



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

**Dezacor (deflazakort)**

**we wskazaniu:**

**dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD) – leczenie  
pacjentów pediatrycznych**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności  
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.26.2021

Data ukończenia: 18 sierpnia 2021 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem 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. 2020 poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2020 poz. 1913 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (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. 2020 poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2020 poz. 1913 z późn. zm.).

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2020 poz. 2176 z późn. zm.) 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.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ANN</b>	American Academy of Neurology
<b>DMD</b>	dystrofia mięśniowa Duchenne'a
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>GKS</b>	glikokortykosteroidy
<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 2021 r., poz. 974, z późn. zm.)
<b>MZ</b>	Minister Zdrowia
<b>SmPC</b>	Podsumowanie Charakterystyki Produktu leczniczego
<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. 2021 poz. 523 z późn. zm.)
<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. 2021 poz. 523 z 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 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.)

**Spis treści**

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>6</b>
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>7</b>
3.1. Dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD) .....	7
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	8
<b>4. Interwencja oceniana .....</b>	<b>9</b>
4.1. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z interwencją ocenianą .....	10
<b>5. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>11</b>
<b>6. Rekomendacje .....</b>	<b>13</b>
6.1. Rekomendacje kliniczne .....	13
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	15
6.3. Alternatywne technologie medyczne.....	16
<b>7. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>16</b>
7.1. Opis metodyki.....	16
7.2. Opis włączonych badań .....	16
7.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu .....	16
7.3. Wyniki.....	17
7.3.1. Analiza skuteczności .....	17
7.3.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	20
7.3.3. Ograniczenia analizy klinicznej.....	21
<b>8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 21</b>	
8.3. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	21
8.4. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....	22
<b>9. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>23</b>
<b>10. Źródła.....</b>	<b>25</b>
<b>11. Załączniki.....</b>	<b>27</b>
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	27

# 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT	2021-07-23
i znak pisma zlecającego	PLD.45340.1470.2021.2.SG

---

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Produkt leczniczy **Dezacor (deflazacort), krople doustne, roztwór 22,75 mg/ml**, we wskazaniu: **dystrofia mięśniowa Duchenne’a – leczenie pacjentów pediatrycznych**, sprowadzany z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r., poz. 974, z późn. zm.).

---

*Typ zlecenia:* na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.)

- 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:*

- Dezacor (deflazakort) krople doustne, roztwór 22,75 mg/ml

---

*Do finansowania we wskazaniu:*

- dystrofia mięśniowa Duchenne’a – leczenie pacjentów pediatrycznych
-

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 23.07.2021 r., znak: PLD.45341.1470.2021.2.SG (data wpływu do AOTMiT 23.07.2021 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 2021 r. poz. 523, z późn. zm.), zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego **Dezacor, (deflazakort), krople doustne, roztwór 22,75 mg/ml**, we wskazaniu: **dystrofia mięśniowa Duchenne'a – leczenie pacjentów pediatrycznych**.

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 2021 r. poz. 974, 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.

Według informacji podanej w zleceniu, przedmiotowy produkt leczniczy wnioskowany jest dla pacjentów pediatrycznych.

Produkt leczniczy Dezacor (deflazakort) nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Natomiast w ramach importu docelowego, w przedmiotowym wskazaniu oceniany był produkt leczniczy Calcort (deflazakort), tj. lek zawierający tożsamą substancję czynną w postaci tabletek.

### 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 dziewczyn z zespołem Turnera ze względu na występowanie tylko jednego chromosomu X.

[Źródło: OT.4311.18.2019]

##### 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.4311.18.2019]

##### Etiologia

Dystrofia mięśniowa Duchenne'a spowodowana jest mutacją genu DMD kodującego dystrofinę, czyli białka niezbędne 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.4311.18.2019]

##### Objawy kliniczne

Dystrofia Duchenne'a objawia się opóźnionym rozwojem ruchowym we wczesnym dzieciństwie (chodzenie po 18. mies. od narodzin), 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.4311.18.2019]

##### 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 najdłużej 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.4311.18.2019]

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

## 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.4311.18.2019]

## 3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

W 2019 roku Agencja oceniała, w ramach importu docelowego, lek Calcort (deflazakort) we wskazaniu dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD) u pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania prednizonu, OT.4311.18.2019. Natomiast w 2017 roku również w ramach importu docelowego oceniano lek Calcort (deflazakort) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa Duchenne'a (DMD), OT.431.9.2017.

Z uwagi na fakt, że w powyższych opracowaniach zwrócono się do ekspertów klinicznych z prośbą o oszacowanie populacji w dystrofii mięśniowej Duchenne'a (DMD), otrzymane wówczas dane wykorzystano na potrzeby niniejszego opracowania.

Tabela poniżej przedstawia szczegóły.

**Tabela 1. Oszacowanie rocznej liczebności wnioskowanej populacji pacjentów wg ekspertów klinicznych oraz innych źródeł – na podstawie opracowania OT.4311.18.2019 i OT.431.9.2017**

Ekspert/ Źródło danych	Oszacowanie
<b>Opracowanie OT.4311.18.2019</b>	
<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.”
<b>Opracowanie OT.431.9.2019</b>	
<b>dr hab. Maria Ejma, prof. nadzw.</b> <b>Konsultant wojewódzki w dziedzinie neurologii dla województwa dolnośląskiego</b>	Na dystrofię Duchenne'a choruje 1 na 3 500 żywo urodzonych chłopców [Kostera-Pruszczyk A.: <i>Glikokortykosteroidy w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a -standard postępowania. Neurol. Dziecięca, 2011, 20,40: 11-14</i> ]. Nie posiadam informacji dotyczących liczby i odsetka osób, u których byłby stosowany Calcort po objęciu go refundacją. Leczenie winno być włączone w wieku 4-6 lat i kontynuowane (o ile nie ma poważnych działań ubocznych) nawet po unieruchomieniu chorego.

[Źródło: OT.4311.18.2019, OT.431.9.2017]



## 4. Interwencja oceniana

Tabela 2. Informacje dotyczące produktu leczniczego Dezacor (deflazakort) (SmPC Dezacor\*)

Nazwa handlowa, postać i dawka	Dezacor krople doustne, roztwór 22,75 mg/ml
Kod ATC	H02AB13, grupa farmakoterapeutyczna: Glikokortykosteroidy
Substancja czynna	deflazakort
Mechanizm działania	Deflazakort wykazuje działanie przeciwzapalne i immunosupresyjne, jest pochodną prednizolonu. Stosowany w leczeniu różnych chorób i porównywalny z innymi steroidami przeciwzapalnymi.
Wskazanie oceniane wg zlecenia MZ	dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD)
Wskazania zarejestrowane	<p><b>Zaburzenia reumatyczne i kolagenowe:</b> leczenie stanów ostrych i jako terapia podtrzymująca w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS) i łuszczykowym zapaleniu stawów w przypadku niepowodzenia leczenia zachowawczego; poliamiografia reumatyczna, ostra gorączka reumatyczna, toczeń rumieniowaty układowy, ciężkie zapalenia skórno-mięśniowe, guzkowate zapalenie tętnic, żuchwowe zapalenia stawów i ziarniak Wegenera.</p> <p><b>Zaburzenia dermatologiczne:</b> pęcherzyca, pemfigoid pęcherzowy, uogólnione złuszczone zapalenie skóry, ciężki rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty i ciężki.</p> <p><b>Zaburzenia alergiczne:</b> astma oskrzelowa oporna na leczenie konwencjonalne</p> <p><b>Zaburzenia płuc:</b> sarkoidoza płucna, zewnętrzne alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych (pylica płuc wywołana organicznym kurzem), złuszczone śródmiąższowe zapalenie płuc (idiopatyczne zwłóknienie płuc).</p> <p><b>Zaburzenia narządu wzroku:</b> zapalenie naczyńiówki, zapalenie naczyńiówki i siatkówki, zapalenie tęczówki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego.</p> <p>Zaburzenia hematologiczne: idiopatyczno-trombocytopenia, niedokrwistość hemolityczna i paliatywne leczenie białaczek i chłoniaków.</p> <p><b>Zaburzenia przewodu pokarmowego i wątroby:</b> wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna i przewlekłe aktywne zapalenie wątroby.</p> <p><b>Zaburzenia nerek:</b> zespół nerczycowy</p>
Dawkowanie we wskazaniami zarejestrowanymi	<p>Dawka początkowa w populacji pediatrycznej waha się między 0,25 a 1,5 mg/kg masy ciała dziecka, w zależności od typu i zaawansowania leczonej choroby. Dawka musi być dostosowana do każdego przypadku osobno w celu określenia zadowalających efektów terapeutycznych.</p> <p>Dawka podtrzymująca musi być odpowiednio niska, natomiast redukcja dawki musi zachodzić stopniowo w celu zapewnienia regeneracji funkcji układu podwzgórzowo-przysadkowego.</p> <p><b>Dezacor w postaci roztworu jest opcją preferowaną w populacji pediatrycznej, pozwala na łatwe dostosowanie dawki oraz jest formą bardziej akceptowalną w porównaniu do tabletek, szczególnie u małych dzieci</b> (1 kropla zawiera 1 mg deflazacortu). Brak danych klinicznych dotyczących efektywności deflazacortu u dzieci poniżej 2 miesiąca życia.</p> <p>Lek do stosowania doustnego. W przypadku roztworu należy potrząsnąć butelką przed zastosowaniem</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze</p> <p>Stosowanie kortykosteroidów przez okres dłuższy niż czas trwania terapii zastępczej lub krótkotrwałej terapii ratunkowej jest przeciwwskazane w następujących przypadkach: choroba wrzodowa żołądka, infekcje bakteryjne i wirusowe, takie jak czynna gruźlica, opryszczka oczu, półpasiec (faza wirerii), ospa wietrzna, a także ogólnoustrojowe zakażeń grzybiczych oraz w okresie przed i po szczepieniu.</p>
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Krople doustne - 04.11.1996 r. (wydłużenie: wrzesień.2009), Hiszpania
Podmiot odpowiedzialny	FAES FARMA, S.A. Máximo Aguirre, 14 48940 Leioa
Status leku sierociego (TAK/NIE)	NIE
<p>* zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Dezacor ze strony Francuskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków i Wyrobów Medycznych (L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) <a href="https://ansm.sante.fr/uploads/2021/04/02/20201222-rcp-dezacor.pdf">https://ansm.sante.fr/uploads/2021/04/02/20201222-rcp-dezacor.pdf</a> (dostęp: 04.08.2021 r.), który odwołuje się do ChPL Hiszpańskiej Agencji ds. Leków i Wyrobów Medycznych (AEMPS) <b>Lek nie jest zarejestrowany przez URPL/EMA we wnioskowanym wskazaniu.</b></p>	

#### 4.1. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z interwencją ocenianą

Produkt leczniczy **Dezacor** nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

Jednakże substancja czynna – deflazakort, była oceniana w zbliżonym wskazaniu pięciokrotnie pod postacią produktu leczniczego Calcort:

- zlecenie nr BIP 079/2013: Calcort (deflazacort), tabletki a 6 mg i 30 mg, we wskazaniu: dystrofia mięśniowa; SRP 74/2013 oraz REK 54/2013 były **negatywne**.
- zlecenie nr BIP 125/2017: Calcort, (deflazacort), tabletki a 6 mg i 30 mg we wskazaniu dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD); SRP 120/2017 była **pozytywna** oraz REK 67/2017 była **negatywna**.
- Zlecenie nr BIP 123/2019: Calcort, deflazacort, tabletki à 6 mg i 30 mg, we wskazaniu u pacjentów z dystrofią mięśniową typu Duchenne'a (DMD), u których istnieją przeciwwskazania do zastosowania prednizonu; SRP 74/2019 i REK 72/2019 były **negatywne**.
- Zlecenie nr BIP 235/2019: Calcort, deflazacort, tabletki 6 mg i 30 mg dla pacjentów pediatrycznych ze wskazaniem dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a, u których leczenie glikokortykosteroidami spowodowało wzrost masy ciała przekraczający 20% w stosunku do wartości wyjściowej; SRP 11/2020 oraz REK 11/2020 były **negatywne**.
- Zlecenie nr BIP 99/2021: Calcort, deflazakort, we wskazaniu dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a; SRP 95/2021 oraz REK 95/2021 były **negatywne**.

## 5. Opinie ekspertów klinicznych

W 2019 roku Agencja oceniała, w ramach importu docelowego, lek Calcort (deflazakort) we wskazaniu dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD) u pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania prednizonu, OT.4311.18.2019. Natomiast w 2017 roku również w ramach importu docelowego oceniano lek Calcort (deflazakort) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa Duchenne'a (DMD), OT.431.9.2017.

Z uwagi na fakt, że w powyższych opracowaniach zwrócono się do ekspertów klinicznych oraz organizacji reprezentujących pacjentów z prośbą o opinię dla dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a (DMD), otrzymane wówczas opinie wykorzystano na potrzeby niniejszego opracowania. Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z obowiązującymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych

Szczegóły przedstawiają tabele poniżej.

**Tabela 3. Opinie ekspertów dotyczące finansowania Calcortu we wskazaniu dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD) – na podstawie opracowania OT.431.9.2017 i OT.4311.18.2019**

Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
<b>dr hab. Maria Ejma, prof. nadzw. - Konsultant Wojewódzki w dz. neurologii, opracowanie OT.431.9.2017</b>		
-	Dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a ma charakter przewlekły progresywny. Zastosowanie glikokortykoidów daje szansę przedłużenia życia i poprawę komfortu życia u chorych z tą jednostką chorobową.	Podawanie deflazakortu w dystrofii Duchenne'a powinno być finansowane ze środków publicznych
<b>Dr hab. n. med. Krystyna Szymańska – Konsultant Wojewódzki w dz. neurologii dziecięcej, opracowanie OT.4311.18.2019</b>		
„TAK”	„Nie dotyczy”	„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. Lek odnieść się do skuteczności działania obu preparatów, chociaż pojawiają się publikacje wskazujące na jego większą skuteczność w dystrofii Duchenne'a.”

**Tabela 4. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów – na podstawie opracowania OT.431.9.2017**

Argumenty za i przeciw finansowaniu	Stanowisko własne organizacji	Objawy i konsekwencje choroby najbardziej dotkliwe dla osoby cierpiącej na DMD
<b>Polskie Towarzystwo Chorób Nerwowo-Mięśniowych – opracowanie OT.431.9.2017</b>		
Argumenty <u>za</u> finansowaniem:  Lek często zalecany przez neurologów zajmujących się pacjentami z DMD. Bardzo często zalecany u małych dzieci zaraz po diagnozie. Ma pozytywny wpływ na przebieg choroby i zwiększa siłę mięśniową, wydolność oddechową i przedłuża okres przeżycia.  Argumenty <u>przeciw</u> finansowaniu: -	Stosowanie sterydów takich jak Calcort jest bardzo skuteczne w prawidłowym prowadzenie pacjenta z DMD. Ma bardzo istotny wpływ na przedłużenie zdolności samodzielnego chodzenia i poprawę jakości życia oraz na pewno wpływa na wydłużenie okresu życia. Wpływa też bardzo pozytywnie na zmniejszenie się przykurczy oraz istotnie spadła w ostatnim czasie ilość wykonywanych operacji skrzywienia kręgosłupa u pacjentów, którzy przyjmują Calcort. Lek Calcort ma bardzo dobry wpływ na wydolność oddechową pacjentów z DMD i działa profilaktycznie na rozwój kardiomiopatii. Należy podkreślić pozytywny wpływ leku Calcort na zwiększenie siły mięśniowej i poprawę funkcji motorycznych. Lek ten jest zalecany we wszystkich standardach opieki medycznej i podawany jest jako zalecany lek na stronach internetowych poświęconych leczeniu i standardom opieki medycznej nad pacjentami cierpiącymi na DMD. Są to strony organizacji Parent project w USA i EUROPIE oraz strona Treat NMD na której publikowane są standardy opieki nad chorymi cierpiącymi na DMD.	DMD ma charakter szybko postępujący, początkowo zajmuje mięśnie szkieletowe, potem także mięsień sercowy - prowadząc do kardiomiopatii. Pierwsze objawy występują w wieku 3-8 lat i dotyczą przede wszystkim narastających zaburzeń chodu (chód z kołysaniem bioder, chód kaczkowaty), początkowo przejawiających się przede wszystkim jako trudności we wchodzeniu po schodach oraz wstawaniu z pozycji siedzącej. Do objawów towarzyszących należą ponadto hiperlordoza i hipertrofia łydek. Około 12 roku życia większość chłopców traci zdolność samodzielnego chodzenia. Przed ukończeniem 18 roku życia zanika często umiejętność podnoszenia rąk do góry i samodzielne jedzenie staje się niemożliwe. Pacjenci chorujący na DMD mają problemy z wydolnością krążeniową i oddechową. Często wymagają również od 16 roku życia nieinwazyjnego wsparcia oddechowego, używania sprzętów pomocnych do mobilizacji i usuwania wydzieliny z płuc a później wsparcia inwazyjnego, czyli wykonywany jest zabieg tracheotomii i chorzy korzystają z respiratorów inwazyjnych przez 24h/dobę. Przebieg choroby jest progresywny i praktycznie prowadzi do całkowitego unieruchomienia chorego.

		Jak dotąd nie ma jednej skutecznej terapii leczącej dystrofię mięśniową. Stosowanie standardów opieki oraz wczesne włączenie sterydoterapii może opóźnić postęp choroby i jest jak do tej pory jedyną formą skutecznej pomocy pacjentom cierpiącym na DMD.
--	--	--

**Tabela 5. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD) według opinii ekspertów klinicznych – na podstawie opracowania OT.431.9.2017 i OT.4311.18.2019**

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. Maria Ejma, prof. nadzw. - Konsultant Wojewódzki w dz. neurologii, opracowanie OT.431.9.2017</b>				
„Prednizon – nie posiadam informacji o przybliżonym odsetku chorych leczonych”	Prednizon	Prednizon	Deflazakort <ul style="list-style-type: none"> <li>• lek ma mniej działań ubocznych niż prednizon,</li> <li>• lek wydłuża okres życia, chroni przed rozwojem kardiomiopatii, poprawia funkcje oddechowe, zwalnia tempo narastania niesprawności ruchowej, wydłuża czas samodzielnego chodzenia chorego, zmniejsza odsetek pacjentów, u których konieczne jest operacyjne leczenie skoliozy.</li> </ul>	-
<b>Dr hab. n. med. Krystyna Szymańska – Konsultant Wojewódzki w dz. neurologii dziecięcej, opracowanie OT.4311.18.2019</b>				
<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>	„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.”	„prednizon”	U chorych $\geq 2$ r.ż. z mutacją nonsensowną w genie dystrofiny – TRANSLARNA (atalurenum). U pozostałych chorych sterydoterapia –prednizon.	„prednizon. Wydłuża okres samodzielnego funkcjonowania i opóźnia konieczność leczenia operacyjnego skoliozy.”

## 6. Rekomendacje

### 6.1. Rekomendacje kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- American Academy of Neurology, (<http://aan.com>),
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Guideline Clearinghouse, ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov));
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- Medscape, (<http://emedicine.medscape.com/>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, ([www.nzgg.org.nz/search](http://www.nzgg.org.nz/search));
- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie;
- Wyszukiwarkę internetową google przy zastosowaniu słów kluczowych: „*Duchenne muscular dystrophy*” .

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 wytyczne kliniczne.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach**

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

<b>Konsensus Ekspertów 2017 (Brazylia)</b>	<b>Wytyczne dotyczą m. in. leczenia dystrofii mięśniowej Duchenne'a (DMD)</b>																	
	<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. 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). 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>Metodyka:</b> przegląd literatury i panel ekspertów (metoda delficka)  <b>Źródło finansowania:</b> brak informacji  <b>Poziom dowodów:</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Typ badania</th> <th style="text-align: center;">Poziom jakości dowodów</th> <th style="text-align: center;">Klasa rekomendacji</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Badanie RCT/Przegląd systematyczny</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">A</td> </tr> <tr> <td>Badanie kohortowe</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">B</td> </tr> <tr> <td>Badanie kliniczno-kontrolne (ang. <i>Case control study</i>)</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">B</td> </tr> <tr> <td>Seria przypadków (ang. <i>Case control study</i>)</td> <td style="text-align: center;">4</td> <td style="text-align: center;">C</td> </tr> <tr> <td>Opinia eksperta</td> <td style="text-align: center;">5</td> <td style="text-align: center;">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 control study</i> )	4	C	Opinia eksperta	5
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 control study</i> )	4	C																
Opinia eksperta	5	D																
<b>AAN 2016 (USA)</b>	<b>Wytyczne dotyczą leczenia kortykosteroidami dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a (DMD)</b>																	
	<p>Wytyczne w leczeniu DMD zalecają stosowanie:</p> <p>- prednizolonu:</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>- deflazakortu:</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.</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>Metodyka:</b> przegląd literatury  <b>Źródło finansowania:</b> the American Academy of Neurology  <b>Poziom dowodów:</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Jakość dowodów</th> <th style="text-align: center;">Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">Poziom A</td> <td>Uznane za skuteczne/nieskuteczne/szkodliwe w danym wskazaniu w danej populacji (co najmniej dwa dowody klasy I).</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Poziom B</td> <td>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 style="text-align: center;">Poziom C</td> <td>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 style="text-align: center;">Poziom U</td> <td>Dane niewystarczające lub sprzeczne; w świetle dostępnych danych terapia jest niesprawdzona.</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Klasy wiarygodności danych</b></p>	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.																	



	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.
Skróty: AAN - American Academy of Neurology; GKS – glikokortykosteroidy; DMD – dystrofia mięśniowa Duchenne'a		

Odnaleziono 3 wytyczne kliniczne dotyczące leczenia dystrofii mięśniowej Duchenne'a (DMD). Wszystkie wymieniają deflazakort obok prednizonu i prednizolonu jako jedną z opcji terapeutycznych. Dodatkowo w najnowszych wytycznych z 2019 roku (hiszpański Konsensus Ekspertów) zawarto informację, że nowsze badania sugerują, że leczenie deflazakortem jest ogólnie bezpieczniejsze niż leczenie prednizonem/prednizolonem.

## 6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych:

- 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.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 05.08.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *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 Dezacor (deflazakort) we wskazaniu dystrofia mięśniowa Duchenne'a – leczenie pacjentów pediatrycznych.

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

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2021.19) aktualnie ze środków publicznych brak jest refundowanych we wskazaniu dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD).

Wobec powyższego komparator dla Dezacoru w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a (DMD) mógłby stanowić prednizon lub prednizolon.

## 7. Wskazanie dowodów naukowych

### 7.1. Opis metodyki

W celu identyfikacji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: Medline via PubMed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 03.08.2021 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
Interwencja	Deflazakort
Komparator	Dowolony
Punkty końcowe	Dowolne istotne klinicznie
Rodzaj badania	Przeglądy systematyczne z metaanalizą badań RCT Metaanalizy badań RCT
Inne	Publikacje pełnotekstowe w języku angielskim lub polskim

### 7.2. Opis włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania analitycy Agencji odnaleźli 2 badania spełniające wymogi włączenia do raportu, tj.:

- *Matthews 2016* (przegląd systematyczny badań RCT z metaanalizą);
- *McDonald 2020* (metaanaliza badań RCT bez przeglądu systematycznego).

Szczegóły znajdują się w rozdziale 7.3.

#### 7.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Charakterystykę włączonych publikacji przedstawiono w rozdziale 7.3.



## 7.3. Wyniki

### 7.3.1. Analiza skuteczności

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę i kluczowe wyniki przeglądu systematycznego badań RCT z metaanalizą – *Matthews 2016*.

**Tabela 9. Charakterystyka i wyniki odnalezionego przeglądu systematycznego badań RCT z metaanalizą – *Matthews 2016***

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Matthews 2016</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> 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>✓ deflazakort</li> </ul> <p><b>Komparatory:</b> Placebo lub inny kortykosteroid lub inny schemat leczenia (deflazakort 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, deflazakort lub inne, z minimalnym okresem leczenia wynoszącym 3 miesiące.</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 deflazakortu vs prednizon)</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b></p> <p><u>Przyrost masy ciała po 1. roku [%], deflazakort vs prednizon:</u></p> <p><i>Bonifati 2000</i> średnia (SD): DFZ – 9 (11,9); PRD – 21,3 (11,9)</p> <p><i>Karimzadeh 2012</i> średnia (SD): DFZ – 13 (9,2); PRD – 21,7 (6,7)</p> <p>MD = -9,52 % [95%CI: -14,91; -4,12] p = 0,0005 (na korzyść deflazakortu)</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</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 deflazakort 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 RCT, n=52 pacjentów (<i>Bonifati 2000</i> i <i>Karimzadeh 2012</i>) porównywały zastosowanie deflazakortu 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</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
			schematach dziennych i weekendowych w dłuższym okresie.
<p>*definicja DMD wg Brooke'a 1981 – mężczyzna z osłabieniem mięśni bliższych 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 w 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 bliższych (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 skurcz (ang. no contraction), 5 - normalna siła</p> <p>Skróty: DMD- dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a</p>			

Poniżej przedstawiono wyniki publikacji *McDonald 2020*.

W publikacji tej zagregowano wyniki analiz post-hoc z dwóch badań RCT dotyczących nowych terapii DMD – tadalafil vs placebo (tadalafil DMD, NCT01865084, pacjenci w grupie PBO: średnia wieku – 9,5 lat, n=116, w tym 58 przyjmowało deflazakort), oraz ataluren vs placebo (ACT DMD, NCT01826487, pacjenci w grupie PBO: średnia wieku – 9,0 lat, n=115, w tym 53 przyjmowało deflazakort). W kryteriach włączenia dla obu badań wymagano, aby pacjenci otrzymywali leczenie systemowe deflazakortem lub prednizonem/prednizolonem przez co najmniej 6 miesięcy przed rekrutacją do badania, a leczenie tymi kortykosteroidami było kontynuowane w trakcie badania. Do agregacji danych w publikacji *McDonald 2020* wykorzystano jedynie dane z grup otrzymujących placebo zamiast aktywnego leczenia (tadalafilem lub atalurem) i analizowano je w podgrupach pacjentów otrzymujących deflazakort vs prednizon/prednizolon.

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

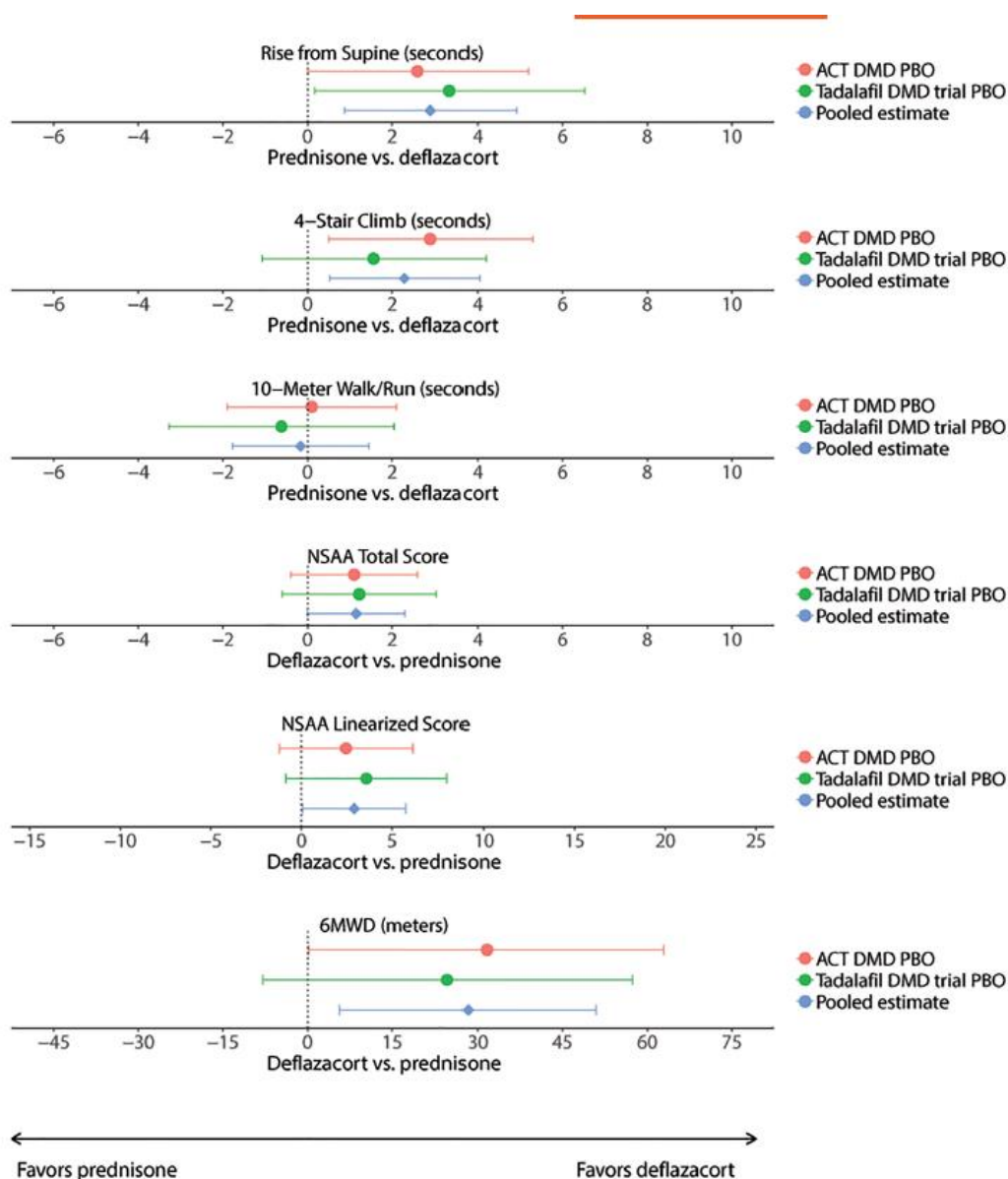
Rozpatrując wyniki obu badań osobno, w grupach placebo u pacjentów leczonych deflazakortem średnie spadki funkcji mierzone różnymi testami były mniejsze lub porównywalne do tych obserwowanych u pacjentów leczonych prednizonem/prednizolonem.

**Tabela 10. Wyniki w poszczególnych badaniach oraz meta-analiza wyników w zakresie punktów końcowych w porównaniu podgrup deflazakort vs prednizon / prednizolon po 48-tyg. obserwacji (McDonald 2020)**

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

\*różnica liczona jako [deflazakort – prednizon]; \*\* MCID – sugerowany na poziomie ok 2,2 s; \*\*\* MCID – sugerowany na poziomie ok 3,6 s  
6MWD – dystans który chory przebył w trakcie 6-minut marszu (6-minute walk distance), CI – przedział ufności (ang. confidence interval), MCID – minimalna istotna klinicznie różnica (ang. minimal clinically important difference), (NSAA – North Star Ambulatory Assessment, SD – odchylenie standardowe (ang. standard deviation), SE – błąd standardowy (ang. standard error), Tadalafil DMD PBO – grupa otrzymująca placebo z badania RCT tadalafil vs placebo (NCT01865084); ACT DMD PBO – grupa otrzymująca placebo z badania RCT ataluren vs placebo (NCT01826487)  
NSAA – 17-elementowej skali funkcjonalnej zaprojektowanej specjalnie dla mogących chodzić pacjentów z DMD. Całkowity wynik NSAA ma zakres, 0–34 pkt, a zlinearyzowany wynik NSAA, to przekształcona wersja całkowitego wyniku NSAA (zakres, 0–100 pkt); MCID zaproponowano na 10 pkt dla zlinearyzowanego NSAA (szczegóły opisano w *McDonald 2020*).

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



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

### 7.3.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Szczegóły znajdują się w rozdziale 7.3.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa:

Do zdarzeń niepożądanych wymienionych w podsumowaniu charakterystyki produktu (SmPC) Dezacor należą m. in.: zwiększona podatność na infekcje, wrzody, perforacja wrzodów, krwawienie z przewodu pokarmowego, niestrawność, ostre zapalenie trzustki (szczególnie u dzieci), ból i zawroty głowy, hipomania, depresja, euforia i nadciśnienie śródczaszkowe, idiopatyczne nadciśnienie śródczaszkowe u dzieci, rozstępy, trądzik, nadciśnienie, obrzęk, niewydolność serca, choroba zakrzepowo-zatorowa, niedobór potasu i zatrzymanie sodu, względna niewydolność nadnerczy, która może utrzymywać się przez okres do 1 roku po zaprzestaniu leczenia, przyrost masy ciała z objawami zespołu Cushinga (postać księżycowata), brak miesiączki, cukrzyca, zahamowanie czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA), zahamowanie wzrostu u dzieci, miopatia (u pacjentów leczonych kortykosteroidami ogólnoustrojowe, zwłaszcza w dużych dawkach i długotrwałych terapiach, stosowanie niedepolaryzujące środki zwiotczające mięśnie mogą wywołać ostrą miopatię), aseptyczna martwica stawu

biodrowego, osteoporoza, zaćma podtorebkowa tylna, głównie u dzieci i nasilone ciśnienie wewnątrzgałkowe, niewyraźne widzenie.

### 7.3.3. Ograniczenia analizy klinicznej

Ograniczenia analizy klinicznej wynikają wprost z ograniczeń publikacji włączonych w ramach wyszukiwania. W przypadku przeglądu *Matthews 2016* jakość włączonych badań uniemożliwiła przeprowadzenie metaanalizy większości punktów końcowych oceniających deflazakort w porównaniu z prednizonem. Natomiast badania włączone i analizowane w publikacji *McDonald 2020* zostały dobrane przez autorów bez przeprowadzenia przeglądu systematycznego (co niesie ze sobą wysokie ryzyko zachodzenia błędu systematycznego). Ponadto, wyniki pochodzą z analizy przeprowadzonej post-hoc, gdzie w badaniach zaprojektowanych do testowania innych leków (ataluren vs placebo, oraz tadalafil vs placebo), z grup pacjentów przyjmujących placebo wydzielono subpopulację pacjentów otrzymujących deflazakort lub prednizon/prednizolon, tym samym nie zostały one zaprojektowane do potwierdzenia przewagi jednego kortykosteroidu nad drugim.

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

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

Według danych podanych przez MZ, dla produktu leczniczego Dezacor nie wydano zgody na refundację we wskazaniu: dystrofia mięśniowa Duchenne'a – leczenie pacjentów pediatrycznych w 2020 roku.

Ponadto, z treści zlecenia MZ wynika, że w ramach importu docelowego w ocenianym wskazaniu sprowadzono do Polski produkt leczniczy Calcort.

Agencja w 2021 roku oceniała produkt leczniczy Calcort (opracowanie OT.4211.23.2021).

W związku z powyższym poniżej przedstawiono dotyczące tego leku.

**Tabela 11. Zestawienie - refundacja w imporcie docelowym produktu leczniczego Calcort, deflazakort, we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a w roku 2020 – na podstawie opracowania OT.4211.23.2021**

Produkt leczniczy	Liczebność populacji	Ilość opakowań z wydaną zgodą na refundację	Kwota, na jaką wydano zgodę na refundację [zł]	Inne produkty lecznicze sprowadzane w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu
Calcort, deflazakort, tabletki 30 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach: 5</li> <li>Liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 6</li> </ul>	18	2 627,46	brak
Calcort, deflazakort, tabletki 6 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach: 4</li> <li>Liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 1</li> </ul>	3	337,59	
<p><b>Cena produktu leczniczego Calcort, deflazakort, tabletki 30 mg wynosi 145,97 zł za opakowanie po 30 tabletek, cena produktu leczniczego Calcort, deflazakort, tabletki 6 mg wynosi 112,53 zł za opakowanie po 100 tabletek, jest to szacunkowa cena netto sprzedaży leku do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportów ZSMOPL z dnia 02.06.2021 r.).</b></p>				

Jednocześnie z treści pisma zlecającego wynika, że **cena produktu leczniczego Dezacor, deflazakort, krople doustne, roztwór 22,75 mg/ml wynosi 200,00 zł za 13 ml**. Jest to szacunkowa cena netto sprzedaży leku do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z hurtowni farmaceutycznej Komtur z 07/2021)

#### **8.4. 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.

Ponadto, z uwagi na brak danych odnośnie do wieku i masy ciała pacjenta nie jest możliwe określenie potencjalnego zużycia wnioskowanego produktu leczniczego.



## 9. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 23.07.2021 r., znak: PLD.45341.1470.2021.2.SG (data wpływu do AOTMiT 23.07.2021 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 2021 r. poz. 523, z późn. zm.), zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego **Dezacor, (deflazacort), krople doustne, roztwór 22,75 mg/ml**, we wskazaniu: **dystrofia mięśniowa Duchenne’a – leczenie pacjentów pediatrycznych**.

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 2021 r. poz. 974, 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.

Według informacji podanej w zleceniu, przedmiotowy produkt leczniczy wnioskowany jest dla pacjentów pediatrycznych.

Produkt leczniczy Dezacor (deflazakort) nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Natomiast w ramach importu docelowego, w przedmiotowym wskazaniu oceniany był produkt leczniczy Calcort (deflazakort), tj. lek zawierający tożsamą substancję czynną w postaci tabletek.

### 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 Dezacor (deflazakort) we wskazaniu dystrofia mięśniowa Duchenne’a – leczenie pacjentów pediatrycznych.

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

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2021.19) aktualnie ze środków publicznych brak jest refundowanych we wskazaniu dystrofia mięśniowa typu Duchenne’a (DMD). Wobec powyższego komparator dla Dezacoru w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne’a (DMD) mógłby stanowić prednizon lub prednizolon.

## Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 3 wytyczne kliniczne dotyczące leczenia dystrofii mięśniowej Duchenne'a (DMD). Wszystkie z nich wymieniają deflazakort obok prednizonu i prednizolonu jako jedną z opcji terapeutycznych. Dodatkowo w najnowszych wytycznych z 2019 roku (hiszpański Konsensus Ekspertów) zawarto informację, że nowsze badania sugerują, że leczenie deflazakortem jest ogólnie bezpieczniejsze niż leczenie prednizonem/prednizolonem

## Rekomendacje refundacyjne

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

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.

## Analiza skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania analitycy Agencji odnaleźli 2 badania spełniające wymogi włączenia do raportu, tj.:

- *Matthews 2016* (przeгляд systematyczny badań RCT z metaanalizą);
- *McDonald 2020* (metaanaliza badań RCT bez przeglądu systematycznego).

### *Matthews 2016*

Kluczowe wyniki dotyczyły przyrostu masy ciała po 1. roku [%]. Przyrost masy ciała był niższy w grupie deflazakortu w porównaniu z grupą prednizonu: MD = -9,52 % [95%CI: -14,91; -4,12], p= 0,0005 (metaanaliza 2 badań RCT). Zdaniem autorów przeglądu, 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. Ponadto, dowody o bardzo niskiej jakości wskazują, że deflazakort 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.

### *McDonald 2020*

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

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

Według danych podanych przez MZ, dla produktu leczniczego Dezacor nie wydano zgody na refundację we wskazaniu: dystrofia mięśniowa Duchenne'a – leczenie pacjentów pediatrycznych w 2020 roku.

Ponadto, z treści zlecenia MZ wynika, że w ramach importu docelowego w ocenianym wskazaniu sprowadzono do Polski produkt leczniczy Calcort.

Agencja w 2021 roku oceniała produkt leczniczy Calcort ( opracowanie OT.4211.23.2021). Zgodnie z danymi zawartymi w tym opracowaniu cena produktu leczniczego Calcort, deflazakort, tabletki 30 mg wynosi 145,97 zł za opakowanie po 30 tabletek, cena produktu leczniczego Calcort, deflazakort, tabletki 6 mg wynosi 112,53 zł za opakowanie po 100 tabletek.

Natomiast **cena produktu leczniczego Dezacor**, deflazakort, krople doustne, roztwór 22,75 mg/ml **wynosi 200,00 zł za 13 ml**.

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.



## 10. Źródła

<b>Badania</b>	
<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.
<b>McDonald 2020</b>	McDonald CM, et al. Deflazacort vs prednisone treatment for Duchenne muscular dystrophy: A meta-analysis of disease progression rates in recent multicenter clinical trials. Muscle & Nerve 2020; 61:26–35.
<b>Rekomendacje kliniczne</b>	
<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
<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.
<b>Konsensus ekspertów 2019</b>	Nascimento Osorio A, et al. Consensus on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with Duchenne muscular dystrophy. Neurología. 2019; 34(7): 469–81
<b>Rekomendacje refundacyjne</b>	
<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: 05.08.2021 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: 05.08.2021 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: 05.08.2021 r.)
<b>Pozostałe źródła</b>	
<b>SmPC Dezacor</b>	Podsumowanie Charakterystyki Produktu Leczniczego Dezacor <a href="https://ansm.sante.fr/uploads/2020/12/21/a45aedd5cb2ec1e6234c5636737c478b.pdf">https://ansm.sante.fr/uploads/2020/12/21/a45aedd5cb2ec1e6234c5636737c478b.pdf</a> (dostęp: 05.08.2021 r.)
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2021.19)
<b>OT.431.9.2017</b>	Calcort (deflazakort) 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>OT.4311.18.2019</b>	Calcort (deflazakort) dla pacjentów pediatrycznych ze wskazaniem dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a, u których leczenie glikokortykosteroidami spowodowało wzrost masy ciała przekraczający 20% w stosunku do wartości wyjściowej. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację, Nr OT.4311.18.2019, 23 stycznia 2020 <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/235/RPT/235_OT.4311.18.2019_Calcort_(deflazakort)_Duchenne_BIP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/235/RPT/235_OT.4311.18.2019_Calcort_(deflazakort)_Duchenne_BIP.pdf</a> (dostęp: 05.08.2021 r.)
<b>OT.4211.23.2021</b>	Calcort (daflazakort) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację, Nr: OT.4211.23.2021 (Aneks do opracowania nr: OT.431.9.2017), 09.07.2021. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/099/RPT/99_OT.4211.23.2021_Calcort_DMD_19.07.2021_BIP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/099/RPT/99_OT.4211.23.2021_Calcort_DMD_19.07.2021_BIP.pdf</a> (dostęp: 05.08.2021 r.)
<b>SRP 74/2013</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 74/2013 z dnia 20 maja 2013r.w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazacort) tabletki á 6 mg i 30 mg we wskazaniu: układowy toczeń rumieniowaty, dystrofia mięśniowa <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/079/SRP/U_14_218_130520_stanowisko_74_Calcort.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/079/SRP/U_14_218_130520_stanowisko_74_Calcort.pdf</a> (dostęp: 05.08.2021 r.)
<b>REK 54/2013</b>	Rekomendacja nr 54/2013z dnia 20 maja 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazacort) tabletki á 6 mg i 30 mg we wskazaniu: układowy toczeń rumieniowaty, dystrofia mięśniowa <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/079/REK/RP_54_2013_AL_calcort.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/079/REK/RP_54_2013_AL_calcort.pdf</a> (dostęp: 05.08.2021 r.)
<b>SRP 120/2017</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 120/2017z dnia 30 października2017roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Calcort (deflazakort) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD) <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/125/SRP/U_42_473_stanowisko_120_CALCORT_deflazakort_import.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/125/SRP/U_42_473_stanowisko_120_CALCORT_deflazakort_import.pdf</a> (dostęp: 05.08.2021 r.)
<b>REK 67/2017</b>	Rekomendacja nr 67/2017 z dnia 7 listopada 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację leku Calcort (deflazakort), tabletki á 6 mg i 30 mg we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD) <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/125/REK/RP_67_2017_Calcort.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/125/REK/RP_67_2017_Calcort.pdf</a> (dostęp: 05.08.2021 r.)
<b>SRP 74/2019</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 74/2019 z dnia 19 sierpnia2019 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Calcort (deflazakort) we wskazaniu dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD) u pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania prednizonu. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/123/SRP/U_33_339_190819_s_74_CALCORT_deflazakort_import.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/123/SRP/U_33_339_190819_s_74_CALCORT_deflazakort_import.pdf</a> (dostęp: 05.08.2021 r.)

- REK 72/2019** Rekomendacja nr72/2019z dnia2 września2019r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Calcort (deflazakort) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD) u pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania prednizonu. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/123/REK/RP\\_72\\_2019\\_Calcort.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/123/REK/RP_72_2019_Calcort.pdf) (dostęp: 05.08.2021 r.)
- SRP 11/2020** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2020 z dnia 27 stycznia 2020 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Calcort (deflazakort) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a, u których leczenie glikokortykosteroidami spowodowało wzrost masy ciała przekraczający 20% w stosunku do wartości wyjściowej. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/235/SRP/U\\_4\\_31\\_200127\\_s\\_11\\_CALCORT\\_deflazakko\\_rt\\_imp\\_doc\\_zacz.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/235/SRP/U_4_31_200127_s_11_CALCORT_deflazakko_rt_imp_doc_zacz.pdf) (dostęp: 05.08.2021 r.)
- REK 11/2020** Rekomendacja nr 11/2020 z dnia 6lutego 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Calcort (deflazakort) dla pacjentów pediatrycznych ze wskazaniem dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a, u których leczenie glikokortykosteroidami spowodowało wzrost masy ciała przekraczający 20% w stosunku do wartości wyjściowej. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/235/REK/RP\\_11\\_2020\\_Calcort\\_TN.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/235/REK/RP_11_2020_Calcort_TN.pdf) (dostęp: 05.08.2021 r.)
- SRP 95/2021** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 95/2021 z dnia 19 lipca 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Calcort (deflazakort) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/099/SRP/U\\_30\\_196\\_19072021\\_s\\_95\\_Calcort\\_daflazakort\\_import\\_zacz.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/099/SRP/U_30_196_19072021_s_95_Calcort_daflazakort_import_zacz.pdf) (dostęp: 05.08.2021 r.)
- REK 95/2021** Rekomendacja nr95/2021 z dnia 26 lipca 2021r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazakort) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/099/REK/2021\\_07\\_26\\_BP\\_Rekomendacja\\_95-2021\\_Calcort\\_DMD\\_import\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/099/REK/2021_07_26_BP_Rekomendacja_95-2021_Calcort_DMD_import_BIP.pdf) (dostęp: 05.08.2021 r.)

## 11. Załączniki

### 11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

**Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 03.08.2021 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#11	Search: #3 and #7 Filters: English, Polish, Humans	89
#10	Search: #3 and #7 Filters: English, Polish	115
#9	Search: #3 and #7 Filters: English	115
#8	Search: #3 and #7	116
#7	Search: #4 or #5 or #6	12,769
#6	Search: duchenne[Title/Abstract] AND muscular[Title/Abstract] AND dystrophy[Title/Abstract]	11,738
#5	Search: duchenne muscular dystrophy[Title/Abstract]	10,004
#4	Search: duchenne muscular dystrophy[MeSH Terms]	5,967
#3	Search: #1 or #2	463
#2	Search: deflazacort[MeSH Terms] - Schema: all	0
#1	Search: deflazacort[Title/Abstract] OR Calcort[Title/Abstract] OR Dezacor[Title/Abstract] OR Emflaza[Title/Abstract]	463

**Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 03.08.2021 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(deflazacort or Calcort or Dezacor or Emflaza).ab,kw,ti.	763
2	exp deflazacort/	2408
3	1 or 2	2452
4	exp Duchenne muscular dystrophy/	15724
5	Duchenne muscular dystrophy.ab,kw,ti.	13091
6	(duchenne and muscular and dystrophy).ab,kw,ti.	14295
7	4 or 5 or 6	18318
8	3 and 7	547
9	limit 8 to (human and (english or polish) and (article or article in press))	227

**Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania: 03.08.2021 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(deflazacort or Calcort or Dezacor or Emflaza):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	191
#2	MeSH descriptor: [] explode all trees	0
#3	MeSH descriptor: [Muscular Dystrophy, Duchenne] explode all trees	231
#4	(Duchenne muscular dystrophy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	757
#5	(duchenne):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	777
#6	("muscular"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9551
#7	(dystrophy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1851
#8	#5 and #6 and #7	757
#9	#3 or #4 or #8	757
#10	#1 and #9	45