



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ DEN HAAG

2024022301

Datum 26 maart 2025  
Betreft GVS advies deflazacort (Deflazacort XGX Pharma®) voor Duchenne musculaire dystrofie

**Zorginstituut Nederland**

Zorg  
Geneesmiddelen  
Willem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**

Mw. N. Stam

[warcg@zinl.nl](mailto:warcg@zinl.nl)

**Onze referentie**

2024022301

Geachte mevrouw Agema,

Zorginstituut Nederland adviseert u over de opname van deflazacort (Deflazacort XGX Pharma®) voor Duchenne musculaire dystrofie in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Aanleiding voor dit advies vormde uw verzoek in de brief van 13 januari 2025 (CIBG-24-07729).

Geregistreerde indicaties

Deflazacort (Deflazacort XGX Pharma®) is geïndiceerd voor Duchenne musculaire dystrofie (DMD) bij patiënten in de leeftijd van 2 jaar en ouder.

Het geneesmiddel is beschikbaar in tabletten met 6 mg en 30 mg. De registratiehouder vraagt alleen vergoeding voor de tabletten met 6 mg.

Claim registratiehouder

De registratiehouder verzoekt om opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering voor de behandeling van patiënten met Duchenne musculaire dystrofie die onacceptabele bijwerkingen hebben op prednison.

**Advies**

Zorginstituut Nederland adviseert u om deflazacort voor Duchenne musculaire dystrofie op te nemen op bijlage 1B van het GVS. Opname gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget die worden geschat op €243.612 in jaar 3. De werkelijke budgetimpact zal lager liggen vanwege volledige substitutie van de geïmporteerde variant van deflazacort.

Daarnaast adviseren wij u deflazacort om op bijlage 2 van het GVS te plaatsen met de volgende nadere voorwaarden:

*Uitsluitend voor patiënten met Duchenne musculaire dystrofie die onacceptabele bijwerkingen ervaren op prednison en onder behandeling zijn in een expertisecentrum.*

Wij lichten de totstandkoming van dit advies hieronder nader toe.

## Inhoudelijke beoordeling

### *Toets onderlinge vervangbaarheid*

Op basis van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid heeft het Zorginstituut geconcludeerd dat deflazacort *niet* onderling vervangbaar is met andere geneesmiddelen die in het GVS zijn opgenomen, omdat er geen sprake is van een gelijksoortig indicatiegebied. Deflazacort is geregistreerd voor veel verschillende indicaties waar andere corticosteroïden ook voor zijn geregistreerd. Echter, in tegenstelling tot andere corticosteroïden, is deflazacort alleen onderzocht bij patiënten met Duchenne musculaire dystrofie en wordt daarom ook alleen bij die patiënten ingezet. Op grond hiervan kan deflazacort niet op bijlage 1A worden geplaatst. Het Zorginstituut heeft daarom beoordeeld of deflazacort op bijlage 1B opgenomen kan worden.

### *Therapeutische waarde*

Uit de gerandomiseerde, gecontroleerde, fase 3 studie (FOR-DMD) blijkt dat er geen klinisch relevante verschillen bestaan tussen deflazacort en prednison in het effect op het motorisch functioneren of op de kwaliteit van leven van patiënten met Duchenne musculaire dystrofie. Er lijken wel verschillen te bestaan in het bijwerkingenprofiel van deflazacort en prednison. Uit de praktijk blijkt daarnaast dat een deel van de patiënten die met prednison wordt behandeld, onacceptabele bijwerkingen ervaart en dat deflazacort bij deze patiënten leidt tot bijvoorbeeld minder gewichtstoename en gedragsproblemen.

Het Zorginstituut concludeert daarom dat deflazacort voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk. Deflazacort heeft een meerwaarde ten opzichte van prednison bij patiënten met Duchenne musculaire dystrofie die onacceptabele bijwerkingen ervaren op prednison.

### *Budgetimpactanalyse*

Het Zorginstituut schat in dat 112 patiënten per jaar met deflazacort voor genoemde indicatie worden behandeld na opname in het pakket. De totale kosten per patiënt per jaar komen uit op €2.175,11. Dit resulteert in een macrokostenbeslag van €243.612 in het derde jaar. Hierbij is echter geen rekening gehouden met substitutie van de geïmporteerde variant van deflazacort welke reeds wordt vergoed, omdat onbekend is wat de prijs hiervan is. De werkelijke budgetimpact zal dus lager liggen, omdat deflazacort (Deflazacort XGX Pharma®) de geïmporteerde variant volledig zal substitueren.

Gezien het beperkte kostenbeslag is de kosteneffectiviteit niet beoordeeld.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd. De beoordelingsrapporten zijn als bijlagen toegevoegd (GVS-rapport, farmacotherapeutisch rapport en budgetimpactanalyse).

Hoogachtend,



M.J. Janssen  
Voorzitter Raad van Bestuur

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
26 maart 2025

**Onze referentie**  
2024022301



Zorginstituut Nederland

# GVS-rapport deflazacort (deflazacort XGX®)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor plaatsing  
in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Definitief | 17 februari 2025

# Colofon

Zaaknummer	2024022301
Contactpersoon	Mevr. drs. N. Stam, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) NStam@zinl.nl
Auteur(s)	L.Stiny M. Calamia
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

# Inhoudsopgave

	<b>Colofon</b>	<b>2</b>
<b>1</b>	<b>Inleiding</b>	<b>4</b>
1.1	Deflazacort (deflazacort XGX®)	4
1.2	Voorstel registratiehouder opname GVS	4
<b>2</b>	<b>Beoordeling onderlinge vervangbaarheid</b>	<b>5</b>
2.1	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid	5
2.1.1	Gelijksoortig indicatiegebied	5
2.1.2	Gelijke toedieningsweg	6
2.1.3	Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie	6
2.1.4	Klinische relevante verschillen in eigenschappen	6
2.2	Conclusie onderlinge vervangbaarheid	6
2.3	Conclusie plaatsing op lijst 1A	6
<b>3</b>	<b>Beoordeling plaatsing op lijst 1B</b>	<b>7</b>
3.1	Beoordeling therapeutische waarde	7
3.2	Beoordeling kosteneffectiviteit	7
3.3	Beoordeling kostenconsequentieraming	7
3.4	Conclusie plaatsing op lijst 1B	7
<b>4</b>	<b>Conclusie plaatsing in GVS</b>	<b>8</b>
<b>5</b>	<b>Literatuur</b>	<b>9</b>

# 1 Inleiding

In de brief van 13 januari 2025 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel deflazacort (deflazacort XGX®).

## 1.1 Deflazacort (deflazacort XGX®)

### *Samenstelling<sup>1, 2</sup>*

Elk tablet bevat 6 mg.

Deflazacort is ook beschikbaar in tabletten van 30 mg. De registratiehouder is echter niet voornemens om deze in Nederland beschikbaar te maken.

### *Geregistreerde indicatie<sup>1</sup>*

Deflazacort is geïndiceerd voor de volgende aandoeningen:

- Reumatische aandoeningen en collageenziekten - Intensivering van de behandeling en/of onderhoudstherapie van reumatoïde artritis en van artritis psoriatica wanneer conservatieve behandelingen ondoeltreffend zijn gebleken; polymyalgia rheumatica; acute reumatische koorts; systemische lupus erythematosus; ernstige dermatomyositis; polyarteritis nodosa en arteritis cranialis.
- Dermatologische aandoeningen - Gegeneraliseerde exfoliatieve dermatitis; ernstig multiform erytheem en erythema nodosum.
- Allergische aandoeningen - Anafylaxie, astma, ernstige overgevoeligheidsreacties.
- Longziekten - Extrinsicke allergische alveolitis (pneumoconiose ten gevolge van organisch poeder).
- Oculaire pathologie - Choroiditis; choroidoretinitis; iritis en iridocyclitis.
- Lever- en maagdarmpathologie - Colitis ulcerosa; ziekte van Crohn en chronische actieve hepatitis.
- Nierziekten - Nefrotisch syndroom.
- Duchenne musculaire dystrofie (DMD) bij patiënten in de leeftijd van 2 jaar en ouder

### *Dosering<sup>1</sup>*

De aanbevolen dosering bij DMD is 0,9 mg/kg/dag, eenmaal daags toegediend.

Voor overige indicaties geldt de volgende aanvangsdosis:

- 0,25-1,5 mg/kg/dag bij kinderen ouder dan 6 jaar en/of met een gewicht  $\geq$  24 kg
- 6-90 mg/dag bij volwassenen

## 1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering omdat deflazacort (deflazacort XGX®) voor de indicatie DMD niet onderling vervangbaar is met een ander geneesmiddel in het geneesmiddelvergoedingssysteem.

## 2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Deflazacort is een corticosteroïd welke breed geïndiceerd is voor verschillende aandoeningen (zie 1.1 geregistreerde indicaties). Er zijn meerdere orale corticosteroïden opgenomen in het GVS die breed kunnen worden ingezet als ontstekingsremmer, namelijk prednison en dexamethason. Om deze reden wordt getoetst of deflazacort onderling vervangbaar is met prednison en dexamethason. Aangezien prednison en dexamethason in hetzelfde GVS-cluster zijn opgenomen, zijn deze onderling uitwisselbaar. Om praktische redenen wordt er in dit rapport enkel vergeleken met prednison. Clustering vindt plaats op basis van de hoofdindicatie. Het vaststellen van de hoofdindicatie gebeurt op basis van de prevalentiecijfers van de geregistreerde indicaties. Welke indicaties in Nederland zijn geregistreerd is echter niet doorslaggevend.

### 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

#### 2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied

Volgens de SmPC van deflazacort is deflazacort geregistreerd voor<sup>1</sup>:

- Reumatische aandoeningen en collageenziekten - Intensivering van de behandeling en/of onderhoudstherapie van reumatoïde artritis en van artritis psoriatica wanneer conservatieve behandelingen ondoeltreffend zijn gebleken; polymyalgia rheumatica; acute reumatische koorts; systemische lupus erythematosus; ernstige dermatomyositis; polyarteritis nodosa en arteritis cranialis.
- Dermatologische aandoeningen - Gegeneraliseerde exfoliatieve dermatitis; ernstig multiform erytheem en erythema nodosum.
- Allergische aandoeningen - Anafylaxie, astma, ernstige overgevoeligheidsreacties.
- Longziekten - Extrinsieke allergische alveolitis (pneumoconiose ten gevolge van organisch poeder).
- Oculaire pathologie - Choroiditis; choroidoretinitis; iritis en iridocyclitis.
- Lever- en maagdarmpathologie - Colitis ulcerosa; ziekte van Crohn en chronische actieve hepatitis.
- Nierziekten - Nefrotisch syndroom.
- Duchenne musculaire dystrofie (DMD) bij patiënten in de leeftijd van 2 jaar en ouder.

Volgens de SmPC van prednison is prednison geregistreerd voor<sup>3</sup>:

- Reumatologische aandoeningen - geselecteerde gevallen of bijzondere vormen (Felty, Sjögren) van reumatoïde artritis, inclusief juveniele reumatoïde artritis; acuut reuma; lupus erythematosus disseminatus; panarteriitis nodosa en andere vasculitiden; arteriitis temporalis (polymyalgia rheumatica); poly- en dermatomyositis.
- Pulmonale aandoeningen - chronische obstructieve longziekten (CARA); status asthmaticus; geselecteerde gevallen van sarcoïdose; allergische longaandoeningen, zoals "organic dust disease" en eosinofiele longinfiltratie; cryptogene fibroserende alveolitis.
- Gastro-enterologische aandoeningen - colitis ulcerosa; enteritis regionalis (ziekte van Crohn); bepaalde vormen van hepatitis.
- Hematologische aandoeningen - auto-immuunhemolytische anemie; idiopathische trombocytopenische purpura bij volwassenen; reticulo-lymfoproliferatieve aandoeningen (zie ook onder oncologische aandoeningen).
- Nefrologische aandoeningen - geselecteerde gevallen van nefrotisch syndroom.
- Endocrinologische aandoeningen - congenitale bijnierhyperplasie; endocriene exophthalmus.
- Oncologische aandoeningen - lymfatische leukemieën, vooral de acute vormen; maligne lymfomata: de ziekte van Hodgkin, Non Hodgkin; gemetastaseerd mammacarcinoom; hypercalciëmie ten gevolge van skeletmetastasen of de ziekte van Kahler; de ziekte van Kahler.
- Neurologische aandoeningen - acute exacerbaties van multiple sclerose; cerebraal oedeem ten gevolge van hersenmetastasen.

- Oogheelkundige aandoeningen - choroidoretinitis; iridocyclitis; neuritis optica; arteriitis temporalis; pseudotumor orbitae.
- Dermatologische aandoeningen - pemphigus vulgaris en parapemphigus; erythrodermieën; ernstige vormen van erythema exsudativum multiforme (Stevens - Johnson-syndroom); mycosis fungoides - bulleuze dermatitis herpetiformis
- Diversen - als adjuvans bij heftige allergische en anafylactische reacties; als immunosuppressivum bij orgaantransplantatie; adjuvans bij preventie van misselijkheid en braken en bij behandeling van kanker met oncolytica met een ernstig emetogeen effect.

Op basis van bovenstaande kan geconcludeerd worden dat alleen deflazacort geregistreerd is voor inzet bij DMD. Prednison is hier niet voor geregistreerd, maar wordt wel *off-label* toegepast<sup>4</sup>. Voor clustering dient echter te worden gekeken naar de hoofdindicatie. Het vaststellen van de hoofdindicatie gebeurt op basis van de prevalentiecijfers van de geregistreerde indicaties. De prevalentie van reumatische aandoeningen in Nederland is ongeveer 1 op de 9 mensen<sup>5</sup>. De prevalentie van longaandoeningen zoals astma in Nederland is ongeveer 1 op de 20 mensen<sup>6</sup>. De prevalentie van gastro-enterologische doeningen zoals colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn ligt onder de 1 op de 100 mensen<sup>7</sup>. Op basis van deze gegevens zou de hoofdindicatie van zowel deflazacort als van prednison reumatische aandoeningen zijn<sup>1, 3</sup>. Uit de literatuur blijkt echter dat er geen klinische studies bestaan die de inzet van deflazacort bij reumatische aandoeningen onderzoeken. In de Nederlandse richtlijn Reumatoïde Artritis (2019) wordt deflazacort dan ook niet genoemd als mogelijke behandeloptie. Prednison wordt wel expliciet benoemd in de richtlijn, wat wordt onderbouwd met meerdere klinische studies naar prednison bij reumatoïde artritis<sup>8</sup>.

Uit de literatuur blijkt verder dat deflazacort alleen in klinische studies is onderzocht bij patiënten met DMD. Deflazacort wordt dan ook alleen aangeraden in de Nederlandse Duchenne richtlijn<sup>4</sup>. In de richtlijnen voor de overige geïndiceerde aandoeningen wordt deflazacort niet genoemd. Er bestaat geen bewijs uit klinische studies voor deflazacort bij indicaties anders dan DMD.

Conclusie: Er is geen sprake van een gelijksoortig indicatiegebied tussen deflazacort en prednison.

### 2.1.2 Gelijke toedieningsweg

N.v.t.

### 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

N.v.t.

### 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen

N.v.t.

## 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Deflazacort (deflazacort XGX®) is niet onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen in het GVS cluster 0H02ABBO V, waarin opgenomen: prednison en dexamethason.

## 2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A

Op grond van bovenstaande kan deflazacort (deflazacort XGX®) **niet** worden geplaatst op bijlage 1A.

## 3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B

### 3.1 Beoordeling therapeutische waarde

De beoordeling van de therapeutische waarde staat beschreven in het farmacotherapeutisch rapport.

Conclusie: Deflazacort heeft een meerwaarde ten opzichte van een prednison bij DMD-patiënten die onacceptabele bijwerkingen ervaren op prednison.

### 3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit

Het Zorginstituut heeft een vrijstelling van de farmaco-economische analyse verleend. Een beoordeling van de kosteneffectiviteit is daarom niet aan de orde.

### 3.3 Beoordeling kostenconsequentieraming

Het Zorginstituut verwacht in het derde jaar, rekening houdend met een marktpenetratie van 21,4%, 112 patiënten met DMD worden behandeld met deflazacort. Rekening houdend met een verhouding van 96%/4% intermitterend/doorlopend schema zijn de gemiddelde jaarlijkse kosten per patiënt €2175,11 voor de toepassing van deflazacort. Opname op lijst 1B van het GVS van deflazacort (Deflazacort XGX®) bij DMD zal op basis van het basecase gepaard gaan met meerkosten ten laste van het GVS van € 243.612,32 in het derde jaar.

Hierbij bestaat onzekerheid over het totaal aantal behandelde DMD-patiënten in Nederland. Om de invloed van de onzekerheden inzichtelijk te maken heeft het Zorginstituut nog een exploratief scenario toegevoegd, waarbij is uitgegaan van een hogere marktpenetratie van 50%. Dan bedragen de meerkosten van deflazacort €410 duizend in het derde jaar. Echter benadrukt het Zorginstituut, mede op basis van input van de beroepsgroep, dat dit een scenario betreft en acht zij de kans klein dat het aantal te behandelen patiënten werkelijk zo hoog zal liggen.

Conclusie: De meerkosten van deflazacort voor het GVS bedragen op basis van het hoofdscenario ongeveer €243 duizend.

### 3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B

Deflazacort (deflazacort XGX®) kan op bijlage 1B worden geplaatst.

## 4 Conclusie plaatsing in GVS

Deflazacort kan op bijlage 1B worden geplaatst.

## 5 Literatuur

1. EMA. Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC): deflazacort (Deflazacort VPN®) 2024.
2. Davis SE, Hynan LS, Limbers CA, et al. The PedsQL in pediatric patients with Duchenne muscular dystrophy: feasibility, reliability, and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Neuromuscular Module and Generic Core Scales. *J Clin Neuromuscul Dis* 2010; 11: 97-109.
3. EMA. Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC): prednison 2018.
4. FMS. Richtlijnen Duchenne spierdystrofie (DMD) 2021.
5. NIVEL. Reumatische aandoeningen in Nederland. NIVEL, 2016: pagina's. Geraadpleegd op via [https://www.nivel.nl/sites/default/files/bestanden/Rapport\\_Reumatische\\_aandoeningen\\_nederland.pdf](https://www.nivel.nl/sites/default/files/bestanden/Rapport_Reumatische_aandoeningen_nederland.pdf).
6. RIVM. Astma: omvang en gevolgen. RIVM, 2004: pagina's. Geraadpleegd op via <https://www.rivm.nl/bibliotheek/digitaaldepot/FactsheetAstma.pdf>.
7. NIVEL. Werken met een inflammatoire darmziekte in Nederland NIVEL, 2011: pagina's. Geraadpleegd op via <https://www.nivel.nl/sites/default/files/bestanden/Rapport-Werken-met-IBD.pdf>.
8. FMS. Reumatoïde Artritis 2019.



Zorginstituut Nederland

# Farmacotherapeutisch rapport deflazacort (Deflazacort XGX®) bij de behandeling van duchenne musculaire dystrofie

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor opname  
in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Definitief | 14 maart 2025

# Colofon

Zaaknummer	2024022301
Contactpersoon	Mevr. drs. N. Stam, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) NStam@zinl.nl
Auteur(s)	L.Stiny M. Calamia
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

# Inhoudsopgave

	<b>Colofon</b>	<b>2</b>
	<b>Afkortingen</b>	<b>5</b>
	<b>Samenvatting</b>	<b>6</b>
<b>1</b>	<b>Inleiding</b>	<b>7</b>
1.1	Aanleiding	7
1.2	Achtergronden	7
1.2.1	Aandoening	7
1.2.2	Symptomen en ernst	8
1.2.3	Prevalentie en incidentie	8
1.2.4	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling	8
<b>2</b>	<b>Methode systematisch literatuuronderzoek</b>	<b>10</b>
2.1	Vraagstelling	10
2.1.1	PICO	10
2.1.2	Studieopzet en gepast bewijs	10
2.1.3	Uitkomstmaten	10
2.2	Zoekstrategie	11
2.3	Selectiecriteria	12
<b>3</b>	<b>Resultaten</b>	<b>13</b>
3.1	Resultaten literatuursearch	13
3.2	Kenmerken geïnccludeerde studies	14
3.3	Gunstige effecten interventie	14
3.3.1	Overige overwegingen	16
3.4	Ongunstige effecten	17
3.4.1	Overige overwegingen	18
3.5	Ervaring	20
3.6	Toepasbaarheid	20
3.7	Gebruiksgemak	20
<b>4</b>	<b>Eindbeoordeling</b>	<b>21</b>
4.1	Bespreking relevante aspecten	21
4.2	Eindconclusie	21
<b>5</b>	<b>Farmacotherapeutisch Kompas</b>	<b>22</b>
5.1	Oud advies	22
5.2	Nieuw advies	22
	<b>Bijlage 1: Zoekstrategie</b>	<b>23</b>
	<b>Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies</b>	<b>24</b>
	<b>Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies</b>	<b>25</b>
	<b>Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden</b>	<b>26</b>
	<b>Bijlage 5: Baselinevariabelen <i>Guglieri et al., 2022</i></b>	<b>27</b>
	<b>Bijlage 6: Risico op bias</b>	<b>29</b>

<b>Bijlage 7: GRADE</b>	<b>30</b>
<b>Literatuur</b>	<b>31</b>

# Afkortingen

<b>Afkorting</b>	<b>Omschrijving</b>
6-MWT	Six-minute walking test
10-MT	Ten-meter walking test
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
DCN	Duchenne Centrum Nederland
DDD	Dutch Dystrophinopathy Database
DMD	Duchenne musculaire dystrofie
EBM	Evidence Based Medicine
EMA	European Medicine Agency
FU	Follow up
FVC	Geforceerde vitale capaciteit
HR	Hazard ratio
NMM	Neuromuscular Module
NSAA	North Star Ambulatory Assessment
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
TSQM	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication
TTR	Time to rise
PedsQL	Pediatric quality of life inventory
PODCI	Pediatric Outcomes Data Collection Instrument

# Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van deflazacort (deflazacort XGX®) bij de behandeling van Duchenne musculaire dystrofie (DMD). Deflazacort is daarbij vergeleken met prednison op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

Deflazacort is in 2024 geregistreerd voor de indicatie DMD. Volgens de Nederlandse richtlijn worden patiënten met corticosteroiden behandeld middels een intermitterend schema (off-label) waarbij de dosering van 0,75 mg/kg/d voor prednison of 0,9 mg/kg/d voor deflazacort wordt gegeven. In de richtlijn wordt een lichte voorkeur voor prednison uitgesproken, vanwege de hogere prijs en beperkte beschikbaarheid van deflazacort. In principe lijken deflazacort en prednison dus een gelijke plek in het behandelalgoritme te hebben wanneer gekeken wordt naar effectiviteit en bijwerkingen. De beroepsgroep heeft echter aangegeven dat uit de praktijk blijkt dat ongeveer een derde van de patiënten onacceptabele bijwerkingen ervaart op prednison zoals overmatige toename van het gewicht of gedragsproblemen. Deze patiënten schakelen over op deflazacort (indien beschikbaar) of staken behandeling met corticosteroiden. Voor patiënten die onacceptabele bijwerkingen ervaren op prednison is deflazacort de enige behandelingsmogelijkheid.

De effectiviteit en veiligheid van dagelijkse behandeling met deflazacort (0,9 mg/kg lichaamsgewicht) en prednison (0,75 mg/kg lichaamsgewicht) is onderzocht in de FOR-DMD studie. Dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde, fase 3 studie waarin ambulante jongens met DMD minimaal 3 jaar opgevolgd werden. De patiënten mochten niet eerder behandeld zijn met corticosteroiden. Zowel op behoud van motorisch functioneren als kwaliteit van leven werd er geen klinisch nog statistisch significant verschil gevonden tussen behandeling met deflazacort en prednison. Op basis hiervan kan geconcludeerd worden dat er geen verschil is tussen de gunstige effecten van deflazacort en prednison (bewijs van redelijke kwaliteit).

Vanuit de klinische studies zijn er geen aanwijzingen dat er verschillen zijn in ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten of het staken van behandeling. Het chronisch gebruik van steroïden kan gepaard gaan met specifieke bijwerkingen: veranderingen in stemming en gedrag, gewichtstoename, botontkalking (fracturen, bijnierinsufficiëntie en afbuiging in de lengtegroei). Sommige bijwerkingen lijken meer voor te komen bij deflazacort (botontkalking), andere meer bij prednison (gewichtstoename) en voor bepaalde bijwerkingen lijken er geen verschillen tussen deflazacort en prednison te zijn (verandering van stemming en gedrag). Volgens de beroepsgroep blijkt uit de praktijk dat een deel van de patiënten die met prednison wordt behandeld, onacceptabele bijwerkingen ervaart en dat deflazacort bij deze patiënten leidt tot minder gewichtstoename en gedragsproblemen.

Deflazacort voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij DMD. Zorginstituut Nederland concludeert op basis van de data dat deflazacort een meerwaarde ten opzichte van prednison heeft bij DMD-patiënten die onacceptabele bijwerkingen ervaren op prednison.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van deflazacort (deflazacort XGX®).

# 1 Inleiding

## 1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van deflazacort bij Duchenne musculaire dystrofie (DMD) t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

Tabel 1

### **deflazacort (deflazacort XGX®) oraal tablet<sup>1</sup>**

*Geregistreerde indicatie: Duchenne musculaire dystrofie (DMD) bij patiënten in de leeftijd van 2 jaar en ouder<sup>1</sup>.*

*Claim van de registratiehouder:*

*Bij het optreden van niet anderszins te behandelen bijwerkingen zoals overmatige toename van het gewicht of gedragsproblemen bij de behandeling van DMD, heeft overschakelen van prednison naar deflazacort een therapeutische meerwaarde ten opzichte van dosisverlaging of het stopzetten van prednison.*

*Doseringsadvies:*

*Kinderen  $\geq 2$  jaar*

*Volgens de richtlijn Duchenne spierdystrofie (2021): 0,9 mg/kg lichaamsgewicht 1x/dag (bij voorkeur in de ochtend), max. 36 mg per dag. Start met een intermitterend schema van 10 dagen wel behandelen en 10 dagen niet behandelen. Start de behandeling rond de leeftijd van 5 jaar. Evalueer jaarlijks het schema en de dosering<sup>2, 3</sup>.*

*Samenstelling: 6 mg deflazacort tablet. Hulpstof met een bekend effect: lactosemonohydraat<sup>1</sup>.*

*Werkingsmechanisme: Het exacte mechanisme bij DMD-patiënten is onbekend. Waarschijnlijk komt het door de binding van het actieve metaboliet, 21-deflazacort, aan de glucocorticoïdreceptor wat ontstekingsremmende en immunosuppressieve effecten op het lichaam veroorzaakt<sup>4</sup>.*

*Bijzonderheden: De registratie voor DMD is verkregen in 2024<sup>1</sup>*

## 1.2 Achtergronden

### 1.2.1 Aandoening

Duchenne musculaire dystrofie (DMD) is een X-gebonden ernstige erfelijke neuromusculaire ziekte die de spieren aantast en verzwakt. De ziekte komt vrijwel uitsluitend tot uiting bij mannen. Vrouwen zijn over het algemeen draagster van de ziekte en in enkele gevallen ook symptomatisch. Deze spierziekte wordt veroorzaakt door mutaties in het gen wat codeert voor het dystrofine-eiwit (grootste gen bij mensen, bestaat uit 79 exonen). Hierdoor wordt er te weinig of geen dystrofine aangemaakt. Dystrofine is een eiwit dat zorgt voor bescherming en stabiliteit van spiervezels in skelet-, diafragma- en hartspieren. Dystrofine heeft ook een rol in het centrale zenuwstelsel en bij gladde spieren. Als dystrofine ontbreekt is er een verhoogde spierafbraak en vervetting van de spier<sup>5</sup>.

Bij de meeste mutaties zorgen grote deleties of inserties voor de spierzwakte: bij ongeveer 62-72% ontbreken delen van het dystrofine-gen, en bij 8-13% zijn delen van het gen verdubbeld. Bij de overige 20% van de patiënten zijn er kleine mutaties (< 1 exon); bij de helft hiervan betreft het puntmutaties (mutatie van slechts één nucleotide) en nonsense mutaties. Bij een nonsense mutatie is het nieuwe codon een stopcodon (TGA, TAG en TAA), waardoor geen dystrofine eiwit wordt gemaakt<sup>6</sup>.

### 1.2.2 *Symptomen en ernst*

Patiënten met de ziekte van Duchenne ontwikkelen vanaf hun 2<sup>de</sup> levensjaar een toenemende spierzwakte. Deze progressieve spierziekte wordt meestal voor het 5<sup>de</sup> levensjaar ontdekt. Symptomen zijn ontwikkelingsachterstand (later met lopen), vertraagde spraakontwikkeling; typische Gowers manoeuvre om op te staan (door zwakte in heupen en bovenbeenspieren); vaak vallen, moeite met rennen, springen en traplopen. Tot een leeftijd van ongeveer 7 jaar kunnen, door normale motorische ontwikkeling, motorische functies nog toenemen. Bij 30% van de patiënten is ook sprake van verminderd cognitief functioneren en gedragsstoornissen. Tussen het 8<sup>ste</sup> en 14<sup>de</sup> levensjaar neemt de spierzwakte toe tot de aangetaste spieren niet meer gebruikt kunnen worden en een rolstoel nodig is (niet-ambulante fase). Door verzwakking van de ademhalingsspieren met luchtweginfecties is de volgende mijlpaal beademing. Na het 18<sup>de</sup> levensjaar hebben veel patiënten cardiomyopathie. Door goede revalidatiezorg, beademing en prednison therapie is de overleving verlengd tot rond de 30 jaar. De meeste patiënten overlijden door respiratoire complicaties en hartfalen (door cardiomyopathie)<sup>7, 8</sup>.

DMD betreft een heterogeen ziektebeeld. Zelfs kinderen met dezelfde mutaties kunnen een ander fenotype hebben. Oftewel verschillen in mutaties zijn niet uitsluitend verantwoordelijk voor de verschillen in fenotype<sup>9</sup>. Welke factoren nog meer een rol spelen staat niet vast. Daardoor is het niet mogelijk om bij kinderen het exacte beloop van het fenotype te voorspellen. De ernst van de ziekte en het effect op de kwaliteit van leven kunnen per patiënt verschillen. Sommige patiënten komen vroeger in een rolstoel dan anderen; sommigen hebben minder last van cardiomyopathie<sup>10</sup>.

### 1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

Het totaal aantal DMD-patiënten in Nederland wordt geschat tussen de 500 en 1000<sup>11</sup>. In een scopingoverleg met het Duchenne Centrum Nederland (DCN) is aangegeven dat er in Nederland 500 DMD-patiënten zijn. De Dutch Dystrophinopathy Database (DDD) is een nationale database waarin *real-world data* van patiënten met DMD en Becker musculaire dystrofie is verzameld worden. Naar verwachting staat 70% van de Nederlandse DMD-patiënten in het register. Volgens de laatste gegevens uit de DDD (2023) staan er 524 DMD patiënten in het register, waarvan 169 overleden zijn. Wanneer er rekening wordt gehouden met nieuwe patiënten zijn er volgens de beroepsgroep ongeveer 500 DMD-patiënten in Nederland<sup>12</sup>.

De incidentie van DMD wordt in de literatuur geschat tussen de 1:4000 en 1:5000<sup>13</sup>. De beroepsgroep gaat uit van een incidentie van 1:5000.

### 1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

Volgens de Nederlandse richtlijnen worden DMD-patiënten vanaf de leeftijd van 5 jaar chronisch behandeld met corticosteroiden: prednison of deflazacort (derivaat van prednison). Alhoewel prednison en deflazacort volgens de richtlijn een gelijke waarde hebben, is er een (lichte) voorkeur om te starten met (off-label) prednison. De reden hiervoor is dat deflazacort duurder is dan prednison, en de beschikbaarheid van prednison in Nederland beter is. In de afgelopen jaren werd deflazacort geïmporteerd, aangezien het middel niet was geregistreerd in Nederland. De meeste patiënten worden op dit moment dan ook behandeld met prednison<sup>3</sup>. De beroepsgroep heeft daarnaast aangegeven dat ongeveer een derde van de patiënten met DMD die met prednison worden behandeld onacceptabele bijwerkingen ervaren, met name gedragsmatige bijwerkingen en gewichtstoename. Voor deze specifieke patiëntengroep ziet de beroepsgroep een plaats voor deflazacort, aangezien dosisverlaging van prednison of stoppen met behandeling met prednison ongewenst is.

Middels gebruik van corticosteroiden wordt de inflammatie geremd om zo de loopfase te verlengen, scoliose te voorkomen en mogelijk het bereiken van mijlpalen in de niet-ambulante fase te vertragen (zoals niet-invasieve of invasieve beademing als uiting van achteruitgang van de longfunctie en daling van de linkerventrikelfunctie als parameter van de cardiomyopathie). Het gebruik van corticosteroiden kan leiden tot bijwerkingen op het gebied van stemming en gedrag, gewichtstoename, botontkalking met een verhoogd risico op fracturen, bijnierinsufficiëntie, afbuigende lengtegroei en latere puberteit. De bijwerkingen op volwassen

leeftijd zijn nog deels onbekend. In de richtlijn wordt genoemd dat bij het optreden van onacceptabele bijwerkingen zoals overmatige toename van het gewicht of gedragsproblemen, overschakelen van prednison naar deflazacort óf dosisverlaging en uiteindelijk staken van prednison is te overwegen<sup>3</sup>.

Gezien de complexe balans tussen voor- en nadelen en de onbekende effecten op de zeer lange termijn is er niet met zekerheid een optimaal regime aan te raden aan het begin van de therapie. Behandeling met een corticosteroïde (prednison of deflazacort) kan plaatsvinden in een doorlopend schema waarbij dagelijkse toediening plaatsvindt, of in een intermitterend schema waarin op en af 10 dagen wél en 10 dagen niet behandeld wordt. De richtlijnen geven aan dat er een voorkeur is voor een intermitterend schema (off-label) waarbij de dosering van 0,75 mg/kg/d voor prednison of 0,9 mg/kg/d voor deflazacort wordt gegeven. Hierbij lijkt het verstandig de dosering op basis van lichaamsgewicht niet door te zetten boven 30 mg prednison en 36 mg deflazacort. Middels dit intermitterend schema ligt de levenslange exposure lager dan bij een dagelijkse toediening, en is het daarom de verwachting is dat er minder lange termijn complicaties zullen zijn. Dit is belangrijk gezien de toenemende levensverwachting bij DMD. Bij een motorische achteruitgang in de ambulante fase (fase tussen diagnose en niet meer zelfstandig kunnen lopen) die sneller gaat dan gemiddeld, is overschakelen van een intermitterend naar een dagelijks regime te overwegen. Hierbij dienen de verhoogde kansen op complicaties op de korte en lange termijn besproken te worden<sup>3</sup>.

De registratiehouder claimt een therapeutische meerwaarde van deflazacort ten opzichte van dosisverlaging of het stopzetten van prednison bij patiënten met DMD die niet anderszins te behandelen bijwerkingen zoals overmatige toename van het gewicht of gedragsproblemen ervaren op prednison.

Vanwege de plaatsbepaling van deflazacort ten opzichte van prednison in de richtlijn, zal het Zorginstituut primair uitgaan van deze vergelijking. Daarnaast zal aandacht worden besteed aan de specifieke inzet van deflazacort bij patiënten die onacceptabele bijwerkingen ervaren op prednison<sup>3</sup>.

## 2 Methode systematisch literatuuronderzoek

### 2.1 Vraagstelling

Wat is de waarde van deflazacort (deflazacort XGX®) bij DMD-patiënten vergeleken met prednison?

#### 2.1.1 PICO

Tabel 2 PICO

PICO	
Patiëntenpopulatie	DMD-patiënten vanaf 2 jaar en ouder
Interventie	Deflazacort (0,9 mg/kg dagelijks en/of intermitterend volgens een 10 op 10 af schema)
Controle-interventie	Prednison (0,75 mg/kg dagelijks en/of intermitterend volgens een 10 op 10 af schema)
Cruciale uitkomsten	<ul style="list-style-type: none"><li>- Motorisch functioneren</li><li>- Kwaliteit van leven</li><li>- Interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten</li><li>- Stakers als gevolg van ongunstige effecten</li></ul>
Relevante follow-up duur	Volgens de EMA is de minimale relevante follow up duur 6 maanden (met voorkeur van minimaal 1 jaar voor cruciale uitkomsten) <sup>14</sup> . Bij voorkeur zou deze follow-up langer zijn door de zeer kleine patiëntenpopulatie betreft en omdat het een levenslange behandeling betreft.

#### 2.1.2 Studieopzet en gepast bewijs

Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat een direct vergelijkende gerandomiseerde, gecontroleerde en geblindeerde studie met de standaardbehandeling passend en haalbaar is. Echter merkt de beroepsgroep op dat het effect van behandeling met corticosteroiden op motorisch functioneren cumulatief is. Essentiële mijlpalen waaronder het verlies van lopen, verlies van hand naar mond functie, aantal scolioseoperaties en de noodzaak van ademhalingsondersteuning, zijn mogelijk niet te meten in een studie van een paar jaar.

#### 2.1.3 Uitkomstmaten

##### Motorisch functioneren

Volgens de Europese richtlijn voor DMD-studies is het verbeteren of het voorkomen van achteruitgang van het motorisch functioneren een cruciale uitkomstmaat<sup>14</sup>. Er bestaan meerdere manieren om motorisch functioneren te meten. Voorbeelden hiervan zijn: time-to-rise (TTR), six-minute walking test (6-MWT), ten-meter walking test (10-MT), North Star Ambulatory Assessment (NSAA) en de tijd tot verlies van ambulantie<sup>3</sup>.

In een scopingoverleg werd opgemerkt dat de 6-MWT goed gebruikt kan worden om redelijk 'fitted' patiënten te selecteren. Deze uitkomstmaat is echter zeer variabel en heeft geen lineair beloop; sommige patiënten scoren beter omdat ze ouder worden, sommige patiënten blijven stabiel omdat achteruitgang wordt voorkomen, en andere patiënten verslechteren snel waardoor er geen meting meer gedaan kan worden. Ook zijn de resultaten van de 6-MWT zeer

motivatieafhankelijk wat voor een risico op bias kan zorgen. Er wordt benadrukt dat een uitkomstmaat zoals *time to stand* relevanter is voor ouders en patiënten<sup>15, 16</sup>.

In de Nederlandse richtlijn voor de behandeling van DMD worden de volgende klinische (patiënt) relevantiegrenzen beschreven<sup>3</sup>:

- TTR: 3,6 seconden (31,3%) voor het opstaan van de grond<sup>17</sup>

- 6-MWT: 31,7 m (8- 9%)<sup>17</sup>

- 10-MT: 1,4 seconden (18,9%)<sup>17</sup>

- NSAA: 9 punten op de schaal van 0 tot 100<sup>18</sup>. Dit betreft een aangepaste schaal. Inmiddels wordt de originele schaal, die loopt van 0-34, ingezet in klinische trials. Deze schaal heeft een relevantiegrens van 3,5 punten<sup>19, 20</sup>. - Verlies van ambulatie: verlenging van de loopfase van 6 tot 12 maanden<sup>17</sup>

Ook het behoud van functionele vaardigheden (bijvoorbeeld mogelijkheid om te lopen, traplopen, op te staan van de grond, de armen tegen de zwaartekracht te heffen, een game controller te hanteren et cetera) of het minder snel achteruitgaan ten opzichte van de controlegroep wordt gezien als een klinisch (patiënt) relevant verschil<sup>17</sup>.

### Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven bij DMD is lastig te meten. De progressie van de ziekte gaat gepaard met specifieke problemen waardoor er niet altijd een goede correlatie is met generieke vragenlijsten. Volgens de Europese DMD richtlijn kunnen de volgende vragenlijsten gebruikt worden om kwaliteit van leven te meten: de ziektespecifieke module van de PedsQL (Pediatric quality of life inventory), de PedsQL 3.0 Neuromuscular Module (NMM) en de PedsQL 4.0 Generic Core Scales 4<sup>21</sup>. Voor ambulante DMD patiënten kunnen specifieke domeinen van de Pediatric Outcomes Data Collection Instrument (PODCI) gebruikt worden<sup>22, 14</sup>.

Het minimale klinisch belangrijke verschil (MID) voor de PedsQL 4.0 is 4,5 punten wanneer gemeten door een ouder/verzorger<sup>23</sup>. Deze MID is vastgesteld binnen een gezonde populatie en is nog niet vastgesteld voor DMD-patiënten.

### Interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten

De incidentie van interventie gerelateerde ernstige ongunstige effecten (treatment related serious adverse events) wordt beschouwd als cruciale uitkomstmaat. Daarnaast wordt een overzicht gegeven van de meest frequent voorkomende (ernstige) ongunstige effecten bij behandeling met deflazacort.

### Percentage stakeholders als gevolg van ongunstige effecten

Het aantal patiënten wat de behandeling staakt vanwege interventiegerelateerde ongunstige effecten wordt tevens beschouwd als een cruciale uitkomstmaat.

Voor de uitkomstmaten waarvoor geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen minimal important differences (MIDs) zijn, worden de volgende waarden als uitgangspunt genomen voor het bepalen van de klinische relevantie: voor dichotome uitkomstmaten een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een standardized mean difference (SMD) van 0,5. Deze waarden weerspiegelen een matig tot redelijk effect.

## 2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in november 2024 een literatuursearch gedaan naar publicaties over deflazacort en prednison bij DMD. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van het registratiedossier.

## 2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende inclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Klinische studie waarin deflazacort is vergeleken met prednison bij patiënten met DMD
- Engelstalige artikelen

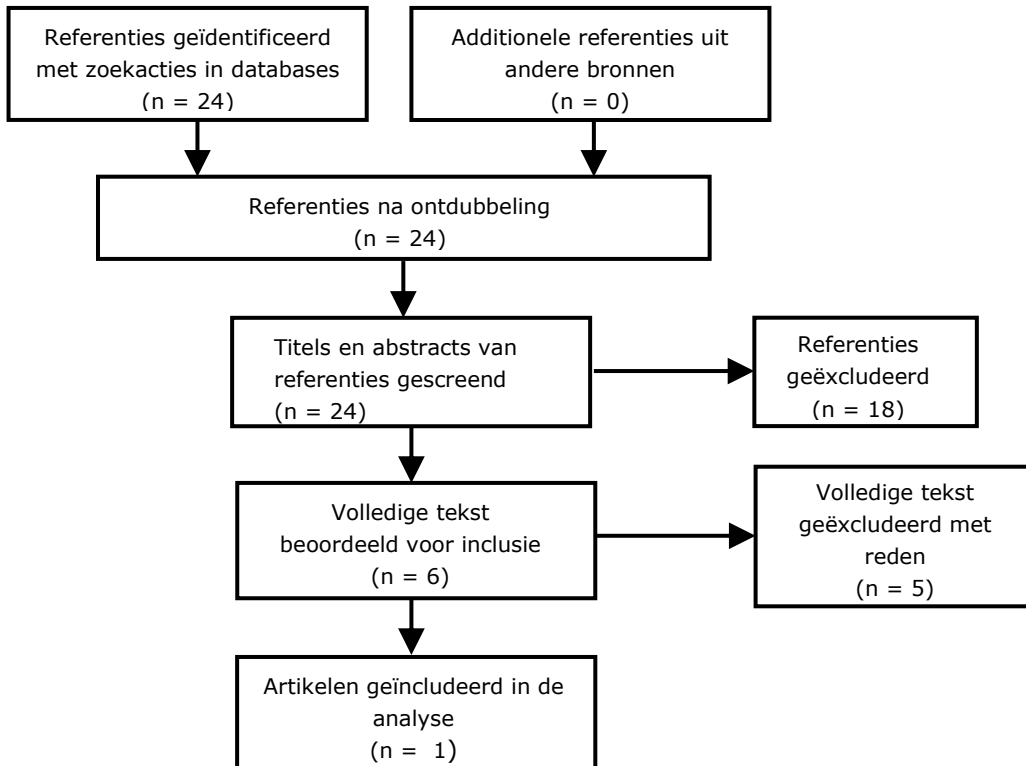
De volgende exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Congresbijdragen
- Beschouwende artikelen (state-of-the-art, niet-systematische reviews)
- Case reports

## 3 Resultaten

### 3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 24 referenties, waarvan 6 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

Uit het door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat een direct vergelijkende gerandomiseerde, gecontroleerde en geblindeerde studie met de standaardbehandeling passend en haalbaar is. Omdat de gerandomiseerde, gecontroleerde en geblindeerde FOR-DMD studie van *Guglieri et al., 2022* hieraan voldoet, zijn observationele studies niet geïncludeerd<sup>24</sup>. De systematische reviews van Matthews (2016), Manzur (2004) en Manzur (2008) zijn gebaseerd op kleinere vergelijkende studies (tussen de n=11 en n=17 per arm), of op studies waarin een deel van de cruciale uitkomsten ontbreken en/of er geen directe vergelijking tussen beide middelen wordt gemaakt<sup>25-27</sup>. De studie van *Griggs et al., 2016* is gebaseerd op data uit 1995, welke verouderd en mogelijk niet representatief zijn, waarbij cruciale uitkomsten niet zijn gemeten (6-MWT en QoL). Ook worden de resultaten van de motorisch functioneren enkel tekstueel toegelicht<sup>28</sup>. De studie van *McDonalds et al., 2023* is gebaseerd op een post-hoc analyse van niet gerandomiseerde gepoolde data uit vier verschillende klinische studies die verschillende inclusie criteria hanteerden. Ook komen de gemiddelde dagelijkse doseringen corticosteroïden (0,55 mg/kg prednison en 0,7 mg/kg deflazacort) bij baseline niet overeen met de PICO<sup>29</sup>. Op basis van de bovengenoemde redenen is het Zorginstituut van mening dat de studie van *Guglieri et al., 2022* het beste aansluit op de PICO en van de genoemde studies de hoogste kwaliteit van bewijs betreft. De overige genoemde studies zijn meegenomen als aanvullend bewijs in overige overwegingen.

## 3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

### FOR-DMD 2022 (Guglieri et al., 2022)<sup>24</sup>

De FOR-DMD studie is een gerandomiseerde, dubbelblinde, fase 3 studie waarin verschillende regimes corticosteroiden zijn vergeleken: dagelijks prednison 0,75 mg/kg, dagelijks deflazacort 0,9 mg/kg en intermitterend prednison (10 op 10 af) 0,75 mg/kg. Hierbij werd er onderzoek gedaan naar jongens die niet eerder behandeld zijn met corticosteroiden. Patiënten moesten een genetisch bevestigde diagnose van DMD hebben en bij screening tussen  $\geq 4$  jaar en  $< 8$  jaar oud zijn. Ook moesten ze bij screening in staat zijn om zelfstandig op te staan van de vloer (van rugligging naar staan) en om reproduceerbare geforceerde vitale capaciteit (FVC)-metingen uit te voeren. Patiënten met symptomatische cardiomyopathie en/of ernstige gedragsproblemen werden geëxcludeerd. De patiënten werden minimaal 3 jaar opgevolgd.

In totaal ontvingen 65 patiënten dagelijks prednison 0,75 mg/kg, 65 patiënten dagelijks deflazacort 0,9 mg/kg en 66 patiënten intermitterend prednison 0,75 mg/kg. In de Nederlandse praktijk worden beide behandeling intermitterend ingezet (10 op, 10 af schema, zie 1.2.4). In lijn met de PICO zou bij voorkeur de vergelijking tussen deflazacort en prednison gemaakt worden waarbij beide behandelingen in een intermitterend schema worden toegepast. Echter, er werd geen behandelarm meegenomen waarin een intermitterend schema deflazacort wordt toegepast. Om een eerlijke vergelijking te maken van het effect tussen deflazacort en prednison, worden enkel de resultaten van de dagelijkse doseringsschema's met elkaar vergeleken. Naar verwachting zal een intermitterende dosering minder effectief zijn dan een dagelijkse dosering, maar ook minder bijwerkingen geven. Het is de verwachting dat dit voor beide type corticosteroiden geldt.

Er zijn enkel gegevens beschikbaar over de mITT. In beide armen vielen 3 patiënten weg na randomisatie. Van de groep die dagelijks prednison ontving, voltooiden 54 patiënten de 3 jaar follow-up, van de groep die dagelijks deflazacort ontving, waren dit 54 patiënten en voor de groep die intermitterend prednison ontving, waren dit 56 patiënten. De gemiddelde leeftijd van de 196 DMD patiënten was 5,8 jaar. De baselinevariabelen zijn over het algemeen vergelijkbaar tussen de twee behandelarmen (een compleet overzicht is te vinden in bijlage 5).

Het samengestelde primaire eindpunt bestaat uit de snelheid van opstaan vanaf de vloer (Time to rise, TTR), geforceerde vitale capaciteit (FVC) en algemene tevredenheid van de deelnemer of ouder over de behandeling gemeten met de Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM; scorebereik, 0-100). Secundaire uitkomstmaten bestaan o.a. uit de 6-MWT, ten-minute walking test (10-MT), de North Star Ambulatory Assessment (NSAA) en de PedsQL 4.0.

## 3.3 Gunstige effecten interventie

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (bijlage 7). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, middelmatig, laag of zeer laag zijn.

### Motorisch functioneren<sup>24</sup>

In de FOR-DMD studie werd motorisch functioneren beoordeeld met de primaire uitkomstmaat TTR. Na drie jaar was de verandering in het primaire eindpunt TTR (t.o.v. de baseline waarde) 0,24 sec [98,3% betrouwbaarheidsinterval (BI): 0,22 tot 0,25] voor dagelijkse behandeling met prednison en 0,24 [98,3% BI: 0,22 tot 0,26] voor dagelijkse behandeling met deflazacort. Het gemiddelde verschil tussen dagelijkse behandeling met prednison en deflazacort was -0,004 sec

[98,3% BI: -0,03 tot 0,02] (zie tabel 3). Dit verschil voldoet niet aan de MID van 3,6 sec. Op basis van de primaire uitkomstmaat TTR is er geen klinisch relevant verschil (bewijs van redelijke kwaliteit) in effect op het remmen van achteruitgang in motorisch functioneren tussen deflazacort en prednison. Dit wordt ondersteund door de resultaten van de secundaire uitkomsten op de 6-MWT, 10-MT, NSAA en verlies van ambulantie. Op het secundaire eindpunt 6-MWT werd een gemiddeld verschil aangetoond van -10,8 meter [98,3% BI: -76,6 tot 55,0] tussen prednison en deflazacort. Dit verschil voldoet niet aan de MID van 31,7 m. Voor de NSAA werd een gemiddeld verschil aangetoond van -0,7 [98,3% BI: -4,3 tot 2,9] tussen prednison en deflazacort. Ook dit verschil voldoet niet aan de MID van 3,5 punten. In beide behandelarmen verloren 3 van de 65 patiënten hun ambulantie. Er wordt niet gerapporteerd na hoeveel tijd dit gebeurde. Hierdoor kan niet vastgesteld worden of er een klinisch relevant verschil op trad. Op de 10-MT werd een gemiddeld verschil aangetoond van -0,09 [98,3% BI: -0,39 tot 0,21] tussen prednison en deflazacort. Het relatieve effect van behandeling met deflazacort was voor geen van deze testen statistisch significant.

Er is gedurende de studie een probleem geweest met de blinding van een aantal patiënten in de prednison-arm. Het is onduidelijk wat de impact hiervan is op de studieresultaten. Hierdoor is er sprake van ernstig risico op bias.

*GRADE-conclusie:*

Er is geen klinisch relevant verschil (bewijs van redelijke kwaliteit) in effect op het remmen van achteruitgang in motorisch functioneren tussen deflazacort en prednison.

Tabel 3: Gunstige effecten van deflazacort vergeleken met prednison bij DMD-patiënten

<b>Studie: FOR-DMD<sup>24</sup></b>	<b>Prednison (n = 62)</b>	<b>Deflazacort (n = 62)</b>	<b>Relatieve verschil, p [BI 98,3%]</b>
<b>Primair eindpunt</b>			
TTR opstaan/sec	0,24 [BI 95% 0,22 tot 0,25]	0,24 [BI 95% 0,22 tot 0,26]	-0,004, p=0,83 [-0,03 tot 0,02]
<b>Secundaire eindpunten</b>			
6-MWT m	Niet gerapporteerd	Niet gerapporteerd	-10,8, p=0,85 [-76,6 tot 55,0]
NSAA (0-34)	Niet gerapporteerd	Niet gerapporteerd	-0,7, p=0,65 [-4,3 tot 2,9]
Verlies van ambulantie (n)	3/65	3/65	Niet te berekenen
10-MT m/sec	Niet gerapporteerd	Niet gerapporteerd	-0,09, p= 0,49 [-0,39 tot 0,21]

Kwaliteit van leven<sup>24</sup>

In de FOR-DMD studie werd de invloed van DMD op de kwaliteit van leven gemeten middels de PedsQL 4.0 vragenlijst. Deze werd door de ouders van de patiënten ingevuld. Na drie jaar was het gemiddelde verschil tussen dagelijkse prednison en deflazacort behandeling: 0,5 punten [98,3% BI: -6,8 tot 7,8] voor de totale score en 2,1 punten [98,3% BI: -8,9 tot 13,2] voor de motorisch functioneren score. Deze verschillen waren niet statistisch significant en voldoen niet aan de MID van 4,5 punten.

Zoals eerder toegelicht is er sprake van ernstig risico op bias vanwege problemen met blinding.

*GRADE-conclusie:*

Er is geen klinisch relevant verschil (bewijs van redelijke kwaliteit) in kans op het verbeteren van kwaliteit van leven tussen deflazacort en prednison.

### 3.3.1 Overige overwegingen

#### FOR-DMD<sup>24</sup>

In de FOR-DMD studie werd het behoud van motorisch functioneren gemeten middels verschillende testen. Geen van de resultaten toonde een klinisch relevant noch statistisch significant verschil tussen dagelijkse behandeling met deflazacort en prednison. Ook de gegevens met betrekking tot kwaliteit van leven (ingevuld door de verzorger) lieten geen verschil zien. Verder is gekeken naar de FVC als uitkomstmaat. Na 3 jaar bedroeg de FVC 1,40 L (BI 98,3%: 1,34 tot 1,46) in de deflazacort-arm en 1,44 L (BI 98,3%: 1,38 tot 1,50) in de prednison-arm. Het verschil tussen deze armen was noch klinisch relevant, noch statistisch significant.

Zoals eerder is genoemd, worden corticosteroïden intermitterend ingezet bij meer dan 90% van de behandelde patiënten in het DDD<sup>12</sup>. In de studie van *Guglieri et al.*, 2022 zijn ook de gunstige effecten van intermitterend prednison getest t.o.v. dagelijks deflazacort of prednison. De TTR liet een verschil van 0,08 sec in het voordeel van dagelijkse dosering van beide middelen t.o.v. intermitterend prednison. Dit verschil was statistisch significant maar niet klinisch relevant. Op de 6-MWT werd een klinisch relevant en statistisch significant verschil aangetoond van dagelijkse dosering t.o.v. intermitterend prednison: 68,9 (BI 98,3%; 4,2 tot 133,7,  $p=0,01$ ) voor dagelijks prednison t.o.v. intermitterend prednison en 79,8 (BI 98,3%; 14,6 tot 144,9,  $p=0,005$ ) voor dagelijks deflazacort t.o.v. intermitterend prednison. Overige motorische testen en kwaliteit van leven vragenlijsten waren ook in het voordeel van de dagelijkse doseringen<sup>24</sup>. Er zijn aanwijzingen dat dagelijkse dosering een positiever effect heeft op het verlies van loopfunctie t.o.v. een intermitterend schema<sup>3</sup>. In de studie is niet onderzocht of er verschillen bestaan tussen intermitterend prednison en intermitterend deflazacort. Vanwege gebrek aan verschillen in effectiviteit tussen dagelijkse toediening van deflazacort en dagelijkse toediening van prednison, is het niet de verwachting dat er verschillen in effectiviteit bestaan tussen intermitterende toediening van deflazacort en intermitterende toediening van prednison.

#### Aanvullend bewijs

In lijn met de FOR-DMD studie tonen overige studies, welke meegenomen zijn als aanvullend bewijs, aan dat deflazacort en prednison gelijke effecten hebben op het motorisch functioneren. De systematische reviews van Manzur (2004), Manzur (2008) en Matthews (2016) concludeerden dat zowel dagelijks deflazacort als prednison sprake is van behoud van motorisch functioneren op korte termijn op basis van verschillende testen<sup>25-27</sup>. In het onderzoek van *Griggs et al.*, 2016 werd aangetoond dat dagelijks deflazacort en prednison beide superieur zijn aan placebo (follow-up van 12 weken) aan de hand van een meeting van het behoud van spierkracht. Er werden geen klinisch relevante verschillen gevonden<sup>28</sup>.

De cohortstudie van *McDonalds et al.*, 2023 liet een voordeel op het gebied van motorisch functioneren zien voor deflazacort ten opzichte van prednison. Zo was er op de 6-MWT en een onderdeel van de NSAA een statistisch significant voordeel voor deflazacort: 37,59 m (95% BI 19,29 tot 55,88,  $p < 0,001$ ) op de 6-MWT en 4,5 punten (95% BI 1,33 tot 7,67,  $p=0,008$ ) voor de gelineariseerde NSAA score<sup>29</sup>. Echter betreft dit een retrospectieve cohort studie waardoor er ernstig risico op bias is. Ook wijken de dagelijkse doseringen in deze studie af van de aanbevolen doseringen. Deze resultaten dienen dan ook met voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden. Het is niet bekend in hoeverre corticosteroïden leiden tot een verbetering van kwaliteit van leven bij de patiënt omdat dit niet onderzocht is.

Verder is de follow-up van alle studies relatief kort. Patiënten worden doorgaans vanaf hun 5<sup>de</sup> tot mogelijk na hun 30<sup>ste</sup> levensjaar behandeld met corticosteroïden. Of er verschillen bestaan in lange termijn effecten tussen deflazacort en prednison is nog niet bekend.

Er is geen klinische data beschikbaar over de inzet van deflazacort bij DMD-patiënten die niet anderszins te behandelen bijwerkingen zoals overmatige toename van het gewicht of gedragsproblemen ervaren op prednison. Qua effectiviteit van deflazacort op het motorisch

functioneren en de kwaliteit van leven verwacht het Zorginstituut niet dat er verschillen bestaan in patiënten die wel of geen onacceptabele bijwerkingen ervaren op prednison.

### 3.4 Ongunstige effecten

In de SmPC van deflazacort zijn zowel algemene ongunstige effecten beschreven als enkel die van DMD-patiënten (gebaseerd op de studie van *Griggs et al., 2016*)<sup>1, 28</sup>. De SmPC van prednison specificeert geen frequentie van ongunstige effecten. Ook zijn de ongunstige effecten van prednison bij DMD-patiënten niet bekend<sup>30</sup>. Om deze reden worden in tabel 4 enkel de ongunstige effecten van deflazacort bij DMD-patiënten weergegeven. Deze ongunstige effecten zijn grotendeels identiek aan die van prednison<sup>1, 30</sup>.

Tabel 4: ongunstige effecten van deflazacort

deflazacort <sup>1</sup>	
meest frequent	<p>Zeer vaak (<math>\geq 1/10</math>): Bovensteluchtweginfectie, nasofaryngitis, cushingoïde verschijnselen, hirsutisme, toegenomen eetlust, centrale obesitas, toegenomen gewicht, hoofdpijn, hoest, constipatie, pijn in de bovenbuik, erytheem, pollakisurie, fracturen.</p> <p>Vaak (<math>\geq 1/100</math>): Influenza, abnormaal gedrag, pyrexie.</p>
ernstig	Niet bekend

In de studie van *Guglieri et al., 2022* zijn de ongunstige effecten van dagelijks deflazacort en prednison vergeleken (zie tabel 5). Over het algemeen waren de frequentie en ernst van de ongunstige effecten gelijk in beide behandelarmen. Het is niet bekend of deze ongunstige effecten gerelateerd waren aan de interventies<sup>24</sup>.

Tabel 5: Overzicht van ongunstige effecten die bij  $\geq 15\%$  van de patiënten voorkwam<sup>24</sup>.

	deflazacort (n=65)	Prednison (n=65)
Ongunstig effect	Aantal events	Aantal events
Abnormaal gedrag	25	22
Infectie van de bovenste luchtwegen	19	24
Overgeven	17	19
Musculoskeletale pijn	15	12
Abdominale pijn	13	16
Hoesten	12	13
Pyrexie	12	12
Cushingachtig uiterlijk	11	11
Gastro-intestinale infectie	11	10
Hypertrichose	10	7
Gewichtstoename	4	10

Vallen	7	10
--------	---	----

#### Interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten<sup>24</sup>

In de studie van *Guglieri et al.*, 2022 werden geen interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten geconstateerd bij dagelijkse behandeling met deflazacort. Dagelijkse behandeling met prednison resulteerde in 3/65 (5%) (waarschijnlijk) interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten: verhoogde calcium/creatinineratio in de urine en twee gevallen van abnormale tussenwervelruimte op beeldvorming van de wervelkolom. Omdat er geen interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten geconstateerd werden in de deflazacort-arm kon er geen relatieve risico (RR) van deflazacort t.o.v. prednison berekend worden.

Door een probleem met de blinding is er sprake van ernstig risico op bias. Echter is dit risico op bias minder van invloed op specifieke bijwerkingen zoals afwijkingen van de wervelkolom en lengtegroei. Verder is het aantal events erg laag waardoor de *optimal information size* niet bereikt wordt. Door de zeer kleine patiëntenpopulatie (deflazacort n=65, prednison n=65) is er een aanzienlijk risico dat weinig voorkomende interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten niet worden gevonden. Het gevonden effect is daardoor erg onzeker.

*GRADE conclusie:* Door het ontbreken van events in de deflazacort kan er geen RR berekend worden. Het is zeer onzeker of er verschillen bestaan tussen deflazacort en prednison op de incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten (bewijs van zeer lage kwaliteit).

#### Stakers als gevolg van interventiegerelateerde ongunstige effecten<sup>24</sup>

In de studie van *Guglieri et al.*, 2022 waren er geen stakers als gevolg van interventiegerelateerde ongunstige effecten van behandeling met deflazacort of prednison.

Door een probleem met de blinding is er sprake van ernstig risico op bias. Ook is er sprake van onnauwkeurigheid over het effect vanwege de zeer kleine studiepopulatie en het ontbreken van events (*optimal information size* niet behaald).

*GRADE conclusie:* Het is zeer onzeker of er verschillen bestaan tussen deflazacort en prednison op het staken van de behandeling als gevolg van interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten (bewijs van zeer lage kwaliteit).

### 3.4.1 Overige overwegingen

Door de kleine patiëntenpopulatie in de studie van *Guglieri et al.*, 2022 is gezocht naar aanvullende veiligheidsdata bij DMD-patiënten. De studie van McDonalds (2023) bevat geen gegevens over ongunstige effecten<sup>29</sup>. De studie van Griggs (2016) is opgenomen in de SmPC van deflazacort. In deze studie staakten er 3 (n=51) patiënten in de deflazacort-arm en 4 (n=46) patiënten in de prednison-arm als gevolg van ongunstige effecten. Het is niet bekend of deze ongunstige effecten gerelateerd waren aan de interventies<sup>28</sup>. Ondanks de kleine patiëntenpopulatie, versterkt dit het vertrouwen dat er geen klinisch relevant verschil is in de kans op staken van behandeling tussen deflazacort en prednison.

Uit de DMD-richtlijn blijkt dat de volgende bijwerkingen vaak voorkomen bij de chronische inzet van corticosteroïden: veranderingen in stemming en gedrag, gewichtstoename, botontkalking (fracturen, bijnierinsufficiëntie en afbuiging in de lengtegroei)<sup>3</sup>. Deze bijwerkingen worden daarom hieronder nader uitgelicht.

#### *Gewichtstoename*

De studies van *Bonifati et al.*, 2000 en *Karimzadeh et al.*, 2012 waren gerandomiseerde studies bij kinderen waarbij een dagelijkse dosering deflazacort 0,9 mg/kg werd vergeleken met een dagelijkse dosering prednison 0,75 mg/kg. De gemiddelde leeftijd van de kinderen in beide studies was 7 jaar en het gemiddelde gewicht lag bij de start van de studies rond de 20 kg<sup>31, 32</sup>. Bonifati (2000) liet na 1 jaar een gewichtstoename zien van 21,3% (5,1 kg) zien in de prednison-arm en 9% (2,2 kg) in de deflazacort-arm t.o.v. baseline. Het verschil tussen beide

armen was statistisch significant ( $p < 0,05$ )<sup>31</sup>. Karimzadeh (2012) liet na 1 jaar een gewichtstoename van 21,65% (95% BI van 16,1 tot 27,2) zien in de prednison-arm en 12,95% (95% BI van 7,6 tot 18,3) in de deflazacort-arm. Dit verschil was niet statistisch significant ( $p=0,046$ )<sup>32</sup>. De gepoolde data van beide studies laat een % gewichtsverandering van -9,52 (95% BI van -14,91 tot -4,12,  $p=0,00054$ ) zien in het voordeel van dagelijks deflazacort<sup>3</sup>. Volgens de meta-analyse van Matthews was het kwaliteit van bewijs in beide studies zeer laag<sup>25</sup>. Griggs (2016) toonde een statistisch significant grotere toename in BMI bij gebruik van dagelijks prednison: 2,29 (95% BI van 1,17 tot 2,87) in de deflazacort 0,9 mg/kg/dag groep en 3,60 (95% BI van 2,97 tot 4,24) in de 0,75 mg/kg/dag prednisongroep<sup>28</sup>. In de studie van *Guglieri et al.*, 2022 was er een verschil tussen de groepen in gewichtstoename: 2,6 kg (98,3% BI, 0,2 tot 5,0 kg,  $p=0,01$ ) voor dagelijkse prednison t.o.v. dagelijkse deflazacort<sup>24</sup>. In de studie van *McDonalds et al.*, 2023 stonden patiënten aan de start van de studie al minimaal 6 maanden op corticosteroiden. Er wordt alleen data weergegeven van de gewichtstoename voor de start van de studie<sup>29</sup>. Uit de studies van Bonifati (2000), Karimzadeh (2012), Griggs (2016), Guglieri (2022) en McDonalds (2023) lijkt prednison tot een grotere gewichtsverandering te leiden dan deflazacort<sup>3</sup>. Dit komt overeen met de ervaringen van de beroepsgroep die aangeven dat patiënten die in de Nederlandse praktijk onacceptabel gewichtstoename ervaren op prednison, baat kunnen hebben bij deflazacort<sup>33</sup>.

### *Lengtegroei*

Op basis van de studies van Bello (2015), Griggs (2016), Joseph (2019), Guglieri (2022) en Panicucci (2025) lijkt deflazacort te leiden tot een grotere afbuiging in lengtegroei dan prednison<sup>28, 34, 35, 24, 36</sup>. Bello (2015) vond een grotere afbuiging in de lengtegroei voor de dagelijkse deflazacort groep 48/80 patiënten (60%) dan in de dagelijkse prednisongroep 25/94 patiënten (27%) ( $p<0,001$ )<sup>34</sup>. Griggs (2016) vond een verandering in lengte percentiel na 52 weken van -11,43 (95% BI -15,56 tot -7,41) voor de deflazacort 0,9 mg/kg/dag groep en -7,04 (-11,32 tot 2,76) voor de prednisongroep. Het verschil tussen beide behandelingen was niet statistisch significant ( $p=0,2172$ )<sup>28</sup>. De studie van *Joseph et al.*, 2019 toonde een afbuiging van -0,69 (95% BI -1,20 tot -0,17,  $p=0,01$ ) voor dagelijks deflazacort en 0,18 (95% BI van -1,06 tot 1,42,  $p=0,77$ ) voor intermitterend deflazacort in vergelijking met de groep zonder corticosteroiden. Voor dagelijks en intermitterend prednison was dit -0,39 (95% BI van -0,89 tot 0,05,  $p=0,12$ ) en 0,15 (95% BI van -0,25 tot 0,54,  $p=0,44$ )<sup>35</sup>. Guglieri (2022) liet een verschil in lengte zien van 2,3 cm (98,3% CI, 0,7 tot 3,9 cm,  $= < 0,001$ ) voor dagelijkse prednison t.o.v. dagelijks deflazacort, waarbij deflazacort dus zorgde voor meer remming van groei<sup>24</sup>. Panicucci (2025) onderzocht botfragiliteit bij prepuberale DMD-patiënten die met deflazacort behandeld werden. In dit onderzoek ervoeren 5 van de 26 patiënten botfracturen, en leek er een correlatie te zijn met een verhoogd vetpercentage<sup>36</sup>. Aangezien patiënten enkel met deflazacort behandeld werden, kan niet bepaald worden of deflazacort tot meer botfracturen leidt dan behandeling met prednison. Voor overige maten waarmee iets kan worden gezegd over het effect op botontkalking is weinig data beschikbaar. Het is onbekend in hoeverre deze verschillen klinisch relevant zijn.

### *Gedragsstoornissen*

De studies van Bonifati (2000), Bello (2015) en Griggs (2016) vonden geen duidelijke verschillen in verandering van stemming en gedrag tussen beide behandelingen<sup>34, 31, 28</sup>. De beroepsgroep heeft echter aangegeven dat de gedragsmatige bijwerkingen bij een deel van de patiënten die behandeld worden met prednison aanzienlijk kunnen zijn en dat deze patiënten baat kunnen hebben bij deflazacort<sup>33</sup>.

### *Onacceptabele bijwerkingen*

Er lijken verschillen te bestaan tussen deflazacort en prednison wanneer wordt gekeken naar bepaalde specifieke bijwerkingen. Sommige bijwerkingen lijken iets meer voor te komen bij deflazacort (botontkalking), andere meer bij prednison (gewichtstoename) en bij bepaalde bijwerkingen lijken er geen verschillen tussen deflazacort en prednison te zijn (verandering van stemming en gedrag). Ondanks beter behoud van ambulantie op dagelijkse behandeling met corticosteroiden wordt er in Nederland voornamelijk intermitterend behandeld. Hiermee wordt

getracht blootstelling aan corticosteroïden te verlagen en bijwerkingen te verminderen, maar is er wel sprake van onderbehandeling<sup>33</sup>.

Op basis van de literatuur is het lastig om te beoordelen of patiënten die bijwerkingen ervaren op (intermitterend) prednison daadwerkelijk minder bijwerkingen op (intermitterend) deflazacort ervaren. De beroepsgroep heeft echter aangegeven dat circa 32% van de 72 kinderen met DMD in het LUMC gedragsmatige bijwerkingen of gewichtstoename ervaarde op intermitterend prednison en als gevolg hiervan overging op intermitterend deflazacort of de behandeling staakte. De beroepsgroep heeft in de praktijk waargenomen dat deze specifieke patiëntengroep een reductie in bijwerkingen ervaart wanneer er wordt overgeschakeld naar deflazacort<sup>33</sup>. Oftewel voor deze patiënten heeft deflazacort een toegevoegde waarde op basis van een verschil in bijwerkingenprofiel met prednison.

### 3.5 Ervaring

De ervaring met deflazacort is beperkt (zie tabel 5).

Tabel 5: Ervaring met deflazacort vergeleken met prednison

	<i>deflazacort</i>	<i>prednison</i>
<i>beperkt: &lt; 3 jaar op de markt of &lt; 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	x	
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en &gt; 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>		
<i>ruim: &gt; 10 jaar op de markt</i>		x

### 3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC. Er zijn geen belangrijke verschillen in toepasbaarheid (contra-indicaties, aanbevelingen voor specifieke groepen, interacties, waarschuwingen en voorzorgen) tussen de middelen<sup>1, 30</sup>.

### 3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van deflazacort is weergegeven in tabel 6. Deze is gelijk aan die van prednison.

Tabel 6: Gebruiksgemak van deflazacort vergeleken met prednison

	<i>deflazacort [smpc/FK]</i>	<i>Prednison [smpc/FK]</i>
Toedieningswijze	Oraal	Oraal
Toedieningsfrequentie	1x per dag (0,9 mg/kg lichaamsgewicht) intermitterend schema van 10 dagen wel behandelen en 10 dagen niet behandelen	1x per dag (0,75 mg/kg lichaamsgewicht) intermitterend schema van 10 dagen wel behandelen en 10 dagen niet behandelen

## 4 Eindbeoordeling

### 4.1 Bespreking relevante aspecten

Deflazacort is geïndiceerd voor de behandeling van Duchenne musculaire dystrofie (DMD) bij patiënten in de leeftijd van 2 jaar en ouder<sup>1</sup>. In Nederland worden de meeste DMD-patiënten (off-label) behandeld met prednison. In de richtlijn wordt geen voorkeur voor prednison of deflazacort uitgesproken op basis van effectiviteit. Wel wordt een voorkeur uitgesproken voor prednison, vanwege de hogere prijs en mindere beschikbaarheid van deflazacort. De beroepsgroep heeft aangegeven enkel deflazacort in te willen zetten bij DMD-patiënten die onacceptabele bijwerkingen ervaren op prednison, wat ongeveer 30% betreft van de patiënten die met prednison wordt behandeld<sup>3</sup>. De geïmporteerde variant van deflazacort is de afgelopen tijd ook alleen bij deze patiëntengroep ingezet.

De effectiviteit en veiligheid van dagelijkse behandeling met deflazacort (0,9 mg/kg lichaamsgewicht) en prednison (0,75 mg/kg lichaamsgewicht) zijn onderzocht in de FOR-DMD studie (*Guglieri et al., 2022*). Dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde, fase 3 studie waarin ambulante jongens met DMD minimaal 3 jaar opgevolgd werden. De patiënten mochten niet eerder behandeld zijn met corticosteroiden. Er werden 65 patiënten gerandomiseerd naar zowel dagelijks deflazacort als prednison, waarvan in beide armen 54 patiënten de 3 jaar opvolging voltooiden. De baselinevariabelen van beide armen zijn over het algemeen vergelijkbaar. Echter was er een probleem met de blindering in de prednison-arm. Hierdoor is er ernstig risico op bias<sup>24</sup>.

De volgende testen werden gebruikt om motorisch functioneren te meten: TTR, 6-MWT, ten-minute walking test (10-MT), de North Star Ambulatory Assessment (NSAA). Om kwaliteit van leven te meten werd de PedsQL 4.0 ingevuld door de verzorger. Geen van de resultaten toonde een klinisch relevant nog statistisch significant tussen dagelijkse behandeling met deflazacort en prednison<sup>24</sup>. Op basis hiervan kan geconcludeerd worden dat er geen verschil is tussen de gunstige effecten van deflazacort en prednison.

Uit de gepubliceerde studies blijkt niet dat er aanwijzingen zijn dat er verschillen bestaan in ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten of het staken van behandeling. Het chronisch gebruik van steroïden kan gepaard gaan met specifieke bijwerkingen, zoals ook genoemd in de DMD-richtlijn: veranderingen in stemming en gedrag, gewichtstoename, botontkalking (fracturen, bijnierinsufficiëntie en afbuiging in de lengtegroei). Sommige bijwerkingen lijken meer voor te komen bij deflazacort (botontkalking), andere meer bij prednison (gewichtstoename) en voor bepaalde bijwerkingen lijken er geen verschillen tussen deflazacort en prednison te zijn (verandering van stemming en gedrag) op basis van de literatuur<sup>3</sup>. De beroepsgroep heeft echter aangegeven dat ongeveer een derde van de DMD-patiënten onacceptabele gedragsmatige bijwerkingen of gewichtstoename ervaart op intermitterend prednison. Het verlagen van de dosis prednison of het staken van de behandeling heeft niet de voorkeur. Voor deze groep patiënten blijkt uit de praktijk dat het switchen naar deflazacort leidt tot vermindering van deze onacceptabele bijwerkingen. Voor deze groep patiënten is deflazacort daarom van toegevoegde waarde.

### 4.2 Eindconclusie

Deflazacort voldoet wel aan de stand van de wetenschap en praktijk bij patiënten met DMD. Het Zorginstituut concludeert dat deflazacort een meerwaarde ten opzichte van prednison bij DMD-patiënten die onacceptabele bijwerkingen ervaren op prednison.

## 5 Farmacotherapeutisch Kompas

### 5.1 Oud advies

### 5.2 Nieuw advies

0,9 mg/kg lichaamsgewicht 1×/dag (bij voorkeur in de ochtend), max. 36 mg per dag. Deflazacort kan worden ingezet bij patiënten die onacceptabele bijwerkingen ervaren op prednison. Start met een intermitterend schema van 10 dagen wel behandelen en 10 dagen niet behandelen. Evalueer jaarlijks het schema en de dosering. Ongewijzigd.

# Bijlage 1: Zoekstrategie

## Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in november 2024 met de volgende zoektermen:

((Duchenne) AND (deflazacort)) AND (prednisone))

*Filters applied: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review*

((("duchenne"[All Fields] OR "duchenne s"[All Fields] OR "duchennes"[All Fields]) AND ("deflazacort"[Supplementary Concept] OR "deflazacort"[All Fields]) AND ("prednison"[All Fields] OR "prednisone"[MeSH Terms] OR "prednisone"[All Fields])) AND (clinicaltrial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter]))

## Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
FOR-DMD Guglieri et al., 2022	Gerandomiseerde, multicenter, dubbelblinde fase-3 studie  3 jaar	Totaal= 196 Dagelijks prednison n =65  Dagelijks deflazacort n=65  Intermitterend prednison n=66	- DMD diagnose - ≥ 4 jaar en < 8 jaar - ambulante - Corticosteroid naïef	Dagelijks prednison 0,75 mg/kg versus dagelijks deflazacort 0,9 mg/kg	Primair: - <i>Time to rise</i> - FVC - TSQM Secundair: - 6-MWT - 10-MT - NSAA - Verlies van ambulantie - PedsQL 4.0 Ongunstige effecten	Geen informatie over type mutatie

## Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Manzur et al., 2004	Gebaseerd op indirecte vergelijkingen en kleinere vergelijkende studies. Weinig tot geen klinische data over cruciale uitkomsten.
Manzur et al., 2008	Gebaseerd op indirecte vergelijkingen en kleinere vergelijkende studies. Weinig tot geen klinische data over cruciale uitkomsten.
Griggs et al., 2016	Cruciale uitkomsten zijn niet gemeten (6-MWT en QoL).
Matthews et al., 2016	Gebaseerd op indirecte vergelijkingen en kleinere vergelijkende studies. Weinig tot geen klinische data over cruciale uitkomsten.
McDonalds et al., 2023	Post-hoc analyse van niet-gerandomiseerde data uit vier verschillende studies met verschillende inclusie criteria. Doseringen komen niet overeen met de PICO.

# Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG	2024	Samenvatting van de productkenmerken deflazacort
EMA / CBG	2024	Samenvatting van de productkenmerken prednison
EMA	2015	Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of Duchenne and Becker muscular dystrophy
FMS, DMD	2021	Richtlijn: Corticosteroïden bij DMD

# Bijlage 5: Baselinevariabelen *Guglieri et al., 2022*

**Table 1. Baseline Characteristics of Trial Participants**

	Daily prednisone (n = 65)	Daily deflazacort (n = 65)	Intermittent prednisone (n = 66)
Age, mean (SD), y	5.8 (1.0)	5.8 (1.0)	5.9 (1.1)
Country, No. (%)			
Canada	5 (8)	4 (6)	4 (6)
Germany	6 (9)	7 (11)	7 (11)
Italy	8 (12)	7 (11)	7 (11)
UK	19 (29)	20 (31)	20 (30)
US	27 (42)	27 (42)	28 (42)
Race, No. (%)			
Asian	1 (2)	2 (3)	6 (9)
Black	2 (3)	0	1 (2)
White	59 (91)	58 (89)	49 (74)
Multiple <sup>a</sup>	1 (2)	1 (2)	3 (5)
Other <sup>b</sup>	1 (2)	2 (3)	4 (6)
Not reported	1 (2)	2 (3)	3 (5)
Hispanic, No. (%)	9 (14)	9 (15)	13 (21)
Weight, mean (SD), kg	20.0 (3.0)	19.9 (4.3)	20.2 (3.5)
Height, mean (SD), cm	109.9 (7.0)	109.5 (7.6)	110.9 (7.1)
Body mass index, mean (SD) <sup>c</sup>	16.5 (1.3)	16.5 (2.0)	16.4 (1.6)
Rise from the floor velocity, mean (SD), rise/s <sup>d</sup>	0.19 (0.09)	0.19 (0.07)	0.18 (0.08)
10-m walk or run velocity, mean (SD), m/s <sup>e</sup>	1.67 (0.39)	1.73 (0.38)	1.65 (0.38)
North Star Ambulatory Assessment total score, mean (SD) <sup>f</sup>	22.0 (5.7)	21.1 (5.7)	21.1 (4.9)
Distance for the 6-min walk test, mean (SD), m <sup>g</sup>	342.4 (58.0)	330.4 (65.1)	331.6 (63.6)
Forced vital capacity			
Mean (SD), L	1.0 (0.4)	1.1 (0.4)	1.1 (0.4)
Mean (SD), % predicted	85.4 (29.8)	87.2 (36.2)	88.1 (34.0)

<sup>a</sup> Includes any combination of 2 or more of the categories listed above.

<sup>b</sup> Provided as an option on the case report form; no additional information collected.

<sup>c</sup> Calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared.








<sup>d</sup> The reciprocal of the time taken to stand from supine position on the floor to a straight standing position without help. Typically developing children aged 4 to 5 years score between 0.36 rise/s and 0.50 rise/s and performance improves with age.<sup>33</sup>

<sup>e</sup> Ten times the reciprocal of the time taken to walk or run barefoot as fast as possible and without any help for the marked distance of 10 m. Typically developing children aged 4 to 5 years score between 2.5 m/s and 3.0 m/s and performance improves with age.<sup>33</sup>

<sup>f</sup> Ranges from 0 to 34. More than 85% of typically developing boys obtain maximum scores by the age of 4 years.<sup>34</sup> A total score of 20 to 22 is suggestive of a young ambulant boy with muscle weakness, ankle tightness, or both, resulting in difficulties in rising from the floor, balance, hopping, and running.

<sup>g</sup> Modified for use as an outcome measure in patients with Duchenne muscular dystrophy. Measures the distance that can be covered in 6 minutes by walking as fast as possible (without running) around 2 flagpoles positioned 25 m apart on a flat ground. Normal values for boys aged 4 to 8 years are between 388 m and 488 m.<sup>22</sup>

# Bijlage 6: Risico op bias

	Random sequence generation (selection bias)						
	Allocation concealment (selection bias)						
	Blinding of participants and personnel (performance bias)						
	Blinding of outcome assessment (detection bias)						
	Incomplete outcome data (attrition bias)						
	Selective reporting (reporting bias)						
	Other bias						
FOR-DMD							

**Blindering van deelnemers:** Sommige deelnemers (74/196) werden overgeschakeld op dagelijkse prednison met open label vanwege een probleem met de medicijnlevering.

# Bijlage 7: GRADE

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect	Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Prednison (n=65)	Deflazacort (n=65)	Relatief (BI)		

## Motorisch functioneren (follow up: gemiddeld 3 jaar, vastgesteld met: TTR MID 3,6 sec (31,3%))

1	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	niet ernstig <sup>b, c</sup>	niet ernstig	niet gevonden	TTR: 54/65	TTR: 47/65	TTR: Gemiddeld <b>0,004 sec minder</b> (BI 98,3%: 0,03 minder tot 0,02 meer)	⊕⊕⊕○ Redelijk <sup>a-c</sup>	CRUCIAAL
---	------------------------	----------------------	--------------	------------------------------	--------------	---------------	------------	------------	---	---------------------------------	----------

## Kwaliteit van leven (follow up: gemiddeld 3 jaar; vastgesteld met PedsQ 4.0, door ouders gerapporteerd; MID niet vastgesteld (standaard klinische relevantie grenzen RR 0,75 en 1,25))

1	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	niet ernstig <sup>b, c</sup>	niet ernstig	niet gevonden	Niet gerapporteerd		<i>Totale score:</i> 0,5 (BI 98,3%: -6,8, 7,8) $p=0,872$  <i>Motorisch functioneren score:</i> 1 (BI 98,3%: -8,9, 13,2) $p=0,64$	⊕⊕⊕○ Redelijk <sup>a-c</sup>	CRUCIAAL
---	------------------------	----------------------	--------------	------------------------------	--------------	---------------	--------------------	--	--	---------------------------------	----------

## Interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten (follow up: gemiddeld 3 jaar; MID niet vastgesteld (standaard klinische relevantie grenzen RR 0,75 en 1,25))

1	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	niet ernstig <sup>b, c</sup>	zeer ernstig <sup>d</sup>	niet gevonden	3/65 (4,6%)	0/65 (0%)	Niet te berekenen	⊕○○○ Zeer laag <sup>a-d</sup>	CRUCIAAL
---	------------------------	----------------------	--------------	------------------------------	---------------------------	---------------	-------------	-----------	-------------------	----------------------------------	----------

## Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten (follow up: gemiddeld 3 jaar; MID niet vastgesteld (standaard klinische relevantie grenzen RR 0,75 en 1,25))

1	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	niet ernstig <sup>b, c</sup>	zeer ernstig <sup>a</sup>	niet gevonden	0/65 (0%)	0/65 (0%)	Niet te berekenen	⊕○○○ Zeer laag <sup>a-c</sup>	CRUCIAAL
---	------------------------	----------------------	--------------	------------------------------	---------------------------	---------------	-----------	-----------	-------------------	----------------------------------	----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

a. Gedurende de studie was er een probleem met de blinding van een aantal patiënten in de prednison arm. Hierdoor is er ernstige risico op bias (1x afgewaardeerd).

b. De patiëntenpopulatie is niet representatief voor de gehele Nederlandse patiëntenpopulatie. Er zijn enkel ambulante patiënten tussen de 4 en 7 jaar zijn geïncludeerd. In praktijk worden Nederlandse patiënten soms later gestart en worden corticosteroïden ook in de niet-ambulante setting gegeven. Hierdoor is de remming van de achteruitgang van motorisch functioneren mogelijk minder effectief voor de gehele Nederlandse populatie dan de geïncludeerde patiënten. Het effect hiervan is naar verwachting gelijk voor prednison als voor deflazacort. Om deze reden wordt er niet afgewaardeerd.

c. In Nederland worden corticosteroïden voornamelijk intermitterend ingezet. Hierdoor is de remming van de achteruitgang van motorisch functioneren mogelijk minder effectief. Het verminderde effect hiervan is naar verwachting gelijk voor prednison als voor deflazacort. Om deze reden wordt er niet afgewaardeerd.

d. Er is sprake van onnauwkeurigheid doordat het 95% BI van de RR de default klinische relevantiegrens van 1,25 doorkruist (BI is breed). Ook is het aantal events erg laag en de patiëntenpopulatie te klein om de optimal information size te bereiken (2x afgewaardeerd).

e. Vanwege het ontbreken van events in beide behandelarmen is het niet mogelijk om een relatief risico te berekenen. Door de kleine patiëntenpopulatie wordt de optimal information size niet bereikt. Het gevonden effect is daardoor erg onzeker (2x afgewaardeerd).

\* Tijd tot verlies van ambulantie wordt niet gerapporteerd

# Literatuur

1. EMA. Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC): deflazacort (Deflazacort VPN®) 2024.
2. Zorginstituut Nederland. Deflazacort FK. Retrieved December, 2024, from <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/d/deflazacort>.
3. FMS. Richtlijnen Duchenne spierdystrofie (DMD) 2021.
4. Drugbank. Delfazacort Drugbank. 2024, from <https://go.drugbank.com/drugs/DB11921>.
5. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol* 2010; 9: 77-93.
6. Dystrophy PPM. Types of Genetic Variants. 2024, from <https://www.parentprojectmd.org/about-duchenne/what-is-duchenne/types-of-genetic-variants/>.
7. Ryder S, Leadley RM, Armstrong N, et al. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12: 79.
8. Broomfield J, Hill M, Guglieri M, et al. Life Expectancy in Duchenne Muscular Dystrophy: Reproduced Individual Patient Data Meta-analysis. *Neurology* 2021; 97: e2304-e14.
9. Muntoni F, Signorovitch J, Sajeev G, et al. DMD Genotypes and Motor Function in Duchenne Muscular Dystrophy: A Multi-institution Meta-analysis With Implications for Clinical Trials. *Neurology* 2023; 100: e1540-e54.
10. Humbertclaude V, Hamroun D, Bezzou K, et al. Motor and respiratory heterogeneity in Duchenne patients: implication for clinical trials. *Eur J Paediatr Neurol* 2012; 16: 149-60.
11. Spierziekten Nederland. Wat is Duchenne spierdystrofie? 2024, from [https://www.spierziekten.nl/overzicht/duchenne/duchenne-vragen-en-antwoorden/#:~:text=In%20Nederland%20komt%20Duchenne%20spierdystrofie,vijfhonderd%20en%20duizend%20\(prevalentie](https://www.spierziekten.nl/overzicht/duchenne/duchenne-vragen-en-antwoorden/#:~:text=In%20Nederland%20komt%20Duchenne%20spierdystrofie,vijfhonderd%20en%20duizend%20(prevalentie).
12. van de Velde NM, Krom YD, Bongers J, et al. The Dutch Dystrophinopathy Database: A National Registry with Standardized Patient and Clinician Reported Real-World Data. *J Neuromuscul Dis* 2024; 11: 1095-109.
13. NHG. Informatie voor de huisarts over Duchenne spierdystrofie. 2006: pagina's. Geraadpleegd op via <https://www.nhg.org/wp-content/uploads/2023/01/duchenne.pdf>.
14. EMA. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of Duchenne and Becker muscular dystrophy 2015.
15. Zorginstituut Nederland. Scopingoverleg geneesmiddelen Duchenne. 2023: pagina's. Geraadpleegd op via.
16. Zorginstituut Nederland. Scopingoverleg Duchenne. 2016: pagina's. Geraadpleegd op via.
17. McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, et al. The 6-minute walk test and other endpoints in Duchenne muscular dystrophy: longitudinal natural history observations over 48 weeks from a multicenter study. *Muscle Nerve* 2013; 48: 343-56.
18. Mayhew AG, Cano SJ, Scott E, et al. Detecting meaningful change using the North Star Ambulatory Assessment in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 2013; 55: 1046-52.
19. Ayyar Gupta V, Pitchforth JM, Domingos J, et al. Determining minimal clinically important differences in the North Star Ambulatory Assessment (NSAA) for patients with Duchenne muscular dystrophy. *PLoS One* 2023; 18: e0283669.
20. Hibma JE, Jayachandran P, Neelakantan S, et al. Disease progression modeling of the North Star Ambulatory Assessment for Duchenne Muscular Dystrophy. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2023; 12: 375-86.
21. Davis SE, Hynan LS, Limbers CA, et al. The PedsQL in pediatric patients with Duchenne muscular dystrophy: feasibility, reliability, and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Neuromuscular Module and Generic Core Scales. *J Clin Neuromuscul Dis* 2010; 11: 97-109.
22. McDonald CM, McDonald DA, Bagley A, et al. Relationship between clinical outcome measures and parent proxy reports of health-related quality of life in ambulatory children with Duchenne muscular dystrophy. *J Child Neurol* 2010; 25: 1130-44.
23. Varni JW, Seid M and Kurtin PS. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Med Care* 2001; 39: 800-12.
24. Guglieri M, Clemens PR, Perlman SJ, et al. Efficacy and Safety of Vamorolone vs Placebo and Prednisone Among Boys With Duchenne Muscular Dystrophy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2022; 79: 1005-14.

25. Matthews E, Brassington R, Kuntzer T, et al. Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2016: Cd003725.
26. Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, et al. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: Cd003725.
27. Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, et al. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004: Cd003725.
28. Griggs RC, Miller JP, Greenberg CR, et al. Efficacy and safety of deflazacort vs prednisone and placebo for Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 2016; 87: 2123-31.
29. 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; 12: e220190.
30. EMA. Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC): prednison 2018.
31. Bonifati MD, Ruzza G, Bonometto P, et al. A multicenter, double-blind, randomized trial of deflazacort versus prednisone in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2000; 23: 1344-7.
32. Karimzadeh P and Ghazavi A. Comparison of Deflazacort and Prednisone in Duchenne Muscular Dystrophy. 2012; 6: 5-12.
33. Nederlandse Vereniging voor Neurologie. PIG formulier Deflazacort-Vamorolone 2025.
34. Bello L, Gordish-Dressman H, Morgenroth LP, et al. Prednisone/prednisolone and deflazacort regimens in the CINRG Duchenne Natural History Study. *Neurology* 2015; 85: 1048-55.
35. Joseph S, Wang C, Di Marco M, et al. Fractures and bone health monitoring in boys with Duchenne muscular dystrophy managed within the Scottish Muscle Network. *Neuromuscul Disord* 2019; 29: 59-66.
36. Panicucci C, Casalini S, Angelelli A, et al. Bone Health Determinants in Ambulant Prepubertal Boys With Duchenne Muscular Dystrophy Treated With Deflazacort: Findings From a 3-Year Study. *Muscle Nerve* 2025; 71: 191-9.



Zorginstituut Nederland

# Budgetimpactanalyse van deflazacort (Deflazacort XGX®) voor indicatie Duchenne

Voor beoordeling in het kader van opname in het GVS

Definitief | 17 februari 2024

# Colofon

Zaaknummer	2024022301
Contactpersoon	Mevr. drs. N. Stam, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) NStam@zinl.nl
Auteur(s)	M. Calamia
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	XGX Pharma

# Inhoudsopgave

	<b>Colofon</b>	<b>2</b>
<b>1</b>	<b>Inleiding</b>	<b>4</b>
1.1	Geregistreerde indicatie	4
1.2	Plaats in het behandelalgoritme	4
<b>2</b>	<b>Uitgangspunten</b>	<b>6</b>
2.1	Aantal patiënten	6
2.2	Substitutie	7
2.3	Kosten per patiënt per jaar	7
2.4	Aannames	9
<b>3</b>	<b>Budgetimpact</b>	<b>10</b>
3.1	Basecase	10
3.2	Scenarioanalyse, 50% marktpenetratie	10
<b>4</b>	<b>Conclusie</b>	<b>11</b>
<b>5</b>	<b>Referenties</b>	<b>12</b>

# 1 Inleiding

In dit rapport wordt de budgetimpact geraamd van opname van deflazacort (Deflazacort XGX®) op bijlage 1B van het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS). Er wordt uitgegaan van de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat de behandeling een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling (zie het farmacotherapeutisch rapport). Uitgangspunten voor deze budgetimpactanalyse (BIA) zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling. Er wordt alleen rekening gehouden met geneesmiddelenkosten. Mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget worden dus buiten beschouwing gelaten in de berekeningen.

## 1.1 Geregistreerde indicatie

Deflazacort XGX® is geregistreerd voor 'duchenne musculaire dystrofie (DMD) bij patiënten in de leeftijd van 2 jaar en ouder'.<sup>[1]</sup>

Verder is het ook geregistreerd voor de volgende indicaties:

- Reumatische aandoeningen en collageenziekten - Intensivering van de behandeling en/of onderhoudstherapie van reumatoïde artritis en van artritis psoriatica wanneer conservatieve behandelingen ondoeltreffend zijn gebleken; polymyalgia rheumatica; acute reumatische koorts; systemische lupus erythematosus; ernstige dermatomyositis; polyarteritis nodosa en arteritis cranialis.
- Dermatologische aandoeningen - Gegeneraliseerde exfoliatieve dermatitis; ernstig multiform erytheem en erythema nodosum.
- Allergische aandoeningen - Anafylaxie, astma, ernstige overgevoelighedsreacties.
- Longziekten - Extrinsicke allergische alveolitis (pneumoconiose ten gevolge van organisch poeder).
- Oculaire pathologie - Choroiditis; choroidoretinitis; iritis en iridocyclitis.
- Lever- en maagdarmpathologie - Colitis ulcerosa; ziekte van Crohn en chronische actieve hepatitis.
- Nierziekten - Nefrotisch syndroom.

De registratiehouder vraagt vergoeding aan voor de behandeling met deflazacort bij patiënten met DMD waarbij niet anderszins te behandelen bijwerkingen zoals overmatige toename van het gewicht of gedragsproblemen optreden bij de behandeling. Er is geen sprake van vergoeding van deflazacort voor de andere geregistreerde indicaties, omdat hier geen GVS-aanvraag voor is ingediend. De registratiehouder geeft daarbij aan dat er geen intenties zijn om vergoeding aan te vragen voor de andere indicaties.

## 1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Patiënten met deze aandoening worden op dit moment behandeld met prednison, deflazacort (geïmporteerd) en vamorolone (in klinische studies). DMD is een ernstige erfelijke spierziekte die de spieren aantast en verzwakt. De eerste verschijnselen zijn vaak al voor het tweede levensjaar zichtbaar. Op den duur kunnen de aangetaste spieren niet meer gebruikt worden. De gemiddelde levensverwachting ligt rond de 30 jaar. De ziekte komt vrijwel uitsluitend voor in jongens, hoewel vrouwen dragsters kunnen zijn van de ziekte en dragerschap tot klinische symptomen kan leiden.<sup>[2, 3]</sup>

Volgens de Nederlandse richtlijnen worden patiënten met DMD worden vanaf de leeftijd van 5 jaar chronisch behandeld met corticosteroïden, prednison of deflazacort. Deflazacort, een derivaat van prednison is een corticosteroïde met ontstekingsremmende eigenschappen die vergelijkbaar zijn met die van andere corticosteroïden.<sup>[1]</sup> Bij voorkeur wordt gestart met prednison. Er is een lichte voorkeur voor prednison gezien de beschikbaarheid en de kosten in Nederland. Indien bijwerkingen optreden die onacceptabel kan in overleg met de patiënt en/of zijn ouders/verzorgers overwogen worden over te schakelen naar deflazacort.<sup>[4]</sup>

Gezien de complexe balans tussen voor- en nadelen en de onbekende effecten op de zeer lange termijn is er niet met zekerheid een optimaal regime aan te raden aan het begin van de therapie. Behandeling met een corticosteroïde kan plaatsvinden in een doorlopend schema waarbij dagelijkse toediening plaatsvindt, of in een intermitterend schema waarin op en af 10 dagen wél en 10 dagen niet behandeld wordt. De richtlijnen geven aan dat er een voorkeur is voor een intermitterend schema waarbij de levenslange exposure lager ligt dan bij een dagelijkse toediening en het daarom de verwachting is dat er minder langetermijn complicaties zullen zijn. Dit is belangrijk gezien de toenemende levensverwachting bij DMD. Bij het optreden van onacceptabele bijwerkingen zoals overmatige toename van het gewicht of gedragsproblemen, is overschakelen van prednison naar deflazacort óf dosisverlaging en uiteindelijk staken van prednison te overwegen. Bij een motorische achteruitgang in de ambulante fase (fase tussen diagnose en niet meer zelfstandig kunnen lopen) die sneller gaat dan gemiddeld, is overschakelen van een intermitterend naar een dagelijks regime te overwegen. Hierbij dienen de verhoogde kansen op complicaties op de korte en lange termijn besproken te worden.

Zowel het Zorginstituut als de beroepsgroep zien alleen een plek voor deflazacort bij patiënten met DMD die onacceptabele bijwerkingen ervaren op prednison.

## 2 Uitgangspunten

### 2.1 Aantal patiënten

Het totaal aantal DMD patiënten in Nederland wordt in de literatuur geschat tussen de 500 en 1000.<sup>[2, 5]</sup> In een scopingoverleg met het Duchenne Centrum Nederland (DCN) is aangegeven dat er in Nederland 500 DMD patiënten zijn (overeenkomend met een door de beroepsgroep geschatte incidentie van 1 op de 5000). De Dutch Dystrophinopathy Database (DDD) is een nationaal database waarin real-world data van patiënten met DMD en Becker musculaire dystrophie in verzameld worden. Van de Velde et al. 2024 beschrijft de huidige patiëntaantallen en het medicatiegebruik van DMD patiënten in Nederland op basis van gegevens uit de DDD.<sup>[6]</sup> In 2023 stonden 524 patiënten geregistreerd in de DDD. Van de Velde et al. 2024 beschrijft dat inmiddels 169 patiënten overleden zijn maar dat de huidige Nederlandse populatie naar schatting, op basis van incidentiecijfers, 500 patiënten bedraagt. Dit komt overeen met de gegeven schatting van DCN in het scopingoverleg. Momenteel heeft off-label behandeling met prednison een lichte voorkeur boven deflazacort gezien de beschikbaarheid en prijs. Indien er onacceptabele bijwerkingen zijn bij gebruik van prednison, wordt overgegaan op behandeling met deflazacort. Eerder werd deflazacort geïmporteerd onder artsenverklaring. Sinds deflazacort geregistreerd is voor behandeling in DMD en in Nederland op de markt is gebracht, wordt het vrijwel niet meer afgeleverd aan Nederlandse patiënten omdat er nog geen sprake is van vergoeding.

Van de 524 patiënten in het DDD hebben 218 patiënten een akkoord gegeven voor het gebruik van data. Er wordt uitgegaan van de aannames dat deze 218 patiënten representatief zijn voor de gehele patiëntpopulatie van 524 en dat alle patiënten met een DMD diagnose opgenomen zijn in de DDD. 129/218 (72,8%) van de patiënten gebruikt een corticosteroid, waarvan 87 (67,4%) met prednison, 38 (29,5%) deflazacort en 4 (3,1%) vamorolone. 120/129 (96%) patiënten gebruikt een intermitterend doseringsschemaschema.<sup>[6]</sup>

#### *Incidente patiënten*

In 2023 werden er 81.909 jongens geboren in Nederland.<sup>[8]</sup> Dit komt overeen met een incidentie van 20 nieuwe DMD patiënten per jaar. Het DCN schat de incidentie op 15 tot 20 patiënten per jaar (overeenkomend met een incidentie van ongeveer 1 op de 5000 pasgeboren jongens). Er is geen sterftegetal bekend van DMD. Wel is het bekend dat de levensverwachting laag is en patiënten uiteindelijk aan de ziekte overlijden. Er wordt daarom aangenomen dat de incidentie en het jaarlijks aantal sterftegevallen elkaar opheffen. In de budgetimpactanalyse wordt daarom alleen gerekend met de prevalentie patiënten. Aan de hand van de beschikbare gegevens wordt daarom uitgegaan van de aanname dat er 524 DMD patiënten zijn in Nederland.

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met DMD bij patiënten in de leeftijd van 5 jaar en ouder dat jaarlijks behandeld wordt met deflazacort

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Aantal DMD patiënten	524	524	524
Percentage patiënten dat met corticosteroiden behandeld wordt	72,8%	72,8%	72,8%
waarvan met deflazacort behandeld worden	29,5%	29,5%	29,5%
<b>Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor deflazacort in aanmerking komt</b>	<b>112</b>	<b>112</b>	<b>112</b>

#### Marktpenetratie

Er wordt uitgegaan van de aanname dat de marktpenetratie van het geregistreerde deflazacort overeenkomt met het huidig gebruik van de geïmporteerde variant van deflazacort volgens de DDD gegevens. Er worden momenteel  $524 * 72,8\% = 381$  van de patiënten behandeld met een

corticosteroïd, waarvan naar schatting  $381 \cdot 29,5\% = 112$  patiënten met deflazacort behandeld worden. Dit komt overeen met  $112/524 = 21,4\%$  van de totale DMD populatie.

In de huidige situatie wordt deflazacort niet regulier vergoed en moet het onder artsenverklaring worden geïmporteerd. Wanneer deflazacort wordt opgenomen in het GVS, bestaat de mogelijkheid dat er een aanzuigeffect zal zijn. Daarom wordt er in een scenario uit gegaan van een marktpenetratie van 50%. Bij een marktpenetratie van 50% worden jaarlijks 191 DMD patiënten behandeld met deflazacort, overeenkomend met  $191/524 = 36,5\%$  van de totale DMD populatie.

#### Indicatieverbreding / off-label gebruik

Deflazacort is breed geregistreerd voor het gebruik bij DMD bij patiënten in de leeftijd van 2 jaar en ouder (zowel in de ambulante als niet-ambulante fase). Verder is het geregistreerd voor verschillende indicaties, maar het wordt voor geen van deze indicaties vergoed. Aanvullende potentiële indicatieuitbreidingen zijn niet bekend. Momenteel lopen er studies van deflazacort in DMD-patiënten in de non-ambulante fase (>12 jaar), IgA nefropathie en allergische bronchopulmonaire aspergillose. De kans op off-label gebruik wordt geminimaliseerd door het hanteren van bijlage-2 voorwaarden.

## 2.2 Substitutie

In de basecase wordt er van uit gegaan dat de geïmporteerde variant van deflazacort volledig wordt gesubstitueerd. Omdat de kosten van de geïmporteerde variant van deflazacort niet bekend zijn worden de bijbehorende kosten van behandeling met de geïmporteerde variant niet meegerekend.

In het scenario met een hogere marktpenetratie van 50% wordt ervan uit gegaan dat zowel de geïmporteerde variant van deflazacort volledig wordt gesubstitueerd als een deel van de prednisongebruikers. Bij een marktpenetratie van 50% wordt er uitgegaan van de aanname dat het percentage prednison gebruikers daalt van 67,4% naar 46,9%. Dit komt overeen met een substitutie van 78 met prednison behandelde patiënten.

## 2.3 Kosten per patiënt per jaar

#### Apotheekinkoopprijs

De gemiddelde prijs per tablet deflazacort is €2,08.<sup>[9]</sup> Met een BTW aftrek van 9% bedraagt de AIP €1,91 per tablet deflazacort van 6 mg. De AIP van 60 stuks deflazacort bedraagt €114,50 op basis van de z-index juli 2024.

#### Doseringsadvies en behandelduur

Behandeling met deflazacort dient levenslang te worden toegepast tenzij bijwerkingen plaatsvinden die niet onacceptabel zijn. In de berekening van de BIA wordt daarom aangenomen dat alle patiënten minimaal 3 jaar behandeld worden. De richtlijnen bevelen een dosering van 0,9 mg/kg deflazacort per dag aan met een maximale dosis van 36 mg per dag in een intermitterend schema van 10 dagen wel behandelen en 10 dagen niet behandelen. Het is onzeker wat het gemiddelde gewicht is van DMD-patiënten door een gebrek aan gegevens. Vanaf een gewicht van 40 kg wordt de maximale dagdosering van 36 mg toegepast (6 tabletten van 6 mg). In de richtlijnen wordt behandeling met corticosteroiden aanbevolen vanaf een leeftijd van 5 jaar. Vanaf een leeftijd van 12 jaar is de gemiddelde gewicht van een jongen 40 kg.<sup>[10]</sup> Gezien de gemiddelde levensverwachting van ongeveer 30 jaar is en het chronische gebruik van deflazacort, is het aannemelijk dat een groot deel van de patiënten meer dan 40 kg wegen. Door een gebrek aan informatie over het aantal patiënten wat behandeld zal worden met deflazacort en minder dan 40 kg weegt, wordt de conservatieve aanname gedaan dat alle patiënten behandeld zullen worden met 36 mg. Behandelschema's kunnen volgens de richtlijnen aangepast worden (doorlopend of intermitterend, verlaging van dosering) op basis van het effect in de individuele patiënt. Volgens het DDD gebruikt 96% een intermitterend schema.<sup>[6]</sup>

#### Discontinuatie

Door een gebrek aan gegevens wordt er geen rekening gehouden met mogelijke discontinuatie.

### Therapietrouw

Er wordt uitgegaan van een therapietrouwheid van 100%.

### Kosten per patiënt per jaar deflazacort

Uitgaande van een intermitterend schema van 10 dagen wel behandelen en 10 dagen niet behandelen, wordt een patiënt per jaar, afgerond,  $365/2=183$  dagen behandeld met deflazacort. De bijbehorende kosten per patiënt per jaar zijn €2.091,45 bij een intermitterend schema en €4.182,90 bij een doorlopend schema (zie tabel 2). Rekening houdend met een verhouding van 96%/4% intermitterend/doorlopend schema zijn de gemiddelde jaarlijkse kosten per patiënt  $(€2.091,45*0,96)+(€4.182,90*0,04)=€2175,11$  voor de toepassing van deflazacort.

Tabel 2: Kosten per patiënt voor toepassing van deflazacort bij Duchenne musculaire dystrofie (DMD) bij patiënten in de leeftijd van 5 jaar en ouder bij een intermitterend en doorlopend schema

	<i>deflazacort intermitterend schema</i>	<i>deflazacort doorlopend schema</i>
Dagelijkse dosering	0 of 36 mg (gemiddeld 18 mg)	36 mg
Aantal tabletten /dag	0 of 6 (gemiddeld 3)	6
Aantal tabletten/jaar	1.095	2.190
Inkoopkosten per tablet (A.I.P.)		€ 1,91
<b>Totale kosten per jaar</b>	<b>€ 2.091,45</b>	<b>€ 4.182,90</b>

De kosten voor de geïmporteerde variant van deflazacort zijn onbekend.

### Kosten prednison

De gemiddelde prijs per tablet prednison is €0,05.<sup>[9]</sup> Met een BTW aftrek van 9% bedraagt de AIP €0,05 per tablet deflazacort van 5 mg. De AIP van 30 stuks deflazacort bedraagt €1,49 op basis van de z-index december 2024.

Uitgaande van een intermitterend schema van 10 dagen wel behandelen en 10 dagen niet behandelen, wordt een patiënt per jaar, afgerond,  $365/2=183$  dagen behandeld met prednison. De bijbehorende kosten per patiënt per jaar zijn €54,75 bij een intermitterend schema en €109,50 bij een doorlopend schema (zie tabel 2). Rekening houdend met een verhouding van 96%/4% intermitterend/doorlopend schema zijn de gemiddelde jaarlijkse kosten per patiënt  $(€54,75*0,96)+(€109,50*0,04)=€56,94$  voor de toepassing van prednison.

Tabel 3: Kosten per patiënt voor toepassing van prednison bij Duchenne musculaire dystrofie (DMD) bij patiënten in de leeftijd van 5 jaar en ouder bij een intermitterend en doorlopend schema

	<i>prednison intermitterend schema</i>	<i>prednison doorlopend schema</i>
Dagelijkse dosering	0 of 30 mg (gemiddeld 15 mg)	30 mg
Aantal tabletten /dag	0 of 6 (gemiddeld 3)	6
Aantal tabletten/jaar	1.095	2.190
Inkoopkosten per tablet (A.I.P.)		€ 0,05
<b>Totale kosten per jaar</b>	<b>€ 54,75</b>	<b>€ 109,50</b>

## 2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Het DDD register is representatief voor de gehele Nederlandse patiëntpopulatie.
- De prevalentie van DMD is 524 patiënten.
- Het percentage van DMD patiënten dat deflazacort gebruikt bedraagt 21,4%
- Het percentage van DMD patiënten dat prednison gebruikt bedraagt 49,0%
- Het percentage van DMD patiënten dat een intermitterend schema gebruikt bedraagt 96% en het percentage dat een doorlopend schema gebruikt bedraagt 4%.
- De incidentie en het aantal sterftegevallen per jaar heffen elkaar op.
- De marktpenetratie in de basecase komt overeen met het huidige gebruik van deflazacort (29,5%). In een scenario wordt uitgegaan van een marktpenetratie van 50%.
- Er is geen sprake van discontinuatie.
- Er is sprake van 100% therapietrouw.

## 3 Budgetimpact

### 3.1 Basecase

In tabel 3 staat een overzicht van een schatting van de totale gemaakte kosten voor de behandeling van patiënten met DMD met deflazacort.

In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen. Mogelijke extra kosten of besparingen daarbuiten zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Rekening houdend met de marktpenetratie en de geneesmiddelkosten van deflazacort bedragen de totale meerkosten € 243.612,32 in jaar 1 en blijft gelijk in jaar 2 en 3.

Tabel 3: Budgetimpact

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Aantal patiënten	524	524	524
Percentage patiënten dat deflazacort gebruikt	21,4%	21,4%	21,4%
<b>Totale meerkosten per jaar (macrokostenbeslag)</b>	<b>€ 243.612,32</b>	<b>€ 243.612,32</b>	<b>€ 243.612,32</b>

### 3.2 Scenarioanalyse, 50% marktpenetratie

In tabel 4 staat een overzicht van een schatting van de totale gemaakte kosten voor de behandeling van patiënten met DMD met deflazacort bij een marktpenetratie van 50%.

Uitgaande van een marktpenetratie van 50% wordt een deel van de met prednison behandelde patiënten gesubstitueerd met behandeling van deflazacort. Rekening houdend met een marktpenetratie van 50% en de geneesmiddelkosten van deflazacort bedragen de extra geneesmiddelkosten € 410.418,99 in jaar 1 en blijft gelijk in jaar 2 en 3.

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Aantal patiënten	524	524	524
Percentage patiënten dat deflazacort gebruikt	36,5%	36,5%	36,5%
Totale kosten per jaar deflazacort (macrokostenbeslag)	€ 415.446,01	€ 415.446,01	€ 415.446,01
Aantal patiënten waarvoor behandeling met prednison gesubstitueerd wordt met deflazacort	78	78	78
Totale gesubstitueerde kosten per jaar prednison	€ 4.452,81	€ 4.452,81	€ 4.452,81
<b>Totale meerkosten per jaar (macrokostenbeslag)</b>	<b>€ 410.418,97</b>	<b>€ 410.418,97</b>	<b>€ 410.418,97</b>

## 4 Conclusie

Naar verwachting zullen er 112 patiënten met DMD gebruik gaan maken van deflazacort. De kosten per patiënt per jaar bedragen gemiddeld €2175,11. Er vindt geen substitutie plaats van prednison. In jaar 3 bedragen de meerkosten van deflazacort €243.612,32.

In het scenarioanalyse, waarin uitgegaan wordt van een marktpenetratie van 50% en een deel van de prednisongebruikers die zullen overstappen naar deflazacort, bedragen de meerkosten van deflazacort € 410.418,99 in jaar 3.

Er bestaat onzekerheid over het totaal aantal DMD patiënten in Nederland, het aantal patiënten dat een dagelijks of intermitterend schema volgt en over de marktpenetratie.

## 5 Referenties

1. EMA. Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC): deflazacort (Deflazacort VPN®). 2017 via
2. Nederland S. Duchenne spierdystrofie. from [https://www.spierziekten.nl/overzicht/duchenne/duchenne-vragen-en-antwoorden/#:~:text=In%20Nederland%20komt%20Duchenne%20spierdystrofie,vijfhonderd%20en%20duizend%20\(prevalentie\).](https://www.spierziekten.nl/overzicht/duchenne/duchenne-vragen-en-antwoorden/#:~:text=In%20Nederland%20komt%20Duchenne%20spierdystrofie,vijfhonderd%20en%20duizend%20(prevalentie).)
3. Broomfield J, Hill M, Guglieri M, et al. Life Expectancy in Duchenne Muscular Dystrophy: Reproduced Individual Patient Data Meta-analysis. *Neurology* 2021; 97: e2304-e14. via 10.1212/WNL.0000000000012910.
4. Richtlijndatabase FMS (2021). Richtlijnen Duchenne spierdystrofie (DMD). from [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/duchenne\\_spierdystrofie\\_dmd/corticostero\\_den\\_bij\\_dmd.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/duchenne_spierdystrofie_dmd/corticostero_den_bij_dmd.html).
5. Spierfonds PB. Wat is de ziekte van Duchenne? from <https://www.spierfonds.nl/spierziekten/ziekte-van-duchenne>.
6. van de Velde NM, Krom YD, Bongers J, et al. The Dutch Dystrophinopathy Database: A National Registry with Standardized Patient and Clinician Reported Real-World Data. *J Neuromuscul Dis* 2024; 11: 1095-109. via 10.3233/JND-240061.
7. NHG (2023). Informatie voor de huisarts over Duchenne spierdystrofie. from <https://www.nhg.org/wp-content/uploads/2023/01/duchenne.pdf>.
8. Instituut NJ (2024). Cijfers over geboorte. from <https://www.nji.nl/cijfers/geboorte>.
9. Zorginstituut Nederland mn. Deflazacort Vital Pharma Nordic tablet 6 mg. via <https://www.medicijnkosten.nl/medicijn?artikel=DEFLAZACORT+VITAL+PHARMA+NORDIC+TABLET+6MG&id=d50fd4dbf6d249c367868c202846022d>
10. Kinderformularium. Gemiddelde gewicht naar leeftijd. from <https://www.kinderformularium.nl/gewicht-naar-leeftijd>.