



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Dezacor (deflazakort)
we wskazaniu:
dystrofia mięśniowa Duchenne'a
Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.40.2024
(Aneks do opracowania nr:
OT.4311.26.2021)

Data ukończenia: 19 grudnia 2024 r.

Wykaz skrótów

Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CD	Cena detaliczna
CHB	Cena hurtowa brutto
CZN	Cena zbytu netto
DMD	Dystrofia mięśniowa Duchenne'a
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IS	Istotny statystycznie
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2024 r., poz. 686, t.j.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
RPA	Rekomendacja Prezesa Agencji
SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
ZSMOPL	Zintegrowany System Monitorowania Obrotu Produktami Leczniczymi

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

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

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

²podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Spis treści

Wykaz skrótów	2
1. Przedmiot i historia zlecenia	5
1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia	5
2. Rekomendacje kliniczne.....	5
3. Wskazanie dowodów naukowych.....	7
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	7
3.2. Opis badań włączonych do analizy	7
3.3. Wyniki badań	8
3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	13
3.5. Podsumowanie analizy klinicznej	14
4. Opinie ekspertów klinicznych	15
5. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	15
6. Podsumowanie	18
7. Źródła.....	21
8. Załączniki.....	22
8.1 Strategia wyszukiwania publikacji	22
8.2 Diagram selekcji publikacji: wyszukiwanie aktualizacyjne i dla nowych wskazań	23

1. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2024 poz. 146 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) pismem z dnia 12.11.2024 r., znak pisma: PLD.45340.2397.2024.1.KB Minister Zdrowia zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Dezacor (deflazakort), krople doustne, roztwór 22,75 mg/ml, we wskazaniu: dystrofia mięśniowa Duchenne'a w populacji pacjentów pediatrycznych.

Niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4211.26.2021³, na podstawie którego wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 106/2021⁴ oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 106/2021⁵ w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Dezacor (deflazakort) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a- leczenie pacjentów pediatrycznych.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej;
- wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia.

Do pisma zlecającego MZ znak: PLD.45340.2397.2024.1.KB z dnia 12.11.2024 r. dołączono dane obejmujące liczbę wydanych zgód na refundację produktu leczniczego Dezacor we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a w populacji pacjentów pediatrycznych w 2023 r. w ramach importu docelowego wydano 33 zgody na refundację ww. produktu leczniczego dla 22 pacjentów na łączną liczbę 342 opakowań.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu MZ, cena jednego opakowania refundowanego w ramach importu docelowego wynosi 68,52 zł za 1 opakowanie (butelka 13 ml). Jest to szacunkowa cena netto sprzedaży produktów do apteki, zawierające marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu z ZSMOPL).

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 16.12.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie nr OT.4211.26.2021. W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od sierpnia 2021 r. przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Neurologiczne (<https://neuroedu.pl/>);
- ogólnoeuropejskie:
 - European Academy of Neurology (EAN) (<https://www.ean.org/>);
- inne:
 - American Academy of Neurology, (<http://aan.com>);

³ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/109/RPT/109_OT.4211.26.2021_Dezacor_deflazakort_DMD_BIP.pdf, data odczytu: 14.12.2024 r.

⁴ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/109/SRP/U_40_234_24082021_s_106_Dezacor_deflazacort_import_zacz.pdf, data odczytu: 14.12.2024 r.

⁵ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/109/REK/RP_106_2021_Dezacor.pdf, data odczytu: 14.12.2024 r.

- Peripheral Nerve Society (<https://www.pnsociety.com/>);
- American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine (<https://www.aanem.org/>);
- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>);
- TripDataBase, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk>).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: dystrophy, dystrophies, Duchenne. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

W wyniku dokonanych przeszukiwań odnaleziono 2 dokumenty: brytyjskie wytyczne BTS 2024 oraz międzynarodowe wytyczne opracowane przez ekspertów z Peru Malaga 2024.

Odnalezione dokumenty zgodnie wskazują, iż kortykosteroidy (deflazakort oraz prednizon) są standardem postępowania od najmłodszych lat u pacjentów z dystrofią mięśniową Duchenne'a. Autorzy dokumentu Malaga 2024 wskazują, że w przypadku wystąpienia działań niepożądanych po kortykosteroidach część wytycznych zaleca terapię przerywaną, część wytycznych uważa, że nie ma wystarczających dowodów, aby rekomendować terapię przerywaną.

Wytyczne kliniczne opisane w raporcie nr OT.4211.26.2021 wskazywały na przewagę deflazakortu nad prednizonem/ prednizolonem w zakresie bezpieczeństwa.

Tabela 2. Rekomendacje kliniczne dotyczące zastosowania deflazakortu w dystrofii mięśniowej Duchenne'a

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>BTS 2024 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> brak konfliktu interesów <u>Finansowanie:</u> Duchenne UK, Duchenne Research Fund, Joining Jack</p>	<p>Wytyczne dotyczące opieki oddechowej w przypadku dystrofii mięśniowej Duchenne'a w Wielkiej Brytanii opracowane przez British Thoracic Society</p> <p>Sformułowane rekomendacje nie odnoszą się do deflazakortu, jednak w części opisowej wskazano: Obecnie nie ma skutecznego leczenia DMD. Kortykosteroidy są rutynowo zalecane od najmłodszych lat, ponieważ spowalniają tempo spadku funkcji mięśni i wydłużają możliwość poruszania się. Wykazano również, że kortykosteroidy opóźniają pogorszenie funkcji oddechowych i pomagają zachować funkcję wentylacyjną na dłużej. (...).</p> <p>Większość pacjentów z DMD jest poddawana długotrwałemu leczeniu kortykosteroidami (np. prednizolonem, deflazakortem) i należy przyjąć, że występuje u nich supresja nadnerczy. Wszyscy pacjenci przyjmujący kortykosteroidy powinni mieć awaryjny plan leczenia sterydami, który obejmuje podawanie doustnego leku sterydowego w przypadku łagodnej do umiarkowanej choroby.</p> <p><i><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie dotyczy.</u></i></p>
<p>Malaga 2024 (Peru/ międzynarodowe) <u>Konflikt interesów:</u> brak konfliktu interesów <u>Finansowanie:</u> brak finansowania</p>	<p>Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące diagnostyki i leczenia dystrofii mięśniowej Duchenne'a na podstawie przeglądu opublikowanych wytycznych klinicznych opracowane przez ekspertów z Peru na podstawie opublikowanych zaleceń praktyki klinicznej z całego świata.</p> <p>Zalecenia powstały w oparciu o przegląd systematyczny wytycznych klinicznych dotyczących dystrofii mięśniowej Duchenne'a opublikowanych w ciągu 5 ostatnich lat (2015-2020)</p> <p>Autorzy odnaleźli 4 dokumenty. Dwa z nich zalecały kortykosteroidy jako standard leczenia DMD ze względu na ich znaczące korzyści. Niemniej jednak glikokortykoidy (prednizon i deflazakort) są związane ze znanymi działaniami niepożądanymi, takimi jak przyrost masy ciała, wygląd cushingoidalny, opóźnienie wzrostu/brak rozwoju, zmiany w zachowaniu, złamania z powodu osteoporozy, zaćma i kruchość skóry. Z tego powodu kolumbijskie wytyczne praktyki klinicznej zalecają terapię przerywaną, zaś amerykańskie (American Academy of Neurology) uważają, że dowody o skuteczności terapii przerywanej są niewystarczające.</p> <p><i><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</u></i></p>

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W dniach 15-16 grudnia 2024 r. analitycy Agencji przeprowadzili w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2021 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania deflazakortu we wskazaniu: dystrofia mięśniowa Duchenne'a w populacji pacjentów pediatrycznych. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 03.08.2021 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu nr: OT.4311.26.2021. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia badań do aktualizacji przeglądu.

Tabela 3. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej (aktualizacja)

	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Pacjenci pediatryczni z dystrofią mięśniową Duchenne'a	Populacja inna niż zdefiniowano.
Interwencja	Deflazakort.	Inna niż wskazano.
Komparatory	Nie ograniczono.	Nie ograniczono.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż zdefiniowano, np. doniesienia dotyczące wyłącznie mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki.
Typ badań	Badania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne Badania wtórne: <ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne/ metaanalizy W przypadku, gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych lub badań RCT włączano dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytucznych HTA, dotyczące skuteczności klinicznej, tj.: <ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane, • badania kliniczne jednoramienne, • badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, • badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej • badania przekrojowe • opisy przypadków 	Badania na zwierzętach, badania linii komórkowych, analizy ekonomiczne, artykuły pogładowe, przeglądy niesystematyczne opublikowane jako artykuły, listy do redakcji.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje pełnotekstowe • publikacje w języku polskim lub angielskim • publikacje opublikowane po 03.08.2021 r. 	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje w postaci abstraktu lub doniesień konferencyjnych, • publikacje w językach innych niż polski i angielski

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 8.1 do niniejszego opracowania.

3.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono następujące badania spełniające kryteria włączenia:

- Guglieri 2022 – randomizowane badanie kliniczne mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa trzech najczęściej stosowanych schematów terapii glikokortykosteroidami w populacji pediatrycznej z dystrofią mięśniową Duchenne'a;
- Reddy 2022 - randomizowane badanie kliniczne DOSE mające na celu ocenę, czy deflazakort w niższej dawce (0,45 mg/kg/dobę) jest nie gorszy niż deflazakort w dawce standardowej (0,9 mg/kg/ dobę) w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa w populacji pediatrycznej;
- Shieh 2021 – metaanaliza mająca na celu porównanie skuteczności deflazakortu i prednizonu/prednizolonu w zapewnianiu klinicznie istotnych opóźnień w utracie kamieni milowych w rozwoju fizycznym u pacjentów pediatrycznych z dystrofią mięśniową Duchenne'a z mutacją nonsensowną;

- McDonald 2023 – metaanaliza mająca na celu ocenę kortykosteroidów w zależności od wieku pacjentów i progresji choroby u pacjentów pediatrycznych z dystrofią mięśniową Duchenne’a
- Landfeldt 2024a – przegląd systematyczny z metaanalizą mający na celu opisanie czynników predykcyjnych utraty zdolności chodzenia w dystrofii mięśniowej Duchenne’a w populacji pacjentów pediatrycznych i dorosłych
- Landfeldt 2024 b – przegląd systematyczny mający na celu opisanie czynników predykcyjnych choroby serca w dystrofii mięśniowej Duchenne’a w populacji pacjentów pediatrycznych i dorosłych.

3.3. Wyniki badań

Tabela 1. Charakterystyka badań oraz wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
Guglieri 2022	<p>Typ badania: randomizowane badanie kliniczne (podwójnie zaślepienie, prowadzone w trybie grup równoległych)</p> <p>Populacja: N=196</p> <p>Chłopcy w wieku 4-7 lat z dystrofią mięśniową Duchenne’a nieleczeni wcześniej glikokortykosteroidem</p> <p>Interwencja:</p> <p>Codziennie podawany prednizon (0,75 mg/kg): n = 65,</p> <p>Codziennie podawany deflazakort (0,9 mg/kg): n=65,</p> <p>Przerwywanie prednizon (0,75 mg/kg przez 10 dni, a następnie 10 dni przerwy): n=66</p> <p>Okres obserwacji: 3 lata</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cel: porównanie skuteczności i bezpieczeństwa trzech najczęściej stosowanych schematów terapii glikokortykosteroidami u chłopców z dystrofią mięśniową Duchenne’a • Wybrane wyniki: <u>Globalny wynik główny</u> obejmował 3 punkty końcowe: - prędkość wznoszenia się od podłoża (i wzrost/sekundy), - wymuszoną pojemność życiową (w litrach) - ogólne zadowolenie uczestnika lub rodzica z leczenia mierzone za pomocą kwestionariusza satysfakcji z leczenia w przypadku leków (TSQM; zakres punktacji od 0 do 100), każdy punkt uśredniony dla wszystkich wizyt w badaniu po punkcie wyjściowym. Porównania grup parami użyły poziomu istotności skorygowanego metodą Bonferroniego wynoszącego 0,017. Zarówno codziennie podawany prednizon, jak i codziennie podawany deflazakort były skuteczniejsze niż przerywany prednizon w zakresie wyniku globalnego ($p < 0,001$ dla codziennego prednizonu w porównaniu z przerywanym prednizonem przy użyciu testu globalnego; $p=0,017$ dla codziennego deflazakortu w porównaniu z przerywanym prednizonem przy użyciu testu globalnego), a pomiędzy codziennymi schematami nie odnotowano IS różnic ($p=0,38$ dla codziennego prednizonu w porównaniu z codziennym deflazakortem przy użyciu testu globalnego). • Wnioski autorów: stosowanie codziennie deflazakortu i codzienne prednizonu dało IS lepsze wyniki niż stosowanie przerywane prednizonu. Nie odnotowano IS różnic pomiędzy lekami stosowanymi codziennie. 	<p><u>Przyrost masy ciała</u></p> <p>Pacjenci stosujący dowolny schemat prednizonu IS bardziej przybrali na wadze niż pacjenci otrzymujący deflazakort:</p> <p>Różnica w 36 tyg.: prednizon codziennie vs deflazakort codziennie: 2,6 kg, 98,3% CI: (0,2; 5,0), $p=0,01$ deflazakort codziennie vs prednizon przerywany: -3,1 kg, 98,3% CI: (-5,5; -0,7), $p=0,002$</p> <p><u>Spowolnienie wzrostu</u></p> <p>Codziennie stosowanie deflazakortu IS bardziej spowalniało wzrost w porównaniu ze schematami prednizonu</p> <p>Różnica wzrostu w 36 tyg pomiędzy grupami: prednizon codziennie vs deflazakort codziennie: 2,3 cm, 98,3%: (0,7; 3,9), $p<0,001$ deflazakort codziennie vs przerywany prednizon: -8,1 cm, 98,3% CI (-9,7; -6,4), $p<0,001$</p> <p><u>Zachowanie, zmiana ciśnienia krwi, zmiana wyniku echokardiografii</u></p> <p>Nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami</p> <p><u>Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nieprawidłowe zachowanie: 22 (34%) w grupie przyjmującej prednizon codziennie, 25 (38%) w grupie przyjmującej deflazakort codziennie i 24 (36%) w grupie przyjmującej prednizon okresowo); • zakażenie górnych dróg oddechowych: 24 (37%) w grupie przyjmującej prednizon codziennie, 19 (29%) w grupie

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
			<p>przyjmującej deflazakort codziennie i 24 (36%) w grupie przyjmującej prednizon okresowo);</p> <ul style="list-style-type: none"> wymioty: <ul style="list-style-type: none"> 19 (29%) w grupie przyjmującej prednizon codziennie, 17 (26%) w grupie przyjmującej deflazakort codziennie i 15 (23%) w grupie przyjmującej prednizon okresowo).
<p>Reddy 2022 <u>Źródło finansowania:</u> brak <u>Konflikt interesów:</u> brak</p>	<p>Typ badania: randomizowane badanie kliniczne DOSE Populacja: N=97 nowo zdiagnozowani pacjenci z dystrofią mięśniową Duchenne'a w wieku 5 -15 lat Interwencja: deflazakort w dawce 0,45 mg/kg/dobę Komparator: deflazakort w dawce 0,9 mg/kg/dobę Okres obserwacji: 24 tyg.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Cel: Ocena, czy deflazakort w niższej dawce (0,45 mg/kg/dobę) jest nie gorszy niż deflazakort w dawce standardowej (0,9 mg/kg/ dobę) Wybrane wyniki: Średnia zmiana (SD) po 24 tyg. w porównaniu do wartości wyjściowej w teście 6.min. marszu (6MWD): deflazakort 0,45 mg/kg/dobę: 9,7 m (41,5) deflazakort 0,9 mg/kg/ dobę: 34,7 m (43,5) MD=24,8 m, 95%CI: (6,7; 43), p=0,008. Wnioski: Skuteczność kliniczna deflazakortu w niższej dawce nie spełniła predefiniowanego kryterium non-inferiority. Niższa dawka deflazakortu okazała się nie gorsza niż dawka standardowa w podgrupie pacjentów w wieku do 7 lat oraz w podgrupie pacjentów, którzy w teście dystansu 6-min. marszu (6MWD) wyjściowo uzyskali > 350 m. 	<p><u>Łączny odsetek dzieci, u których wystąpiły umiarkowane lub ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem</u> (np. wygląd cushingoidalny, przyrost masy ciała, ból głowy, rumień, otyłość centralna, ból w górnej części brzucha): Grupa interwencji: 20 (50%)/40 Grupa kontrolna: 33 (73%)/ 45 OR=0,36, 95% CI (0,14; 0,89) p=0,03.</p> <p><u>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem</u> Większość zgłaszanych TEAE miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i była porównywalna między dwiema grupami interwencyjnymi podczas obu wizyt kontrolnych. <u>Najczęściej występujące TEAE w 24. tygodniu:</u> Grupa interwencji: nieprawidłowe zachowanie (57,5%), kaszel (55%), gorączka (55%) i przyrost masy ciała (12%). Grupa kontrolna: kaszel (55%), zwiększony apetyt (48,8%), hirsutyzm (40%), nieprawidłowe zachowanie (40%), ból głowy (25%) i przyrost masy ciała (17%).</p>
<p>Shieh 2021 <u>Źródło finansowania:</u> PTC Therapeutics, Inc. <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili konflikt interesów</p>	<p>Typ badania: metaanaliza Populacja: N=154, pacjenci z dystrofią mięśniową Duchenne'a z mutacją nonsensowną z grup placebo z badań dla atalurenu: badanie fazy IIb (NCT00592553) i ACT DMD (NCT01826487) Średnia wieku (SD) pacjentów: badanie Fazy IIb: deflazakort: 9,1 (2,9) prednizon/ prednizolon: 8,3 (1,5) badanie ACT DMD:</p>	<ul style="list-style-type: none"> Cel badania: porównanie skuteczności deflazakortu i prednizonu/prednizolonu w zapewnianiu klinicznie istotnych opóźnień w utracie kamieni milowych w rozwoju fizycznym u pacjentów z dystrofią mięśniową Duchenne'a z mutacją nonsensowną Wybrane wyniki: <u>Test 6MWD (dystans 6-min. marszu):</u> Pacjenci leczeni deflazakortem uzyskali IS lepsze wyniki niż pacjenci leczeni prednizonem/ prednizolonem zmiana po 48 tyg. mierzona jako średnia różnica najmniejszych kwadratów w 	<ul style="list-style-type: none"> Wybrane wyniki: Należy zauważyć, że zdarzenia niepożądane zgłaszane w tym miejscu pochodzą z badań atalurenu i dlatego zdarzenia niepożądane związane z glikokortykosteroidem mogą być niedoszacowane. Leczenie deflazakortem i prednizonem/ prednizolonem w ciągu 48-tyg. badania było ogólnie dobrze tolerowane, a większość zdarzeń niepożądanych miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego.

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
	<p>deflazakort: 9,2 (1,7) prednizon/prednizolon: 8,8 (1,6)</p> <p>Interwencja: deflazakort: N=70 prednizonu/ prednizolonu: N=84</p> <p>Okres obserwacji: 48 tyg.</p>	<p>teście 6MWD=39,54 m, 95% CI: (13,80; 65,29), p=0,0026</p> <p><u>Test chodzenia/ biegania na dystansie 10 m:</u> Brak IS różnic pomiędzy grupami deflazakortu i prednizonu/ prednizolonu zmiana po 48 tyg. mierzona jako średnia różnica najmniejszych kwadratów w teście 10m=0,82 s, 95%CI: (-0,87; 2,50), p=0,34</p> <p><u>Test wchodzenia na 4 schody:</u> Pacjenci leczeni deflazakortem uzyskali IS lepsze wyniki niż pacjenci leczeni prednizonem/ prednizolonem zmiana po 48 tyg. mierzona jako średnia różnica najmniejszych kwadratów w teście wchodzenia na 4 schody=2,73 s, 95% CI: (0,72; 4,70), p=0,0079</p> <p><u>Test schodzenia z 4 schodów:</u> Pacjenci leczeni deflazakortem uzyskali IS lepsze wyniki niż pacjenci leczeni prednizonem/ prednizolonem zmiana po 48 tyg. mierzona jako średnia różnica najmniejszych kwadratów w teście schodzenia z 4 schodów=2,38 s, 95%CI (0,31; 4,46), p=0,0244</p> <ul style="list-style-type: none"> Wnioski autorów: Deflazakort zapewnia klinicznie istotne opóźnienia w utracie kamieni milowych fizycznych w ciągu 48 tygodni w porównaniu z prednizonem/prednizolonem u pacjentów z dystrofią mięśniową Duchenne'a i mutacją nonsensowną 	<p>Nie odnotowano przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych u pacjentów w badaniu fazy IIb.</p> <p>Jeden pacjent z grupy placebo otrzymujący deflazakort w badaniu ACT DMD, przerwał leczenie z powodu zdarzenia niepożądanego (progresja choroby).</p> <p>Nie odnotowano przypadków, aby pacjenci w grupach placebo w żadnym z badań otrzymujący deflazakort lub prednizon doświadczili przyrostu masy ciała.</p> <p>Wahania nastroju zgłosił jeden pacjent otrzymujący placebo i deflazakort w badaniu fazy IIb, które ustąpiło, oraz dwóch pacjentów otrzymujących placebo i deflazakort w badaniu ACT DMD (u jednego objawy ustąpiły, a u drugiego nastąpił powrót do zdrowia pod koniec badania).</p>
<p>McDonald 2023</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> PTC Therapeutics</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili konflikt interesów</p>	<p>Typ badania: metaanaliza Populacja: N=231, pacjenci z dystrofią mięśniową Duchenne'a z grup placebo z dwóch badań dla atalurenu: badanie fazy IIb (NCT00592553) i ACT DMD (NCT01826487), jednego badania dla tadalafilu (NCT01865084) i jednego badania dla drisapersenu (NCT01254019) Średnia wieku (SD) pacjentów: 9,46 (1,97)</p> <p>Interwencja: deflazakort: N=127 prednizon: N=104</p> <p>Okres obserwacji: 48 tyg.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Cel: ocena kortykosteroidów w zależności od wieku pacjentów i progresji choroby u pacjentów z dystrofią mięśniową Duchenne'a Wybrane wyniki: <u>Test 6MWD (dystans 6-min. marszu):</u> Po 48 tyg. pacjenci przyjmujący deflazakort IS bardziej zachowali funkcję niż pacjenci przyjmujący prednizon, różnica miała znaczenie kliniczne. MD=37,59 m, 95% CI (19,29; 55,88), p<0,01 <u>Test wchodzenia na 4 schody:</u> Zmiana po 48 tyg. względem wartości wyjściowych: deflazakort: 1,38 s, prednizon: 3,28 s; różnica między grupami: -1,90 s <u>Test schodzenia z 4 schodów:</u> Zmiana po 48 tyg. względem wartości wyjściowych: deflazakort: 0,73 s, prednizon: 3,08 s; różnica między grupami: -2,34 s <u>Punktacja w skali NSAA</u> Całkowity wynik NSAA: -1,99 vs -3,55; różnica między grupami: 1,56, p<0,05; Zlinearyzowany wynik NSAA: -3,70 vs -8,20; różnica między grupami: 4,50, p<0,05 <u>Podnoszenie się z pozycji leżacej</u> deflazakort: 2,01 s 	<ul style="list-style-type: none"> Nie oceniano.

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
		<p>prednizon: 3,43 s różnica między grupami: -1,43 s, p=0,077</p> <ul style="list-style-type: none"> Wnioski autorów: Codziennie stosowany deflazacort przyniósł większe korzyści niż codziennie stosowany prednizon, szczególnie u pacjentów starszych i tych w bardziej zaawansowanym stadium choroby. 	
<p>Landfeldt 2024a <u>Źródło finansowania:</u> PTC Therapeutics <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili konflikt interesów</p>	<p>Typ badania: przegląd systematyczny z metaanalizą Populacja: Pacjenci dorośli i dzieci z dystrofią mięśniową Duchenne'a leczeni glikokortykosteroidami Włączono N=45 badań</p>	<ul style="list-style-type: none"> Cel: opisanie czynników predykcyjnych utraty zdolności chodzenia w dystrofii mięśniowej Duchenne'a Wybrane wyniki <u>Ekspozycja na glikokortykosteroidy</u> Terapia glikokortykosteroidem (deflazakort/prednizon/prednizolon) vs brak leczenia: HR=0,44, 95% CI: (0,40; 0,48) Terapia prednizonem/ prednizolonem vs brak leczenia: HR= 0,53 (0,46; 0,61) Terapia deflazakortem vs brak leczenia: HR= 0,44 (0,35; 0,55) Po wykluczeniu badań z jakimkolwiek ryzykiem błędu uzyskano wyniki jak poniżej: Terapia glikokortykosteroidem (deflazakort/prednizon/prednizolon) vs brak leczenia: HR=0,46 (0,41; 0,51) Terapia prednizonem/ prednizolonem vs brak leczenia: HR=0,51 (0,44; 0,59) Terapia deflazakortem vs brak leczenia: HR=0,25 (0,18; 0,35) Oszacowane przez analityków Agencji wyniki porównania deflazakort vs prednizon/prednizolon: HR=0,49 (0,34; 0,71) Wnioski autorów: Pacjenci leczeni glikokortykosteroidem mieli ponad 50% mniejsze ryzyko utraty chodzenia niż pacjenci nieleczeni 	<ul style="list-style-type: none"> Nie oceniano.
<p>Landfeldt 2024b <u>Źródło finansowania:</u> PTC Therapeutics <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili konflikt interesów</p>	<p>Typ badania: przegląd systematyczny Populacja: Pacjenci dorośli i pediatryczni z dystrofią mięśniową Duchenne'a Wiek pacjentów: nie podano Włączono N=33 badania obejmujące 9 232 pacjentów.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Cel: opisanie czynników predykcyjnych choroby serca w dystrofii mięśniowej Duchenne'a Wybrane wyniki <u>wpływ glikokortykosteroidów na frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF)</u> Odnaleziono 6 retrospektywnych badań wskazujących na korzystny wpływ glikokortykosteroidów na LVEF, m.in.: Biggar :odsetek pacjentów pediatrycznych z LVEF<45% był niższy wśród pacjentów stosujących deflazakort niż u pacjentów nieotrzymujących glikokortykosteroidu: 10% vs 58%, p<0,001, Silversides :odsetek pacjentów z LVEF < 45% na koniec okresu obserwacji (czas trwania nie został podany) wśród chorych leczonych deflazakortem 5% vs 58% u pacjentów bez glikokortykosteroidu, p=0,001 Tandon: wydłużony czas trwania leczenia glikokortykosteroidami był związany ze 	<ul style="list-style-type: none"> Nie oceniano.

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
		<p>spadkiem LVEF o 0,43%/ rok leczenia, p<0,0001</p> <p><u>Wpływ glikokortykosteroidów na frakcję skracania (FS)</u></p> <p>Odnaleziono 6 retrospektywnych badań wskazujących na korzyści ze stosowania glikokortykosteroidu, m.in.:</p> <p>Biggar: średni FS u pacjentów w wieku 18 lat wynosił 33% u pacjentów leczonych deflazakortem i 22% u pacjentów nieleczonych glikokortykosteroidem, p<0,002;</p> <p>Markham: FS było wyższe u pacjentów leczonych deflazakortem lub prednizonem niż u pacjentów nieleczonych: 34% vs 26%, p<0,001;</p> <p>Silversides: średni FS wynosił 33% u pacjentów leczonych deflazakortem i 21% u pacjentów nieleczonych glikokortykosteroidem, p=0,002.</p> <p><u>Wpływ glikokortykosteroidów na wyniki kardiomiopatii</u></p> <p>Odnaleziono 5 retrospektywnych badań wskazujących na korzyści ze stosowania glikokortykosteroidu, m.in.:</p> <p>Shramm: ryzyko kardiomiopatii było IS niższe u pacjentów leczonych deflazakortem lub prednizonem niż nieleczonych glikokortykosteroidem: HR=0,38, 95%CI (0,16; 0,90), p=0,027.</p> <p>Barbera: ryzyko rozwoju miopatii zmniejszało się o 4% każdego roku terapii glikokortykosterydem, p<0,001;</p> <p>Odnaleziono 1 badanie retrospektywne wskazujące na podwyższone ryzyko kardiomiopatii uczestników leczonych wcześniej glikokortykoidami w porównaniu z tymi, którzy nie byli leczeni: HR=2,1, 95% CI: (1,2; 3,5), p <0,01, a także u tych leczonych wcześniej w porównaniu z tymi leczonymi późno: HR=2,1, 95% CI (1,2; 3,5), p=0,01.</p> <p><u>Wpływ glikokortykosteroidów na śmiertelność związaną z niewydolnością serca (HF)</u></p> <p>Shramm: odsetek pacjentów, którzy zmarli z przyczyn związanych z HF, wynosił 0% u pacjentów leczonych deflazakortem lub prednizonem i 22% u pacjentów nieleczonych, p = 0,0010. Wszyscy pacjenci otrzymywali również leki kardiologiczne.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wnioski autorów <p>Odnaleziono wysokiej jakości dowody na to, że glikokortykoidy (deflazakort) są istotnie związane z zachowaniem frakcji wyrzutowej lewej komory i poprawą frakcji skracania, oraz niskiej jakości dowody na to, że glikokortykoidy (deflazakort, prednizon i/lub prednizolon) są związane z poprawą frakcji wyrzutowej i niższym ryzykiem kardiomiopatii, dysfunkcji komór i śmiertelności związanej z niewydolnością serca.</p>	

Skróty: **HR** – współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio), **NSAA** - North Star Ambulatory Assessment, 17-elementowa skala, która ocenia wykonanie różnych umiejętności funkcjonalnych u pacjentów z dystrofią mięśniową Duchenne'a w skali od 0 (niezdolny), 1 (ukończone samodzielnie, ale z modyfikacjami) i 2 (ukończone bez modyfikacji).

3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ChPL Dezacor⁶:

Wskazania:

- Zaburzenia reumatyczne i kolagenowe: leczenie zaostrzeń i/lub terapia podtrzymująca reumatoidalnego zapalenia stawów i łuszczycowego zapalenia stawów, gdy wykazano nieskuteczność leczenia zachowawczego; polimialgia reumatyczna; ostra gorączka reumatyczna; toczeń rumieniowaty układowy; ciężkie zapalenie skórno-mięśniowe; guzkowe zapalenie okołotętnicze; zapalenie stawów chrzęstno-stawowe i ziarniniak Wegenera.
- Zaburzenia dermatologiczne: pęcherzyca, pemfigoid pęcherzowy, uogólnione złuszczające zapalenie skóry, ciężki rumień wielopostaciowy, ciężka postać rumienia guzowatego.
- Zaburzenia alergiczne: astma oskrzelowa oporna na konwencjonalne leczenie.
- Zaburzenia płuc: sarkoidoza płuc, zewnętrzne alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych (pylica wywołana pyłem organicznym), złuszczające śródmiąższowe zapalenie płuc (idiopatyczne włóknienie płuc). Patologie oczne: zapalenie naczyniówki, zapalenie naczyniówki i siatkówki, zapalenie tęczówki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego.
- Zaburzenia hematologiczne: idiopatyczna trombocytopenia, niedokrwistość hemolityczna i paliatywne leczenie białaczek i chłoniaków.
- Zaburzenia żołądkowo-jelitowe i zaburzenia wątroby: wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna i przewlekłe aktywne zapalenie wątroby.
- Choroby nerek: zespół nerczycowy.

Dawkowanie:

Dawka początkowa może się wahać od 6 do 90 mg/dobę u dorosłych i od 0,25 do 1,5 mg/kg u dzieci, w zależności od ciężkości stanu chorobowego i indywidualnych potrzeb. Dawkę początkową można utrzymać lub zmodyfikować w celu uzyskania zadowalającej odpowiedzi klinicznej. Dawka podtrzymująca powinna zawsze być minimalną dawką konieczną do kontrolowania objawów. Zmniejszenia dawki należy stosować stopniowo, aby umożliwić przywrócenie funkcji osi podwzgórze-przysadka mózgowa.

Zawiesina kropli doustnych Dezacor ma szczególne znaczenie w pediatrii ze względu na łatwość podawania i akceptacji, w tym u niemowląt (1 kropla zawiera 1 mg deflazakortu). Nie ma danych klinicznych dotyczących skuteczności deflazakortu u dzieci poniżej 2 miesięcy.

Specjalne ostrzeżenia:

Zapotrzebowanie na terapię kortykosteroidami jest zmienne, dlatego dawkowanie powinno być spersonalizowane i uwzględniać jednostkę chorobową oraz odpowiedź pacjenta na leczenie.

W następujących przypadkach należy podjąć szczególne środki ostrożności przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu terapii glikokortykoidami: choroby serca lub zastoinowa niewydolność serca (z wyjątkiem aktywnego reumatycznego zapalenia serca), nadciśnienie, choroby zakrzepowo-zatorowe, infekcje (w przypadku których należy wdrożyć odpowiednią terapię przeciwniekcyjną), zapalenie żołądka lub przełyku, zapalenie uchyłków, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, jeśli istnieje ryzyko perforacji lub zakażenia ropnego, niedawne zespolenie jelitowe, cukrzyca, niestabilność emocjonalna lub skłonności psychotyczne, padaczka, jaskra,

⁶ <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/04/02/20201222-rcp-dezacor.pdf>, data odczytu: 16.12.2024 r.

nadczynność tarczycy i marskość wątroby (w dwóch ostatnich przypadkach działanie glikokortykoidu może być nasilone).

W sytuacjach stresowych (takich jak infekcje, urazy lub zabiegi chirurgiczne) może być konieczne zwiększenie dawki.

3.5. Podsumowanie analizy klinicznej

Do analizy klinicznej włączono dwa randomizowane badania kliniczne, trzy metaanalizy wyników badań pierwotnych oraz jeden przegląd systematyczny.

Randomizowane badanie kliniczne Guglieri 2022 miało na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa trzech najczęściej stosowanych schematów terapii glikokortykosteroidami u nieleczonych wcześniej chłopców w wieku 4-7 lat z dystrofią mięśniową Duchenne'a: codziennie podawanego deflazakortu (0,9 mg/kg), codziennie podawanego prednizonu (0,75 mg/kg) i terapii przerywanej prednizonem (0,75 mg/kg przez 10 dni, a następnie 10 dni przerwy). Uzyskane wyniki wskazują na brak IS statystycznie różnic pomiędzy interwencjami podawanymi codziennie oraz na IS statystycznie przewagę codziennie podawanego prednizonu nad terapią przerywaną prednizonem w zakresie globalnego wyniku, składającego się z trzech punktów końcowych (pierwszorzędowy punkt końcowy). Pacjenci stosujący deflazakort IS mniej przybierali na wadze i mieli IS bardziej spowolniony wzrost w porównaniu z pacjentami otrzymującymi którykolwiek ze schematów prednizonu. W zakresie zachowania, zmiany ciśnienia krwi, zmiany wyniku echokardiografii nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami.

Randomizowane badanie kliniczne DOSE (Reddy 2022) miało na celu ocenę, czy deflazakort w niższej dawce (0,45 mg/kg/dobę) jest nie gorszy niż deflazakort w dawce standardowej (0,9 mg/kg/ dobę) w zakresie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa u pacjentów w wieku od 5 r.ż. z nowo zdiagnozowaną dystrofią mięśniową Duchenne'a. Wyniki w zakresie skuteczności klinicznej mierzonej jako średnia zmiana (SD) po 24 tyg. w porównaniu do wartości wyjściowej w teście 6.min. marszu (6MWD) nie spełniły predefiniowanego kryterium non-inferiority. Niższa dawka deflazakortu okazała się nie gorsza niż dawka standardowa jedynie w podgrupie pacjentów w wieku do 7 lat oraz w podgrupie pacjentów, którzy w teście dystansu 6-min. marszu (6MWD) wyjściowo uzyskali > 350 m. Większość zgłaszanych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i była porównywalna między dwiema grupami interwencyjnymi podczas obu wizyt kontrolnych. Umiarkowane lub ciężkie zdarzenia niepożądane IS rzadziej wystąpiły w grupie leczonej niższą dawką deflazakortu.

Metaanaliza Shieh 2021 miała na celu porównanie skuteczności deflazakortu i prednizonu/prednizolonu w zapewnianiu klinicznie istotnych opóźnień w utracie kamieni milowych w rozwoju fizycznym u pacjentów pediatrycznych z dystrofią mięśniową Duchenne'a z mutacją nonsensowną. Metaanalizie poddano wyniki pacjentów z grup placebo z dwóch badań dla atalurenu, co stanowi znaczne ograniczenie niniejszego badania. Wyniki wskazują na IS przewagę deflazakortu nad prednizonem/prednizolonem w zakresie trzech spośród czterech ocenianych punktów końcowych: test 6MWD (dystans 6-min. marszu), test wchodzenia na 4 schody i test schodzenia z 4 schodów. W teście chodzenia/ biegania na dystansie 10 m nie odnotowano IS różnic.

Metaanaliza Mc Donald 2023 miała na celu ocenę korytkosteroidów w zależności od wieku pacjentów i progresji choroby u pacjentów pediatrycznych z dystrofią mięśniową Duchenne'a. Metaanalizie poddano wyniki pacjentów z grup placebo z dwóch badań dla atalurenu, jednego badania dla taladafilu i jednego badania dla drisapersenu, co stanowi znaczne ograniczenie niniejszego badania. Wyniki wskazują na IS przewagę deflazakortu nad prednizonem/prednizolonem w zakresie uzyskanego wyniku w teście 6MWD (dystans 6-min. marszu) oraz wyniku w skali North Star Ambulatory Assessment. Ponadto, pacjenci leczeni deflazakortem po 48 tyg. uzyskali wyniki wskazujące na mniejszą utratę funkcjonalności mierzonej testem wchodzenia na 4 schody i testem schodzenia z 4 schodów niż pacjenci leczeni prednizonem.

Przegląd systematyczny z metaanalizą Landfeldt 2024a miał na celu opisanie czynników predykcyjnych utraty zdolności chodzenia w dystrofii mięśniowej Duchenne'a. Wśród ocenianych czynników predykcyjnych znalazła się ekspozycja na glikokortykosteroidy (deflazakort/ prednizon/ prednizolon) w porównaniu do braku leczenia. Pacjenci leczeni glikokortykosteroidem mieli ponad 50% mniejsze ryzyko utraty chodzenia niż pacjenci nieleczeni

(różnica była IS). Wyniki uzyskane po wykluczeniu badań z jakimkolwiek ryzykiem błędu wskazują, iż deflazakort IS bardziej niż prednizon/ prednizolon zmniejszyła ryzyko utraty chodzenia: HR=0,49 (0,34; 0,71)⁷.

Przegląd systematyczny Lanfeldt 2024b miał na celu opisanie czynników predykcyjnych choroby serca w dystrofii mięśniowej Duchenne'a, a ekspozycja na glikokortykosteroidy (deflazakort, prednizon) była jednym z analizowanych czynników. Odnaleziono badania retrospektywne wskazujące, iż glikokortykoidy (deflazakort) korzystnie wpływają na zachowanie frakcji wyrzutowej lewej komory i poprawę frakcji skracania, oraz wskazujące, że glikokortykoidy (deflazakort, prednizon lub prednizolon) są związane z poprawą frakcji wyrzutowej i niższym ryzykiem kardiomiopatii, dysfunkcji komór i śmiertelności związanej z niewydolnością serca.

Kluczowe ograniczenia odnalezionych badań dotyczą populacji (dwa spośród opisanych badań poza populacją pediatryczną obejmowały również dorosłych pacjentów z dystrofią mięśniową Duchenne'a, w dwóch badaniach populację badaną stanowili pacjenci z grup placebo z badań klinicznych mających na celu ocenę innych leków), innego celu badawczego oraz krótkiego okresu obserwacji (badanie Reddy 2022), który uniemożliwia określenie długofalowego wpływu stosowania glikokortykosteroidów na pacjentów.

4. Opinie ekspertów klinicznych

Odstąpiono od występowania z prośbą o opinie do ekspertów klinicznych, ponieważ zakres ocenianych wskazań nie uległ zmianie względem poprzedniej oceny.

W raporcie nr OT.4211.26.2021 wykorzystano opinie ekspertów klinicznych ankietowanych na potrzeby oceny zasadności refundacji leku Calcort (deflazakort) w raportach nr OT.431.9.2017 i OT.4311.18.2019. Ankietowani eksperci wskazali m.in.:

- „Podawanie deflazakortu w dystrofii Duchenne'a powinno być finansowane ze środków publicznych.”
- „W ramach importu docelowego 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.”

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

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (pismo znak PLD.45340.2397.2024.1.KB z dnia 12.11.2024 r.) w 2023 r. w ramach importu docelowego zrefundowano 342 opakowania produktu leczniczego Dezacor dla 22 pacjentów.

Na podstawie danych ze zlecenia MZ oszacowano, że średnia liczba opakowań leku Dezacor przypadająca na rok terapii jednego pacjenta pediatrycznego z dystrofią mięśniową Duchenne'a wynosi 15,5, zaś kwota na jaką wydano zgody na refundację w 2023 r. wyniosła 23 434 zł. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

⁷ Oszacowanie analityków Agencji na podstawie wyników w publikacji

Tabela 6. Dane ze zlecenia MZ dotyczące zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Dezacor w ocenianym wskazaniu w 2023 r.

Produkt leczniczy	Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL)	Pozytywnie rozpatrzone wnioski	Liczba opakowań z wydaną zgodą na refundację	Średnia liczba opakowań/pacjenta na rok*, **	Cena za opakowanie jednostkowe netto [zł]	Kwota na jaką wydano zgodę na refundację [zł]*
Dezacor (deflazakort), krople doustne, roztwór 22,75 mg/ml, butelka á 13 ml	22	33	342	15,55	68,52	23 433,84

Źródło: dane MZ, *oszacowanie własne analityków Agencji, **średnia liczba opakowań zakłada wykorzystanie tej samej ilości preparatu przez każdego pacjenta, w rzeczywistości zaś dawkowanie należy indywidualnie dostosowywać w zależności od diagnozy, ciężkości choroby oraz reakcji i tolerancji pacjenta.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu MZ, cena produktu leczniczego Dezacor (deflazakort) wynosi 68,52 zł za jedną butelkę zawierającą 13 ml. Jest to szacunkowa cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu z ZSMOPL z października 2024 r.). Cenę tę wykorzystano do oszacowania ceny detalicznej, ceny dla płatnika oraz średniego rocznego kosztu terapii z wykorzystaniem produktu leczniczego Dezacor we wskazaniu dystrofia mięśniowa Duchenne'a w populacji pacjentów pediatrycznych.

Średni roczny koszt terapii jednego pacjenta ponoszony przez płatnika oszacowany na podstawie danych ze zlecenia MZ wynosi 1 191,90 zł. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Cena detaliczna, cena dla płatnika, średni roczny koszt terapii jednego pacjenta produktem leczniczym Dezacor - oszacowanie analityków Agencji na podstawie danych ze zlecenia MZ

Produkt leczniczy	CHB (zł)*	CD (zł)	WDS (zł)	Cena dla płatnika (zł)	Średnia liczba opakowań/pacjenta/ rok**	Średni roczny koszt terapii jednego pacjenta (zł)**
Dezacor (deflazakort), krople doustne, roztwór 22,75 mg/ml, butelka á 13 ml	68,52	79,87	3,2	76,67	15,55	1 191,90

Skróty: **CHB** – cena hurtowa brutto, **CD** – cena detaliczna, **WDS** – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; *zgodnie z pismem MZ (PLD.45340.2397.2024.1.KB): *cena leku Dezacor to cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową*, **oszacowanie analityków Agencji na podstawie danych ze zlecenia MZ

Powyższe oszacowanie obarczone jest niepewnością, m.in. ze względu na to, że dawkowanie deflazakortu należy indywidualnie dostosowywać w zależności od ciężkości stanu chorobowego i indywidualnych potrzeb.

Roczny koszt terapii całej populacji oszacowano przy założeniu, że liczebność populacji pacjentów stosujących produkt leczniczy Dezacor utrzyma się na poziomie wskazanym w zleceniu MZ (22 pacjentów rocznie) wyniesie 26 221,82 zł. Należy mieć na uwadze, że obliczenia mają charakter jedynie poglądowy z uwagi na niepewność dotyczącą liczebności populacji, schematu dawkowania deflazakortu oraz niepewność dotyczącą rzeczywistego kosztu leku Dezacor sprowadzanego zza granicy.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki przeprowadzonej analizy.

Tabela 9. Roczny koszt terapii całej populacji w oparciu o dane MZ dotyczące liczebności chorych

Produkt leczniczy	Liczba pacjentów stosujących lek w ciągu roku	Średni roczny koszt terapii jednego pacjenta (zł)*	Średni roczny koszt terapii populacji (zł)
Dezacor (deflazakort), krople doustne, roztwór 22,75 mg/ml, butelka á 13 ml	22	1 191,90	26 221,82

* oszacowanie analityków Agencji na podstawie danych ze zlecenia MZ przy założeniu, że każdy z pacjentów będzie potrzebował takiej samej liczby opakowań leku Dezacor podczas rocznej terapii

Warto nadmienić, iż w zleceniu MZ opisanym w raporcie OT.4311.26.2021 wskazano, iż przed oceną Agencji nie wydawano zgod na refundację leku Dezacor, zaś szacunkowa cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową wynosiła 200 zł za butelkę 13 ml.

W informacji przekazanej przez MZ, nie wskazano innych produktów leczniczych i śsspz sprowadzanych w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu.

Przedmiotem oceny Agencji był produkt leczniczy Calcort (deflazacort), tabletki, 6 mg sprowadzany w ramach importu docelowego we wskazaniu: dystrofia mięśniowa Duchenne'a.

6. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2024 poz. 146 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) pismem z dnia 12.11.2024 r., znak pisma: PLD.45340.2397.2024.1.KB Minister Zdrowia zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Dezacor (deflazakort), krople doustne, roztwór 22,75 mg/ml, we wskazaniu: dystrofia mięśniowa Duchenne'a w populacji pacjentów pediatrycznych.

Niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4211.26.2021, na podstawie którego wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 106/2021 oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 106/2021 w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Dezacor (deflazakort) we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a- leczenie pacjentów pediatrycznych.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej, istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej, wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu MZ, cena jednego opakowania refundowanego w ramach importu docelowego wynosi 68,52 zł za 1 opakowanie (butelka 13 ml). Jest to szacunkowa cena netto sprzedaży produktów do apteki, zawierające marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu z ZSMOPL).

W 2023 r. wydano zgodę na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Dezacor dla 22 pacjentów, zrefundowano 342 opakowania leku.

Wytyczne kliniczne

W dniu 16.12.2021 przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie nr OT.4211.26.2021. Wykorzystano słowa kluczowe: management of /guidelines/ treatment, Duchenne, dystrophy, dystrophies. Dodatkowo wykonano wyszukiwanie za pomocą wyszukiwarki internetowej Google oraz sprawdzono bibliografię odnalezionych publikacji. Szukano wytycznych opublikowanych po zakończeniu prac nad raportem nr OT.4211.26.2021.

W wyniku dokonanych przeszukiwań odnaleziono 2 dokumenty: brytyjskie wytyczne BTS 2022 oraz międzynarodowe wytyczne opracowane przez ekspertów z Peru Malaga 2024.

Odnalezione dokumenty zgodnie wskazują, iż kortykosteroidy (deflazakort oraz prednizon) są standardem postępowania od najmłodszych lat u pacjentów z dystrofią mięśniową Duchenne'a. Autorzy dokumentu Malaga 2024 wskazują, że w przypadku wystąpienia działań niepożądanych po kortykosteroidach część wytycznych zaleca terapię przerywaną, część wytycznych uważa, że nie ma wystarczających dowodów, aby ją rekomendować.

W raporcie nr OT.4311.26.2021 opisane wytyczne wskazywały deflazakort jako jeden z leków sterydowych możliwych do stosowania w dystrofii mięśniowej Duchenne'a.

Wskazanie dowodów naukowych

Do analizy klinicznej włączono dwa randomizowane badania kliniczne, trzy metaanalizy wyników badań pierwotnych oraz jeden przegląd systematyczny.

Randomizowane badanie kliniczne Guglieri 2022 miało na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa trzech najczęściej stosowanych schematów terapii glikokortykosteroidami u nieleczonych wcześniej chłopców w wieku 4-7 lat z dystrofią mięśniową Duchenne'a: codziennie podawanego deflazakortu (0,9 mg/kg), codziennie podawanego prednizonu (0,75 mg/kg) i terapii przerywanej prednizonem (0,75 mg/kg przez 10 dni, a następnie 10 dni przerwy). Uzyskane wyniki wskazują na brak IS statystycznie różnic pomiędzy interwencjami podawanymi codziennie oraz na IS statystycznie przewagę codziennie podawanego prednizonu nad terapią przerywaną prednizonem w zakresie globalnego wyniku, składającego się z trzech punktów końcowych (pierwszorzędowy punkt końcowy). Pacjenci stosujący deflazakort IS mniej przybierali na wadze i mieli IS bardziej spowolniony

wzrost w porównaniu z pacjentami otrzymującymi którykolwiek ze schematów prednizonu. W zakresie zachowania, zmiany ciśnienia krwi, zmiany wyniku echokardiografii nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami.

Randomizowane badanie kliniczne DOSE (Reddy 2022) miało na celu ocenę, czy deflazakort w niższej dawce (0,45 mg/kg/dobę) jest nie gorszy niż deflazakort w dawce standardowej (0,9 mg/kg/ dobę) w zakresie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa u pacjentów w wieku od 5 r.ż. z nowo zdiagnozowaną dystrofią mięśniową Duchenne'a. Wyniki w zakresie skuteczności klinicznej mierzonej jako średnia zmiana (SD) po 24 tyg. w porównaniu do wartości wyjściowej w teście 6.min. marszu (6MWD) nie spełniły predefiniowanego kryterium non-inferiority. Niższa dawka deflazakortu okazała się nie gorsza niż dawka standardowa jedynie w podgrupie pacjentów w wieku do 7 lat oraz w podgrupie pacjentów, którzy w teście dystansu 6-min. marszu (6MWD) wyjściowo uzyskali > 350 m. Większość zgłaszanych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i była porównywalna między dwiema grupami interwencyjnymi podczas obu wizyt kontrolnych. Umiarkowane lub ciężkie zdarzenia niepożądane IS rzadziej wystąpiły w grupie leczonej niższą dawką deflazakortu.

Metaanaliza Shieh 2021 miała na celu porównanie skuteczności deflazakortu i prednizonu/prednizolonu w zapewnianiu klinicznie istotnych opóźnień w utracie kamieni milowych w rozwoju fizycznym u pacjentów pediatrycznych z dystrofią mięśniową Duchenne'a z mutacją nonsensowną. Metaanalizie poddano wyniki pacjentów z grup placebo z dwóch badań dla atalurenu, co stanowi znaczne ograniczenie niniejszego badania. Wyniki wskazują na IS przewagę deflazakortu nad prednizonem/prednizolonem w zakresie trzech spośród czterech ocenianych punktów końcowych: test 6MWD (dystans 6-min. marszu), test wchodzenia na 4 schody i test schodzenia z 4 schodów. W teście chodzenia/ biegania na dystansie 10 m nie odnotowano IS różnic.

Metaanaliza Mc Donald 2023 miała na celu ocenę kortykosteroidów w zależności od wieku pacjentów i progresji choroby u pacjentów pediatrycznych z dystrofią mięśniową Duchenne'a. Metaanalizie poddano wyniki pacjentów z grup placebo z dwóch badań dla atalurenu, jednego badania dla talafilu i jednego badania dla drisapersenu. Wyniki wskazują na IS przewagę deflazakortu nad prednizonem/prednizolonem w zakresie uzyskanego wyniku w teście 6MWD (dystans 6-min. marszu) oraz wyniku w skali North Star Ambulatory Assessment. Ponadto, pacjenci leczeni deflazakortem po 48 tyg. uzyskali wyniki wskazujące na mniejszą utratę funkcjonalności mierzonej testem wchodzenia na 4 schody i testem schodzenia z 4 schodów niż pacjenci leczeni prednizonem.

Przegląd systematyczny z metaanalizą Landfeldt 2024a miał na celu opisanie czynników predykcyjnych utraty zdolności chodzenia w dystrofii mięśniowej Duchenne'a. Wśród ocenianych czynników predykcyjnych znalazła się ekspozycja na glikokortykosteroidy (deflazakort/ prednizon/ prednizolon) w porównaniu do braku leczenia. Pacjenci leczeni glikokortykosteroidem mieli ponad 50% mniejsze ryzyko utraty chodzenia niż pacjenci nieleczeni (różnica była IS). Wyniki uzyskane po wykluczeniu badań z jakimkolwiek ryzykiem błędu wskazują, iż deflazakort IS bardziej niż prednizon/ prednizolon zmniejszał ryzyko utraty chodzenia: HR=0,49 (0,34; 0,71)⁸.

Przegląd systematyczny Lanfeldt 2024b miał na celu opisanie czynników predykcyjnych choroby serca w dystrofii mięśniowej Duchenne'a, a ekspozycją na glikokortykosteroidy (deflazakort, prednizon) była jednym z analizowanych czynników. Odnaleziono badania retrospektywne wskazujące, iż glikokortykoidy (deflazakort) są istotnie związane z zachowaniem frakcji wyrzutowej lewej komory i poprawą frakcji skracania, oraz wskazujące, że glikokortykoidy (deflazakort, prednizon lub prednizolon) są związane z poprawą frakcji wyrzutowej i niższym ryzykiem kardiomiopatii, dysfunkcji komór i śmiertelności związanej z niewydolnością serca.

Kluczowe ograniczenia odnalezionych badań dotyczą populacji (dwa spośród opisanych badań poza populacją pediatryczną obejmowały również dorosłych pacjentów z dystrofią mięśniową Duchenne'a), innego celu badawczego oraz krótkiego okresu obserwacji (badanie Reddy 2022), który uniemożliwia określenie długofalowego wpływu stosowania glikokortykosteroidów na pacjentów.

Opinie ekspertów klinicznych

Odstąpiono od występowania z prośbą o opinie do ekspertów klinicznych, ponieważ zakres ocenianych wskazań nie uległ zmianie względem poprzedniej oceny.

⁸ Oszacowanie analityków Agencji na podstawie wyników w publikacji

W raporcie nr OT.4211.26.2021 wykorzystano opinie ekspertów klinicznych ankietowanych na potrzeby oceny zasadności refundacji leku Calcort (deflazakort) w raportach nr OT.431.9.2017 i OT.4311.18.2019. Ankietowani eksperci wskazali m.in.:

- „Podawanie deflazakortu w dystrofii Duchenne'a powinno być finansowane ze środków publicznych.”
- „W ramach importu docelowego 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.”

Wpływ na wydatki z budżetu płatnika publicznego

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (pismo znak PLD.45340.2397.2024.1.KB z dnia 12.11.2024 r.) w 2023 r. w ramach importu docelowego zrefundowano 342 opakowania produktu leczniczego Dezacor dla 22 pacjentów pediatrycznych.

Na podstawie danych ze zlecenia MZ oszacowano, że średnia liczba opakowań leku Dezacor przypadająca na rok terapii jednego pacjenta pediatrycznego z dystrofią mięśniową Duchenne'a wynosi 15,5, zaś średni roczny koszt terapii jednego pacjenta ponoszony przez płatnika oszacowany na podstawie danych ze zlecenia MZ wynosi 1 191,90 zł.

Roczny koszt terapii całej populacji oszacowano przy założeniu, że liczebność populacji pacjentów stosujących produkt leczniczy Dezacor utrzyma się na poziomie wskazanym w zleceniu MZ (22 pacjentów rocznie) wyniesie 26 221,82 zł. Należy mieć na uwadze, że obliczenia mają charakter jedynie poglądowy z uwagi na niepewność dotyczącą liczebności populacji, schematu dawkowania deflazakortu oraz niepewność dotyczącą rzeczywistego kosztu leku Dezacor sprowadzanego zza granicy.

7. Źródła

Wytyczne kliniczne

- Malaga 2024** Malaga M, Rodriguez-Calienes A, Chavez-Ecos FA et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy: a scoping review. *Front. Neurol.*, 05 January 2024; *Sec. Neuromuscular Disorders and Peripheral Neuropathies*; Volume 14 - 2023| <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1260610>.
- ABN 2023** Araujo APQC, Nardes F, Fortes CPDD et al. Update of the Brazilian consensus recommendations on Duchenne muscular dystrophy. *Arq Neuropsiquiatr.* 2023 Jan;81(1):81-94. doi: 10.1055/s-0043-1761466.

Badania pierwotne i wtórne

- Guglieri 2022** Guglieri M, Bushby K, McDermott MP et al. Effect of Different Corticosteroid Dosing Regimens on Clinical Outcomes in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy. A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022;327(15):1456-1468. doi:10.1001/jama.2022.4315.
- Reddy 2022** Reddy C, Patil AN, Suthar R et al. Deflazacort dose optimization and safety evaluation in Duchenne muscular dystrophy (DOSE): A randomized, double-blind non-inferiority trial. *European Journal of Paediatric Neurology* 38 (2022) 77–84. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2022.04.004>
- Shieh 2021** Shieh JB, Elfring G, Trifillis P et al. Meta-analyses of deflazacort versus prednisone/prednisolone in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy. *J. Comp. Eff. Res.* (2021) 10(18), 1337–1347.
- McDonald 2023** McDonald CM, Marden JR, Shieh PB et al. Disease progression rates in ambulatory Duchenne muscular dystrophy by steroid type, patient age and functional status. *J. Comp. Eff. Res.* (2023) e220190.
- Landfeldt 2024a** Landfeldt E, Aleman A, Abner S et al. Predictors of Loss of Ambulation in Duchenne Muscular Dystrophy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Neuromuscular Diseases* 11 (2024) 579–612.
- Landfeldt 2024b** Landfeldt E, Alemán A, Abner S et al. Predictors of cardiac disease in duchenne muscular dystrophy: a systematic review and evidence grading. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2024) 19:359; <https://doi.org/10.1186/s13023-024-03372-x>.

Pozostałe publikacje

- ChPL Dezacor** <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/04/02/20201222-rcp-dezacor.pdf>, data odczytu: 16.12.2024 r.
- raport nr OT.4211.26.2021** 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: 18.08.2021.

8. Załączniki

8.1 Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 2. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data wyszukiwania: 16.12.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"deflazacort" [Supplementary Concept]	452
#2	(deflazacort[Title/Abstract]) OR (dezacor[Title/Abstract])	521
#3	#1 or #2	666
#4	"Muscular Dystrophy, Duchenne"[Mesh]	7 719
#5	(muscular dystrophy[Title/Abstract]) or (duchenne[Title/Abstract])	28 551
#6	#4 or #5	29 157
#7	#3 and #6	186
#8	#3 and #6 Filters: from 2021/8/3 - 2024/12/16	36

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania: 16.12.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp Duchenne muscular dystrophy/	18 246
#2	exp deflazacort/	2 623
#3	(deflazacort or dezacor).ab,kw,ti	812
#4	duchenne.ab,kw,ti.	16 481
#5	1 or 4	20 781
#6	2 or 3	2 667
#7	5 and 6	763
#8	7 and 2021:2024.(sa_year).	238

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 16.12.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Muscular Dystrophy, Duchenne] explode all trees	359
#2	(duchenne):ti,ab,kw	989
#3	(deflazacort or dezacor):ti,ab,kw	213
#4	#1 or #2	989
#5	#3 and #4	61
#6	#3 and #4 with Cochrane Library publication date from Aug 2021 to Dec 2024	16

8.2 Diagram selekcji publikacji: wyszukiwanie aktualizacyjne i dla nowych wskazań

