup> (n)	Δ 0-52 tydz. [95%CI] <sup>c</sup> (n)
Deflazacort 0,9 mg/kg/d	<b>0,15 [0,01; 0,28]*</b> (n=48)	<b>0,17 [0,03; 0,31]^</b> (n=41)	0,39 [0,25; 0,54] (n=41)
Deflazacort 1,2 mg/kg/d	<b>0,26 [0,12; 0,40]**</b> (n=46)	0,04 [-0,11; 0,19] (n=34)	0,38 [0,23; 0,54] (n=34)
Prednizon 0,75 mg/kg/d	<b>0,27 [0,13; 0,41]***</b> (n= 45)	-0,12 [-0,26; 0,03] (n=37)	0,23 [0,07; 0,38] (n=37)
Placebo	- 0,10 [-0,23; 0,03] (n=50)	-	-

<sup>a</sup> Zmiana siły mięśni od początku leczenia wyrażona jako średnia od 1 i 2 wizyty do 12 tygodnia leczenia (pierwszorzędowy punkt końcowy)  
<sup>b</sup> Zmiana siły mięśni od 12 tygodnia leczenia do 52 tygodnia (drugorzędowy punkt końcowy)  
<sup>c</sup> Zmiana siły mięśni od początku leczenia do 52 tygodnia leczenia  
 \*p=0,0173 vs placebo  
 \*\*p=0,0003 vs placebo  
 \*\*\*p=0,0002 vs placebo  
 ^p=0,0044 vs prednizon

Skróty:  
 AMS- średnia siła mięśni (ang. average muscle strength)

Powyższe dane zostały zaprezentowane poprzez średnie różnice najmniejszych kwadratów (LS) dla każdej z grup leczenia w fazie 1 badania. Wzrost średniej wartości LS oznacza wzrost siły mięśni. Istotność statystyczną określono przy pomocy testu Dunnett'a.

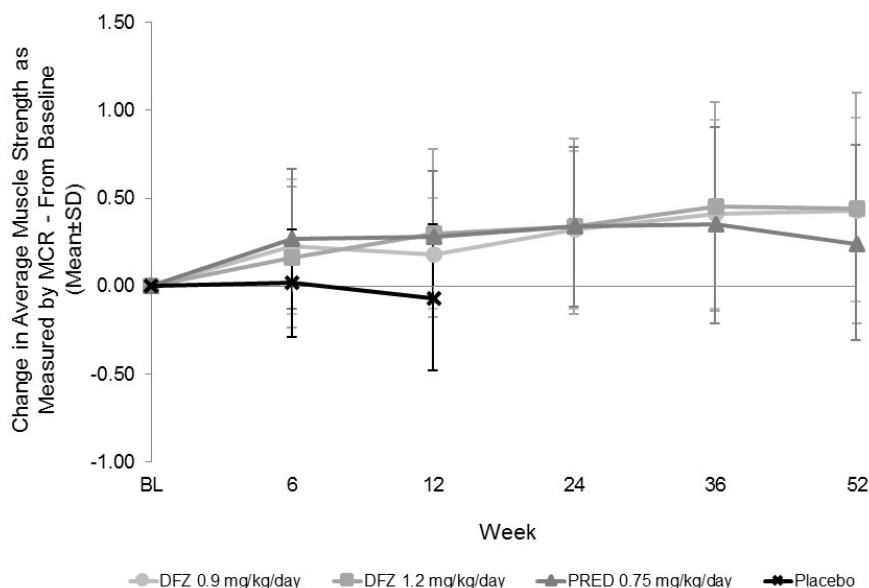
Istotny statystycznie wzrost siły mięśni (oznaczono pogrubieniem w tabeli powyżej) nastąpił:

- w okresie pierwszych 12 tygodni w grupie pacjentów leczonych:

- deflazacortem 0,9 mg/kg/d vs placebo i wyniósł 0,15 [0,01; 0,28], p=0,0173;
- deflazacortem 1,2 mg/kg/d vs placebo i wyniósł 0,26 [0,12; 0,40], p=0,0003;
- prednizonem 0,75 mg/kg/d vs placebo i wyniósł 0,27 [0,13; 0,41], p=0,0002;

- w okresie od 12 tygodnia do 52 tygodnia w grupie pacjentów leczonych deflazacortem 0,9 mg/kg/d vs prednizonem 0,75 mg/kg/d i wyniósł 0,17 [0,03; 0,31], p=0,0044.

Poniższy wykres przedstawia zmianę w średniej sile mięśni pacjentów przez cały okres obserwacji badania, tj. 52 tygodnie, we wszystkich 4 grupach w 1 fazie badania. Średnia siła mięśni była oceniana przy zastosowaniu 11-sto stopniowej zmodyfikowanej skali MRC.



Rysunek 1. Zmiana średniej siły mięśni na każdej wizycie od początku badania do 52 tygodnia (populacja ITT) – suplement do badania Griggs 2016.

Ponadto, z treści publikacji wynika, że zauważono istotną poprawę funkcji motorycznych pacjentów po aktywnym leczeniu. W przypadku deflazakortu w dawce 0,9mg/kg/d:  $p=0,0018$ , deflazakortu w dawce 1,2mg/kg/d:  $p=0,0002$  i prednizonu:  $p=0,0016$  – dla czasu wstawania z pozycji leżącej vs placebo. Również czas na pokonanie 4 schodów oraz czas przebiegnięcia lub przejścia 30 stóp (9m) w 12 tygodniu badania istotnie się poprawił ( $p<0,0001$  dla aktywnego leczenia vs placebo). Dodatkowo, bezwzględny czas popychania wózka inwalidzkiego przez dystans 30 stóp (9m) w 3 grupach aktywnego leczenia vs placebo był krótszy, jednakże wyniki te nie były istotne.

Autorzy publikacji Griggs 2016 wskazują również na istotnie większą korzyść ze stosowania deflazakortu w dawce 1,2 mg/kg/d niż prednizonu dla zmiany wymuszonej pojemności życiowej płuc od 12 tygodnia do 52 tygodnia. Nie zaobserwowano innych różnic między grupami w ocenie czynności płuc.

### 7.3.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Merlini 2011

U pacjenta zaobserwowano spadek wzrostu tuż po pierwszym roku leczenia kortykosteroidami.

Griggs 2016

Tabela poniżej przedstawia zmianę wagi ciała pacjentów z DMD w poszczególnych grupach od początku badania do 52 tygodnia.

Tabela 15. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla badania Griggs 2016 – zmiana wagi ciała

Interwencja	Waga ciała (WB) wg zmodyfikowanej skali MRC		
	Δ 0-12 tydz [95%CI] (n)	Δ 15-52 tydz [95%CI] (n)	Δ 0-52 tydz [95%CI] (n)
Deflazacort 0,9 mg/kg/d	1,72 [0,51; 2,93] (n=48)	3,64 [2,90; 4,38] (n=40)	5,05 [4,08; 6,01] (n=41)
Deflazacort 1,2 mg/kg/d	1,71 [0,47; 2,94] (n=47)	4,16 [3,37; 4,94] (n=35)	5,60 [4,59; 6,61] (n=35)
Prednizon 0,75 mg/kg/d	3,23 [1,94; 4,52] (n=45)	5,57 [4,76; 6,37] (n=37)	8,45 [7,41; 9,49] (n=37)
Placebo	1,23 [0,00; 2,46] (n=50)	-	-

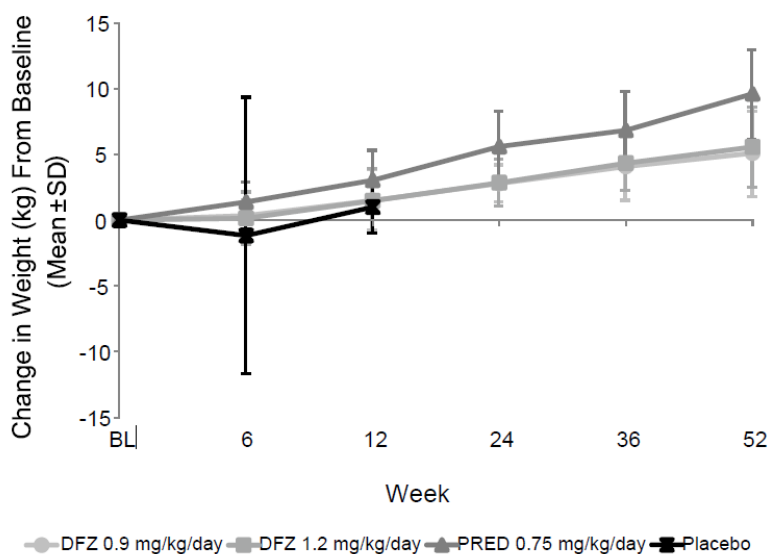
Skróty: WB- zmiana wagi ciała

Powyższe dane zostały zaprezentowane poprzez średnie różnice najmniejszych kwadratów (LS) dla każdej z grup leczenia w fazie 1 badania. Wzrost średniej wartości LS oznacza wzrost wagi ciała. Istotność statystyczną określono przy pomocy testu Dunnett'a.

Istotny statystycznie wzrost wagi ciała (oznaczono pogrubieniem w tabeli powyżej) nastąpił:

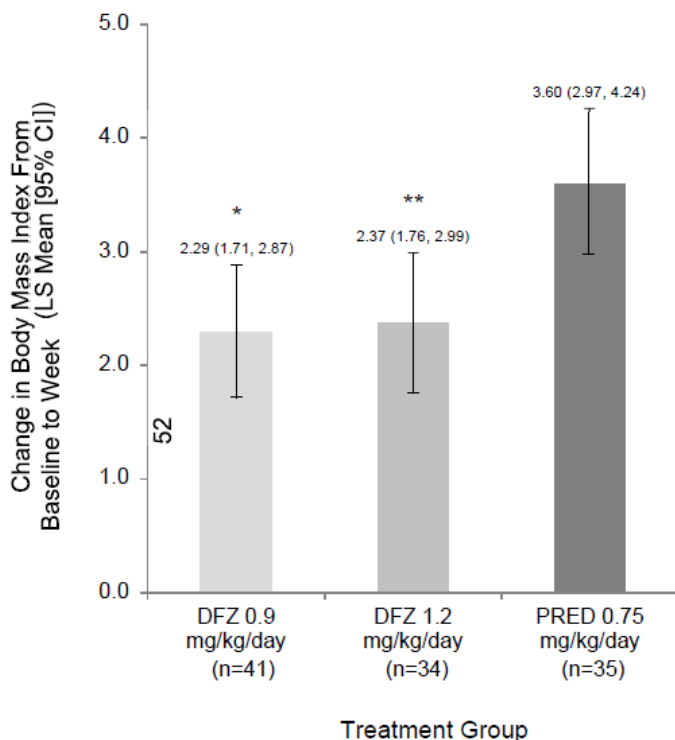
- w okresie pierwszych 12 tygodni w grupie pacjentów leczonych prednizonem 0,75 mg/kg/d vs placebo i wyniósł 3,23 [1,94; 4,52] p=0,0459;
- w okresie od 12 tygodnia do 52 tygodnia w grupie pacjentów leczonych:
  - deflazacortem 0,9 mg/kg/d vs prednizonem 0,75 mg/kg/d i wyniósł 3,64 [2,90; 4,38], p=0,0003;
  - deflazacortem 1,2 mg/kg/d vs prednizonem 0,75 mg/kg/d i wyniósł 4,16 [3,37; 4,94], p=0,013;
- w okresie od początku do 52 tygodnia w grupie pacjentów leczonych:
  - deflazacortem 0,9 mg/kg/d vs prednizonem 0,75 mg/kg/d i wyniósł 5,05 [4,08; 6,01], p<0,0001;
  - deflazacortem 1,2 mg/kg/d vs prednizonem 0,75 mg/kg/d i wyniósł 5,60 [4,59; 6,61], p<0,0001.

Poniżej przedstawiono zmianę wagi ciała pacjentów we wszystkich badanych grupach w 1 fazie badania na każdej wizycie od początku badania do 52 tygodnia.



Rysunek 2. Zmiana wagi ciała pacjentów na każdej wizycie od początku badania do 52 tygodnia (safety population) – suplement do badania Griggs 2016.

Poniższy wykres prezentuje zmianę wskaźnika BMI we wszystkich badanych grupach od początku badania do 52 tygodnia.



Data are least squares mean differences (95% confidence intervals) for each of the treatment groups in phase 1 of the study from baseline, which was calculated as a mean of measurements from visit 1 and visit 2, to week 52. A positive LS mean value indicates an increase in BMI. Statistical analysis results are from an MMRM with a compound symmetry covariance structure and included treatment group, visit, treatment by visit, stratum, and site as fixed effects, with the baseline value as a continuous covariate. *P*-values are based on the Dunnett test.

\**P*=.0024 versus PRED 0.75 mg/kg/d; \*\**P*=.0063 versus PRED 0.75 mg/kg/d

**Rysunek 3. Zmiany wskaźnika BMI we wszystkich badanych grupach od początku badania do 52 tygodnia (populacja ITT) - suplement do badania Griggs 2016.**

Powyższe dane zostały zaprezentowane poprzez średnie różnice najmniejszych kwadratów (LS) dla każdej z grup leczenia w fazie 1 badania. Wzrost średniej wartości LS oznacza wzrost wskaźnika BMI. Istotność statystyczną określono przy pomocy testu Dunnett'a.

Istotny statystycznie wzrost wskaźnika BMI w okresie od początku do 52 tygodnia nastąpił w grupie pacjentów leczonych:

- deflazakortem 0,9 mg/kg/d vs prednizonem 0,75 mg/kg/d i wyniósł 2,29 [1,71; 2,87], *p*=0,0024;
- deflazakortem 1,2 mg/kg/d vs prednizonem 0,75 mg/kg/d i wyniósł 2,37 [1,76; 2,99], *p*=0,0063.

Tabela poniżej przedstawia najczęstsze zdarzenia niepożądane z leczeniem (TEAEs)  $\geq 10\%$  uczestników z każdej grupy leczenia.

**Tabela 16. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla badania Griggs 2016 – najczęstsze zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAEs)  $\geq 10\%$  uczestników z każdej grupy leczenia**

Zdarzenie niepożądane	n (%)				DZT 0,9 mg/kg/d Vs. PLB p value	DZT 1,2 mg/kg/d Vs. PLB p value	DZT 0,9 mg/kg/d Vs. PDN 0,75 mg/kg/d p value	DZT 1,2 mg/kg/d Vs. PDN 0,75 mg/kg/d p value
	DZT		PDN 0,75 mg/kg/d (n=63)	PLB (n=50)				
	0,9 mg/kg/d (n=68)	1,2 mg/kg/d (n=65)						
Cushingoid	41 (60,3)	45 (69,2)	49 (77,8)	6 (12,0)	<0,0001	<0,0001	0,0385	0,3198
Rumień	19 (27,9)	32 (49,2)	33 (52,4)	3 (6,0)	0,0034	<0,0001	0,0071	0,7277
Hirsutyzm	24 (35,3)	24 (36,9)	28 (44,4)	1 (2,0)	<0,0001	<0,0001	0,3717	0,4720
Ból głowy	15 (22,1)	22 (33,8)	22 (34,9)	11 (22,0)	1,0000	0,2129	0,1220	1,0000
Zwiększenie masy ciała	19 (27,9)	21 (32,3)	22 (34,9)	3 (6,0)	0,0034	0,0005	0,4524	0,8519
Otyłość brzuszna	17 (25,0)	16 (24,6)	27 (42,9)	2 (4,0)	0,0020	0,0034	0,0415	0,0393
Zapalenie nosogardła	16 (23,5)	15 (23,1)	10 (15,9)	3 (6,0)	0,0114	0,0182	0,3809	0,3746
Zwiększony apetyt	8 (11,8)	8 (12,3)	12 (19,0)	1 (2,0)	0,0767	0,0753	0,3317	0,3369
Bóle nadbrzusza	6 (8,8)	9 (13,8)	10 (15,9)	4 (8,0)	1,0000	0,3858	0,2877	0,8070
Infekcja górnych dróg oddechowych	10 (14,7)	6 (9,2)	7 (11,1)	5 (10,0)	0,5794	1,000	0,6093	0,7766
Kaszel	7 (10,3)	8 (12,3)	8 (12,7)	3 (6,0)	0,5147	0,3443	0,7858	1,0000
Grypa	4 (5,9)	10 (15,4)	10 (15,9)	2 (4,0)	1,0000	0,0651	0,0895	1,0000
Zaparcia	7 (10,3)	10 (15,4)	4 (6,3)	3 (6,0)	0,5147	0,1444	0,5343	0,1557
Zaburzenia zachowania	6 (8,8)	4 (6,2)	9 (14,3)	3 (6,0)	0,7315	1,0000	0,4138	0,1521
Częstomocz	10 (14,7)	8 (12,3)	3 (4,8)	1 (2,0)	0,0235	0,0753	0,0793	0,2064
Gorączka	6 (8,8)	4 (6,2)	6 (9,5)	4 (8,0)	1,0000	0,7263	1,0000	0,5272

Skróty: DZT – deflazacort, PDN – prednizon, PLB - placebo

Istotnie statystycznie zdarzenia niepożądane, tj. cushingoid, rumień, otyłość brzuszna rzadziej występowały w grupie pacjentów leczonych deflazacortem niezależnie od dawki w porównaniu do prednizonu.

W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych występujących w grupie deflazacort 0,9 mg/kg/d vs. prednizon 0,75 mg/kg/d lub w grupie deflazacort 1,2 mg/kg/d vs. prednizon 0,75 mg/kg/d nie było istotnych statystycznie różnic.

#### Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa:

Do zdarzeń niepożądanych wymienionych w podsumowaniu charakterystyki produktu (SPCs)<sup>4</sup> należą: zahamowanie wzrostu u niemowląt, dzieci i młodzieży w okresie dojrzewania, zaburzenia miesiączkowania, brak miesiączkowania, objawy zespołu Cushinga, hirsutyzm, zwiększenie masy ciała, zaburzenia tolerancji wchłaniania węglowodanów, negatywny bilans białka i wapnia, zwiększony apetyt, zwiększona podatność na infekcje z równoczesnym maskowaniem objawów klinicznych osteoporoza, złamania kości długich i kręgow, jałowa martwica kości, zerwanie ścięgna, zanik mięśni, miopatia, ujemny bilans azotu, zatrzymanie sodu i wody z nadciśnieniem, obrzęk i niewydolność serca, utrata potasu, zasadowica hipokaliemiczna.

Ponadto, nie odnaleziono informacji ostrzeżeń/komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla ocenianej technologii na stronach URPL, EMA i FDA.

### 7.3.3. Ograniczenia analizy klinicznej

Ograniczenia analizy klinicznej wynikają wprost z ograniczeń włączonych badań. Odnaleziono tylko 1 opis przypadku, który dotyczy wnioskowanej populacji, tj. pacjentów z dystrofią mięśniową typu Duchenne'a (DMD) z przeciwwskazaniami do zastosowania prednizonu. W przypadku dowodów naukowych odnalezionych w ramach dodatkowego wyszukiwania, tj. *Griggs 2016* oraz *Matthews 2016* populacja nie pokrywa się z wnioskowaną, gdyż dotyczy ogólnie pacjentów z dystrofią mięśniową typu Duchenne'a. Ponadto, czas trwania badania *Griggs 2016* wynosi 52 tygodnie i uniemożliwia określenie długofalowego wpływu stosowania sterydów na pacjentów. Natomiast w przeglądzie Cochrane'a *Matthews 2016*, jakość włączonych badań uniemożliwiła przeprowadzenie metaanalizy większości punktów końcowych oceniających deflazacort w porównaniu z prednizonem.

<sup>4</sup> Źródło: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20915>, dostęp: 15.07.2019 r.

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

### 8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W toku analizy otrzymano dane z MZ dotyczące importu docelowego produktu leczniczego Calcort (deflazacort) w przedmiotowym wskazaniu w okresie czerwiec 2016 – czerwiec 2019. Z otrzymanych danych wynika, że w ww. okresie sprowadzono łącznie 39 opakowania dawki 6 mg i 63 opakowań dawki 30 mg na łączną kwotę 18 036 zł netto. Kwota refundacji poniesiona przez płatnika publicznego była prawdopodobnie wyższa niż to wynika z udostępnionych danych, ponieważ podana kwota nie zawiera marży detalicznej i hurtowej produktu.

Z informacji przekazanych przez MZ wynika, że Minister nie wydał zgody na refundację dla innych leków sprowadzanych w ramach importu docelowego dla indywidualnych pacjentów we wskazaniu DMD u pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania prednizonu.

Szczegóły dotyczące wielkości refundacji poszczególnych produktów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Informacje dotyczące refundacji leku Calcort (deflazacort) w imporcie docelowym we wnioskowanym wskazaniu w okresie czerwiec 2016 – czerwiec 2019.

Wskazanie	Nazwa produktu (nazwa substancji czynnej)	Postać	Dawka, wielkość opakowania	Liczba unikalnych PESELI we wnioskach (wiek pacjentów)	Liczba wniosków (refundacja) rozpatrzonych pozytywnie	Liczba sprowadzonych opakowań	Łączna kwota zgód na refundację [zł netto]*
Dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD) u pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania prednizonu	Calcort (deflazacort)	tabletki	6 mg, 100 tabletek	2	10	39	4 176
			30 mg, 30 tabletek	4	21	63	13 860
						<b>SUMA</b>	<b>18 036</b>

\*hurtowa cena sprzedaży netto

### 8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Z uwagi na brak dokładnych danych o populacji docelowej, niemożliwe jest oszacowanie wpływu sfinansowania przedmiotowej technologii w ramach importu docelowego na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.



## 9. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 27.05.2019 r., znak: PLD.46434.443.2019.8.AD (data wpływu do AOTMiT 28.05.2019 r.) Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784) zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego:

- ✓ Calcort (deflazacort), tabletki à 6 mg i 30 mg

we wskazaniu:

- ✓ dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD) u pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania prednizonu.

Zgodnie z informacją przekazaną w zleceniu oceniany produkt leczniczy sprowadzany jest z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.). Zgodnie z art. 39 ustawy o refundacji na wniosek świadczeniobiorcy Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku. Jest on wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe.

W toku procesu analitycznego poproszono Ministra Zdrowia o udostępnienie dodatkowych danych dotyczących produktu leczniczego Calcort (tj. m. in., danych dotyczących importu docelowego tego produktu w latach wcześniejszych, a także innych leków we wskazaniu dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a).

Pismo z odpowiedzią dotyczącą importu docelowego produktu leczniczego Calcort otrzymano dnia 24.07.2019 r. (znak: PLD.46434.443.2019.AD).

### Problem zdrowotny

Dystrofie mięśniowe (miopatie dystroficzne) (ICD-10: G71.0) cechują się zwyrodnieniem i zanikiem mięśni w następstwie uwarunkowanych genetycznie defektów różnych składników komórek mięśniowych. W obrazie wycinka mięśnia charakterystyczne jest współwystępowanie cech zwyrodnienia i regeneracji, z przeważającym z upływem czasu zanikiem mięśni. Wyróżnia się:

- dystrofie mięśniowe wrodzone (wrodzona dystrofia mięśniowa związana z niedoborem merozyny, wrodzona dystrofia mięśniowa Fukuyamy);
- dystrofie mięśniowe o późniejszym początku klinicznym:
  - dystrofinopatie – dystrofie mięśniowe Duchenne'a i Beckera;
  - dystrofie obręczowo-kończynowe spowodowane mutacjami wielu różnych genów;
  - dystrofia twarzowo-łopatkowo-ramieniowa objawiająca się osłabieniem i zanikiem mięśni twarzy, stabilizatorów łopatki i zginaczy grzbietowych stopy, później także mięśni ramienia i obręczy biodrowej.

Dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD, ang. *Duchenne muscular dystrophy*) jest najczęstszą i najcięższą chorobą nerwowo-mięśniową o dziedziczeniu sprzężonym z chromosomem X. Ze względu na sposób dziedziczenia na DMD chorują przede wszystkim chłopcy. Odnotowuje się pojedyncze przypadki zachorowań wśród dziewczynek z zespołem Turnera ze względu na występowanie tylko jednego chromosomu X.

Częstość występowania dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a wynosi 1/3500-6000 chłopców. U chorych obserwuje się znacznie niższą jakość życia niż u zdrowych osób, co związane jest z szybko postępującą progresją choroby i obniżaniem sprawności fizycznej aż do momentu utraty możliwości samodzielnego poruszania się. Wpływa to także na rodzinę i opiekunów chorego, ze względu na konieczność całodobowej opieki.

Większość chorych na DMD umiera około 20. roku życia. Najczęstszą przyczyną zgonu jest niewydolność oddechowa (ok. 40%) powiązana z infekcją płucną lub bez niej, a następnie niewydolność serca, wtórna do postępującej kardiomiopatii (10–40%).

## Alternatywne technologie medyczne

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydania zgody na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazacort) we wskazaniu dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD) u pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania prednizonu.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w leczeniu DMD stosuje się glikokortykosteroidy, tj.: prednizon, prednizolon lub deflazacort.

W opinii eksperta dr hab. n. med. Krystyny Szymańskiej, Konsultanta Wojewódzkiego w dz. neurologii dziecięcej, „jak na razie nie ma jednoznacznych wyników odnośnie prednizonu vs. deflazacort zarówno w aspekcie skuteczności jak i działań niepożądanych. Jednak pojawiają się kolejne doniesienia o mniejszym wpływie deflazacortu na wzrost masy ciała jak i większą skutecznością leczenia. Również pojawiły się doniesienia o jego większym wpływie na powstawanie zaćmy.”

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2019 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2019.50) aktualnie ze środków publicznych brak jest refundowanych we wskazaniu dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD).

Biorąc pod uwagę powyższe dane komparatorem dla Calcortu, w leczeniu dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a (DMD) u pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania prednizonu, może być BSC.

## Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzanego wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje dotyczące leczenia w ocenianym wskazaniu.

Zarówno amerykańskie (AAN 2016) jak i brazylijskie (Konsensus Ekspertów 2017) wytyczne, obok prednizonu i prednizolonu, wskazują deflazacort jako jedną z opcji terapeutycznych w leczeniu chorych na dystrofię mięśniową typu Duchenne'a (DMD).

## Rekomendacje refundacyjne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 wytyczne dotyczące finansowania deflazacortu w leczeniu dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a (DMD).

Odnaleziona rekomendacja refundacyjna z Nowej Zelandii (PTAC) z 2016 r. nie zaleca finansowania deflazacortu w leczeniu pacjentów z DMD, którzy nie tolerują prednizonu. Powyższa rekomendacja została zaktualizowana w 2017 r. i 2019 r., gdzie PTAC podtrzymał swoją negatywną decyzję.

## Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania analitycy odnaleźli tylko 1 opis przypadku *Merlini 2011* dotyczący leczenia dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a (DMD) u pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania prednizonu.

Z uwagi na odnalezione dowody o bardzo niskiej jakości przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie przeglądów systematycznych z metaanalizą badań RCT lub CCT, badań klinicznych i obserwacyjnych w populacji pacjentów z dystrofią mięśniową typu Duchenne'a (DMD), u których stosowano deflazacort w porównaniu do prednizonu.

W wyniku tego wyszukiwania odnaleziono 2 badania, jn.:

- *Griggs 2016* (wieloośrodkowe, randomizowane, z podwójnym zaślepieniem, badanie III fazy kontrolowane placebo, czteroramienne);
- *Matthews 2016* (przegląd systematyczny badań RCT z metaanalizą).

### Skuteczność

Odnaleziony opis przypadku dotyczył 19-letniego pacjenta, któremu w wieku 5,5 lat zmieniono prednizon na deflazacort z uwagi na ryzyko przyrostu masy ciała. W wieku 17 lat pacjent stracił zdolność wstawania z podłogi, a wieku 18 lat zaczął korzystać z wózka inwalidzkiego do pokonywania długich dystansów. W wieku 19 lat pacjent mógł przejść 10 metrów przez 15 sekund i wspiąć się powoli na kilka schodów przy pomocy poręczy. Wzrost pacjenta wynosił 144,7 cm, waga 41,5 kg, BMI - 19,8. Na końcu okresu obserwacyjnego pacjent nie miał wyraźnych problemów z oddychaniem i krążeniem.

W badaniu *Griggs 2016* istotny statystycznie wzrost siły mięśni nastąpił:

- w okresie pierwszych 12 tygodni w grupie pacjentów leczonych:
  - deflazacortem 0,9 mg/kg/d vs placebo i wyniósł 0,15 [0,01; 0,28], p=0,0173;
  - deflazacortem 1,2 mg/kg/d vs placebo i wyniósł 0,26 [0,12; 0,40], p=0,0003;
  - prednizonem 0,75 mg/kg/d vs placebo i wyniósł 0,27 [0,13; 0,41], p=0,0002;

- w okresie od 12 tygodnia do 52 tygodnia w grupie pacjentów leczonych deflazakortem 0,9 mg/kg/d vs prednizonem 0,75 mg/kg/d i wyniósł 0,17 [0,03; 0,31],  $p=0,0044$ .

Ponadto, z treści publikacji wynika, że zauważono istotną poprawę funkcji motorycznych pacjentów po aktywnym leczeniu. W przypadku deflazakortu w dawce 0,9mg/kg/d:  $p=0,0018$ , deflazakortu w dawce 1,2mg/kg/d:  $p=0,0002$  i prednizonu:  $p=0,0016$  – dla czasu wstawiania z pozycji leżącej vs placebo. Również czas na pokonanie 4 schodów oraz czas przebiegnięcia lub przejścia 30 stóp (9m) w 12 tygodniu badania istotnie się poprawił ( $p<0,0001$  dla aktywnego leczenia vs placebo). Dodatkowo, bezwzględny czas popychania wózka inwalidzkiego przez dystans 30 stóp (9m) w 3 grupach aktywnego leczenia vs placebo był krótszy, jednakże wyniki te nie były istotne.

Autorzy publikacji *Griggs 2016* wskazują również na istotnie większą korzyść ze stosowania deflazakortu w dawce 1,2 mg/kg/d niż prednizonu dla zmiany wymuszonej pojemności życiowej płuc od 12 tygodnia do 52 tygodnia. Nie zaobserwowano innych różnic między grupami w ocenie czynności płuc.

Do przeglądu systematycznego badań z RCT z metaanalizą *Matthews 2016* włączono łącznie 12 badań, 667 uczestników, w tym 2 badania dotyczące deflazakortu (tj. *Bonifati 2000* i *Karimzadeh 2012*). Metaanaliza przyrostu masy ciała wykazała, że deflazakort powoduje mniejszy przyrost ciała niż prednizon po roku leczenia: MD= -9,52% [95%CI: -14,91; -4,12],  $p=0,0005$ .

### Bezpieczeństwo

W publikacji *Merlini 2011* wskazano, że u pacjenta zaobserwowano spadek wzrostu tuż po pierwszym roku leczenia kortykosteroidami.

W badaniu *Griggs 2016* istotny statystycznie wzrost wagi ciała nastąpił:

- w okresie pierwszych 12 tygodni w grupie pacjentów leczonych prednizonem 0,75 mg/kg/d vs placebo i wyniósł 3,23 [1,94; 4,52],  $p=0,0459$ ;

- w okresie od 12 tygodnia do 52 tygodnia w grupie pacjentów leczonych:

- deflazakortem 0,9 mg/kg/d vs prednizonem 0,75 mg/kg/d i wyniósł 3,64 [2,90; 4,38],  $p=0,0003$ ;
- deflazakortem 1,2 mg/kg/d vs prednizonem 0,75 mg/kg/d i wyniósł 4,16 [3,37; 4,94],  $p=0,013$ ;

- w okresie od początku do 52 tygodnia w grupie pacjentów leczonych:

- deflazakortem 0,9 mg/kg/d vs prednizonem 0,75 mg/kg/d i wyniósł 5,05 [4,08; 6,01],  $p<0,0001$ ;
- deflazakortem 1,2 mg/kg/d vs prednizonem 0,75 mg/kg/d i wyniósł 5,60 [4,59; 6,61],  $p<0,0001$ .

Istotny statystycznie wzrost wskaźnika BMI w okresie od początku do 52 tygodnia nastąpił w grupie pacjentów leczonych:

- deflazakortem 0,9 mg/kg/d vs prednizonem 0,75 mg/kg/d i wyniósł 2,29 [1,71; 2,87],  $p=0,0024$ ;
- deflazakortem 1,2 mg/kg/d vs prednizonem 0,75 mg/kg/d i wyniósł 2,37 [1,76; 2,99],  $p=0,0063$ .

Istotnie statystycznie zdarzenia niepożądane, tj. cushingoid, rumień, otyłość brzuszna rzadziej występowały w grupie pacjentów leczonych deflazakortem niezależnie od dawki w porównaniu do prednizonu.

### Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Do zdarzeń niepożądanych wymienionych w podsumowaniu charakterystyki produktu (SPCs)<sup>5</sup> należą: zahamowanie wzrostu u niemowląt, dzieci i młodzieży w okresie dojrzewania, zaburzenia miesiączkowania, brak miesiączkowania, objawy zespołu Cushinga, hirsutyzm, zwiększenie masy ciała, zaburzenia tolerancji wchłaniania węglowodanów, negatywny bilans białka i wapnia, zwiększony apetyt, zwiększona podatność na infekcje z równoczesnym maskowaniem objawów klinicznych osteoporoza, złamania kości długich i kręgow, jałowa martwica kości, zerwanie ścięgna, zanik mięśni, miopatia, ujemny bilans azotu, zatrzymanie sodu i wody z nadciśnieniem, obrzęk i niewydolność serca, utrata potasu, zasadowica hipokaliemiczna.

### **Opinie ekspertów**

W opinii dr hab. n. med. Krystyny Szymańskiej, Konsultanta Wojewódzkiego w dz. neurologii dziecięcej, „w ramach importu docelowego produkt leczniczy Calcort (deflazakort) powinien być objęty refundacją we wskazaniu dystrofia mięśniowa (głównie dystrofia Duchenne'a), ponieważ sterydoterapia jest jak na razie podstawową stosowaną metodą leczenia (a w zasadzie opóźniania rozwoju choroby) oprócz rehabilitacji a stosowany deflazakort wydaje się mieć mniej działań niepożądanych niż prednizon w zakresie przyrostu masy ciała. Trudno odnieść się do skuteczności działania obu preparatów, chociaż pojawiają się publikacje wskazujące na jego większą skuteczność w dystrofii Duchenne'a.”

<sup>5</sup> Źródło: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20915>, dostęp: 15.07.2019 r.

## 10. Źródła

Rekomendacje kliniczne	
<b>AAN 2016</b>	Practice guideline update summary: Corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology., Neurology. 2016 Feb 2; 86(5): 465–472. doi: 10.1212/WNL.0000000000002337, [dostęp: 16.07.2019 r.]
<b>Konsensus Ekspertów 2017</b>	Araujo APQC et al. Brazilian consensus on Duchenne muscular dystrophy. Part 1: diagnosis, steroid therapy and perspectives. Arq Neuropsiquiatr. 2017 Aug;75(8):104-113. doi: 10.1590/0004-282x20170112.
Rekomendacje refundacyjne	
<b>PTAC 2016</b>	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee. PTAC meeting held on 11 & 12 August 2016. <a href="https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2016-08.pdf">https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2016-08.pdf</a> (dostęp: 17.07.2019 r.)
<b>PTAC 2017</b>	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee. PTAC meeting held on 9 & 10 February 2017. <a href="https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2017-02.pdf">https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2017-02.pdf</a> (dostęp: 17.07.2019 r.)
<b>PTAC 2019</b>	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee Meeting Held on 21 & 22 February 2019. <a href="https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2019-02.pdf">https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2019-02.pdf</a> (dostęp: 17.07.2019 r.)
Badania	
<b>Merlini 2011</b>	Merlini L. A 19-year-old ambulant Duchenne patient with stunted growth on long-term corticosteroids. Neuromuscul Disord. 2014 May;24(5):417-8. doi: 10.1016/j.nmd.2014.02.006. Epub 2014 Feb 19.
<b>Griggs 2016</b>	Griggs RC et al. Efficacy and safety of deflazacort vs prednisone and placebo for Duchenne muscular dystrophy. Neurology. 2016 Nov 15;87(20):2123-2131. Epub 2016 Aug 26. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003217
<b>Matthews 2016</b>	Matthews E et al. Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. Cochrane Database Syst Rev. 2016 May 5;(5):CD003725. doi: 10.1002/14651858.CD003725.pub4.
Pozostałe źródła	
<b>OT.431.9.2017</b>	Calcort (deflazacort) we wskazaniu dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD). Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację, NR: OT.431.9.2017, Warszawa 27 października 2017 r.
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2019 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2019.50)
<b>SPCs Calcort</b>	Podsumowanie Charakterystyki Produktu Calcort [dostęp: 15.07.2019 r.]
<b>Shea 2009</b>	Shea BJ et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. Journal of Clinical Epidemiology 62 (2009) 1013-1020

## 11. Załączniki

### 11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

**Tabela 18. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 17.07.2019 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
1	(calcort or deflazacort).ab,kw,ti.	724
2	exp deflazacort/	2278
3	1 or 2	2314
4	prednisone.af.	159678
5	exp prednisone/	154335
6	4 or 5	159678
7	3 and 6	902
8	duchenne.ab,kw,ti.	14330
9	exp Duchenne muscular dystrophy/	14651
10	DMD.ab,kw,ti.	10401
11	8 or 9 or 10	19964
12	7 and 11	276
13	limit 12 to (human and english language and (meta analysis or "systematic review"))	11

**Tabela 19. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania: 17.07.2019 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
#20	Search #10 and #15 Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Humans; English	4
#19	Search #10 and #15 Filters: Meta-Analysis; Humans; English	3
#18	Search #10 and #15 Filters: Humans; English	51
#17	Search #10 and #15 Filters: Humans	51
#16	Search #10 and #15	64
#15	Search #11 or #12 or #14	13232
#14	Search "Muscular Dystrophy, Duchenne"[Mesh]	5019
#12	Search DMD[Title/Abstract]	6906
#11	Search duchenne[Title/Abstract]	10739
#10	Search #4 and #9	180
#9	Search #6 or #8	51843
#8	Search "Prednisone"[Mesh]	38539
#6	Search prednisone	51843
#4	Search #1 or #3	553
#3	Search "deflazacort" [Supplementary Concept]	403
#1	Search (deflazacort[Title/Abstract] OR calcort[Title/Abstract])	421

**Tabela 20. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania 17.07.2019 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
#1	(calcort or deflazacort):ti,ab,kw	187
#2	(prednisone)	9359
#3	MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees	3675
#4	#2 or #3	9359
#5	#1 and #4	97
#6	(duchenne):ti,ab,kw	685
#7	MeSH descriptor: [Muscular Dystrophy, Duchenne] explode all trees	181
#8	(DMD):ti,ab,kw	517
#9	#6 or #7 or #8	777
#10	#5 and #9	35
#11	#10 in Cochrane Reviews, Other Reviewa	1

**Tabela 21. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 17.07.2019 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
1	(calcort or deflazacort).ab,kw,ti.	724
2	exp deflazacort/	2278
3	prednisone.af.	159678
4	exp prednisone/	154335
5	1 or 2	2314
6	3 or 4	159678
7	5 and 6	902
8	duchenne.ab,kw,ti.	14330
9	exp Duchenne muscular dystrophy/	14651
10	DMD.ab,kw,ti.	10401
11	8 or 9 or 10	19964
12	7 and 11	276
13	limit 12 to (human and english language and (article or article in press))	110

**Tabela 22. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania: 17.07.2019 r.)**

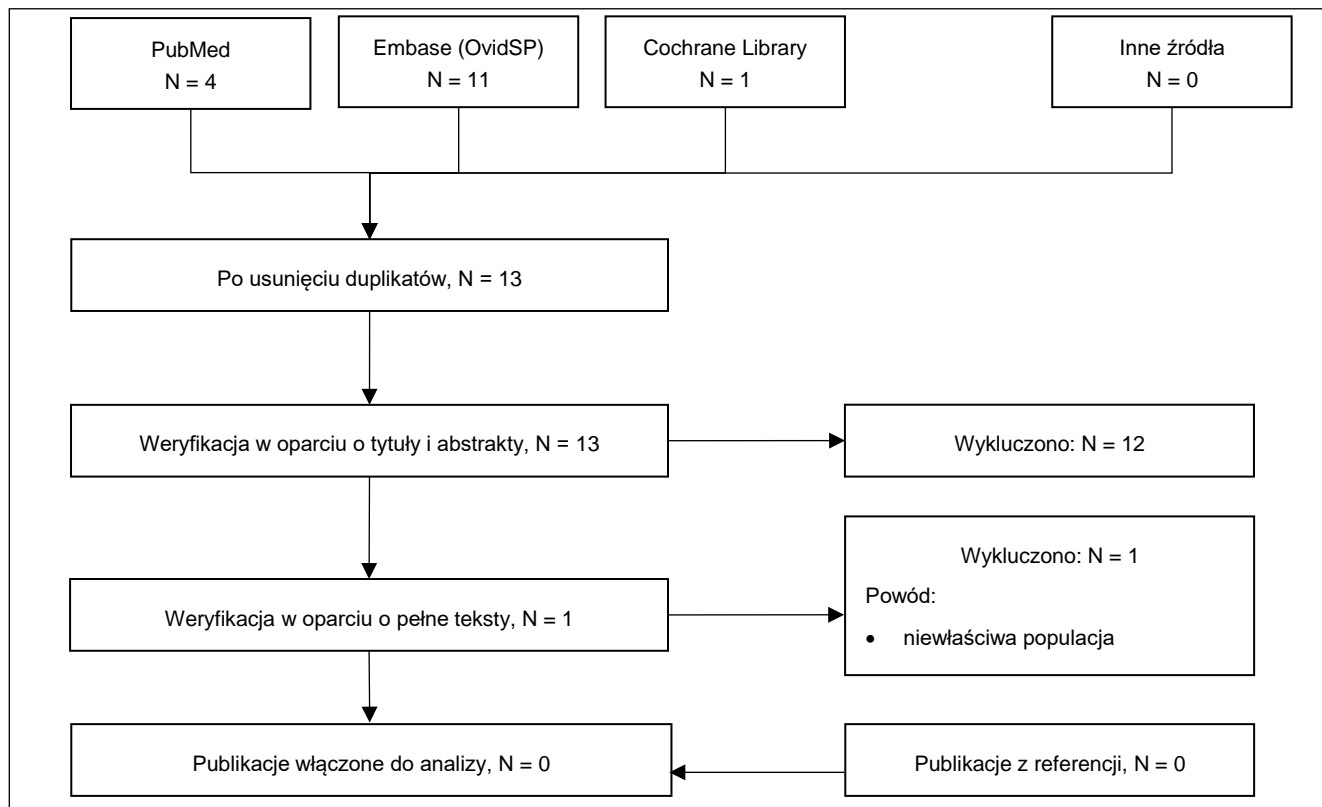
Nr	Kwerenda	Liczba trafień
#18	Search #10 and #15 Filters: Humans; English	51
#17	Search #10 and #15 Filters: Humans	51
#16	Search #10 and #15	64
#15	Search #11 or #12 or #14	13232
#14	Search "Muscular Dystrophy, Duchenne"[Mesh]	5019
#12	Search DMD[Title/Abstract]	6906
#11	Search duchenne[Title/Abstract]	10739
#10	Search #4 and #9	180
#9	Search #6 or #8	51843
#8	Search "Prednisone"[Mesh]	38539
#6	Search prednisone	51843
#4	Search #1 or #3	553
#3	Search "deflazacort" [Supplementary Concept]	403
#1	Search (deflazacort[Title/Abstract] OR calcort[Title/Abstract])	421

**Tabela 23. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania 17.07.2019 r.)**

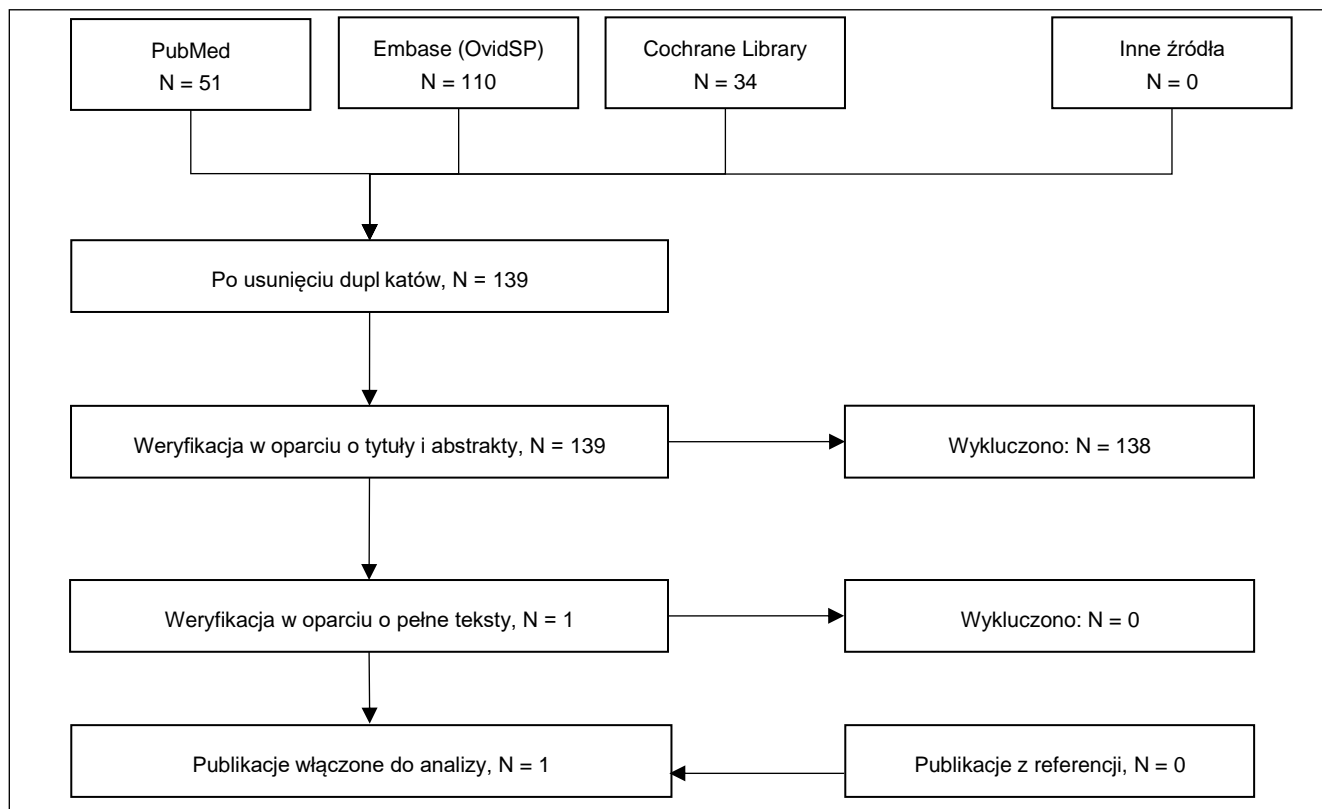
Nr	Kwerenda	Liczba trafień
#1	(calcort or deflazacort):ti,ab,kw	187
#2	(prednisone)	9359
#3	MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees	3675
#4	#2 or #3	9359
#5	#1 and #4	97
#6	(duchenne):ti,ab,kw	685
#7	MeSH descriptor: [Muscular Dystrophy, Duchenne] explode all trees	181
#8	(DMD):ti,ab,kw	517
#9	#6 or #7 or #8	777
#10	#5 and #9	35
#11	#10 in Trials	34

## 11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań

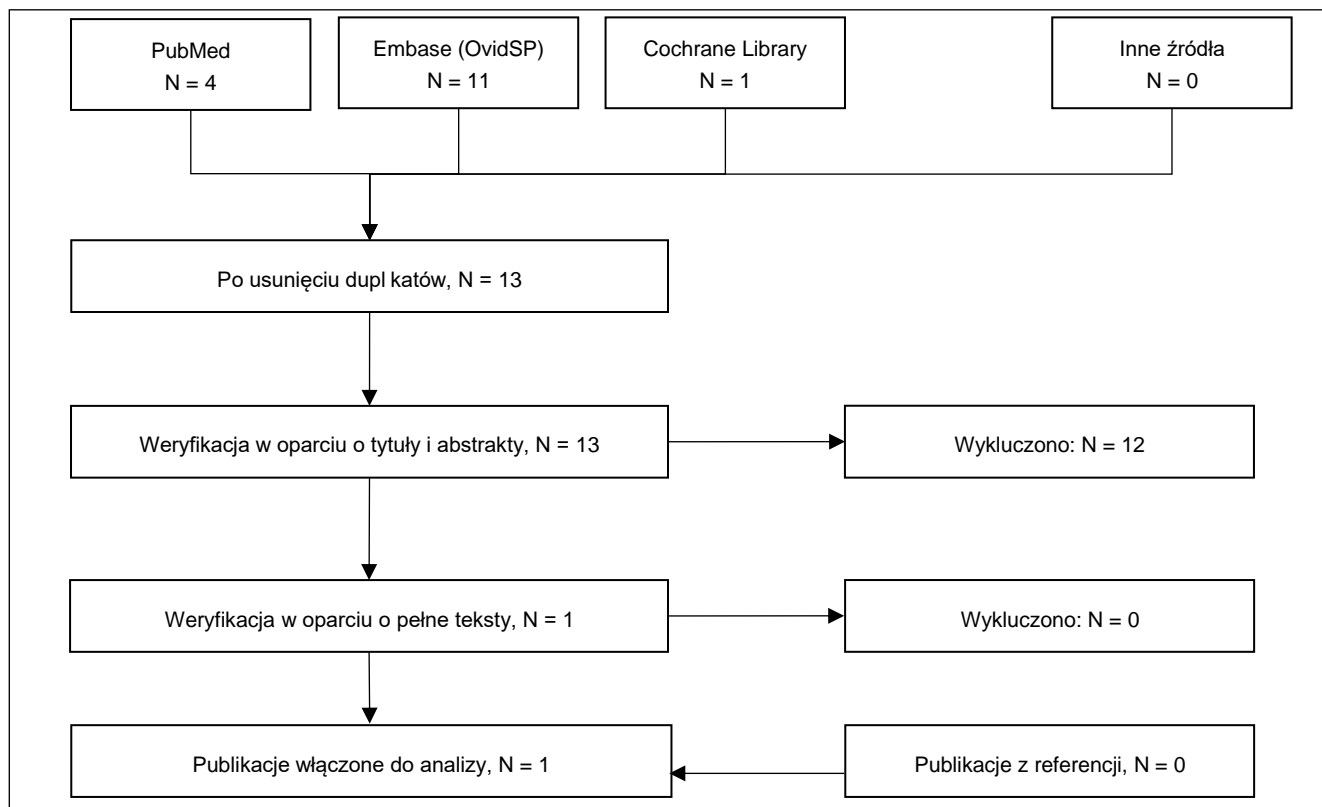
### Diagram selekcji badań PRISMA – opracowania wtórne



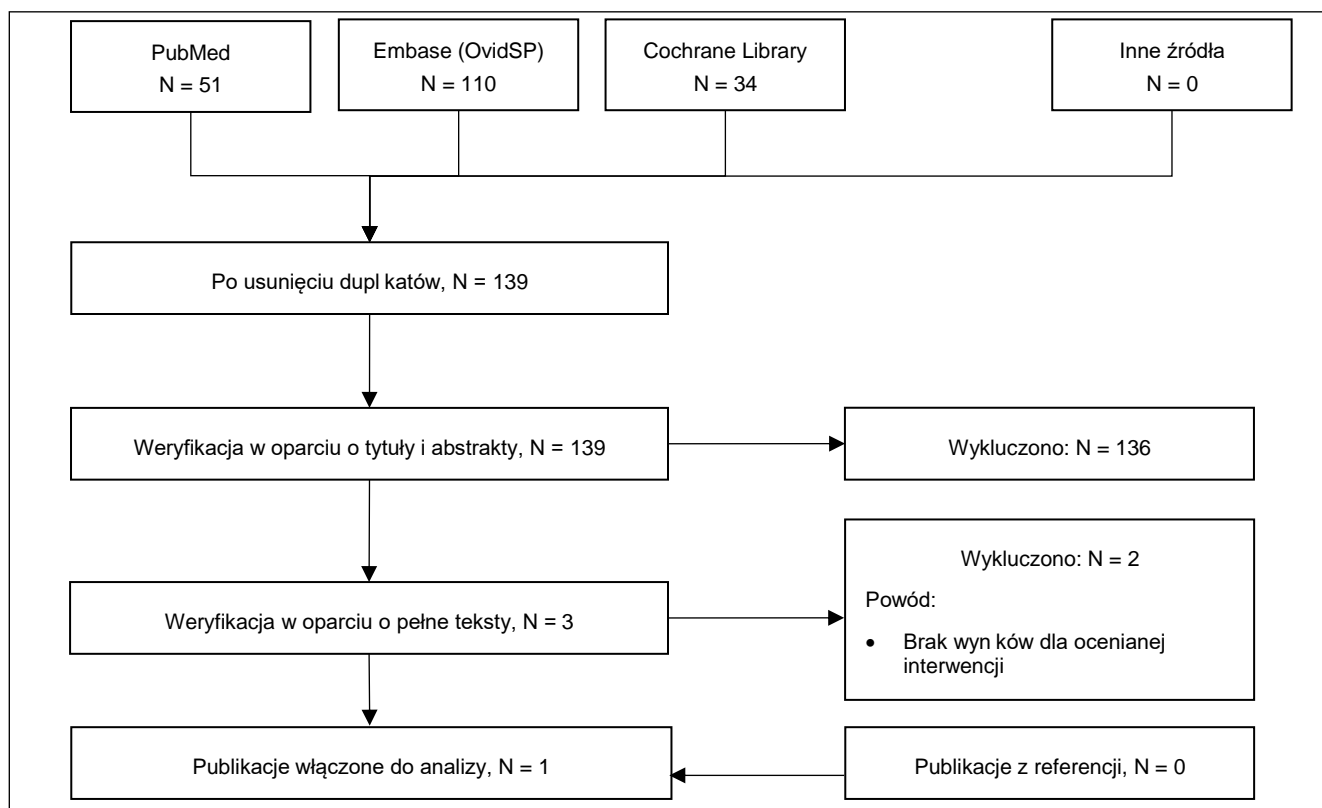
### Diagram selekcji badań PRISMA – badania pierwotne



**Diagram selekcji badań PRISMA – opracowania wtórne (dodatkowe wyszukiwanie)**



**Diagram selekcji badań PRISMA – badania pierwotne (dodatkowe wyszukiwanie)**





### 11.3. Badania wykluczone z analizy na podstawie pełnego tekstu

Nr	Badanie	Powód wykluczenia
<b>Opracowania wtórne – populacja pacjentów z DMD z przeciwwskazaniami do zastosowania prednizonu</b>		
1	Matthews E et al. Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. Cochrane Database Syst Rev. 2016 May 5;(5):CD003725. doi: 10.1002/14651858.CD003725.pub4.	Niewłaściwa populacja
<b>Badania pierwotne –populacja pacjentów z DMD (wyszukiwanie dodatkowe)</b>		
2	McDonald CM. Long-term effects of glucocorticoids on function, quality of life, and survival in patients with Duchenne muscular dystrophy: a prospective cohort study. Lancet. 2018 Feb 3;391(10119):451-461. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32160-8. Epub 2017 Nov 22.	Brak wyników dla ocenianej interwencji
3	Daftary AS. Effect of long-term steroids on cough efficiency and respiratory muscle strength in patients with Duchenne muscular dystrophy. Pediatrics. 2007 Feb;119(2):e320-4. DOI: 10.1542/peds.2006-1400	