



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Calcort (deflazakort)
we wskazaniach:

- **mieszana choroba tkanki łącznej,**
- **sarkoidoza,**
- **olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic,**
- **układowe zapalenie naczyń, w tym układowe zapalenie naczyń w przebiegu choroby Takayasu.**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania
zgody na refundację

Nr: OT.4311.4.2019c

Data ukończenia: 15 kwietnia 2020 r.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BHPR	British Health Professionals in Rheumatology
BSR	British Society for Rheumatology
EGPA	eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ERA-EDTA	European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association
EULAR	European League Against Rheumatism
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GCA	olbrzymiokomórkowym zapaleniu tętnic (ang. giant-cell arteritis)
GEFA	Groupe d'étude franc, ais des artérites des gros vaisseaux
GKS	glikokortykosteroidy
GPA	ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. Granulomatosis with polyangiitis)
ISP	Italian Society of Pediatrics
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.)
LoE	poziom dowodów (ang. Level of evidence)
MCTD	mieszana choroba tkanki łącznej (ang. mixed connective tissue disease)
MPA	mikroskopowe zapalenie naczyń (ang. microscopic polyangiitis)
MZ	Minister Zdrowia
SPCs	Podsumowanie Charakterystyki Produktu (ang. Summary of Product Characteristics)
SHARE	Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe
SoR	siła rekomendacji (ang. strength of recommendation)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	2
Spis treści	3
1. Podstawowe informacje o zleceniu	4
2. Przedmiot i historia zlecenia	5
2.1. Korespondencja w sprawie	5
3. Problem zdrowotny	6
3.1. Mieszana choroba tkanki łącznej	6
3.2. Sarkoidoza	6
3.3. Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic.....	7
3.4. Układowe zapalenie naczyń.....	7
3.5. Liczebność populacji wnioskowanej.....	8
3.5.1. Opinie ekspertów klinicznych.....	8
4. Interwencja oceniana	9
4.1. Technologia oceniana – opis	9
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	10
5. Opinie ekspertów klinicznych	11
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące ocenianego produktu leczniczego	13
6.1. Opinie ekspertów klinicznych	21
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	22
6.3. Alternatywne technologie medyczne.....	22
7. Wskazanie dowodów naukowych	22
7.1. Opis metodyki.....	22
7.2. Opis włączonych badań	23
7.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	23
7.3. Wyniki.....	25
7.3.1.1. Analiza skuteczności.....	25
7.3.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	29
7.3.2. Ograniczenia analizy klinicznej.....	30
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 31	31
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	31
8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	32
9. Kluczowe informacje i wnioski	33
10. Źródła.....	38
11. Załączniki.....	40
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	40
11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań	49
11.3. Leki refundowane w ocenianych wskazaniach	53

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT	2019-02-01
i znak pisma zlecającego	PLD.46434.307.2019.3.PG

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Produkt leczniczy Calcort (deflazakort), tabletki à 6 mg i 30 mg, m.in. we wskazaniach: mieszana choroba tkanki łącznej, sarkoidoza, olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic i układowe zapalenie naczyń, w tym układowe zapalenie naczyń w przebiegu choroby Takayasu, sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.).

Typ zlecenia: art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2019 r. poz. 1373 z późn. zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 784 z późn. zm.)

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

Analizowana technologia medyczna:

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

Do finansowania m.in. we wskazaniach:

- mieszana choroba tkanki łącznej
 - sarkoidoza
 - olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic
 - układowe zapalenie naczyń, w tym układowe zapalenie naczyń w przebiegu choroby Takayasu.
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 31.01.2019 r., znak: PLD.46434.307.2019.3.PG (data wpływu do AOTMiT 01.02.2019 r.) Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784) zbadał zasadność wydawania zgody na refundację produktu leczniczego:

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

we wskazaniach:

- ✓ dystrofia mięśniowa typu Beckera,
- ✓ miastenia,
- ✓ mieszana choroba tkanki łącznej,
- ✓ neuropatia nerwów obwodowych,
- ✓ olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic,
- ✓ zapalenie błony komórkowej oczu,
- ✓ reumatoidalne zapalenie stawów,
- ✓ sarkoidozę,
- ✓ stan po przeszczepie nerki,
- ✓ toczeń rumieniowaty układowy,
- ✓ układowe zapalenie naczyń, w tym układowe zapalenie naczyń w przebiegu choroby Takayasu,
- ✓ autoimmunologiczne zapalenie wątroby,
- ✓ zespół antyfosfolipidowy,
- ✓ zespół Churga-Strauss,
- ✓ zespół nerczycowy,
- ✓ zespół Ormonda,
- ✓ zespół Sjogrena,
- ✓ zmiany śródmiąższowe w płucach.

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

W toku procesu analitycznego poproszono Ministra Zdrowia o udostępnienie dodatkowych danych dotyczących produktu leczniczego Calcort (tj. m. in., danych dotyczących importu docelowego tego produktu w latach wcześniejszych, a także innych leków w ww. wskazaniach). Pismo z odpowiedzią dotyczącą importu docelowego produktu leczniczego Calcort otrzymano dnia 19.08.2019 r. (znak: PLD.46434.307.2019.5.PG).

Ponadto, w toku procesu analitycznego zwrócono się do Ministra Zdrowia z prośbą o podział przedmiotowego zlecenia, na 4 zlecenia wg poniższego schematu:

- 1) Zlecenie nr 1: dystrofia mięśniowa typu Beckera, miastenia, neuropatia nerwów obwodowych, zapalenie błony naczyniowej oczu.
- 2) Zlecenie nr 2: mieszana choroba tkanki łącznej, reumatoidalne zapalenie stawów, sarkoidoza, toczeń rumieniowaty układowy, zespół Ormonda, zespół Sjogrena.
- 3) Zlecenie nr 3: olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, układowe zapalenie naczyń, w tym układowe zapalenie naczyń w przebiegu choroby Takayasu, zespół Churga-Strauss, zespół antyfosfolipidowy.
- 4) Zlecenie nr 4: stan po przeszczepie nerki, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zespół nerczycowy, zmiany śródmiąższowe w płucach.

Minister Zdrowia pismem z dnia 08.10.2019 r., znak: PLD.46434.307.2019.6.PG (data wpływu 09.10.2019 r.) wyraził zgodę na podział przedmiotowego zlecenia na cztery zlecenia i wydanie czterech rekomendacji. W ww. piśmie zawarto również prośbę o priorytetowe potraktowanie i wydanie rekomendacji we wskazaniach: reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, miastenia oraz zapalenie błony naczyniowej oczu. W ramach realizowanego zlecenia Agencja przygotowała dotychczas dwa z czterech opracowań, tj. Calcort (deflazakort) we wskazaniach: reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, miastenia, zapalenie błony naczyniowej oczu (OT.4311.4.2019) oraz Calcort (deflazakort) we wskazaniach: stan po przeszczepie nerki, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zespół nerczycowy oraz zmiany śródmiąższowe w płucach (OT.4311.4.2019a).

3. Problem zdrowotny

3.1. Mieszana choroba tkanki łącznej

Definicja

W mieszanej chorobie tkanki łącznej słowo „mieszana” oznacza to, że w jej przebiegu nakładają się na siebie objawy trzech chorób należących do przewlekłych zapalnych chorób o podłożu autoimmunologicznym. Równocześnie w przypadku mieszanej choroby tkanki łącznej można rozpoznać toczeń rumieniowaty układowy, twardzinę układową i zapalenie wielomięśniowe lub skórno-mięśniowe. U niektórych chorych dołączają się objawy reumatoidalnego zapalenia stawów.

Źródło: <https://www.mp.pl/pacjent/reumatologia/choroby/140817.mieszana-choroba-tkanki-lacznej> (data dostępu: 02.04.2020 r.)

Epidemiologia

Mieszana choroba tkanki łącznej występuje rzadko, a ponadto jest często bardzo trudna do rozpoznania, gdyż w jej przebiegu pojawia się wiele objawów ze strony różnych układów i narządów. Częstość jej występowania określa się jako 1 przypadek na 10 000 osób. Częściej chorują kobiety, a wiek zachorowania to najczęściej trzecia lub czwarta dekada życia.

Źródło: <https://www.mp.pl/pacjent/reumatologia/choroby/140817.mieszana-choroba-tkanki-lacznej> (data dostępu: 02.04.2020 r.)

Rokowanie

Mieszanej choroby tkanki łącznej nie da się całkowicie wyleczyć. Jak wykazano u około 1/3 chorych udaje się uzyskać poprawę, „cofanie się” objawów. Z kolei także u 1/3 przypadków choroba postępuje i wymaga stałego leczenia. Zajęcie przez proces zapalny serca, układu oddechowego, nerek, a także zakażenia, do których często dochodzi u chorych, mogą stanowić zagrożenie życia dla pacjenta.

Źródło: <https://www.mp.pl/pacjent/reumatologia/choroby/140817.mieszana-choroba-tkanki-lacznej> (data dostępu: 02.04.2020 r.)

3.2. Sarkoidoza

Definicja

Uogólniona choroba ziarniniakowa o nieznannej etiologii, najczęściej manifestująca się powiększeniem węzłów chłonnych wnek i zmianami miąższowymi w płucach, ale zajmująca też inne narządy. W miejscach aktywnego procesu chorobowego gromadzą się limfocyty Th1 i makrofagi, tworzące nieserowaciejące ziarniniaki.

Źródło: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.12.2> (data dostępu: 02.04.2020 r.)

Epidemiologia

Sarkoidoza jest najczęstszą śródmiąższową chorobą płuc, której roczną zapadalność na świecie ocenia się na 1-64 przypadków na 100 000 mieszkańców, a w Polsce na 10/100 000/rok. Najwyższą zapadalność obserwuje się w krajach skandynawskich (64/100 000/rok) i wśród Afroamerykanów w USA (35/100 000/rok), najniższą natomiast w Singapurze (0,56/100 000/rok) i Japonii (1/100 000/rok).

Źródło: Stefański 2016

Rokowanie

Powikłania zależą od zajętych narządów: niewydolność oddechowa, nadciśnienie płucne, niewydolność serca, nagła śmierć sercowa, grzybnik (aspergilloma) płuc, zrosty między tęczówką i soczewką (prowadzące do jaskry, zaćmy i utraty wzroku), wapnica nerek, kamica nerkowa, niewydolność nerek, moczówka prosta, niedoczynność tarczycy oraz nadnerczy.

Źródło: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.12.2> (data dostępu: 02.04.2020 r.)

3.3. Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic

Definicja

Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic jest pierwotną ziarniniakową chorobą naczyń, dotyczącą dużych i średnich tętnic, zwłaszcza aorty i jej rozgałęzień — głównie zewnątrzczaszkowych gałęzi tętnicy szyjnej. Dotychczas całkowicie nie poznano etiopatogenezy tej choroby. Przyjmuje się, że jest ona wynikiem reakcji immunologicznej na czynniki infekcyjne (wirusowe, bakteryjne) u osób genetycznie predysponowanych.

Źródło: Rozwodowska 2006

Epidemiologia

Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic jest najczęstszym pierwotnym zapaleniem naczyń; występuje u 200 osób na milion rocznie. Zwykle dotyczy osób powyżej 50. roku życia — 2-krotnie częściej kobiet niż mężczyzn. Najwięcej zachorowań przypada na 7. dekadę życia.

Źródło: Rozwodowska 2006

Rokowanie

Choroba rozpoczyna się zwykle silnym bólem głowy, o nowym dla chorego charakterze i z przeczulicą skóry głowy, występującym najczęściej obustronnie w okolicy skroniowej lub uogólnionym, nieustępującym całkowicie pod wpływem analgetyków, któremu mogą towarzyszyć obrzęk i bolesność w przebiegu tętnicy skroniowej; u większości chorych stan podgorączkowy, nocne poty, osłabienie, brak łaknienia, ubytek masy ciała; u 30% chorych objawy oczne – ślepotą (utrata wzroku zaczyna się zwykle od jednego oka, ale bez leczenia ryzyko utraty wzroku w drugim oku wynosi 50% w ciągu 2 tyg., o zagrożeniu ślepotą świadczy podwójne widzenie i przejściowe zaniewidzenie), obwodowe ograniczenie pola widzenia; chromanie żuchwy, sporadycznie chromanie i owrzodzenia języka; objawy neurologiczne (do 30%) – napady przemijającego niedokrwienia mózgu lub udary mózdzku bądź mózgu, rzadziej mononeuropatie mnogie; w przypadku zapalenia aorty i jej głównych odgałęzień. Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic może prowadzić do powikłań niedokrwiennych takich jak nieodwracalna ślepotą.

Źródło: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.25>. (data dostępu: 01.04.2020 r.), Milchert 2018

3.4. Układowe zapalenie naczyń

Zapalenia naczyń to heterogenna grupa chorób, w których zapalenie ściany naczyń krwionośnych powoduje jej uszkodzenie, co może prowadzić do krwawienia oraz ograniczenia przepływu krwi, a w konsekwencji do niedokrwienia i martwicy tkanek zaopatrywanych przez zajęte naczynia. W niektórych kategoriach zapalenia naczyń występuje także charakterystyczne uszkodzenie tkanek niezwiązane z zapaleniem naczyń. Zapalenia naczyń dzieli się ogólnie na 2 grupy: infekcyjne (wywołane bezpośrednio przez inwazję i namnażanie się drobnoustroju chorobotwórczego w ścianie naczynia) i nieinfekcyjne.

Nazewnictwo zapaleń naczyń wg *International Chapel Hill Consensus Conference 2012*:

- zapalenie dużych naczyń
 - ✓ zapalenie tętnic Takayasu
 - ✓ olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic
- zapalenie średnich naczyń
 - ✓ guzkowe zapalenie tętnic
 - ✓ choroba Kawasaki
- zapalenie małych naczyń
 - ✓ zapalenie naczyń związane z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów:
 - mikroskopowe zapalenie naczyń
 - ziarniniakowatość z zapalenia naczyń (Wegenera)
 - eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (Churga i Strauss)
 - ✓ zapalenie małych naczyń związane z kompleksami immunologicznymi:

- choroba związana z przeciwciałami przeciwko błonie podstawnej
- zapalenie naczyń związane z krioglobulinemią,
- zapalenie naczyń związane z przeciwciałami IgA (dawniej: plamica Henocha i Schonleina)
- pokrzywkowe zapalenie naczyń z hipokomplementem
- zapalenie różnych naczyń
 - ✓ zapalenie naczyń w chorobie Behceta
 - ✓ zapalenie naczyń w zespole Cogana
- zapalenie naczyń jednego narządu
 - ✓ leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skóry
 - ✓ zapalenie tętnic skóry
 - ✓ pierwotne zapalenie naczyń ośrodkowego układu nerwowego
 - ✓ izolowane zapalenie aorty
 - ✓ inne
- zapalenie naczyń w chorobie układowej
 - ✓ toczniowe zapalenie skóry
 - ✓ reumatoidalne zapalenie naczyń
 - ✓ sarkoidalne zapalenie naczyń
 - ✓ inne
- zapalenie naczyń o prawdopodobnej etiologii
 - ✓ zapalenie naczyń z krioglobulinemią związane z zakażeniem HCV
 - ✓ kiłowe zapalenie aorty
 - ✓ inne

Źródło: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.9> (data dostępu: 01.04.2020 r.)

3.5. Liczebność populacji wnioskowanej

3.5.1. Opinie ekspertów klinicznych

Analitycy Agencji zwrócili się do ekspertów klinicznych z prośbą o oszacowanie populacji docelowej. Poniżej przedstawiono oszacowanie populacji dokonane przez ekspertów klinicznych oraz źródła informacji. Na podstawie przekazanych danych nie jest możliwe oszacowanie populacji, która mogłaby być leczona lekiem Calcort.

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

Ekspert / Źródło danych	Oszacowanie
Prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko Konsultant Krajowy w dz. reumatologii	„Nie jest to lek, który będzie powszechnie stosowany. Trudno ocenić ilu chorych będzie tym lekiem leczonych. Nie przeprowadzono wielu badań klinicznych z Calcortem. Będzie raczej stosowany u pacjentów otyłych, z zaburzoną gospodarką węglowodanową, u młodych chorych i u chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia pow kłań (...)”
Prof. dr hab. n. med. Maria Majdan Konsultant Wojewódzki w dz. reumatologii (woj. lubelskie)	„Brak dostępnych danych. Własny szacunek: - mieszana choroba tkanki łącznej choroba rzadka – około kilku tysięcy w Polsce zapotrzebowanie 15% - o brzymiokomórkowe zapalenie tętnic – brak danych; starsza populacja; zapotrzebowanie większość (...) - sarkoidoza – nie potrafię oszacować (...) - układowe zapalenie naczyń, w tym układowe zapalenie naczyń w przebiegu choroby Takayasu; ki ka tysięcy w Polsce – zapotrzebowanie około 40% (...)”.

4. Interwencja oceniana

4.1. Technologia oceniana – opis

Z uwagi na fakt, iż produkt leczniczy Calcort (deflazakort) nie jest zarejestrowany na terenie Polski, brak jest dostępnej informacji dotyczącej ww. leku. W związku z powyższym w tabeli poniżej przedstawiono informacje o wnioskowanej technologii medycznej na podstawie podsumowania charakterystyki produktu (SPCs)¹. Zgodnie z odnalezionymi informacjami wnioskowane wskazanie nie jest wskazaniami zarejestrowanymi deflazakortu.

Tabela 2. Informacje dotyczące produktu leczniczego Calcort (deflazakort)

Nazwa handlowa, postać i dawka	Calcort, tabletki à 6 mg i 30 mg
Kod ATC	H02AB13
Substancja czynna	deflazakort
Mechanizm działania	Deflazakort wykazuje działanie przeciwzapalne i immunosupresyjne, jest pochodną prednizolonu. Stosowany w leczeniu różnych chorób i porównywalny z innymi steroidami przeciwzapalnymi.
Wnioskowane wskazanie	<ul style="list-style-type: none"> • mieszana choroba tkanki łącznej • sarkoidoza • o brzymiokomórkowe zapalenie tętnic • układowe zapalenie naczyń, w tym układowe zapalenie naczyń w przebiegu choroby Takayasu.
Wskazania zarejestrowane²	<ul style="list-style-type: none"> - Anafilaksja, astma, ciężkie reakcje nadwrażliwości; - Reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze przewlekłe zapalenie stawów, polimialgia reumatyczna; - Toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie skóry-mięśniowe, mieszana choroba tkanki łącznej (inna niż twardzina układowa), guzkowe zapalenie tętnic, sarkoidoza; - Pęcherzyca, pemfigoid pęcherzowy, piodermia zgorzelinowa; - Zespół nerczycowy ze zmianami minimalnymi (submikronowymi; ang. <i>Minimal change nephrotic syndrome</i>), ostre śródmiąższowe zapalenie nerek; - Gośćcowe zapalenie serca; - Wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna; - Zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie nerwu wzrokowego; - Niedokrwistość autoimmunohemolityczna, małopłytkowość samoistna; - Ostra i limfatyczna białaczka, chłoniak złośliwy, szpiczak mnogi; - Immunosupresja po przeszczepie.
Dawkowanie	<p>Dawki są bardzo zróżnicowane w zależności od jednostki chorobowej i pacjenta. Dawkowanie powinno być dobrane indywidualnie wg diagnozy, ciężkości choroby, reakcji pacjenta oraz tolerancji na leczenie.</p> <p><u>Dorośli</u> Maksymalna dawka inicjująca w stanach ostrych to 120 mg/dobę. Dawki podtrzymujące 3-18 mg/dobę. Dawka deflazakortu zależy od potrzeb klinicznych z uwzględnieniem minimalnej skutecznej dawki. Dawka początkowa może być oszacowana na podstawie stosunku 5 mg prednizolonu do 6 mg deflazakortu.</p> <p><u>Dzieci</u> Dawka mieści się zazwyczaj w zakresie 0,25-1,5 mg/kg/dobę. W zespole nerczycowym początkowa dawka wynosi zazwyczaj 1,5 mg/kg/dobę i jest następnie redukowana wedle potrzeb klinicznych.</p>
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	28.04.1994 r., Wie ka Brytania
Podmiot odpowiedzialny	Aventis Pharma Limited (Sanofi) 410 Thames Valley Park Drive Reading Berkshire RG6 1PT UK

¹ źródło: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20915> dostęp: 19.03.2020 r.

² Wskazania zarejestrowane w Wielkiej Brytanii

Nazwa handlowa, postać i dawka	Calcort, tabletki à 6 mg i 30 mg
Status leku sierocego (TAK/NIE)	NIE

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkt leczniczy Calcort (deflazakort) był oceniany przez Agencję:

- ✓ w 2016 roku we wskazaniach sarkoidoza, zespół Ormonda, choroba śródmiąższowa płuc:
 - Rada Przejrzystości (Stanowisko nr 95/2016 z dnia 29 sierpnia 2016 r.) uznała za niezasadne wydanie zgody na refundację produktu Calcort (deflazakort), w ww. wskazaniach, z uwagi na praktyczny brak danych dotyczących zastosowania deflazakortu we wnioskowanych wskazaniach (dla wskazania ocenianego również w niniejszym opracowaniu zidentyfikowano dwa badania prospektywne porównujące deflazakort z prednizonem w leczeniu przewlekłej sarkoidozy),
 - Prezes AOTMiT (Rekomendacja nr 56/2016 z dnia 6 września 2016 r.) nie rekomendował wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazakort) w ww. wskazaniach z uwagi na fakt, że dostępne dowody nie uzasadniają wydawania zgód na jego refundację.

W pozostałych wskazaniach, tj.: mieszana choroba tkanki łącznej, sarkoidoza i układowe zapalenie naczyń, w tym układowe zapalenie naczyń w przebiegu choroby Takayasu produkt leczniczy Calcort nie podlegał ocenie Agencji.

W toku analizy otrzymano dane z MZ dotyczące importu docelowego produktu leczniczego Calcort (deflazakort). We wskazaniach ocenianych w niniejszym opracowaniu, tj. mieszana choroba tkanki łącznej, olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, sarkoidoza oraz układowe zapalenie naczyń, w tym układowe zapalenie naczyń w przebiegu choroby Takayasu w okresie lipiec 2016 – styczeń 2019 sprowadzono łącznie 48 opakowań produktu leczniczego Calcort na łączną kwotę 330,00 zł netto.

Szczegóły zamieszczono w rozdziale 8.1.

5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac, Agencja wystąpiła do dwóch ekspertów klinicznych o przygotowanie opinii dotyczących stosowania leku Calcort w ocenianych wskazaniach. Otrzymano dwie opinie, które zostały włączone do niniejszego opracowania.

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia, oceny technologii medycznych.

Otrzymane odpowiedzi ekspertów prezentują poniższe tabele.

Tabela 3. Opinie ekspertów dotyczące finansowania Calcortu w ocenianych wskazaniach

Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
Prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko - Konsultant Krajowy w dz. reumatologii		
„Powinna być finansowana ze środków publicznych. Glikokortykosteroidy są ważnym i istotnym lekiem w leczeniu chorób reumatycznych w tym między innymi w mieszanej chorobie tkanki łącznej, olbrzymiomórkowym zapaleniu tętnic, (...), sarkoidozie, (...), układowym zapaleniu naczyń, w zapaleniu naczyń w przebiegu choroby Takayasu (...). W tych chorobach jest to lek podstawowy. W ostatnich latach jednak odchodzi się od przewlekłego stosowania tych leków zalecając ich stosowanie w krótszym czasie i w dawkach <10mg. Np. w reumatoidalnym zapaleniu stawów zaleca się stosowanie tylko w czasie pierwszych 6 miesięcy lub w okresie zaostrzeń. Glikokortykosteroidy mają wiele działań niepożądanych. W Polsce stosujemy w leczeniu wyżej wymienionych chorób prednizon i metyloprednizon, dużo rzadziej prednizon. Lek ten nie jest dostępny w USA, jak również w Polsce. Uznaje się, że Calcort ma mniejszy wpływ na występowanie osteoporozy posterydowej w porównaniu z GKS wymienionymi powyżej. Ma także mniejszy wpływ na występowanie niektórych działań niepożądanych np. z przewodu pokarmowego czy na gospodarkę węglowodanową. Niestety badania przeprowadzone z tym lekiem są na małych grupach i są one nieliczne. Na dzień dzisiejszy nie ma wielu badań, które wykazywałyby zdecydowaną wyższość tego leku nad prednizonem lub metyloprednizonem”.	<i>Brak.</i>	„Biorąc pod uwagę, że Calcort w porównaniu z dotychczas stosowanymi w Polsce GKS ma mniej działań niepożądanych a cena leku nie jest duża przychyliłbym się do finansowania tego leku ze środków publicznych. Uznaje się, że Calcort ma mniejszy wpływ na występowanie osteoporozy posterydowej, objawów ze strony przewodu pokarmowego, gospodarkę węglowodanową, powoduje mniejszy przybór masy ciała, mniej hirsutyzmu, mniejszą szansę występowania budowy ciała cushingoidalnej”.
Prof. dr hab. n. med. Maria Majdan Konsultant Wojewódzki w dz. reumatologii (woj. lubelskie)		
„Deflazacort jest jedną z nowszych postaci syntetycznych glikokortykosteroidów wytworzonych w ramach poszukiwania nowych postaci leku o zachowanej aktywności przeciwzapalnej a mniejszych działaniach niepożądanych. Ma to szczególne znaczenie u dzieci, młodych dorosłych, a także ludzi w podeszłym wieku. Opóźnienie wzrostu pod wpływem GKS jest znanym działaniem niepożądanym kortykoterapii u dzieci. Calcort ma mieć w tym zakresie mniejsze działanie niekorzystne. Deflazacort charakteryzuje się wysoką skutecznością i dobrą tolerancją leczenia. Przy zachowanej skuteczności przeciwzapalnej i immunosupresyjnej w porównaniu do starszych GKS ma mniejszy negatywny wpływ na metabolizm glukozy i zaburzenia kościotworzenia przy minimalnym wpływie na zatrzymanie sodu. To powoduje, że szczególnie wskazany jest u dzieci, młodzieży oraz ludzi starszych a to są grupy chorujące na wymienione we wskazaniu do refundacji choroby”.	<i>„Powinna być jw”.</i>	„Nowa forma syntetycznych GKS – mniejsze działania niepożądane; powinna być finansowana ze środków publicznych jako opcja terapii we wszystkich wymienionych (...) wskazaniach”.

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

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. M. Brzosko – Konsultant Krajowy ds. reumatologii	Prof. M. Majdan – Konsultant Wojewódzki w dz. reumatologii (woj. lubelskie)
Przedwczesny zgon	X	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X	X
Niezdolność do pracy	X	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X	X
Obniżenie jakości życia	X	X
Uzasadnienie	Brak	„Wszystkie wymienione choroby mają charakter przewlekły – prowadzą do niepełnosprawności i przedwczesnej śmierci. Właściwe ich leczenie, zwłaszcza rozpoczęte wcześniej może znacznie poprawić jakość życia tych chorych a młodszymi osobą umożliwić pracę zawodową. Szczególna jest też sytuacja dzieci chorujących na niektóre z wymienionych chorób – ponieważ ich terapie obejmują duże dawki sterydów wpływających na wzrost i dlatego zastosowanie leku o mniejszym wpływie na ograniczenie wzrostu ma istotne znaczenie”.

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące ocenianego produktu leczniczego

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/>)
- National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>)
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>)
- TripDataBase, (<https://www.tripdatabase.com/>)
- New Zealand Guidelines Group (www.nzgg.org.nz)
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk>)
- Pubmed (www.pubmed.gov).
- Guidelines International Network (<https://g-i-n.net/>)
- The European League Against Rheumatism (www.eular.org)
- European Vasculitis Society (<https://vasculitis.org>)

W wyniku wyszukiwania przeprowadzanego w dniach 06-08.04.2020 r. odnaleziono:

- we wskazaniu: mieszana choroba tkanki łącznej – 2 wytyczne: europejskie Chaigne 2019 i amerykańskie Medscape 2018;
- we wskazaniu: olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic - 4 wytyczne: brytyjskie BSR 2020, europejskie EHF 2020, szwedzkie SRR 2018 i francuskie GEFA 2016;
- we wskazaniu: sarkoidoza – 2 wytyczne: międzynarodowe Rahaghi 2020 i japońskie Terasaki 2019;
- we wskazaniu: układowe zapalenie naczyń (w tym układowe zapalenie naczyń w przebiegu choroby Takayasu):
 - we wskazaniu: zapalenia naczyń związane z przeciwciałami ANCA – 2 wytyczne: brytyjskie BSR, BHPR z 2014 oraz europejskie EULAR, ERA-EDTA z 2016;
 - we wskazaniu: zespół Behceta – 1 wytyczne: europejskie EULAR 2018;
 - we wskazaniu: zapalenie naczyń związane z IgA – 1 wytyczne: europejskie SHARE 2019;
 - we wskazaniu: choroba Kawasaki – 2 wytyczne: europejskie SHARE 2018 oraz włoskie ISP z 2018;
 - we wskazaniu: zapalenie dużych naczyń – 1 wytyczne: europejskie EULAR 2018;
 - we wskazaniu: układowe zapalenie naczyń (w tym układowe zapalenie naczyń w przebiegu choroby Takayasu) – 1 wytyczne przekrojowe: europejskie SHARE 2018;

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych rekomendacjach przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 5. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania w mieszanej chorobie tkanki łącznej (MCTD)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Chaigne 2019 (europejskie)	Publikacja dotyczy stanu wiedzy na temat wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu mieszana choroba tkanki łącznej (MCTD) Z publikacji wynika, że brak jest zgody co do początkowego lub długotrwałego leczenia MCTD, szczególnie w kwestii przydatności małych dawek GSK, leków przeciwmalarycznych i terapii immunosupresyjnych w różnych sytuacjach klinicznych. Zwykle chorzy są leczeni w oparciu o podobieństwa z innymi chorobami tkanki łącznej lub w oparciu o postępowanie narządowe. Brak informacji dotyczącej stosowania deflazakortu.
	Metodyka: przegląd literatury Źródło finansowania: the European Union's Health Programme (2014-2020) Siła dowodów: nie wskazano
Medscape 2018 (USA)	Wytyczne wskazują, że ogólnym celem terapii w MCTD jest kontrola objawów i utrzymanie funkcji. Ponadto, zgodnie z wytycznymi: • zapalenie stawów/bóle stawów często można kontrolować za pomocą niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i hydroksychlorochiny.

<ul style="list-style-type: none"> • Kortykosteroidy doustne w małej dawce lub metotreksat w małej dawce można zastosować w bardziej opornym zapaleniu błony maziowej. • IPP można stosować do kontrolowania refluksu. • U pacjentów z objawem Raynauda powinno się stosować środki blokujące kanały wapniowe. • W przypadku nadciśnienia płucnego można zastosować inhibitory fosfodiesterazy, antagonistów receptora endoteliny lub prostaglandyny.
Brak informacji dotyczącej stosowania deflazakortu.
Metodyka: przegląd literatury Źródło finansowania: nie wskazano Siła dowodów: nie wskazano
Skróty: GKS – glikokortykosteroidy, MCTD – mieszana choroba tkanki łącznej

Tabela 6. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania w olbrzymiokomórkowym zapaleniu tętnic (GCA)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
BSR 2020 (UK) <i>opisane w 2 publikacjach Mackie 2020a i Mackie 2020b</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Podstawę terapii stanowią wysokie dawki GSK (np. prednizon lub prednizolon) (wynik konsensusu 9,44, jakość dowodów +) • W przypadku pacjentów z ostrą lub przerywaną utratą wzroku można zastosować dożylny metyloprednizon przez 3 dni przed doustną terapią prednizonem/prednizolonem. (wynik konsensusu 9,00, jakość dowodów +) • W przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia toksyczności po stosowaniu GSK lub nawrotu choroby można zastosować (sam lub w kojarzeniu z GSK): metotreksat (wynik konsensusu 8,92, jakość dowodów ++), tocilizumab (wynik konsensusu 9,61, jakość dowodów +++).
	Brak informacji dotyczącej stosowania deflazakortu. Metodyka: przegląd literatury i panel ekspertów Źródło finansowania: The British Society for Rheumatology Siła rekomendacji: konsensus ekspertów (zastosowano skalę od 0-10, gdzie 10 to pełna zgoda) Jakość dowodów: ++++ (A) dowody o wysokiej jakości – dalsze badania raczej nie zmienią wiarygodności oszacowanego efektu. +++ (B) dowody o umiarkowanej jakości – dalsze badania mogą wpłynąć na wiarygodność oszacowanego efektu i go zmienić. ++ (C) dowody o niskiej jakości – dalsze badania prawdopodobnie wpłyną na wiarygodność oszacowanego efektu i go zmienią. + (D) dowody o bardzo niskiej jakości – każdy oszacowany efekt jest niepewny.
EHF 2020 (Europa)	<ul style="list-style-type: none"> • Podstawą terapii są wysokie dawki GSK przez 6-24 miesięcy i dawka powinna być zmniejszana zgodnie z odpowiedzią na leczenie. • U pacjentów zagrożonych wystąpieniem krwawienia z przewodu pokarmowego lub niestrawnością należy rozważyć zastosowanie IPP, • U pacjentów przyjmujących duże dawki GSK należy rozważyć leczenie oszczędzające kości – bisfosfonianami. • Terapię II linii metotreksatem należy rozważyć u pacjentów z GCA w celu utrzymania kontroli choroby i osiągnięcia zmniejszenia dawek GSK, ale skuteczność metotreksatu jest niewielka. • Można również rozważyć stosowanie aspiryny. • Tocilizumab powinien być rozważony u pacjentów z potwierdzoną diagnozą GCA, którzy są oporni na leczenie lub mają choroby współistniejące, które mogą ulec zaostrzeniu w wyniku stosowania GSK.
	Brak informacji dotyczącej stosowania deflazakortu. Metodyka: systematyczny przegląd literatury Źródło finansowania: brak Siła dowodów: nie wskazano
SSR 2019 (Szwecja)	<ul style="list-style-type: none"> • W ramach I linii stosuje się GSK (prednizon). • W przypadku pacjentów z ostrą lub przerywaną utratą wzroku można zastosować dożylny metyloprednizon przez 3 dni przed doustną terapią prednizolonem. • Tocilizumab jest zalecany jako uzupełnienie leczenia prednizolonem u pacjentów z nawracającą lub aktywną chorobą podczas leczenia GSK, pod warunkiem spełnienia kryteriów określonych w wytycznych. • W przypadku nowo zdiagnozowanego GCA można rozważyć stosowanie tocilizumabu, gdy istnieje duże ryzyko wystąpienia działań niepożądanych GSK oraz wyraźnych klinicznych i laboratoryjnych objawów zapalenia naczyń. • Leczenie tocilizumabem należy przerwać po 1 roku. Przy obecnym stanie wiedzy nie można zalecić dłuższych okresów leczenia. Jeśli stan zapalny utrzymuje się po 1 roku leczenia tocilizumabem, lekarz prowadzący musi dokonać indywidualnej oceny.
	Brak informacji dotyczącej stosowania deflazakortu. Metodyka: przegląd literatury Źródło finansowania: nie wskazano Siła dowodów: nie wskazano

GEFA 2016 (Francja)	<ul style="list-style-type: none"> • Podstawą terapii są GSK (prednizon) (poziom zgody – 100%, średnia 5). • W przypadku pacjentów z ostrą lub przerywaną utratą wzroku można zastosować dożylny metyloprednizon przez 1-3 dni (a następnie prednizon) lub od razu doustny prednizon (poziom zgody 100%, średnia 5). • Aspiryna powinna być zalecana szczególnie w przypadku zajęcia oka (poziom zgody 96,8 %, średnia 5). Niskie dawki aspiryny należy rozważyć również u pacjentów z nowo zdiagnozowanym GCA (poziom zgody 100%, średnia 5) • U niektórych pacjentów z nowo zdiagnozowanym GCA, u których oszczędzanie GSK stanowi poważny problem, można rozważyć wspomagającą immunosupresję za pomocą metotreksatu (poziom zgody 87,1 %, średnia 4). • w przypadku wielokrotnych nawrotów lub nawrotów spowodowanych GSK, do GSK można dodać metotreksat, a w przypadku niepowodzenia metotreksatu tocilizumab (poziom zgody 96,8%, średnia 5)
	Brak informacji dotyczącej stosowania deflazakortu.
	Metodyka: panel ekspertów i systematyczny przegląd literatury Źródło finansowania: nie wskazano Siła dowodów: zastosowano pięciostopniową skalę (średnia z odpowiedzi ekspertów), gdzie 1 to silna niezgodna a 5 to silna zgoda
Skróty: GKS – glikokortykosteroidy, GEFA - Groupe d'étude franc, ais des artérites des gros vaisseaux	

Tabela 7. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania w sarkoidozie

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rahaghi 2020 (międzynarodowe)	<p>Sarkoidoza płucna</p> <ul style="list-style-type: none"> • GKS w przypadku braku przeciwwskazań do ich stosowania powinno się stosować w ramach I linii leczenia (3,14±2,32). Wziewne GKS można stosować w celu złagodzenia kaszlu (3,45±2,24) i objawów podobnych do astmy (3,45±1,22). • W razie niepowodzenia leczenia sterydami, bądź wystąpienia dużej toksyczności GSK leczenie należy przerwać. W tym przypadku można zastosować metotreksat (3,27±2,10) lub lek biologiczny (3,45±1,71) np./ inhibitory TNF +infliksymab lub przerwać leczenie (2,64±2,28). • Uzgodniono, że hydroksychlorochina może być użyteczna w leczeniu hiperkalcemii (2,55±1,68) i chorób skóry (3,41±1,33). <p>Brak informacji dotyczącej stosowania deflazakortu.</p> <p>Metodyka: panel ekspertów Źródło finansowania: nie wskazano Siła dowodów: zastosowano metodę delficką (siłę rekomendacji oceniano w skali od -5 do 5, gdzie 5 to najsilniejsza rekomendacja)</p>
Terasaki 2019 (Japonia)	<p>Sarkoidoza płucna</p> <ul style="list-style-type: none"> • Podstawą leczenia sarkoidozy płucnej są GSK (prednizon) (poziom dowodów 6, siła rekomendacji C1). • Można też zastosować metotreksat lub azatioprynę (poziom dowodów 5, siła rekomendacji C1) szczególnie w przypadku pacjentów, którzy nie mogą przerwać terapii GSK. • Tetracykliny mogą być stosowane u pacjentów ze zmianami skórnymi, którzy dobrze reagują na leczenie (poziom dowodów 5) <p>Sarkoidoza serca</p> <ul style="list-style-type: none"> • Podstawą leczenia sarkoidozy serca są GSK (prednizon) (poziom dowodów 6, siła rekomendacji C1) • W ramach II linii leczenia można zastosować (same lub w skojarzeniu z GSK): cyklofosamid, cyklosporynę, azatioprynę, metotreksat, talitomid, hydroksychlorochinę, pentoksyfilinę i kwas mykofenolowy (poziom dowodów 5) • Inne leki możliwe do zastosowania: infliksimab i inhibitory antyTNF-alfa (poziom dowodów 5) • W przypadku niewydolności serca można zastosować terapię immunosupresantami (poziom dowodów 6, siła rekomendacji C1) oraz standardową terapię leczenia niewydolności serca (tj. inh bityory ACE, blokery receptora angiotensyny II, beta-blokery i antagoniści aldosteronu) <p>Brak informacji dotyczącej stosowania deflazakortu.</p> <p>Metodyka: przegląd literatury Źródło finansowania: nie wskazano Poziom dowodów: 1 – dane pochodzące z przeglądów systematycznych lub metaanaliz wielu badań RCT 2 – dane pochodzące z co najmniej jednego badania RCT 3 – dane pochodzące z badań nRCT 4a – dane pochodzące z badań kohortowych 4b – dane pochodzące z badań kontrolnych lub badań przekrojowych 5 – dane pochodzące z serii bądź opisów przypadków 6 – raporty z konsensusu ekspertów lub opinie ekspertów Siła rekomendacji: A – silna rekomendacja poparta mocnymi dowodami</p>

	<p>B – umiarkowana rekomendacja poparta mocnymi dowodami C1 – rekomendacja pomimo poparcia dowodami C2 – brak rekomendacji z powodu braku dowodów D – brak rekomendacji, dowody wskazują na brak skuteczności, a nawet szkodliwość leczenia</p> <p>Klasa rekomendacji: I – istnieją dowody i/lub ogólna zgoda, że dana procedura lub leczenie jest użyteczne i skuteczne II – istnieją sprzeczne dowody i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danej procedury lub leczenia IIa – ciężar dowodów, danych i opinii przemawia za użytecznością i/lub skutecznością IIb – przydatność/ skuteczność jest mniej ustalona na podstawie dowodów/opinii III – istnieją dowody i/lub ogólna zgoda, że procedura/leczenie nie jest użyteczne/skuteczne, a w niektórych przypadkach może być szkodliwe</p>
Skróty: GKS - glikokortykosteroidy	

Tabela 8. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania w układowych zapaleniach naczyń (w tym układowym zapaleniu naczyń w przebiegu choroby Takayasu)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Zapalenia naczyń związane z przeciwciałami ANCA	
BSR, BHPR 2014 (Wielka Brytania)	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia indukcyjna obejmuje wysokie dawki GKS w skojarzeniu z innym lekiem immunosupresyjnym (CYC, RTX) (A). GKS są zwykle podawane w postaci doustnego prednizolonu, wstępnie we względnie wysokich dawkach (1 mg/kg do 60 mg) (B) redukowanych w czasie do 15 mg w 12 tygodniu (C). Dłuższe podawanie GKS mogą zwiększać ryzyko infekcji, ale mogą być związane z mniejszą liczbą nawrotów (A). • Nawrót choroby powinien być leczony zwiększoną immunosupresją. Łagodny nawrót choroby można leczyć poprzez zwiększenie dawki prednizolonu i optymalizację równoczesnej immunosupresji (C). Poważny nawrót można leczyć za pomocą RTX (A) lub CYC ze wzrostem dawki prednizolonu (B). Można również rozważyć dodanie dożylnego metylprednizolonu lub wymianę osocza (C). Należy zidentyfikować i uwzględnić przyczyny nawrotu choroby, mogą one obejmować infekcję, złośliwość choroby i zmianę terapii lekowej (D). • Wszyscy pacjenci z nowo zdiagnozowanym AAV powinni zostać poddani ocenie pod kątem leczenia GKS, dożylnymi pulsami cyklofosfamidu (CYC) lub rytuksymab (RTX) (A). <p>Brak informacji nt. zastosowania deflazacortu</p> <p>Metodyka: brak informacji Źródło finansowania: brak informacji Siła dowodów: Poziom dowodów - Kategoria dowodów Ia metaanaliza randomizowanych badań kontrolowanych Ib co najmniej 1 randomizowane kontrolowane badanie IIa co najmniej 1 kontrolowane badanie bez randomizacji IIb co najmniej 1 typ badania quasi-eksperymentalnego III badania opisowe, takie jak badania porównawcze, badania korelacji lub badania kliniczno-kontrolne IV Z raportów komitetu ekspertów lub opinii i / lub doświadczenia klinicznego szanowanych władz Siła zalecenia A Dowód kategorii 1 B Dowody kategorii 2 lub ekstrapolowane zalecenia z dowodów kategorii 1 C Dowody kategorii 3 lub ekstrapolowane zalecenia z dowodów kategorii 1 lub 2 D Dowody kategorii 4 lub ekstrapolowane zalecenia z dowodów kategorii 2 lub 3</p>
	EULAR, ERA-EDTA 2016 (Europa)

	<p>Siła dowodów: Poziom – Kategoria dowodu 1a Przegląd systematyczny homogenicznych badań RCT 1b Pojedyncze badanie RCT (z wąskim przedziałem ufności) 1c Wszystkie lub żadne 2a Przegląd systematyczny homogenicznych badań kohortowych 2b Pojedyncze badanie kohortowe (w tym RCT niskiej jakości; np. <80% obserwacji) 2c Badania wyników końcowych; badania ekologiczne 3a Przegląd systematyczny (homogenicznych) badań kontrolnych 3b Pojedyncze badanie kliniczno-kontrolne 4 Serie przypadków (oraz słabej jakości badania kohortowe i badania kliniczno-kontrolne) 5 Opinia eksperta bez wyraźnej oceny krytycznej lub oparta na fizjologii, badaniach laboratoryjnych lub „podstawowych zasadach” Stopnie rekomendacji A Spójne badania na poziomie 1 B Spójne badania na poziomie 2 lub 3 lub ekstrapolacje z badań na poziomie 1 C Badania na poziomie 4 lub ekstrapolacje z badań na poziomie 2 lub 3 D Dowody na poziomie 5 lub niepokojąco niespójne lub niejednoznaczne badania na dowolnym poziomie</p>
Zespół Behceta	
<p>EULAR 2018a (Europa)</p>	<p>Zajęcie oka Leczenie zapalenia błony naczyniowej oka wymaga ścisłej współpracy z okulistami, a ostatecznym celem jest wywołanie i utrzymanie remisji. Ogólnoustrojowe GKS należy stosować wyłącznie w skojarzeniu z azatiopryną lub innymi ogólnoustrojowymi lekami immunosupresyjnymi. (poziom dowodów: IIA; siła zalecenia: B) Pacjenci z początkowym lub nawracającym epizodem ostrego zagrażającego utratą wzroku zapalenia błony naczyniowej oka powinni być leczeni dużymi dawkami GKS, infliksymabu lub interferonu alfa.</p> <p>Ostra zakrzepica żył głębokich W leczeniu ostrej zakrzepicy żył głębokich w BS zaleca się stosowanie GKS i leków immunosupresyjnych, takich jak azatiopryna, cyklofosfamid lub cyklosporyna-A. (Poziom dowodów: III; siła zalecenia: C) Podstawowym sposobem leczenia tętniaków płucnych i zakrzepicy są wysokie dawki GKS i cyklofosfamidu. Cyklofosfamid może być podawany w postaci comiesięcznych pulsów dożylnych, a GKS są zwykle podawane w trzech kolejnych pulsach dożylnych w postaci metyloprednizolonu, a następnie jako doustny prednizolon (lub prednizon) w dawce 1 mg / kg / dzień.</p> <p>Zajęcie tętnic W leczeniu tętniaków tętnicy płucnej zaleca się stosowanie dużych dawek GKS i cyklofosfamidu. Przeciwciała monoklonalne anti-TNF należy rozważyć w przypadkach opornych na leczenie. U pacjentów z dużym ryzykiem krwawienia lub z dużym ryzykiem krwawienia zatorowego należy preferować zamiast operacji otwartej. (Poziom dowodów: III; siła zalecenia: C) W przypadku tętniaków tętnic aorty i tętnic obwodowych, medycznych leczenie cyklofosfamidem i kortykosteroidami jest konieczne przed interwencją w celu naprawy. Operacja lub stentowanie nie powinny być opóźniane, jeśli pacjent ma objawy. (Poziom dowodów: III; siła zalecenia: C) Główne postępowanie w tętniakach tętnicy płucnej i zakrzepicy polega na podawaniu dużych dawek GKS i cyklofosfamidu. Cyklofosfamid można podawać co miesiąc dożylnie w pulsach i GKS podaje się zwykle jako trzy kolejne dożylnie pulsy metyloprednizolonu, a następnie doustny prednizolon (lub prednizon) w dawce 1 mg / kg / dzień.</p> <p>Oporne / ciężkie zajęcie przewodu pokarmowego Konieczna jest pilna konsultacja chirurgiczna w przypadku perforacji, poważnego krwawienia i niedrożności. GKS należy rozważyć podczas ostrych zaostrzeń, wraz ze środkami modyfikującymi przebieg choroby, takimi jak 5-ASA lub azatiopryna. W przypadku ciężkich i / lub opornych pacjentów należy rozważyć zastosowanie monoklonalnych przeciwciał anti-TNF i (lub) talidomidu. (Poziom dowodów: III; siła zalecenia: C)</p> <p>Zajęcie układu nerwowego Ostre ataki zajęcia mięszu należy leczyć dużymi dawkami GKS, a następnie powoli je zmniejszać, podając jednocześnie leki immunosupresyjne, takie jak azatiopryna. Należy unikać cyklosporyny-A. Przeciwciała monoklonalne anti-TNF powinny być uwzględnione w ciężkiej chorobie za pierwszą linię lub u pacjentów opornych na leczenie (Poziom dowodów: III; siła zalecenia: C) Pierwszy epizod zakrzepicy żył mózgowych powinien być leczony dużymi dawkami GKS, zredukowanymi w dalszym etapie leczenia. Leki przeciwzakrzepowe można dodać na krótki czas. Konieczne jest badanie przesiewowe w kierunku chorób naczyniowych w lokalizacji pozaczaszkowej. (Poziom dowodów: III; siła zalecenia: C) W leczeniu zajęcia mięszu należy rozpocząć podawanie dużych dawek GKS wraz z lekami immunosupresyjnymi, takimi jak azatiopryna. Typowy schemat GKS zaczynałby się od codziennych pulsów dożylnego metyloprednizolonu 1 g / dzień, który może być kontynuowany do 7 dni, następnie doustny prednizolon (lub prednizon) w dawce 1 mg / kg / dzień przez 1 miesiąc i zmniejszane o 5–10 mg co 10–15 dni.</p> <p>Brak informacji nt. zastosowania deflazacortu</p> <p>Metodyka: przegląd systematyczny literatury, opinie ekspertów Źródło finansowania: European League Against Rheumatism (EULAR) Siła dowodów: patrz wytyczne powyżej</p>
Zapalenie naczyń związane z IgA (IgAV)	
SHARE 2019a	Zastosowanie GKS

(Europa)	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie GKS jest wskazane w przypadku: Zapalenia jąder, Zapalenie naczyń mózgowych, krwotoku płucnego czy innych ciężkie zagrażające życiu lub narządów objawy zapalenia naczyń (4 D). • U pacjentów z silnym bólem brzucha i / lub krwawieniem z odbytu (u których wgłobienie jelitowe zostało wykluczone), można rozważyć leczenie GKS (4 D). • Dawka doustnego GKS (prednizolon / prednizon) powinna wynosić 1-2 mg / kg / dzień 4 D • Jeśli wskazane są GKS, w ciężkich przypadkach można rozważyć pulsacyjne i.v. metyloprednizolon (np. 10-30 mg / kg z maksymalnie 1 g / dzień przez trzy kolejne dni) (4 D). • Profilaktyczne leczenie GKS w celu zapobiegania rozwojowi zapalenia nerek związanego z IgAV nie jest wskazane (1B, A) <p>Zapalenie nerek IgAV</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doustny prednizolon powinien być stosowany jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z łagodnym zapaleniem nerek IgAV (4 D). • AZA, MMF i / lub pulsacyjny metyloprednizolon można stosować jako leczenie 2. rzutu u pacjentów z zapaleniem nerek IgAV po biopsji nerki (4 D). • Doustny prednizolon i / lub pulsacyjny metyloprednizolon powinny być stosowane jako leczenie 1. rzutu u pacjentów z umiarkowanym zapaleniem nerek IgAV (4 D). • AZA, MMF lub i.v. CYC można stosować w leczeniu 1. lub 2. rzutu umiarkowanego zapalenia nerek IgAV (4 D). • Cyklosporyna lub doustna CYC nie mogą być rutynowo zalecane w umiarkowanym zapaleniu nerek IgAV (4 D). • Podobnie jak w przypadku innych ciężkich układowych zapaleń małych naczyń, i.v. CYC z pulsacyjnym metyloprednizolonem i / lub doustny prednizolon są zalecane jako leczenie 1. rzutu u pacjentów z ciężkim zapaleniem nerek IgAV (4 D). • AZA i MMF w połączeniu z terapią steroidową mogą być stosowane jako leczenie podtrzymujące u pacjentów z ciężkim zapaleniem nerek IgAV (4 D). <p>Brak informacji nt. zastosowania deflazacortu</p>
	<p>Metodyka: przegląd systematyczny literatury, konsensus ekspertów Źródło finansowania: European Agency for Health and Consumers (EAHC; grant numer 2011 1202) Siła dowodów: Poziom dowodów Ia metaanaliza badań kohortowych; Ib metaanaliza badań kliniczno-kontrolnych; IIa badania kohortowe; IIb badania kliniczno-kontrolne; III nieporównawcze badania opisowe; IV opinia eksperta; Siła rekomendacji A w oparciu o dowody poziomu 1; B oparty na poziomie 2 lub ekstrapolowany z poziomu 1; C oparty na poziomie 3 lub ekstrapolowany z poziomu 1 lub 2; D w oparciu o poziom 4 lub ekstrapolowane z ekspertyzy poziomu 3 lub 4</p>
Choroba Kawasaki	
SHARE 2019c (Europa)	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie kortykosteroidami należy stosować w grupach pacjentów z ciężką postacią choroby Kawasaki: <ul style="list-style-type: none"> (a) Którzy są oporni na IVIG, to znaczy z trwającą gorączką i / lub uporczywym stanem zapalnym lub objawami klinicznymi (1A, C) \geq 48 godzin po otrzymaniu IVIG w pojedynczej dawce 2 g / kg. Druga dawka IVIG jest według uznania (3, C) lekarza prowadzącego (4, D). (b) \geq 5 punktów w skali Kobayashi (4, D) (c) Z cechami HLH (4, D) (d) Z cechami szoku (4, D) (e) którzy są w wieku poniżej 1 roku (4, D) (f) z tętniakami wieńcowymi i / lub obwodowymi (4, D) • Jeśli wskazane są kortykosteroidy, wskazane są następujące schematy leczenia (2A, B): Schemat 1: metyloprednizolon 0,8 mg / kg BD dożylnie przez 5-7 dni lub do momentu normalizacji CRP; następnie zmiana na doustny prednizon / prednizolon 2 mg / kg / dzień i odstawić w ciągu kolejnych 2-3 tygodni. Schemat 2: metyloprednizolon 10_30 mg / kg (do maksymalnie 1 g / dzień) raz dziennie przez 3 dni, a następnie doustnie prednizon / prednizolon 2 mg / kg dziennie do 7 dnia lub do normalizacji CRP; potem odstawienie w ciągu 2-3 tygodni. • Należy rozważyć blokadę TNF-alfa (np. Inflixymab) u pacjentów z KD z przetrwałym stanem zapalnym pomimo IVIG, leczenia aspiryną i GKS, po konsultacji ze specjalistyczną jednostką (2A, C). <p>Brak informacji nt. zastosowania deflazacortu</p>

	<p>Metodyka: przegląd systematyczny literatury Źródło finansowania: European Agency for Health and Consumers (EAHC; grant numer 2011 1202). Siła dowodów: Poziom dowodów Ia metaanaliza badań kohortowych; Ib metaanaliza badań kliniczno-kontrolnych; IIa badania kohortowe; IIb badania kliniczno-kontrolne; III nieporównawcze badania opisowe; IV opinia eksperta; Siła rekomendacji A w oparciu o dowody poziomu 1; B oparty na poziomie 2 lub ekstrapolowany z poziomu 1; C oparty na poziomie 3 lub ekstrapolowany z poziomu 1 lub 2; D w oparciu o poziom 4 lub ekstrapolowane z ekspertyzy poziomu 3 lub 4</p>
ISP 2018 (Włochy)	<p>Leczenie ostrej fazy Pacjenci z KD wysokiego ryzyka powinni otrzymać wstępną terapię IVIG + ASA + GKS (1 puls dożylnego metyloprednizolonu: 30 mg / kg / dobę jako pojedyncze podanie lub dożylny prednizon: 2 mg / kg / dzień, następnie zmniejszanie dawek podawanych doustnie). (I - B)</p> <p>Leczenie postaci odpornej</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z KD niskiego ryzyka, u których nie uzyskano odpowiedzi, należy zastosować drugi bolus IVIG. Puls metyloprednizolonu (30 mg / kg / dzień) przez 3 kolejne dni sugeruje się w przypadku pacjentów z brakiem odpowiedzi. (III - B); • U pacjentów z KD wysokiego ryzyka bez odpowiedzi należy zastosować drugi bolus IVIG + 3 impulsy metyloprednizolonu (30 mg / kg / dzień przez 3 kolejne dni, następnie prednizon: 2 mg / kg / dzień), stopniowe zmniejszanie dawki prednizolonu i jego wstrzymanie po ustąpieniu objawów i normalizacji CRP (I - B) <p>Metodyka: przegląd systematyczny literatury Źródło finansowania: brak zewnętrznego finansowania Siła dowodów: Poziom (klasa) dowodów I metaanalizy lub przeglądy systematyczne badań RCT II pojedyncze badania RCT III badania kontrolowane bez randomizacji IV retrospektywne badania kliniczno-kontrolne V seria przypadków bez grupy kontrolnej VI opinie komitetów ekspertów i organów Klasyfikacja zaleceń A wysoce zalecane B zalecane. C zalecana, ale dowody są niepewne D nie zalecane E przeciwwskazane</p>
Zapalenie dużych naczyń	
EULAR 2018b (Europa)	<ul style="list-style-type: none"> • W celu indukcji remisji w aktywnej GCA (LoE – 4, SoR – C) i / lub TAK (LoE – 5, SoR – D) należy natychmiast rozpocząć leczenie wysokimi dawkami GKS (40–60 mg / dobę ekwiwalentu prednizonu) • Po opanowaniu choroby zaleca się zmniejszenie dawki GKS do dawki docelowej 15–20 mg / dzień w ciągu 2–3 miesięcy i po 1 roku do ≤5 mg / dzień (dla GCA) i do ≤10 mg / dzień (dla TAK) (LoE - 5, SoR – D) • U wybranych pacjentów z GCA (choroba oporna na leczenie lub nawracająca, obecność lub zwiększone ryzyko działań niepożądanych lub powikłań związanych z GKS) należy stosować terapię wspomagającą, stosując tocilizumab (LoE – 1b, SoR - A). Metotreksat może być stosowany jako alternatywa (LoE – 1a-, SoR – A) • U wszystkich pacjentów z TAK należy podawać niebiologiczne leki modyfikujące przebieg choroby w połączeniu z GKS. Tocilizumab lub inhibitory TNF można rozważyć w przypadku choroby nawracającej lub odpornej na leczenie pomimo konwencjonalnej terapii DMARD (LoE - 4, SoR – C) • W przypadku poważnego nawrotu (z objawami niedokrwienia lub postępującego zapalenia naczyń) zaleca się wznowienie lub zwiększenie dawki terapii GKS zgodnie z zaleceniami w przypadku nowej choroby początkowej (LoE – 2b, SoR – C). W przypadku mniejszego nawrotu zaleca się zwiększenie dawki GKS co najmniej do ostatniej skutecznej dawki. Rozpoczęcie lub modyfikację leczenia wspomagającego, musi być rozważone zwłaszcza po kolejnych nawrotach choroby (LoE – 1b, SoR – A) <p>Brak informacji nt. zastosowania deflazacortu</p> <p>Metodyka: przegląd systematyczny literatury, konsensus ekspertów Źródło finansowania: nie zadeklarowano Siła dowodów: Poziom dowodów - Kategoria dowodów 1A metaanaliza randomizowanych badań kontrolowanych 1B co najmniej 1 randomizowane kontrolowane badanie 2A co najmniej 1 kontrolowane badanie bez randomizacji</p>

	<p>2B co najmniej 1 typ badania quasi-eksperymentalnego 3 badania opisowe, takie jak badania porównawcze, badania korelacji lub badania kliniczno-kontrolne 4 Z raportów komitetu ekspertów lub opinii i / lub doświadczenia klinicznego szanowanych władz</p> <p>Siła zalecenia A Dowód kategorii 1 B Dowody kategorii 2 lub ekstrapolowane zalecenia z dowodów kategorii 1 C Dowody kategorii 3 lub ekstrapolowane zalecenia z dowodów kategorii 1 lub 2 D Dowody kategorii 4 lub ekstrapolowane zalecenia z dowodów kategorii 2 lub 3</p>
Układowe zapalenie naczyń (w tym układowe zapalenie naczyń w przebiegu choroby Takayasu)	
SHARE 2019b (Europa)	<p>Zalecenia przekrojowe w rzadkich pediatrycznych układowych zapaleniach naczyń</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chociaż ograniczone dane uniemożliwiają konkretne zalecenia dotyczące terapii indukcyjnej w zespołach naczyniowych, ogólne podejście w przypadku ciężkiego zapalenia naczyń może obejmować leczenie: GKS (metylprednizolon lub prednizolon), i.v. CYC, wymiana osocza (3 C). • W przypadku nawrotu lub niepowodzenia pierwotnej terapii indukcyjnej, zwiększona dawka GKS (doustna lub i.v.) są zwykle uzasadnione i należy rozważyć zmianę czynnika modyfikującego chorobę po wykluczeniu niestosowania się pacjentów do zaleceń (4 D). <p>Guzkowe zapalenie tętnic</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z chorobą skórą, przy braku ciężkiego ogólnoustrojowego stanu zapalnego i innego zajęcia głównych narządów, leczenie NLPZ i (lub) GKS może być odpowiednie, z dokładnym monitorowaniem parametrów klinicznych i laboratoryjnych, w miarę odstawiania. (4 D). <p>Choroba Takayasu</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia CYC (do indukcji remisji) i / lub MTX (zarówno do indukcji, jak i podtrzymania) plus GKS może pomóc w kontroli choroby (3 C).
	<p>Brak informacji nt. zastosowania deflazacortu</p> <p>Metodyka: przegląd systematyczny literatury Źródło finansowania: European Agency for Health and Consumers (EAHC; grant numer 2011 1202). Siła dowodów: Poziom dowodów Ia metaanaliza badań kohortowych; Ib metaanaliza badań kliniczno-kontrolnych; IIa badania kohortowe; IIb badania kliniczno-kontrolne; III nieporównawcze badania opisowe; IV opinia eksperta; Siła rekomendacji A w oparciu o dowody poziomu 1; B oparty na poziomie 2 lub ekstrapolowany z poziomu 1; C oparty na poziomie 3 lub ekstrapolowany z poziomu 1 lub 2; D w oparciu o poziom 4 lub ekstrapolowane z ekspertyzy poziomu 3 lub 4</p>
<p>Skróty: BHPR - British Health Professionals in Rheumatology; BSR –British Society for Rheumatology; EGPA - eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, ERA-EDTA - European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association; EULAR - European League Against Rheumatism; GPA - ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń; ISP – Italian Society of Pediatrics; LoE – poziom dowodów; MPA - mikroskopowe zapalenie naczyń; SHARE - Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe; SoR – siła rekomendacji</p>	

6.1. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac, Agencja otrzymała 2 opinie ekspertów dotyczące stosowania leku Calcort w ocenianych wskazaniach.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we ocenianych wskazaniach wg opinii ekspertów klinicznych

Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez wnioskowaną	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu
Prof. M. Brzoso – Konsultant Krajowy ds. reumatologii				
„Prednizon, prednizolon, metyloprednizolon Stosowane są także: metotreksat, cyklofosfamid, mykofenolan mofetilu, azatiopryna, arechin, leki biologiczne”.	„Prednizon, metypred”.	„Prednizon”.	„Metyloprednizon dożylnie i prednizon lub metypred doustnie”.	„W Polsce zazwyczaj stosujemy doustnie prednizon lub metyloprednizolon doustnie. Natomiast dożylnie stosujemy metyloprednizolon w pulsach”. „Taki sposób leczenia jest rekomendowany przez EULAR i ACR”
Prof. M. Majdan – Konsultant Wojewódzki w dz. reumatologii (woj. lubelskie)				
„W wymienionych wskazaniach podstawową terapią jest terapia immunosupresyjna i przeciwzapalna. Składają się na nią glikokortykosteroidy w różnych formach i dawkach oraz leki immunosupresyjne. Większość chorych wymaga wieloletniego leczenia immunosupresyjnego w wymienionych wskazaniach. Stosowanie glikokortykosteroidów do których należy Calcort o mniejszych działaniach niepożądanych może mieć istotne znaczenie w wieloletniej terapii – tak więc zwiększenie dostępności leku może zwiększyć znacznie zapotrzebowanie na zamiarę dostępnych GKS na ten lek”.	Patrz kolumna 1. – „(...) Wnioskowana technologia może w dużym stopniu zastąpić doustne formy prednizonu i metyloprednizolon.”	„Do najtańszej technologii należy prednizon, prednizolon, metyloprednizolon”	„Wszystkie wymienione wskazania należą do chorób przewlekłych. W niektórych z nich nie ma pewnego skutecznego leczenia – można tyko chorobę zaleczyć. Ale np. w olbrzymiomórkowym zapaleniu naczyń uważa się, że najskuteczniejsze są leki biologiczne w tym bardzo drogi tocilizumab (...) Glikokortykosteroidy są zwykle stosowane dłużej w połączeniu z różnego typu (zależnie od choroby) immunosupresją.”	„We wszystkich wymienionych niżej schorzeniach wg wytycznych EULAR/ACR/krajowych towarzystw naukowych stosuje się w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym remisję glikokortykosteroidy. W leczeniu indukcyjnym stosowane są duże dawki i wtedy przydatna byłaby dawka 30 mg; w leczeniu podtrzymującym remisję dawki małe – 6 mg tu znajdują zastosowanie. Rekomendacje mówią o konieczności uzupełniania leczenia aktywnych chorób immunosupresją by długotwale unikać dużych dawek sterydów ze względu na ich kumulujące się działania niepożądane. W niektórych chorobach, np. (...) olbrzymiomórkowe zapalenie tętnic są dostępne leki biologiczne rekomendowane do stosowania w najcięższych postaciach chorób”.

6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 10.04.2020 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego: *deflazacort*.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczącej finansowania deflazakortu w leczeniu mieszanej choroby tkanki łącznej, sarkoidozy, olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic oraz układowego zapalenia naczyń, w tym układowego zapalenia naczyń w przebiegu choroby Takayasu.

6.3. Alternatywne technologie medyczne

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazacort) we wskazaniach: mieszana choroba tkanki łącznej, sarkoidoza, olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic oraz układowe zapalenie naczyń, w tym układowe zapalenie naczyń związane z chorobą Takayasu.

W opinii eksperta prof. dr hab. n. med. Marka Brzosko, Konsultanta Krajowego w dz. reumatologii w ocenianych wskazaniach obecnie w Polsce stosuje się głównie prednizon i metyloprednizolon, dużo rzadziej prednizolon.

Zdaniem prof. dr hab. n. med. Marii Majdan, Konsultanta Wojewódzkiego w dz. reumatologii (woj. lubelskie) w ocenianych wskazaniach obecnie w Polsce podstawową terapią jest terapia immunosupresyjna i przeciwzapalna. Składają się na nią glikokortykosteroidy w różnych formach i dawkach oraz leki immunosupresyjne.

W odnalezionych wytycznych, spośród glikokortykosteroidów, zaleca się głównie prednizon.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 18 lutego 2020 r, w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. (Dz.U. Min. Zdr. z 2020 r., poz. 11) aktualnie ze środków publicznych w ocenianych wskazaniach są refundowane produkty lecznicze zawierające glikokortykosteroidy. Szczegóły zawiera załącznik 11.3.

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Opis metodyki

W celu identyfikacji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dotyczących skuteczności klinicznej ocenianej interwencji we wnioskowanych wskazaniach przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: Medline via PubMed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach: 03.04.2020 r. i 08.04.2020 r.

Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w Rozdziale 11.1.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 10. Kryteria włączenia badań

Element PICOS	Kryteria włączenia
Populacja	Pacjenci z mieszaną chorobą tkanki łącznej, sarkoidozą, olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic lub z układowym zapaleniem naczyń (zarówno pierwotnym, jak i wtórnym).
Interwencja	deflazakort
Komparator	dowolny
Punkty końcowe	Punkty dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.
Rodzaj badania	dowolny
Inne	Publikacje w języku angielskim lub polskim (w przypadku sarkoidozy wyszukiwanie zostało ograniczone do badań opublikowanych od 2016 roku – w 2016 roku wskazanie to było oceniane przez Agencję).

7.2. Opis włączonych badań

Do niniejszego opracowania włączono jedno randomizowane badanie kliniczne, jedno eksperymentalne badanie jednoramienne oraz 10 opisów przypadków:

- dla wskazania – sarkoidoza:
 - ✓ *Sunnetcioglu 2018* – opis przypadku pacjenta z sarkoidozą z objęciem opłucnej,
 - ✓ *Gomez-Verdu 2016* – opis przypadku pacjenta z miopatią w przebiegu sarkoidozy,
 - ✓ *Rao 2016* – m.in. opis przypadku pacjenta z neurosarkoidozą,
- dla wskazania – układowe zapalenie naczyń (w tym zapalenie naczyń w przebiegu choroby Takayasu):
 - ✓ *Gobbi 1993* – jednoramienne badanie eksperymentalne przeprowadzone w 3 grupach pacjentów, m.in. wśród osób z zapaleniem naczyń związanych z krieglobulinemią,
 - ✓ *Bernardino 2015* – opis przypadku pacjenta z zapaleniem naczyń związanym z kompleksami immunologicznymi IgA,
 - ✓ *Macedo 212* – opis przypadku pacjenta z młodzieńczym toczniem rumieniowatym układowym oraz zapaleniem skórno-mięśniowym powiązanych z pokrzywkowym zapaleniem naczyń,
 - ✓ *Ku 2009* – opis przypadku pacjenta z wielokrotnymi obustronnymi udarami niedokrwiennymi mózgu związanymi z mikroskopowym zapaleniem naczyń,
 - ✓ *Tripodi Cutri 2009* – opis przypadku pacjenta z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego oraz leukocytoklastycznym zapaleniem naczyń krwionośnych skóry,
 - ✓ *Aktogu 2002* – opis przypadku pacjenta z tętniakami tętnicy płucnej w przebiegu choroby Behceta,
- dla wskazania – olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic:
 - ✓ *Cacoub 2001* – randomizowane badanie kliniczne porównujące wpływ deflazakortu, a wpływ prednizonu na spadek masy kostnej u pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic,
 - ✓ *Ruegg 20003* – opis przypadku pacjenta z obustronną okluzją tętnic kręgowych w przebiegu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic,
 - ✓ *Ruiz-Laiglesia 2000* – opis przypadku pacjenta z zapaleniem małych naczyń w przebiegu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic.

Nie odnaleziono żadnych badań spełniających kryteria włączenia dotyczących stosowania deflazakortu we wskazaniu: mieszana choroba tkanki łącznej.

7.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Cacoub 2001

Jest to randomizowane badanie kliniczne, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, w którym pacjentów rozlosowywano do dwóch grup: prednizon (0,7 mg/kg m.c. dziennie) lub deflazakort (dawka przeliczona tak, aby odpowiadać ilości prednizonu podawanego w grupie pierwszej). Wśród pacjentów z ciężkim olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic w dniu włączenia do badania podano dodatkowo jedną infuzję dożylną 500 mg metyloprednizonu. Dzienna dawka kortykosteroidów (0,7 mg/kg m.c. dziennie) była utrzymywana do czasu klinicznej poprawy i normalizacji co najmniej 2 testów dotyczących zapalenia (tj.: odczyn Biernackiego, CRP, fibrynogen, haptoglobina, orozomukoid). We wspomnianym przypadku dawka

kortykosteroidów była redukowana o 10% co tydzień, aż do osiągnięcia 50% dawki początkowej i wtedy była kontynuowana przez miesiąc. W przypadku braku nawrotu dawka była redukowana w dalszym ciągu do dawki minimalnej, tzn. 10 mg dziennie. W przypadku wystąpienia nawrotu dawka kortykosteroidów była podnoszona, a następnie obniżania biorąc pod uwagę odpowiedź kliniczną i biologiczną.

Przez cały okres trwania badania pacjenci z obu grup przyjmowali dodatkowo wapń oraz kalcyferol.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była ocena i porównanie gęstości mineralnej kości w pierwszym dniu trwania badania oraz w 3, 6 i 12 miesiącu obserwacji. W badaniu obserwowano również m.in. złamania kręgow, metabolizm fosforanów i wapnia, poziom 25-hydroksywitaminy D, poziom hormonu paratyroidowego, metabolizm glukozy – w przypadku metabolizmu fosforanów i wapnia przeprowadzano m.in. dobową zbiórkę moczu.

Gobbi 1993

Jednoramienne badanie eksperymentalne, w którym testowano podawanie deflazakortu przez okres co najmniej 6 miesięcy, przeprowadzone m.in. na grupie 5 pacjentów z zapaleniem naczyń związanym z krieglobulinemią typu 2. Pacjenci otrzymywali deflazakort w dawce 0,5 mg/kg m.c. dziennie przez 3 miesiące. Następnie deflazakort był podawany przez 3 miesiące co drugi dzień (2 pacjentów) / z comiesięcznym podawaniem chlorambucylu (1 pacjent) / z comiesięcznym podawaniem chlorambucylu i plazmaferezą (2 pacjentów). Wszyscy z pacjentów mieli zdiagnozowanego dodatkowo chłoniaka limfoplazmacytoidalnego.

Wyniki z wyżej wymienionych badań oraz opisy przypadków odnalezionych w ramach wyszukiwania przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

7.3. Wyniki

7.3.1.1. Analiza skuteczności

Sarkoidoza

❖ *Sunnetcioglu 2018*

Kobieta w wieku 52 lat została skierowana do szpitala w celu wyjaśnienia przyczyny postępującej duszności wysiłkowej, nocnych potów, utraty wagi oraz nieprawidłowości w rentgenie klatki piersiowej. Ostatecznie po postawieniu diagnozy sarkoidozy rozpoczęto terapię deflazakortem (48 mg dziennie). Wszystkie objawy pacjentki ustąpiły w drugim miesiącu kortykosteroidoterapii. Dawka została stopniowo zmniejszona do dawki podtrzymującej (12 mg dziennie). W badaniu tomografii komputerowej przeprowadzonym 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia zaobserwowano znaczące cofnięcie się zmian.

❖ *Gomez-Verdu 2016*

Mężczyzna w wieku 61 lat, rasy kaukaskiej został przyjęty do szpitala w związku z osłabieniem bliższej części kończyny dolnej w ciągu ostatniego tygodnia. Pierwszymi zauważonymi przez pacjenta objawami była umiarkowana mialgia oraz trudności związane z wchodzeniem po schodach. Po upływie kilku dni pacjent nie mógł już wstać z krzesła bez pomocy oraz pojawiła się umiarkowana astenia. Osiem dni po pojawieniu się pierwszych objawów pacjent zgłosił się na szpitalną izbę przyjęć. Sześć lat wcześniej zdiagnozowano u pacjenta sarkoidozę. Dodatkowo pacjent cierpiał na nadciśnienie tętnicze, dobrze kontrolowane leczeniem farmakologicznym i był po wycięciu pęcherzyka żółciowego. Dotychczas pacjent przyjmował: prednizon (7,5 mg dziennie), cyleksetyl kandesartanu (16 mg dziennie) oraz kalcyferol (12 µg co 48 godz.). Po wprowadzeniu leczenia steroidami w podwyższonych dawkach (3 bolusy metyprednizonu w dawce 250 mg oraz deflazakortu 60 mg dziennie) zaobserwowano szybką poprawę. W dalszym czasie dodatkowo rozpoczęto podawanie azatiopryny, podczas gdy z czasem, stopniowo redukowano dawki glikokortykosteroidów.

❖ *Rao 2016*

Chłopiec z Hondurasu w wieku 15 lat został przyjęty na szpitalny oddział ratunkowy z ostrym bólem głowy i wymiotami. W ciągu ostatniego roku u pacjenta występowały przerywane bóle głowy, wymioty oraz zawroty głowy. W przeciągu ostatniego miesiąca pacjent przestał uczestniczyć w zajęciach sportowych w związku z podwójnym widzeniem, problemami z chodzeniem oraz upadkami na prawą stronę ciała. Ostatecznie postawiono diagnozę neurosarkoidozy. Pacjent wrócił do Hondurasu i rozpoczął leczenie deflazakortem oraz metotreksatem. Po wprowadzonym leczeniu odnotowano zarówno poprawę objawów, jak i poprawę wyników rezonansu magnetycznego. U pacjenta odstawiono stopniowo deflazakort. Około 14 miesięcy od diagnozy u pacjenta ponownie wystąpiły objawy niezdolności ruchów oraz splątania. Ustąpiły po krótkiej terapii steroidami. Pacjent kontynuuje przyjmowanie metotreksatu bez dalszych nawrotów choroby.

Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic

❖ *Cacoub 2001*

Do badania włączono 74 pacjentów (po 37 osób w każdej z badanych grup), w wieku między 40, a 85 lat. Okres obserwacji wynosił 12 miesięcy. Pacjenci przyjmujący prednizon byli istotnie statystycznie starsi od pacjentów z grupy przyjmującej deflazakort (74,6 vs 70,6 lat), a wśród pacjentów przyjmujących deflazakort zaobserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z polimialgią reumatyczną (59% vs 24%). Wyjściowa gęstość mineralna kości była trochę niższa w grupie pacjentów przyjmujących deflazakort jednak różnica ta nie była istotna statystycznie.

Średnia długość podawania początkowej dawki steroidów była istotnie statystycznie niższa w grupie prednizonu w porównaniu do deflazakortu (25,3 ±3,9 vs 38,7 ±4,0 dni; p=0,02), natomiast całkowita dawka kortykosteroidów podana w przeciągu roku, nie różniła się statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami. Nie odnotowano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w przypadku ilości zaobserwowanych nawrotów olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic, ocenianych w trzech różnych okresach trwania badania: od 15 dnia do 1 miesiąca (7 nawrotów w grupie prednizonu vs 4 nawroty w grupie deflazakortu), od 3 do 6 miesiąca (3 nawroty w grupie prednizonu vs 2 nawroty w grupie deflazakortu) oraz od 6 do 12 miesiąca (po 3 nawroty w każdej z grup). Również w przypadku gęstości mineralnej kości, częstości złamań kręgow oraz w badaniach biochemicznych nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami. Szczegółowe wyniki zostały przedstawione na rycinach poniżej.

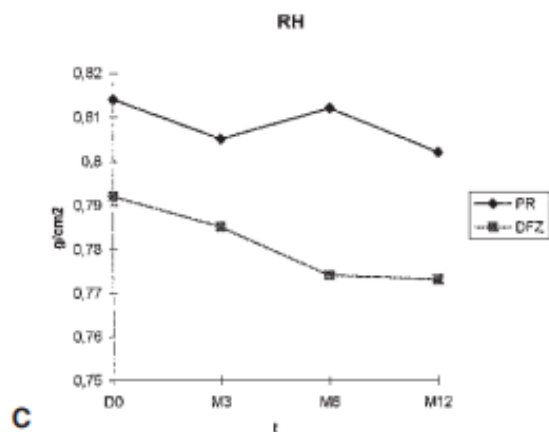
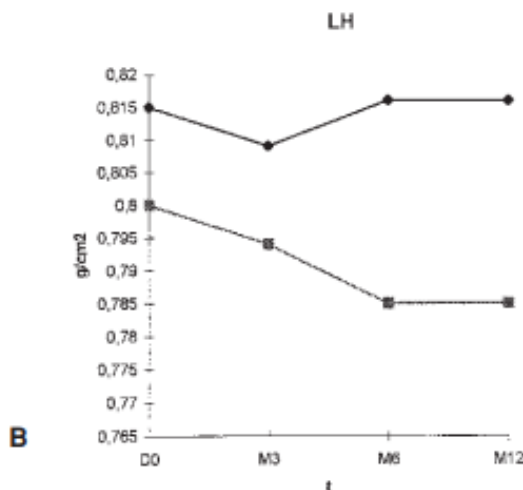
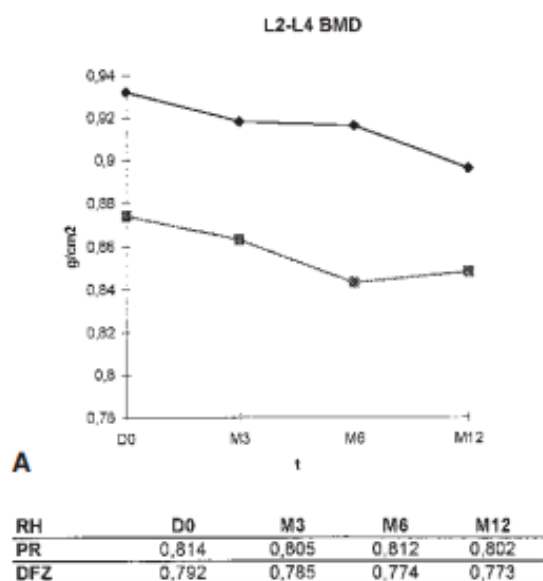
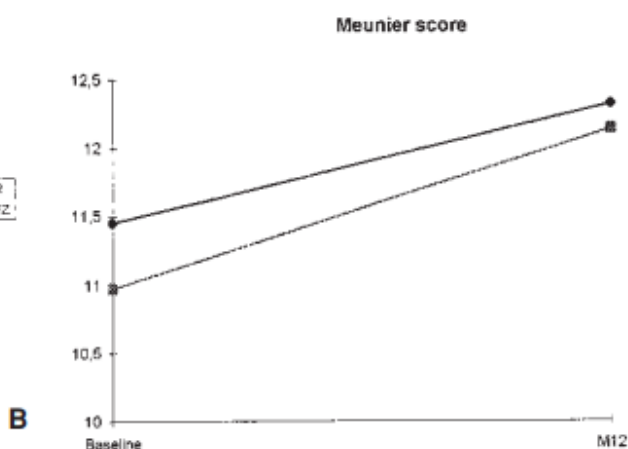
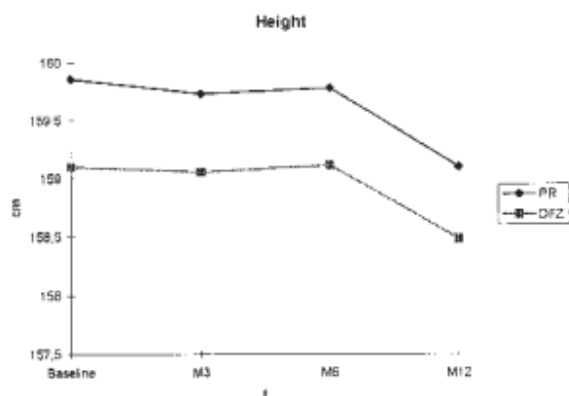


Figure 1. Bone mineral density (BMD) measurements in patients taking prednisone (PR) versus deflazacort (DFZ) at baseline (D0), 3 months (M3), M6, and M12 of (A) L2-L4, (B) left hip, and (C) right hip.

Rycina 1 Zmiany gęstości mineralnej kości: A –w odcinku lędźwiowym kręgosłupa; B – w lewym biodrze; C- w prawym biodrze

Height	Baseline	M3	M6	M12
PR	159,88	159,73	159,78	159,1
DFZ	159,1	159,05	159,11	158,48

Meunier	Baseline	M12
PR	11,45	12,32
DFZ	10,97	12,14



Rycina 2 Liczba złamań kręgosłupa u pacjentów przyjmujących prednizon w porównaniu do pacjentów przyjmujących deflazakort na początku trwania badania (D0), w 3, 6 i 12 miesiącu badania (odpowiednio M3, M6 i M12)

	Baseline		Month 12	
	PR (n = 37)	DFZ (n = 37)	PR (n = 30)	DFZ (n = 29)
Serum calcium mmole/l	2.4 ± 0.9	2.2 ± 0.6	2.51 ± 1.03	2.35 ± 0.15
Serum phosphorus, mmole/l	1 ± 0.2	1.1 ± 0.1	1.17 ± 0.15	1.10 ± 0.14
Vitamin D, ng/ml	51.1 ± 28.1	52.3 ± 29.2	53.02 ± 33.13	56.8 ± 30.85
Urinary calcium, mmole/24 h	5.2 ± 2.6	4.2 ± 2.3	5.48 ± 2.58	4.41 ± 2.43
Urinary phosphorus, mmole/ 24 h	16.8 ± 8.3	15.3 ± 7.2	17.74 ± 8.92	14.24 ± 7.81
Alkaline phosphatases, IU/l	68.2 ± 32.5	62.9 ± 31.7	69.8 ± 34.6	60.93 ± 37.47
Hydroxyprolinuria, μmol/ 24 h	152.2 ± 65.2	143.3 ± 72.6	154.71 ± 68.1	140.56 ± 14.87

Rycina 3 Wyniki dotyczące metabolizmu wapnia/fosforanów na początku trwania badania oraz po 12 miesiącach obserwacji – prednizon vs deflazakort (średnia ±SD)

❖ *Ruegg 20003*

Trzy tygodnie przed przyjęciem do szpitala, 78-letni mężczyzna narzekał na ciężki ból pleców i barków przez około 10 dni. Wysoki wynik odczynu Biernackiego (70 mm/godzinę) nakierował lekarza rodzinnego na podejrzenie polimialgii reumatycznej i przepisania pacjentowi deflazakortu. Ból ustąpił natychmiast. Nie mniej jednak po 7 dniach pojawiły się inne objawy, takiej jak: zawroty głowy, niewyraźne widzenie i zaburzenia chodu. Po kolejnym dniu do objawów dołączyła również niewyraźna mowa. Ostatecznie wystąpił ból głowy o nasileniu nie do zniesienia przez pacjenta, co doprowadziło do hospitalizacji pacjenta. Przy przyjęciu pacjent był senny, miał zaburzenia mowy, oczopląs, zaburzenia chodu oraz miał wysokie ciśnienie tętnicze krwi. Przed postawieniem diagnozy pacjent zmarł na zachyłkowe odoskrzelowe zapalenie płuc. Autopsja wykazała olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic.

❖ *Ruiz-Laiglesia 2000*

Mężczyzna w wieku 74 lat został przyjęty do szpitala z trwającymi 7 miesięcy bólami głowy oraz chromaniem szczęk. W tym czasie oprócz tych objawów u pacjenta wystąpiła również częściowa utrata pola widzenia w prawym oku oraz występowały duszności. U pacjenta zdiagnozowano przewlekłą obturacyjną chorobę płuc i rozpoczęto leczenie glukokortykoidami. Objawy układowe ustąpiły. Przy okazji konieczności przerwania leczenia objawy wróciły, a dodatkowo pojawiły się astenia, problemy z chodzeniem, jazdą na rowerze oraz obrzęk stawów skokowych. W związku z tym pacjent został przyjęty do szpitala. Zdiagnozowano ziarniniakowe olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic. Rozpoczęto leczenie deflazakortem (60 mg). Po wdrożeniu leczenia, zmiany skórne i wszystkie inne objawy, z wyjątkiem zawężenia pola widzenia, sukcesywnie ustąpiły. Po dwóch miesiącach leczenia deflazakortem nawróciły bóle głowy, a niedługo potem dołączyły m.in. ostra dysfonia oraz dysfagia. Badanie uwidoczniło paraliż lewej struny głosowej. Pacjent odzyskał siłę w kończynach dolnych, a zmiany skórne ustąpiły. Wyniki rentgena klatki piersiowej, rezonansu magnetycznego głowy i Doppler tętnic szyjnych były prawidłowe. Ustalono, że u pacjenta doszło do zajęcia nerwów czaszkowych IX i X spowodowanych zapaleniem gałęzi tętnicy szyjnej. Zaprzesano terapii deflazakortem, natomiast rozpoczęto leczenie prednizonem oraz cyklofosfamidem. Po tym leczeniu odnotowano ustąpienie dysfagii i poprawę w zakresie dysfonii.

Układowe zapalenie naczyń, w tym układowe zapalenie naczyń w przebiegu choroby Takayasu

❖ *Gobbi 1993*

Wśród 2 z 5 pacjentów stosowanie deflazakortu w niskich dawkach przyniosło znacząca poprawę płamicy naczyńowej, podczas gdy pozostali pacjenci wymagali dodatkowego leczenia (chlorambucyl / chlorambucyl + plazmafereza) do podtrzymania zredukowany kriokryt oraz płamicy.

❖ *Bernardino 2015*

Pacjent w wieku 65 lat z toczniem układowym rumieniowatym oraz zespołem antyfosfolipidowym został przyjęty do szpitala w związku z występującą od 2 tygodni płamicą oraz obrzękiem stawów skokowych połączonych ze zmęczeniem i bólem brzucha, które pogarszały się po posiłkach. Tydzień przed wystąpieniem płamicy u pacjenta wystąpiło zapalenie tchawicy i oskrzeli leczone antybiotykami, po których pacjent doświadczył wodnistej biegunki. Od tego momentu nastąpiło pogorszenie płamicy z wystąpieniem martwicy i hematochezji.

Nie zaobserwowano gorączki, utraty wagi, anoreksji, nadmiernego pocenia się lub jakichkolwiek innych ostrych objawów układowych.

Toczeń rumieniowaty układowy został zdiagnozowany 2 lata wcześniej, a zespół antyfosfolipidowy 8 lat wcześniej. Pacjent cierpi również na osteoporozę, bielactwo oraz samoistne nadciśnienie tętnicze krwi, kontrolowane farmakologicznie. Pacjent przyjmowała deflazakort (6 mg dziennie), bromazepam, losartan oraz alendronian.

Zdiagnozowano zapalenie naczyń związane z kompleksem immunologicznym IgA bez zaostrzenia tocznia rumieniowatego układowego. Rozpoczęto leczenie kolchicyną (1 mg dwa razy dziennie przez tydzień) oraz deflazakortem (30 mg) i azatiopryną (100 mg dziennie). W przebiegu kilku dni od rozpoczęcia terapii zaobserwowano regresję zmian skórnych i brak hematochezji. Po 9 dniach pacjent został wypisany do domu. Tydzień później na wizycie kontrolnej odnotowano dalszą poprawę zmian skórnych.

Podczas pierwszych 4 miesięcy obserwacji po rozpoczęciu leczenia odnotowano zapalenie nerek związane z zapaleniem naczyń związanym z kompleksem immunologicznym IgA. W związku z tym podwyższono dawkę azatiopryny (do 150 mg dziennie), dawka deflazakortu została utrzymana na dotychczasowym poziomie, a leczenie przeciwnadciśnieniowe zostało zmienione (losartan zamieniono na ramipril). Po 6 miesiącach od wdrożenia takiego leczenia uzyskano całkowitą remisję. Po tym czasie zmniejszono dawki kortykoidów oraz zoptymalizowano dawkę azatiopryny.

❖ **Macedo 2012**

Chłopiec w wieku 8 lat został przyjęty do szpitala w lutym 2004 roku z powodu złego samopoczucia, zmian skórnych, nadwrażliwości na światło, wysypki rumieniowej na twarzy oraz kończynach, osłabienia siły mięśni dystalnych, psychozy, gorączki oraz spadku masy ciała. Zdiagnozowano młodzieńczy toczeń rumieniowaty układowy oraz zapalenie skórno-mięśniowe. Rozpoczęto terapię metyloprednizolonem (30 mg/kg m.c. dziennie) przez 3 dni, a następnie deflazakortem (30 mg dziennie), azatiopryną (150 mg dziennie) oraz hydroksychlorochiną (200 mg dziennie). Po włączeniu leczenia zaobserwowano poprawę objawów chorób i pacjent został wypisany do domu. Po 2 latach stosowania azatiopryny (150 mg dziennie), hydroksychlorochiny (200 mg dziennie) i deflazakortu (9 mg dziennie) pacjent zgłosił ponowne występowanie zmęczenia, anoreksji i spadku masy ciała oraz zaobserwowano pojawienie się pokrzywki ze świądem, trwające ponad 24 godziny (tułów, brzuch, plecy oraz dolne i górne kończyny). Rozpoznano pokrzywkowe zapalenie naczyń (ang. *urticarial vasculitis*). Podano metyloprednizolon (1 g dziennie przez 3 dni), następnie zwiększono dawkę deflazakortu (do 30 mg dziennie). Zaprzestano podawanie azatiopryny, a włączono leczenia dapsonem (50 mg dziennie) oraz mykofenolanem mofetylu (2 g dziennie). Terapia poskutkowała całkowitym zniesieniem zmian skórnych oraz poprawą odczuwanych objawów uogólnionych. Aktualnie pacjent jest leczony ambulatoryjnie ze stabilnym toczniem rumieniowatym układowym, zapaleniem skórno-mięśniowym oraz pokrzywkowym zapaleniem naczyń stosując dapson (50 mg dziennie), mykofenolan mofetylu (2 g dziennie) oraz deflazakort (8 mg dziennie).

❖ **Ku 2009**

Kobieta w wieku 66 lat została przyjęta do szpitala w związku z odczuwanym zmęczeniem, ze spadkiem masy ciała, artalgią, dusznością oraz gwałtownymi wzrostami temperatury ciała nieznanego pochodzenia od 2 miesięcy. Brak nadciśnienia tętniczego krwi, cukrzycy, chorób serca, udaru, palenia tytoniu, urazów głowy. Czwartego dnia po przyjęciu do szpitala pacjentka zaczęła narzekać na gorszą zborność kończyn dolnych i górnych po prawej stronie oraz odczuwanie bolesnego mrowienia. Ostatecznie postawiono diagnozę mikroskopowego zapalenia naczyń. W 20 dniu po przyjęciu do szpitala rozpoczęto leczenie deflazakortem (80 mg dziennie). Podczas trwania leczenia deflazakortem (25 dnia) nagle pojawiła się u pacjentki słabość lewej strony kończyny dolnej. Rezonans magnetyczny wykazał wieloogniskowy udar mózgu. Stan pacjentki zaczął się stopniowo poprawiać po długotrwałej przerwie w podawaniu steroidów.

❖ **Tripodi Cutri 2009**

Mężczyzna rasy kaukaskiej w wieku 33 lat został przyjęty do szpitala w związku z symetrycznymi, swędzącymi i bolesnymi zmianami skórnymi. Powtarzające się występowanie zmian skórnych związane było również z bólem stawów. Pacjent skarżył się również na kilka epizodów śluzowej biegunki z domieszką krwi. Wynik biopsji zmian skórnych zasugerował leukocytoklastyczne zapalenie naczyń. Rozpoczęto podawanie doustnego deflazakortu (60 mg dziennie), które przyniosło niewielką poprawę. Z powodu chronicznego zmęczenia oraz niskiej jakości życia spowodowanej zmianami skórnymi pacjent rozwinął psychozę. W związku ze zwiększeniem częstości biegunek śluzowych z krwią występujących około 6 razy na dobę przeprowadzono dalszą diagnostykę. U pacjenta zdiagnozowano wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Terapia doustną oraz doodbytniczą mesalazyną doprowadziła do zmniejszenia się objawów z układu pokarmowego oraz zanikiem zmian skórnych w przebiegu 2 tygodni. Po miesiącu leczenia pacjent był całkowicie bezobjawowy. Aktualnie pacjent przyjmuje leczenie podtrzymujące (mesalazyna doustna oraz doodbytnicza) i czuje się dobrze.

❖ Aktogu 2002

Mężczyzna w wieku 39 lat został przyjęty do szpitala we wrześniu 1999 roku z trwającym od tygodnia krwiopluciem oraz gorączką, złym samopoczuciem oraz obustronnym bólem w klatce piersiowej trwających od 3 miesięcy. Od 10 lat pacjent cierpiał również na nawracające aftowe owrzodzenia w jamie ustnej. U pacjenta zdiagnozowano chorobę Behceta. Wdrożono terapię lekami immunosupresyjnymi oraz steroidoterapię. Przez rok podawano cyklofosfamid w dawce 150 mg dziennie. Później dawka była stopniowo redukowana, aż do zaprzestania w 19 miesiącu leczenia. Deflazakort przez pierwszy miesiąc był stosowany w dawce 75 mg dziennie (ekwiwalent 1 mg/kg m.c. prednizonu dziennie). Następnie, przez 3 miesiące podawano go w dawce 75 mg dziennie co drugi dzień, a później był stopniowo redukowany, aż do zaprzestania jego podawania w 19 miesiącu leczenia. Wyniki rentgena klatki piersiowej w 4 miesiącu leczenia uwiarydowiły poprawę. Wszystkie z tętniaków płucnych zostały wyleczone, co zostało potwierdzone kontrolnym rezonansem magnetycznym klatki piersiowej przeprowadzonym po roku od rozpoczęcia leczenia. Na aktualne leczenie pacjenta składa się z kolchicyny, nie zaobserwowano oznaki aktywnej choroby Behceta 20 miesięcy po postawieniu diagnozy.

Mieszana choroba tkanki łącznej

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia.

7.3.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa**Sarkoidoza**

W badaniach odnalezionych dla tego wskazania nie odnaleziono informacji na temat bezpieczeństwa stosowania deflazakortu.

Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic**❖ Cacoub 2001**

Trzech pacjentów w grupie prednizonu i 4 pacjentów w grupie deflazakortu nie zakończyło badania. W grupie przyjmującej prednizon powodami przerwania badania były: krwawienie z układu pokarmowego w 1 miesiącu, błąd diagnostyczny (pacjent miał guzkowe zapalenie tętnic) zidentyfikowany w 2 miesiącu trwania badania oraz powody osobiste w 4 miesiącu trwania badania, które nie były związane z potencjalnymi zdarzeniami niepożądanymi. W grupie przyjmującej deflazakort powodami przerwania badania były: skórne zdarzenia niepożądane w 2 miesiącu leczenia, niepowodzenia terapeutyczne w dwóch przypadkach – w 3 i 4 miesiącu trwania badania oraz śmierć uczestnika w 7 miesiącu badania, związana z jego chorobą nowotworową.

Układowe zapalenie naczyń, w tym układowe zapalenie naczyń w przebiegu choroby Takayasu**❖ Gobbi 1993**

W trakcie trwania okresu obserwacji nie odnotowano żadnego zdarzenia niepożądanego.

❖ Ku 2009

Podczas trwania leczenia deflazakortem (25 dnia) nagle pojawiła się u pacjentki słabość lewej strony kończyny dolnej. Rezonans magnetyczny wykazał wieloogniskowy udar mózgu. Stan pacjentki zaczął się stopniowo poprawiać po długotrwałej przerwie w podawaniu steroidów.

Mieszana choroba tkanki łącznej

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa:

Do zdarzeń niepożądanych wymienionych w podsumowaniu charakterystyki produktu (SPCs)³ należą: zahamowanie wzrostu u niemowląt, dzieci i młodzieży w okresie dojrzewania, zaburzenia miesiączkowania, brak miesiączkowania, objawy zespołu Cushinga, hirsutyzm, zwiększenie masy ciała, zaburzenia tolerancji wchłaniania węglowodanów, negatywny bilans białka i wapnia, zwiększony apetyt, zwiększona podatność na infekcje z równoczesnym maskowaniem objawów klinicznych osteoporoza, złamania kości długich i kręgow,

³ Źródło: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20915>, dostęp: 19.03.2020 r.

jałowa martwica kości, zerwanie ścięgna, zanik mięśni, miopatia, ujemny bilans azotu, zatrzymanie sodu i wody z nadciśnieniem, obrzęk i niewydolność serca, utrata potasu, zasadowica hipokaliemiczna. Ponadto, nie odnaleziono informacji ostrzeżeń/komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla ocenianej technologii na stronach URPL, EMA i FDA.

7.3.2. Ograniczenia analizy klinicznej

- Nie odnaleziono żadnych badań spełniających kryteria włączenia dotyczących stosowania deflazakortu we wskazaniu: mieszana choroba tkanki łącznej;
- Dla wskazania sarkoidoza odnaleziono jedynie opisy pojedynczych przypadków.

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

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W toku analizy otrzymano dane z MZ dotyczące importu docelowego produktu leczniczego Calcort (deflazacort) w przedmiotowych wskazaniach w okresie lipiec 2016 – styczeń 2019. Z otrzymanych danych wynika, że w ww. okresie sprowadzono łącznie:

- 16 opakowań produktu leczniczego Calcort (dawka 6 mg) dla 1 pacjenta z mieszaną chorobą tkanki łącznej na kwotę 0,00 zł netto,
- 3 opakowania produktu leczniczego Calcort (dawka 6 mg) dla 1 pacjenta z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic na kwotę 0,00 zł netto,
- 14 opakowań produktu leczniczego Calcort (dawka 6 mg) dla 2 pacjentów z sarkoidozą na kwotę 330,00 zł netto,
- 15 opakowań produktu leczniczego Calcort (dawka 6 mg) dla 1 pacjenta z układowym zapaleniem naczyń w tym układowym zapaleniem naczyń w przebiegu choroby Takayasu na kwotę 0,00 zł netto.

Łącznie w okresie lipiec 2016 – styczeń 2019 w ww. wskazaniach sprowadzono 48 opakowań produktu leczniczego Calcort na łączną kwotę 330,00 zł netto. Kwota refundacji poniesiona przez płatnika publicznego była prawdopodobnie wyższa niż to wynika z udostępnionych danych, ponieważ podana kwota nie zawiera marży detalicznej i hurtowej produktu.

Szczegóły dotyczące wielkości refundacji produktu leczniczego Calcort przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Informacje dotyczące refundacji leku Calcort (deflazacort) w imporcie docelowym we wnioskowanym wskazaniu w okresie lipiec 2016 – styczeń 2019.

Wskazanie	Nazwa produktu (nazwa substancji czynnej)	Postać	Dawka, wielkość opakowania	Liczba unikalnych PESELI we wnioskach	Liczba wniosków (refundacja) rozpatrzonych pozytywnie	Liczba sprowadzonych opakowań	Łączna kwota zgód na refundację [zł netto]
Mieszana choroba tkanki łącznej	Calcort (deflazacort)	tabletki	6 mg, 30 tabl.	1	0	16	0,00
Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic			6 mg, 100 tabl.	1	0	3	0,00
Sarkoidoza				2	1	14	330,00
Układowe zapalenie naczyń, w tym układowe zapalenie naczyń w przebiegu choroby Takayasu			1	0	15	0,00	
SUMA							330,00

Jednocześnie z informacji przekazanych przez MZ wynika, że w okresie lipiec 2016 – styczeń 2019 nie wpłynęły żadne wnioski o refundację dotyczące produktów leczniczych innych niż Calcort we wskazaniu: olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, sarkoidoza i układowe zapalenie naczyń, w tym zapalenie naczyń w przebiegu choroby Takayasu.

Natomiast we wskazaniu mieszana choroba tkanki łącznej w okresie lipiec 2016- lipiec 2019 Minister Zdrowia wydał zgodę na refundację produktu leczniczego Plaquenil.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 12. Produkty lecznicze sprowadzane w ramach importu docelowego w okresie lipiec 2016 - lipiec 2019 we wskazaniu: mieszana choroba tkanki łącznej

Nazwa produktu leczniczego	Liczba wniosków – refundacja (rozpatrzonych pozytywnie)	Liczba unikalnych PESELI we wnioskach pozytywnie rozpatrzonych	Liczba sprowadzonych opakowań na podstawie wniosków o refundację	Łączna kwota zgód na refundację [zł netto]*
Plaquenil	47	10	302	9060,00

* cena – grudzień 2018 r.

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

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

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 31.01.2019 r., znak: PLD.46434.307.2019.3.PG (data wpływu do AOTMiT 01.02.2019 r.) Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784) zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego:

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

we wskazaniach:

- ✓ dystrofia mięśniowa typu Beckera,
- ✓ miastenia,
- ✓ mieszana choroba tkanki łącznej,
- ✓ neuropatia nerwów obwodowych,
- ✓ olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic,
- ✓ zapalenie błony komórkowej oczu,
- ✓ reumatoidalne zapalenie stawów,
- ✓ sarkoidozę,
- ✓ stan po przeszczepie nerki,
- ✓ toczeń rumieniowaty układowy,
- ✓ układowe zapalenie naczyń, w tym układowe zapalenie naczyń w przebiegu choroby Takayasu,
- ✓ autoimmunologiczne zapalenie wątroby,
- ✓ zespół antyfosfolipidowy,
- ✓ zespół Churga-Strauss,
- ✓ zespół nerczycowy,
- ✓ zespół Ormonda,
- ✓ zespół Sjogrena,
- ✓ zmiany śródmiąższowe w płucach.

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

W toku procesu analitycznego poproszono Ministra Zdrowia o udostępnienie dodatkowych danych dotyczących produktu leczniczego Calcort (tj. m. in., danych dotyczących importu docelowego tego produktu w latach wcześniejszych, a także innych leków w ww. wskazaniach). Pismo z odpowiedzią dotyczącą importu docelowego produktu leczniczego Calcort otrzymano dnia 19.08.2019 r. (znak: PLD.46434.307.2019.5.PG).

Ponadto, w toku procesu analitycznego zwrócono się do Ministra Zdrowia z prośbą o podział przedmiotowego zlecenia, na 4 zlecenia wg poniższego schematu:

- 1) Zlecenie nr 1: dystrofia mięśniowa typu Beckera, miastenia, neuropatia nerwów obwodowych, zapalenie błony naczyniowej oczu.
- 2) Zlecenie nr 2: mieszana choroba tkanki łącznej, reumatoidalne zapalenie stawów, sarkoidoza, toczeń rumieniowaty układowy, zespół Ormonda, zespół Sjogrena.
- 3) Zlecenie nr 3: olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, układowe zapalenie naczyń, w tym układowe zapalenie naczyń w przebiegu choroby Takayasu, zespół Churga-Strauss, zespół antyfosfolipidowy.
- 4) Zlecenie nr 4: stan po przeszczepie nerki, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zespół nerczycowy, zmiany śródmiąższowe w płucach.

Minister Zdrowia pismem z dnia 08.10.2019 r., znak: PLD.46434.307.2019.6.PG (data wpływu 09.10.2019 r.) wyraził zgodę na podział przedmiotowego zlecenia na cztery zlecenia i wydanie czterech rekomendacji. W ww. piśmie zawarto również prośbę o priorytetowe potraktowanie i wydanie rekomendacji we wskazaniach: reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, miastenia oraz zapalenie błony naczyniowej oczu. W ramach realizowanego zlecenia Agencja przygotowała dotychczas dwa z czterech opracowań, tj. Calcort (deflazacort) we wskazaniach: reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, miastenia, zapalenie błony naczyniowej oczu (OT.4311.4.2019) oraz Calcort (deflazacort) we wskazaniach: stan

po przeszczepie nerki, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zespół nerczycowy oraz zmiany śródmiąższowe w płucach (OT.4311.4.2019a).

Problem zdrowotny

Mieszana choroba tkanki łącznej

W mieszanej chorobie tkanki łącznej słowo „mieszana” oznacza to, że w jej przebiegu nakładają się na siebie objawy trzech chorób należących do przewlekłych zapalnych chorób o podłożu autoimmunologicznym. Równocześnie w przypadku mieszanej choroby tkanki łącznej można rozpoznać toczeń rumieniowaty układowy, twardzinę układową i zapalenie wielomięśniowe lub skórno-mięśniowe. U niektórych chorych dołączają się objawy reumatoidalnego zapalenia stawów.

Sarkoidoza

Uogólniona choroba ziarniniakowa o nieznanym etiologii, najczęściej manifestująca się powiększeniem węzłów chłonnych wnek i zmianami miąższowymi w płucach, ale zajmująca też inne narządy. W miejscach aktywnego procesu chorobowego gromadzą się limfocyty Th1 i makrofagi, tworzące nieserowaciejące ziarniniaki.

Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic

Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic jest pierwotną ziarniniakową chorobą naczyń, dotyczącą dużych i średnich tętnic, zwłaszcza aorty i jej rozgałęzień — głównie zewnątrzczaszkowych gałęzi tętnicy szyjnej. Dotychczas całkowicie nie poznano etiopatogenezy tej choroby. Przyjmuje się, że jest ona wynikiem reakcji immunologicznej na czynniki infekcyjne (wirusowe, bakteryjne) u osób genetycznie predysponowanych.

Układowe zapalenie naczyń, w tym układowe zapalenie naczyń w przebiegu choroby Takayasu

Zapalenia naczyń to heterogenna grupa chorób, w których zapalenie ściany naczyń krwionośnych powoduje jej uszkodzenie, co może prowadzić do krwawienia oraz ograniczenia przepływu krwi, a w konsekwencji do niedokrwienia i martwicy tkanek zaopatrywanych przez zajęte naczynia. W niektórych kategoriach zapaleń naczyń występuje także charakterystyczne uszkodzenie tkanek niezwiązane z zapaleniem naczyń. Zapalenia naczyń dzieli się ogólnie na 2 grupy: infekcyjne (wywołane bezpośrednio przez inwazję i namnażanie się drobnoustroju chorobotwórczego w ścianie naczynia) i nieinfekcyjne.

Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie opinii ekspertów klinicznych, odnalezionych wytycznych klinicznych oraz Obwieszczenia MZ, za alternatywne technologie medyczne można uznać inne glikokortykosteroidy, głównie prednizon.

Rekomendacje kliniczne

W odnalezionych wytycznych klinicznych brak jest informacji o możliwości zastosowania deflazakortu, spośród glikokortykosteroidów zaleca się głównie stosowanie prednizonu.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczącej finansowania deflazakortu w leczeniu mieszanej choroby tkanki łącznej, sarkoidozy, olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic oraz układowym zapaleniu naczyń, w tym układowym zapaleniu naczyń w przebiegu choroby Takayasu.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Skuteczność kliniczna

Mieszana choroba tkanki łącznej

Nie odnaleziono badań w przedmiotowym wskazaniu.

Sarkoidoza

❖ **Sunnetcioglu 2018**

Kobieta z sarkoidozą rozpoczęła terapię deflazakortem. Wszystkie objawy pacjentki ustąpiły w drugim miesiącu kortykosteroidoterapii. Dawka została stopniowo zmniejszona do dawki podtrzymującej. W badaniu tomografii komputerowej przeprowadzonym 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia zaobserwowano znaczące cofnięcie się zmian.

❖ **Gomez-Verdu 2016**

Mężczyzna z sarkoidozą zdiagnozowaną 6 lat wcześniej z objawami z układu ruchowego. Dotychczas pacjent przyjmował: prednizon (7,5 mg dziennie), cyleksetyl kandesartanu (16 mg dziennie) oraz kalcyferol (12 µg co 48 godz.). Po wprowadzeniu leczenia steroidami w podwyższonych dawkach (3 bolusy metylprednizonu w dawce 250 mg oraz deflazakortu 60 mg dziennie) zaobserwowano szybką poprawę. W dalszym czasie dodatkowo rozpoczęto podawanie azatiopryny, podczas gdy z czasem, stopniowo zredukowano dawki glikokortykosteroidów.

❖ **Rao 2016**

Chłopiec w wieku 15 lat z neurosarkoidozą rozpoczął leczenie deflazakortem oraz metotreksatem. Po wprowadzonym leczeniu odnotowano zarówno poprawę objawów, jak i poprawę wyników rezonansu magnetycznego. U pacjenta odstawiono stopniowo deflazakort. Około 14 miesięcy od diagnozy u pacjenta ponownie wystąpiły objawy niezdolności ruchów oraz splątania. Ustąpiły po krótkiej terapii steroidami. Pacjent kontynuuje przyjmowanie metotreksatu bez dalszych nawrotów choroby.

Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic

❖ **Cacoub 2001**

Nie odnotowano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w przypadku ilości zaobserwowanych nawrotów olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic, ocenianych w trzech różnych okresach trwania badania: od 15 dnia do 1 miesiąca (7 nawrotów w grupie prednizonu vs 4 nawroty w grupie deflazakortu), od 3 do 6 miesięcy (3 nawroty w grupie prednizonu vs 2 nawroty w grupie deflazakortu) oraz od 6 do 12 miesięcy (po 3 nawroty w każdej z grup). Również w przypadku gęstości mineralnej kości, częstości złamań kręgowców oraz w badaniach biochemicznych nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

❖ **Ruegg 20003**

Mężczyzna leczony deflazakortem decyzją lekarza rodzinnego, który początkowo rozpoznał u pacjenta polimialgię reumatyczną. Po wdrożeniu leczenia ból ustąpił natychmiast, niemniej jednak po 7 dniach pojawiły się inne objawy, takiej jak: zawroty głowy, niewyraźne widzenie i zaburzenia chodu. Po kolejnym dniu do objawów dołączyła również niewyraźna mowa. Ostatecznie wystąpił ból głowy o nasileniu nie do zniesienia przez pacjenta, co doprowadziło do hospitalizacji pacjenta. Przed postawieniem diagnozy pacjent zmarł na zachyłkowe zapalenie płuc (diagnoza postawiona w wyniku badania autopsyjnego).

❖ **Ruiz-Laiglesia 2000**

Mężczyzna z ziarniniakowym olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic. Rozpoczęto leczenie deflazakortem. Po wdrożeniu leczenia, zmiany skórne i wszystkie inne objawy, z wyjątkiem zawężenia pola widzenia, sukcesywnie ustąpiły. Po dwóch miesiącach leczenia deflazakortem nawróciły bóle głowy, a niedługo potem dołączyły m.in. ostra dysfonia oraz dysfagia. Badanie uwidoczniło paraliż lewej struny głosowej. Pacjent odzyskał siłę w kończynach dolnych, a zmiany skórne ustąpiły. Wyniki rentgena klatki piersiowej, rezonansu magnetycznego głowy i Doppler tętnic szyjnych były prawidłowe. Ustalono, że u pacjenta doszło do zajęcia nerwów czaszkowych IX i X spowodowanych zapaleniem gałęzi tętnicy szyjnej. Zaprzesano terapii deflazakortem, natomiast rozpoczęto leczenie prednizonem oraz cyklofosfamidem. Po tym leczeniu odnotowano ustąpienie dysfagii i poprawę w zakresie dysfonii.

Układowe zapalenie naczyń, w tym układowe zapalenie naczyń w przebiegu choroby Takayasu

❖ **Gobbi 1993**

Wśród 2 z 5 pacjentów stosowanie deflazakortu w niskich dawkach przyniosło znaczącą poprawę płamicy naczyń, podczas gdy pozostali pacjenci wymagali dodatkowego leczenia (chlorambucyl / chlorambucyl + plazmafereza) do podtrzymania zredukowanej kriokryty oraz płamicy.

❖ **Bernardino 2015**

Mężczyzna m.in. z zapaleniem naczyń związane z kompleksem immunologicznym IgA bez zaostrzenia tocznia rumieniowatego układu. Rozpoczęto leczenie kolchicyną, deflazakortem i azatiopryną. W przebiegu kilku dni od rozpoczęcia terapii zaobserwowano regresję zmian skórnych i brak hematochezji. Po 9 dniach pacjent został wypisany do domu. Tydzień później na wizycie kontrolnej odnotowano dalszą poprawę zmian skórnych.

Podczas pierwszych 4 miesięcy obserwacji po rozpoczęciu leczenia odnotowano zapalenie nerek związane z zapaleniem naczyń związanym z kompleksem immunologicznym IgA. W związku z tym podwyższono dawkę azatiopryny, dawka deflazakortu została utrzymana na dotychczasowym poziomie, a leczenie przeciwnadciśnieniowe zostało zmienione. Po 6 miesiącach od wdrożenia takiego leczenia uzyskano całkowitą remisję. Po tym czasie zmniejszono dawki kortykoidów oraz zoptymalizowano dawkę azatiopryny.

❖ Macedo 2012

Chłopiec w wieku 8 lat z młodzieńczym toczeniem rumieniowatym układowym oraz zapaleniem skórno-mięśniowym. Rozpoczęto terapię metyloprednizolonem przez 3 dni, a następnie deflazakortem, azatiopryną oraz hydroksychlorochiną. Po włączeniu leczenia zaobserwowano poprawę objawów chorób i pacjent został wypisany do domu. Po 2 latach stosowania azatiopryny, hydroksychlorochiny i deflazakortu pacjent zgłosił ponowne występowanie zmęczenia, anoreksji i spadku masy ciała oraz zaobserwowano pojawienie się pokrzywki ze świądem, trwające ponad 24 godziny (tułów, brzuch, plecy oraz dolne i górne kończyny). Rozpoznano pokrzywkowe zapalenie naczyń. Podano metyloprednizolon, następnie zwiększono dawkę deflazakortu. Zaprzestano podawanie azatiopryny, a włączono leczenia dapsonem oraz mykofenolanem mofetylu. Terapia poskutkowała całkowitym zniesieniem zmian skórnych oraz poprawą odczuwanych objawów uogólnionych. Aktualnie pacjent jest leczony ambulatoryjnie ze stabilnym toczeniem rumieniowatym układowym, zapaleniem skórno-mięśniowym oraz pokrzywkowym zapaleniem naczyń stosując dapson, mykofenolan mofetylu oraz deflazakort.

❖ Ku 2009

Kobieta z mikroskopowym zapaleniem naczyń. W 20 dniu po przyjęciu do szpitala rozpoczęto leczenie deflazakortem. Podczas trwania leczenia deflazakortem (25 dnia) nagle pojawiła się u pacjentki słabość lewej strony kończyny dolnej. Rezonans magnetyczny wykazał wieloogniskowy udar mózgu. Stan pacjentki zaczął się stopniowo poprawiać po długotrwałej przerwie w podawaniu steroidów.

❖ Tripodi Cutri 2009

Mężczyzna z leukocytoklastycznym zapaleniem naczyń. Rozpoczęto podawanie doustnego deflazakortu, które przyniosło niewielką poprawę. Z powodu chronicznego zmęczenia oraz niskiej jakości życia spowodowanej zmianami skórnymi pacjent rozwinął psychozę. W związku ze zwiększeniem częstości biegunek śluzowych z krwią występujących około 6 razy na dobę przeprowadzono dalszą diagnostykę. U pacjenta zdiagnozowano wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Terapia doustną oraz doodbytniczą mesalazyną doprowadziła do zmniejszenia się objawów z układu pokarmowego oraz zanikiem zmian skórnych w przeciągu 2 tygodni. Po miesiącu leczenia pacjent był całkowicie bezobjawowy. Aktualnie pacjent przyjmuje leczenie podtrzymujące (mesalazyna doustna oraz doodbytnicza) i czuje się dobrze.

❖ Aktogu 2002

Mężczyzna z chorobą Behceta. Wdrożono terapię lekami immunosupresyjnymi oraz steroidoterapię. Przez rok podawano cyklofosfamid. Później dawka była stopniowo redukowana, aż do zaprzestania w 19 miesiącu leczenia. Deflazakort przez pierwszy miesiąc był stosowany w dawce 75 mg dziennie. Następnie, przez 3 miesiące podawano go w dawce 75 mg dziennie co drugi dzień, a później był stopniowo redukowany, aż do zaprzestania jego podawania w 19 miesiącu leczenia. Wyniki rentgena klatki piersiowej w 4 miesiącu leczenia uwidocznily poprawę. Wszystkie z tętniaków płucnych zostały wyleczone, co zostało potwierdzone kontrolnym rezonansem magnetycznym klatki piersiowej przeprowadzonym po roku od rozpoczęcia leczenia. Na aktualne leczenie pacjenta składa się z kolchicyny, nie zaobserwowano oznaki aktywnej choroby Behceta 20 miesięcy po postawieniu diagnozy.

Bezpieczeństwo**Mieszana choroba tkanki łącznej**

Nie odnaleziono badań w przedmiotowym wskazaniu.

Sarkoidoza

W badaniach odnalezionych dla tego wskazania nie odnaleziono informacji na temat bezpieczeństwa stosowania deflazakortu.

Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic**❖ Cacoub 2001**

Trzech pacjentów w grupie prednizonu i 4 pacjentów w grupie deflazakortu nie zakończyło badania. W grupie przyjmującej prednizon powodami przerwania badania były: krwawienie z układu pokarmowego w 1 miesiącu, błąd diagnostyczny (pacjent miał guzkowe zapalenie tętnic) zidentyfikowany w 2 miesiącu trwania badania oraz powody osobiste w 4 miesiącu trwania badania, które nie były związane z potencjalnymi zdarzeniami niepożądanymi. W grupie przyjmującej deflazakort powodami przerwania badania były: skórne zdarzenia

niepożądane w 2 miesiącu leczenia, niepowodzenia terapeutyczne w dwóch przypadkach – w 3 i 4 miesiącu trwania badania oraz śmierć uczestnika w 7 miesiącu badania, związana z jego chorobą nowotworową.

Układowe zapalenie naczyń, w tym układowe zapalenie naczyń w przebiegu choroby Takayasu

❖ **Gobbi 1993**

W trakcie trwania okresu obserwacji nie odnotowano żadnego zdarzenia niepożądanego.

❖ **Ku 2009**

Podczas trwania leczenia deflazakortem (25 dnia) nagle pojawiła się u pacjentki słabość lewej strony kończyny dolnej. Rezonans magnetyczny wykazał wieloogniskowy udar mózgu. Stan pacjentki zaczął się stopniowo poprawiać po długotrwałej przerwie w podawaniu steroidów.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa:

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

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

Opinie ekspertów

W opinii eksperta prof. dr hab. n. med. Marka Brzosko, Konsultanta Krajowego w dz. reumatologii: „Biorąc pod uwagę, że Calcort w porównaniu z dotychczas stosowanymi w Polsce GKS ma mniej działań niepożądanych a cena leku nie jest duża przychyliłbym się do finansowania tego leku ze środków publicznych. Uznaje się, że Calcort ma mniejszy wpływ na występowanie osteoporozy posterydowej, objawów ze strony przewodu pokarmowego, gospodarkę węglowodanową, powoduje mniejszy przybór masy ciała, mniej hirsutyzmu, mniejszą szansę występowania budowy ciała cushingoidalnej”.

Zdaniem prof. dr hab. n. med. Marii Majdan, Konsultanta Wojewódzkiego w dz. reumatologii (woj. lubelskie): „Nowa forma syntetycznych GKS – mniejsze działania niepożądane; powinna być finansowana ze środków publicznych jako opcja terapii we wszystkich wymienionych (...) wskazaniach”.

⁴ Źródło: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20915>, dostęp: 19.03.2020 r.

10. Źródła

Badania	
Aktogu 2002	Aktogu S. et al., Multiple Pulmonary Arterial Aneurysms in Behçet's Disease: Clinical and Radiologic Remission after Cyclophosphamide and Corticosteroid Therapy, <i>Respiration</i> 2002;69:178–181
Bernardino 2015	Bernardino V. et al., IgA vasculitis (formerly Henoch-Schönlein purpura) in an adult with systemic lupus erythematosus, <i>BMJ Case Rep</i> 2015. doi:10.1136/bcr-2015-210121
Cacoub 2001	Cacoub P. et al., Deflazacort versus prednisone in patients with giant cell arteritis: effects on bone mass loss, <i>J Rheumatol</i> 2001;28:2474-2479
Gobbi 1993	Gobbi M. et al., Deflazacort in the treatment of haematologic disorders, <i>Eur J Clin Pharmacol</i> (1993) 45 [Suppl 1]: S 25-S 28
Gomez-Verdu 2016	Gomez-Verdu J.M. et al., Acute sarcoid myopathy: a case report and literature review, <i>SARCOIDOSIS VASCULITIS AND DIFFUSE LUNG DISEASES</i> 2016; 33; 413-415
Ku 2009	Ku B. D. et al., Multiple bilateral non-hemorrhagic cerebral infarctions associated with microscopic polyangiitis, <i>Clinical Neurology and Neurosurgery</i> 111 (2009) 904–906
Macedo 212	Macedo P.A. et al., Juvenile systemic lupus erythematosus and dermatomyositis associated with urticarial vasculitis syndrome: a unique presentation, <i>Rheumatol Int</i> (2012) 32:3643–3646 DOI 10.1007/s00296-010-1484-4
Rao 2016	Rao R. et al, Neurosarcoidosis in Pediatric Patients: A case report and review of isolated and systemic neurosarcoidosis, <i>Pediatric Neurology</i> (2016), doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.05.018.
Ruegg 20003	Ruegg S. et al., Bilateral Vertebral Artery Occlusion Resulting from Giant Cell Arteritis Report of 3 Cases and Review of the Literature, <i>Medicine • Volume 82, Number 1, January 2003</i>
Ruiz-Laiglesia 2000	Ruiz-Laiglesia F.J. et al., Small-vessel vasculitis in granulomatous giant cell arteritis, <i>Arch Intern Med</i> , vol. 160, May 22, 2000
Sunnetcioglu 2018	Sunnetcioglu A. et al., A case of sarcoidosis with pleural involvement, <i>Clin Respir J.</i> 2018;12:334–336
Tripodi Cutri 2009	Tropodi Cutri F. et al., Ulcerative colitis associated with leukocytoclastic vasculitis of the skin, <i>Digestive and Liver Disease</i> 41 (2009) e42–e44
Rekomendacje kliniczne	
<i>Mieszana choroba tkanki łącznej (MCTD)</i>	
Chaigne 2019	Chaigne B. et al. Mixed connective tissue disease: state of the art on clinical practice guidelines. <i>RMD Open</i> 2019;4:e000783. doi:10.1136/rmdopen-2018-000783
Medscape 2018	Eric L. Greidinger, MD; Chief Editor: Herbert S Diamond, MD. Mixed Connective-Tissue Disease. Updated: Oct 01, 2018. https://emedicine.medscape.com/article/335815 (dostęp: 09.04.2020 r.)
<i>Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (GCA)</i>	
BSR 2020	Mackie SL. et al. British Society for Rheumatology guideline on diagnosis and treatment of giant cell arteritis. <i>Rheumatology</i> 2020;59:e1–e23 doi:10.1093/rheumatology/kez672
	Mackie SL. et al. British Society for Rheumatology guideline on diagnosis and treatment of giant cell arteritis: executive summary. <i>Rheumatology</i> 2020;59:487–494 doi:10.1093/rheumatology/kez664
EHF 2020	Mollan SP. Et al. European Headache Federation recommendations for neurologists managing giant cell arteritis. Mollan et al. <i>The Journal of Headache and Pain</i> https://doi.org/10.1186/s10194-020-01093-7
GEFA 2016	Bienvenu B, et al. Management of giant cell arteritis: Recommendations of the French Study Group for Large Vessel Vasculitis (GEFA). <i>Rev Med Interne</i> (2016). http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2015.12.015
SSR 2019	Turesson C. et al. Swedish Society of Rheumatology 2018 guidelines for investigation, treatment, and follow-up of giant cell arteritis. <i>Scand J Rheumatol</i> 2019;48:259–265. DOI: 10.1080/03009742.2019.1571223
<i>Sarkoidoza</i>	
Rahaghi 2020	Rahaghi FF, Baughman RP, Sakekoo LA, et al. Delphi consensus recommendations for a treatment algorithm in pulmonary sarcoidosis. <i>Eur Respir Rev</i> 2020; 29: 190146 [https://doi.org/10.1183/16000617.0146-2019].
Terasaki 2019	Terasaki F. et al. JCS 2016 Guideline on Diagnosis and Treatment of Cardiac Sarcoidosis— Digest Version —. <i>Circ J</i> 2019; 83: 2329 – 2388, doi: 10.1253/circj.CJ-19-0508.
<i>Układowe zapalenie naczyń (w tym układowe zapalenie naczyń w przebiegu choroby Takayasu)</i>	
BSR, BHPR 2014	Ntatsaki E, Carruthers D i in. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2014 Dec;53(12):2306-9. doi: 10.1093/rheumatology/kez445
EULAR, ERA-EDTA 2016	Yates M, Watts RA i in. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2016 Sep;75(9):1583-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209133
EULAR 2018a	Hatemi G, Christensen R i in. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2018 Jun;77(6):808-818. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213225
SHARE 2019a	Ozen S, Marks SD i in. European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis-the SHARE initiative. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2019 Sep 1;58(9):1607-1616. doi: 10.1093/rheumatology/kez041

SHARE 2019b	de Graeff N, Groot N i in. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of rare paediatric vasculitides - the SHARE initiative. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2019 Apr 1;58(4):656-671. doi: 10.1093/rheumatology/key322
SHARE 2019c	de Graeff N, Groot N i in. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease - the SHARE initiative. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2019 Apr 1;58(4):672-682. doi: 10.1093/rheumatology/key344
ISP 2018	Marchesi A, Tarissi de Jacobis I i in. Kawasaki disease: guidelines of the Italian Society of Pediatrics, part I - definition, epidemiology, etiopathogenesis, clinical expression and management of the acute phase. <i>Ital J Pediatr</i> . 2018 Aug 30;44(1):102. doi: 10.1186/s13052-018-0536-3
	Marchesi A, Tarissi de Jacobis I i in. Kawasaki disease: guidelines of Italian Society of Pediatrics, part II - treatment of resistant forms and cardiovascular complications, follow-up, lifestyle and prevention of cardiovascular risks. <i>Ital J Pediatr</i> . 2018 Aug 30;44(1):103. doi: 10.1186/s13052-018-0529-2
EULAR 2018b	Hellmich B, Agueda A i in. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2020 Jan;79(1):19-30. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215672
Pozostałe źródła	
Milchert 2018	Milchert M. et al., Patogeneza zapaleń dużych tętnic jako przykład powiązań wrodzonej i nabytej odpowiedzi immunologicznej – opis przypadku i przegląd literatury, <i>Alergia Astma Immunologia</i> 2018, 23 (1): 29-34
Rekomendacja nr 56/2016	Rekomendacja nr 56/2016 z dnia 6 września 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację leku Calcort (deflazacort) we wskazaniach: sarkoidoza, zespół Ormonda, choroba śródmiąższowa płuc
Rozwodowska 2006	Rozwodowska M. et al., Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (zapalenie tętnicy skroniowej). Opis 2 przypadków, <i>Choroby Serca i Naczyń</i> 2006, tom 3, nr 4, 211–216
SPCs Calcort	Podsumowanie Charakterystyki Produktu Calcort https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20915 [dostęp: 19.03.2020 r.]
Stanowisko nr 95/2016	Rekomendacja nr 56/2016 z dnia 6 września 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację leku Calcort (deflazacort) we wskazaniach: sarkoidoza, zespół Ormonda, choroba śródmiąższowa płuc
Stefański 2016	Stefański M. et al., Etiologia, patogeneza i diagnostyka sarkoidozy – przegląd piśmiennictwa, <i>Med Rodz</i> 2016; 19(2): 98-105
	https://www.mp.pl/pacient/reumatologia/choroby/140817_mieszana-choroba-tkanki-lacznej (data dostępu: 02.04.2020 r.)
	https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.12.2 (data dostępu: 02.04.2020 r.)
	https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.25 (data dostępu: 01.04.2020 r.)
	https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.9 (data dostępu: 01.04.2020 r.)

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 07.04.2020 r.) – mieszana choroba tkanki łącznej

Nr kwerendy	Kwerenda	Liczba rekordów
#6	Search (deflazacort) AND (("Mixed Connective Tissue Disease"[Mesh]) OR (Mixed Connective Tissue Disease OR MCTD OR mixed collagen disease OR mixed connective tissue disorder OR Sharp)) Filters: Polish; English	3
#5	Search (deflazacort) AND (("Mixed Connective Tissue Disease"[Mesh]) OR (Mixed Connective Tissue Disease OR MCTD OR mixed collagen disease OR mixed connective tissue disorder OR Sharp))	3
#4	Search ("Mixed Connective Tissue Disease"[Mesh]) OR (Mixed Connective Tissue Disease OR MCTD OR mixed collagen disease OR mixed connective tissue disorder OR Sharp)	75362
#3	Search Mixed Connective Tissue Disease OR MCTD OR mixed collagen disease OR mixed connective tissue disorder OR Sharp	75362
#2	Search "Mixed Connective Tissue Disease"[Mesh]	1629
#1	Search deflazacort	574

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 07.04.2020 r.) – mieszana choroba tkanki łącznej

Nr kwerendy	Kwerenda	Liczba rekordów
#6	limit 5 to (english or polish)	13
#5	1 and 4	14
#4	2 or 3	104944
#3	(Mixed Connective Tissue Disease or MCTD or mixed collagen disease or mixed connective tissue disorder or Sharp).af.	104944
#2	exp mixed connective tissue disease/	3527
#1	deflazacort.af.	2372

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania: 07.04.2020 r.) – mieszana choroba tkanki łącznej

Nr kwerendy	Kwerenda	Liczba rekordów
#5	#3 AND #4	2
#4	(Deflazacort) (Word variations have been searched)	204
#3	#1 OR #2	4192
#2	(Mixed Connective Tissue Disease OR MCTD OR mixed collagen disease OR mixed connective tissue disorder OR Sharp) (Word variations have been searched)	5115
#1	MeSH descriptor: [Mixed Connective Tissue Disease] explode all trees	3

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 07.04.2020 r.) – olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic

Nr kwerendy	Kwerenda	Liczba rekordów
#8	Search (Deflazacort) AND (((("Giant Cell Arteritis"[Mesh] OR "Juvenile giant cell arteritis" [Supplementary Concept])) OR "Aortitis"[Mesh]) OR "Arteritis"[Mesh]) OR (Arterial Inflammation OR Arteritides OR Arteritis OR Arteriitis OR Arteritides OR Horton's OR Hortons Horton OR Aortitis OR Aortitides OR Juvenile polymyalgia rheumatica)) Filters: Polish; English	4
#7	Search (Deflazacort) AND (((("Giant Cell Arteritis"[Mesh] OR "Juvenile giant cell arteritis" [Supplementary Concept])) OR "Aortitis"[Mesh]) OR "Arteritis"[Mesh]) OR (Arterial Inflammation OR Arteritides OR Arteritis OR Arteriitis OR Arteritides OR Horton's OR Hortons Horton OR Aortitis OR Aortitides OR Juvenile polymyalgia rheumatica))	9
#6	Search (((("Giant Cell Arteritis"[Mesh] OR "Juvenile giant cell arteritis" [Supplementary Concept])) OR "Aortitis"[Mesh]) OR "Arteritis"[Mesh]) OR (Arterial Inflammation OR Arteritides OR Arteritis OR Arteriitis OR Arteritides OR Horton's OR Hortons Horton OR Aortitis OR Aortitides OR Juvenile polymyalgia rheumatica)	38404
#5	Search Arterial Inflammation OR Arteritides OR Arteritis OR Arteriitis OR Arteritides OR Horton's OR Hortons Horton OR Aortitis OR Aortitides OR Juvenile polymyalgia rheumatica	38404
#4	Search "Arteritis"[Mesh]	21500

	<p>Localized"[Mesh] OR "Scleroderma, Limited"[Mesh] OR "Scleroderma, Diffuse"[Mesh])) OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh]) OR "Takayasu Arteritis"[Mesh]) OR "Vasculitis, Central Nervous System"[Mesh]) OR "Vasculitis, Leukocytoclastic, Cutaneous"[Mesh]) OR "Amyopathic dermatomyositis" [Supplementary Concept]) OR "Cryoglobulinemia, Familial Mixed" [Supplementary Concept]) OR "Juvenile linear scleroderma" [Supplementary Concept]) OR "Juvenile systemic scleroderma" [Supplementary Concept]) OR "Juvenile giant cell arteritis" [Supplementary Concept]) OR "Juvenile-onset scleroderma" [Supplementary Concept]) OR "Neonatal Systemic lupus erythematosus" [Supplementary Concept]) OR "Pediatric Crohn's disease" [Supplementary Concept]) OR "Pediatric ulcerative colitis" [Supplementary Concept]) OR "Rheumatoid Arthritis, Systemic Juvenile" [Supplementary Concept]) OR "Vasculitis, Lymphocytic, Cutaneous Small Vessel" [Supplementary Concept]) OR "Vasculitis, Lymphocytic, Nodular" [Supplementary Concept]) OR "Colitis, Ulcerative"[Mesh]) OR (adamantiades OR adamantiades-behçet OR allergic OR anaphylactic OR anaphylactoid OR angiitides OR angiitis OR angitis OR angitis OR anti glomerular basement membrane disease OR anti-gbm OR aortic OR aortitis OR aortitides OR aortitis OR aortitis OR arch OR arterial OR arteritis OR arteriolitis OR arthritides OR arteritis OR artery OR arthritis OR arthropathy OR arthrosis OR beauvais OR behçet OR behçet OR behçet's OR behçets OR behçets OR behçet's OR brachiocephalic OR chung OR churg-strauss OR clerson disease OR coarctation OR colitis OR crohns OR crohn's OR cryoglobulinemia OR cryoglobulinemias OR cryoimmunoglobulinaemia OR cryoimmunoglobulinaemias OR cryoimmunoglobulinemia OR cryoimmunoglobulinemia OR dacryosialoadenopathia atrophicans OR dermatomuco myositis OR dermatomyositis OR dermatomyositis OR dermatopolymyositis OR dermatosclerosis OR dermatovisceritis OR dyssecretosis OR enteritis OR enterocolitis OR erythematodes visceralis OR f bromyositis OR GBM OR goodpasture OR goodpasture's OR goodpasture s OR gougerot OR granulomatosis OR granulomatosis OR granulomatosis OR granulomatous OR haemorrhagic OR hemorrhagic OR henoch OR horton OR horton OR horton's OR ileitis OR ileitis OR ileocolitis OR inflammatory bowel disease 1 OR pyomyositis OR kawasaki OR kussmaul OR libman OR libman-sacks OR lung purpura with nephritis OR lupo visceritis OR lupus visceritis OR lupus OR martorell OR meltzer OR mikulicz OR morphea OR morphea OR mucocutaneous OR myositides OR myositis OR nervosa OR nonthrombocytopenic OR oculo buccopharyngeal dryness OR ohnishi OR old silk route disease OR panarteritis OR periarteritis OR periarteritis OR petges clejat syndrome OR pneumorenal OR poikilodermatomyositis OR poli angiitides OR polyangiitis OR polyarthritides OR polyarteritis OR polyarthritis OR polymyositides OR polymyositis OR polymyositis dermatomyositis OR polyangiitis OR polyangiitis OR polyarthritides OR polyarteritis OR polyarthritis OR polymyositides OR polymyositis OR polymyositis dermatomyositis OR proctocolitis OR pulseless OR radecki OR rheumarthritis OR rheumatic OR rheumatic OR rheumatism OR rheumatoid OR s.l.e. OR sacks OR schoenlein OR schoenlein-henoch OR schonlein OR schonlein-henoch OR sclerema OR scleroderma OR scleroderma OR scleroses OR sclerosis OR sialosis OR sialosis OR sicca OR sjoegren OR sjoegren OR sjoegren's OR sjogren OR sjogrens OR sjogren's OR SLE OR strauss OR takayasu OR takayasu's OR takayasu OR triple symptom OR triple-symptom OR ulceration OR ulcerative OR ulcerosa OR ulcerous OR unusual lupus l ke syndrome OR unusual lupus-like syndrome OR vascular inflammation OR vasculitides OR vasculitis OR vasculitis OR venulitis OR wegener OR wegener's OR wegener-hepp OR wegener OR wegner OR wegner's OR wegner-hepp OR wegner)</p>	
#42	<p>Search adamantiades OR adamantiades-behçet OR allergic OR anaphylactic OR anaphylactoid OR angiitides OR angitis OR angitis OR angitis OR anti glomerular basement membrane disease OR anti-gbm OR aortic OR aortitis OR aortitides OR aortitis OR arch OR arterial OR arteritis OR arteriolitis OR arthritides OR arteritis OR artery OR arthritis OR arthropathy OR arthrosis OR beauvais OR behçet OR behçet OR behçet's OR behçets OR behçets OR behçet's OR brachiocephalic OR chung OR churg-strauss OR clerson disease OR coarctation OR colitis OR crohns OR crohn's OR cryoglobulinemia OR cryoglobulinemias OR cryoimmunoglobulinaemia OR cryoimmunoglobulinaemias OR cryoimmunoglobulinemia OR cryoimmunoglobulinemia OR dacryosialoadenopathia atrophicans OR dermatomuco myositis OR dermatomyositis OR dermatomyositis OR dermatopolymyositis OR dermatosclerosis OR dermatovisceritis OR dyssecretosis OR enteritis OR enterocolitis OR erythematodes visceralis OR f bromyositis OR GBM OR goodpasture OR goodpasture's OR goodpasture s OR gougerot OR granulomatosis OR granulomatosis OR granulomatosis OR granulomatous OR haemorrhagic OR hemorrhagic OR henoch OR horton OR horton OR horton's OR ileitis OR ileitis OR ileocolitis OR inflammatory bowel disease 1 OR pyomyositis OR kawasaki OR kussmaul OR libman OR libman-sacks OR lung purpura with nephritis OR lupo visceritis OR lupus visceritis OR lupus OR martorell OR meltzer OR mikulicz OR morphea OR morphea OR mucocutaneous OR myositides OR myositis OR nervosa OR nonthrombocytopenic OR oculo buccopharyngeal dryness OR ohnishi OR old silk route disease OR panarteritis OR periarteritis OR periarteritis OR petges clejat syndrome OR pneumorenal OR poikilodermatomyositis OR poli angiitides OR polyangiitis OR polyarthritides OR polyarteritis OR polyarthritis OR polymyositides OR polymyositis OR polymyositis dermatomyositis OR polyangiitis OR polyangiitis OR polyarthritides OR polyarteritis OR polyarthritis OR polymyositides OR polymyositis OR polymyositis dermatomyositis OR proctocolitis OR pulseless OR radecki OR rheumarthritis OR rheumatic OR rheumatic OR rheumatism OR rheumatoid OR s.l.e. OR sacks OR schoenlein OR schoenlein-henoch OR schonlein OR schonlein-henoch OR sclerema OR scleroderma OR scleroderma OR scleroses OR sclerosis OR sialosis OR sialosis OR sicca OR sjoegren OR sjoegren OR sjoegren's OR sjogren OR sjogrens OR sjogren's OR SLE OR strauss OR takayasu OR takayasu's OR takayasu OR triple symptom OR triple-symptom OR ulceration OR ulcerative OR ulcerosa OR ulcerous OR unusual lupus like syndrome OR unusual lupus-l ke syndrome OR vascular inflammation OR vasculitides OR vasculitis OR vasculitis OR venulitis OR wegener OR wegener's OR wegener-hepp OR wegener OR wegner OR wegner's OR wegner-hepp OR wegner</p>	3399954
#41	<p>Search Adamantiades OR Adamantiades-Behçet OR Allergic OR anaphylactic OR Anaphylactoid OR Angiitides OR Angiitis OR Angitis OR Angitis OR Anti Glomerular Basement Membrane Disease OR Anti-GBM OR Aortic OR Aortitis OR Aortitides OR Aortitis OR Arch OR arterial OR Arteriitis OR Arteriitis OR Arteritides OR Arteritis OR artery OR Arthritis OR Arthropathy OR Arthrosis OR Beauvais OR Behçet OR Behçet OR Behçet's OR Behçets OR Behçets OR Behçet's OR Behçet's OR brachiocephalic OR Churg OR Churg-Strauss OR clerson disease OR coarctation OR colitis OR Crohns OR Crohn's OR Cryoglobulinemia OR Cryoglobulinemias OR cryoimmunoglobulinaemia OR cryoimmunoglobulinaemias OR Cryoimmunoglobulinemia OR Cryoimmunoglobulinemia OR dacryosialoadenopathia atrophican OR dermatomuco myositis OR dermatomyositides OR Dermatomyositis OR Dermatopolymyositis OR dermatosclerosis OR Dermatovisceritism OR dyssecretosis OR Enteritis OR Enterocolitis</p>	3248141

	OR erythematodes visceralis OR f bromyositis OR GBM OR Goodpasture OR Goodpasture's OR Goodpastures OR Gougerot OR Granulomatoses OR Granulomatosis OR Granulomatosis OR Granulomatous OR Haemorrhagica OR Hemorrhagica OR Henoch OR Horton OR Hortons OR Horton's OR Ileitides OR Ileitis OR Ileocolitis OR Inflammatory Bowel Disease 1 OR inomyositis OR Kawasaki OR Kussmaul OR Libman OR Libman-Sacks OR Lung Purpura with Nephritis OR lupovisceritis OR lupovisceritis OR Lupus OR martorell OR Meltzer OR Mikulicz OR Morphea OR Morpheas OR Mucocutaneous OR Myositides OR Myositis OR nervosa OR Nonthrombocytopenic OR oculobuccopharyngeal dryness OR ohnishi OR Old Silk Route Disease OR Panarteriitis OR periarteriitis OR Periarteritis OR petges clegat syndrome OR pneumorenal OR po kilodermatomyositis OR Poliangiitides OR Poliangiitis OR Poliarteritides OR Poliarteritis OR Poliarthritis OR Polimyositides OR Polimyositis OR Polimyositis-Dermatomyositis OR Polyangiitides OR Polyangiitis OR Polyarteritides OR Polyarteritis OR Polyarthritides OR Polyarthritides OR Polymyositides OR Polymyositis OR Polymyositis-Dermatomyositis OR Proctocolitis OR Pulseless OR Radecki OR rheumarthritides OR rheumatic OR Rheumatica OR rheumatism OR Rheumatoid OR s.l.e. OR Sacks OR Schoenlein OR Schoenlein-Henoch OR Schonlein OR Schonlein-Henoch OR sclerema OR scleroderma OR Sclerodermas OR Scleroses OR Sclerosis OR sialoses OR sialosis OR Sicca OR Sjogren OR Sjogrens OR Sjogren's OR Sjogren OR Sjogrens OR Sjogren's OR SLE OR Strauss OR Takayasu OR Takayasu's OR Takayasus OR Triple Symptom OR Triple-Symptom OR ulceration OR ulcerativa OR Ulcerative OR ulcerosa OR ulcerous OR unusual lupuslike syndrome OR unusual lupus-like syndrome OR Vascular inflammation OR Vasculitides OR Vasculitis OR Vasculitis OR Venulitis OR Wegener OR Wegener's OR wegener-hepp OR Wegeners OR Wegner OR Wegner's OR wegner-hepp OR Wegners	
#40	Search "Colitis, Ulcerative"[Mesh]	34108
#39	Search "Vasculitis, Lymphocytic, Nodular" [Supplementary Concept]	5
#38	Search "Vasculitis, Lymphocytic, Cutaneous Small Vessel" [Supplementary Concept]	7
#37	Search "Rheumatoid Arthritis, Systemic Juvenile" [Supplementary Concept]	25
#36	Search "Pediatric ulcerative colitis" [Supplementary Concept]	345
#35	Search "Pediatric Crohn's disease" [Supplementary Concept]	579
#34	Search "Neonatal Systemic lupus erythematosus" [Supplementary Concept]	128
#33	Search "Juvenile-onset scleroderma" [Supplementary Concept]	19
#32	Search "Juvenile giant cell arteritis" [Supplementary Concept]	0
#31	Search "Juvenile systemic scleroderma" [Supplementary Concept]	15
#30	Search "Juvenile linear scleroderma" [Supplementary Concept]	2
#29	Search "Cryoglobulinemia, Familial Mixed" [Supplementary Concept]	4
#28	Search "Amyopathic dermatomyositis" [Supplementary Concept]	259
#27	Search "Vasculitis, Leukocytoclastic, Cutaneous"[Mesh]	2063
#26	Search "Vasculitis, Central Nervous System"[Mesh]	8316
#25	Search "Takayasu Arteritis"[Mesh]	3888
#24	Search "Sjogren's Syndrome"[Mesh]	12640
#23	Search "Scleroderma, Systemic"[Mesh] OR "Scleroderma, Localized"[Mesh] OR "Scleroderma, Limited"[Mesh] OR "Scleroderma, Diffuse"[Mesh]	22940
#22	Search "Rheumatoid Vasculitis"[Mesh]	56
#21	Search "Retinal Vasculitis"[Mesh]	676
#20	Search "Purpura, Schoenlein-Henoch"[Mesh]	4484
#19	Search "Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh]	58939
#18	Search "Granulomatosis with Polyangiitis"[Mesh]	6896
#17	Search "Churg-Strauss Syndrome"[Mesh]	2089
#16	Search "Behcet Syndrome"[Mesh]	9018
#15	Search "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]	111824
#14	Search "Aortic Arch Syndromes"[Mesh]	5558
#13	Search "Anti-Glomerular Basement Membrane Disease"[Mesh]	2006
#12	Search "Vasculitis"[Mesh]	94650
#11	Search "Systemic Vasculitis"[Mesh]	16180
#10	Search "Polymyositis"[Mesh]	9208
#9	Search "Polyarteritis Nodosa"[Mesh]	6031
#8	Search "Mucocutaneous Lymph Node Syndrome"[Mesh]	5939
#7	Search "Microscopic Polyangiitis"[Mesh]	505

#6	Search "Giant Cell Arteritis"[Mesh]	6395
#5	Search "Dermatomyositis"[Mesh]	7805
#4	Search "Cryoglobulinemia"[Mesh]	3126
#3	Search "Crohn Disease"[Mesh]	38448
#2	Search "Arteritis"[Mesh]	21500
#1	Search "Aortitis"[Mesh]	1575

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 03.04.2020 r.) – układowe zapalenie naczyń, w tym układowe zapalenie naczyń w przebiegu choroby Takayasu

Nr kwerendy	Kwerenda	Liczba rekordów
#35	33 and 34	180
#34	deflazacort.ab,kw,ti.	752
#33	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32	2465603
#32	(Adamantiades or Allergic or anaphylactic or Anaphylactoid or Angiitides or Angiitis or Angitis or Anti Glomerular Basement Membrane Disease or Aortic or Aortitis or Aortitides or Aortitis or Arch or arterial or Arteritis or Arteriolitis or Arteritides or Arteritis or artery or Arthritis or Arthropathy or Arthrosis or Beauvais or Behcet or Behcets or brachiocephalic or Churg or cleron disease or coarctation or colitis or Crohns or Crohn's or Cryoglobulinemia or Cryoglobulinemias or cryoimmunoglobulinaemia or cryoimmunoglobulinaemias or Cryoimmunoglobulinemia or Cryoimmunoglobulinemias or dacryosialoadenopathia atrophican or dermatomucomyositis or dermatomyositides or Dermatomyositis or Dermatopolymyositis or dermatosclerosis or Dermatovisceritism or dyssecretosis or Enteritis or Enterocolitis or erythematodes visceralis or fibromyositis or GBM or Goodpasture or Goodpastures or Gougerot or Granulomatoses or Granulomatosis or Granulomatosis or Granulomatous or Haemorrhagica or Hemorrhagica or Henoch or Hepp or Horton or Hortons or Horton's or Ileitides or Ileitis or Ileocolitis or Inflammatory Bowel Disease 1 or inomyositis or Kawasaki or Kussmaul or L bman or Lung Purpura with Nephritis or lupovisceritis or lupovisceritis or Lupus or martorell or Meltzer or M kulicz or Morphea or Morpheas or Mucocutaneous or Myositides or Myositis or nervosa or Nonthrombocytopenic or oculobuccopharyngeal dryness or ohnishi or Old Silk Route Disease or Panarteriitis or periarteriitis or Periarteriitis or petges clegat syndrome or pneumorenal or poikilodermatomyositis or Poliangiitides or Poliangiitis or Poliarteritides or Poliarteritis or Poliarthritis or Polimiyositis or Polimiyositis or Polyangiitides or Polyangiitis or Polyarteritides or Polyarteritis or Polyarthritides or Polymyositides or Polymyositis or Proctocolitis or Pulseless or Radecki or rheumarthritides or rheumatic or Rheumatica or rheumatism or Rheumatoid or Sacks or Schoenlein or Schonlein or sclerema or scleroderma or Sclerodermas or Scleroses or Sclerosis or sialosises or sialosis or Sicca or Sjogren or Sjogrens or Sjogren's or Sjogren or Sjogrens or Sjogren's or SLE or Strauss or Takayasu or Takayasus or Triple Symptom or ulceration or ulcerativa or Ulcerative or ulcerosa or ulcerous or unusual lupuslike syndrome or Vascular inflammation or Vasculitides or Vasculitis or Vasculitis or Venulitis or Wegener or Wegeners or Wegner or Wegners).ab,kw,ti.	2363701
#31	exp Wegener granulomatosis/	12425
#30	exp ulcerative colitis/	68744
#29	exp aortic arch syndrome/	1636
#28	exp systemic sclerosis/	28063
#27	exp systemic lupus erythematosus/	84523
#26	exp Sjogren syndrome/	21599
#25	exp scleroderma/	41768
#24	exp rheumatoid arthritis/	186614
#23	exp retina vasculitis/	2152
#22	exp localized scleroderma/	3430
#21	exp limited scleroderma/	526
#20	exp leukocytoclastic vasculitis/	3775
#19	exp juvenile rheumatoid arthritis/	20081
#18	exp Goodpasture syndrome/	1689
#17	exp diffuse scleroderma/	1028
#16	exp Churg Strauss syndrome/	4945
#15	exp brain vasculitis/	2983
#14	exp Behcet disease/	14487
#13	exp anaphylactoid purpura/	5866

#12	exp vasculitis/	103987
#11	exp systemic vasculitis/	4140
#10	exp polymyositis/	8012
#9	exp polyarteritis nodosa/	5703
#8	exp mucocutaneous lymph node syndrome/	11102
#7	exp microscopic polyangiitis/	3036
#6	exp giant cell arteritis/	7650
#5	exp dermatomyositis/	14372
#4	exp cryoglobulinemia/	6069
#3	exp Crohn disease/	86962
#2	exp arteritis/	33969
#1	exp aortitis/	2619

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania: 03.04.2020 r.) – układowe zapalenie naczyń, w tym układowe zapalenie naczyń w przebiegu choroby Takayasu

Nr kwerendy	Kwerenda	Liczba rekordów
#35	#33 AND #34	55
#34	(deflazacort OR calcort) (Word variations have been searched)	207
#33	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	184292
#32	(Adamantiades OR Adamantiades-Behcet OR Allergic OR anaphylactic OR Anaphylactoid OR Angiitides OR Angiitis OR Angitis OR Angitis OR Anti Glomerular Basement Membrane Disease OR Anti-GBM OR Aortic OR Aortitis OR Aortitides OR Aortitis OR Arch OR arterial OR Arteriitis OR Arteriolitis OR Arteritides OR Arteritis OR artery OR Arthritis OR Arthropathy OR Arthrosis OR Beauvais OR Behcet OR Behçet OR Behcet's OR Behçets OR Behçets OR Behçet's OR brachiocephalic OR Churg OR Churg-Strauss OR cleron disease OR coarctation OR colitis OR Crohns OR Crohn's OR Cryoglobulinemia OR Cryoglobulinemias OR cryoimmunoglobulinaemia OR cryoimmunoglobulinaemias OR Cryoimmunoglobulinemia OR Cryoimmunoglobulinemias OR dacryosialoadenopathy atrophican OR dermatomucomyositis OR dermatomyositides OR Dermatomyositis OR Dermatopolymyositis OR dermatosclerosis OR Dermatovisceritism OR dyssecretosis OR Enteritis OR Enterocolitis OR erythematodes visceralis OR fbromyositis OR GBM OR Goodpasture OR Goodpasture's OR Goodpastures OR Gougerot OR Granulomatoses OR Granulomatosis OR Granulomatous OR Granulomatous OR Haemorrhagica OR Hemorrhagica OR Henoch OR Horton OR Hortons OR Hortons OR Horton's OR Ileitides OR Ileitis OR Ileocolitis OR Inflammatory Bowel Disease 1 OR inomyositis OR Kawasaki OR Kussmaul OR Libman OR Libman-Sacks OR Lung Purpura with Nephritis OR lupovisceritis OR lupovisceritis OR Lupus OR martorell OR Meltzer OR Mikulicz OR Morphea OR Morpheas OR Mucocutaneous OR Myositides OR Myositis OR nervosa OR Nonthrombocytopenic OR oculobuccopharyngeal dryness OR ohnishi OR Old Silk Route Disease OR Panarteriitis OR periarteriitis OR Periarthritis OR petges clegat syndrome OR pneumorenal OR poikilodermatomyositis OR Poliangiitides OR Poliangiitis OR Poliarteritides OR Poliarteritis OR Poliarthritis OR Polimyositides OR Polimyositis OR Polimyositis-Dermatomyositis OR Polyangiitides OR Polyangiitis OR Polyarteritides OR Polyarteritis OR Polyarthritides OR Polymyositis OR Polymyositis-Dermatomyositis OR Proctocolitis OR Pulseless OR Radecki OR rheumarthritis OR rheumatic OR Rheumatica OR rheumatism OR Rheumatoid OR s.i.e. OR Sacks OR Schoenlein OR Schoenlein-Henoch OR Schonlein OR Schonlein-Henoch OR sclerema OR scleroderma OR Sclerodermas OR Scleroses OR Sclerosis OR sialoses OR sialosis OR Sicca OR Sjogren OR Sjogrens OR Sjogren's OR Sjogren's OR Sjogren OR Sjogrens OR Sjogren's OR SLE OR Strauss OR Takayasu OR Takayasu's OR Takayasu OR Triple Symptom OR Triple-Symptom OR ulceration OR ulcerativa OR Ulcerative OR ulcerosa OR ulcerous OR unusual lupus like syndrome OR unusual lupus-like syndrome OR Vascular inflammation OR Vasculitides OR Vasculitis OR Vasculitis OR Venulitis OR Wegener OR Wegener's OR wegener-hepp OR Wegeners OR Wegner OR Wegner's OR wegner-hepp OR Wegners) (Word variations have been searched)	235083
#31	MeSH descriptor: [Vasculitis, Leukocytoclastic, Cutaneous] explode all trees	6
#30	MeSH descriptor: [Vasculitis, Central Nervous System] explode all trees	90
#29	MeSH descriptor: [Takayasu Arteritis] explode all trees	28
#28	MeSH descriptor: [Sjogren's Syndrome] explode all trees	278
#27	MeSH descriptor: [Scleroderma, Systemic] explode all trees	526
#26	MeSH descriptor: [Scleroderma, Localized] explode all trees	80
#25	MeSH descriptor: [Scleroderma, Limited] explode all trees	16
#24	MeSH descriptor: [Scleroderma, Diffuse] explode all trees	201

#23	MeSH descriptor: [Rheumatoid Vasculitis] explode all trees	0
#22	MeSH descriptor: [Retinal Vasculitis] explode all trees	10
#21	MeSH descriptor: [Purpura, Schoenlein-Henoch] explode all trees	49
#20	MeSH descriptor: [Lupus Erythematosus, Systemic] explode all trees	1004
#19	MeSH descriptor: [Granulomatosis with Polyangiitis] explode all trees	82
#18	MeSH descriptor: [Colitis, Ulcerative] explode all trees	1542
#17	MeSH descriptor: [Churg-Strauss Syndrome] explode all trees	27
#16	MeSH descriptor: [Behcet Syndrome] explode all trees	125
#15	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees	5980
#14	MeSH descriptor: [Aortic Arch Syndromes] explode all trees	30
#13	MeSH descriptor: [Anti-Glomerular Basement Membrane Disease] explode all trees	4
#12	MeSH descriptor: [Vasculitis] explode all trees	1965
#11	MeSH descriptor: [Systemic Vasculitis] explode all trees	172
#10	MeSH descriptor: [Polymyositis] explode all trees	91
#9	MeSH descriptor: [Polyarteritis Nodosa] explode all trees	28
#8	MeSH descriptor: [Mucocutaneous Lymph Node Syndrome] explode all trees	104
#7	MeSH descriptor: [Microscopic Polyangiitis] explode all trees	40
#6	MeSH descriptor: [Giant Cell Arteritis] explode all trees	86
#5	MeSH descriptor: [Dermatomyositis] explode all trees	85
#4	MeSH descriptor: [Cryoglobulinemia] explode all trees	33
#3	MeSH descriptor: [Crohn Disease] explode all trees	1547
#2	MeSH descriptor: [Arteritis] explode all trees	169
#1	MeSH descriptor: [Aortitis] explode all trees	7

Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 07.04.2020 r.) – sarkoidoza

Nr kwerendy	Kwerenda	Liczba rekordów
#12	Search (((("Sarcoidosis"[Mesh] OR "Sarcoidosis, Pulmonary"[Mesh])) OR "Neurosarcoidosis"[Supplementary Concept]) OR (((besnier OR boeck OR boeckx OR boeck's OR schumann OR schumanns OR schumann's OR besnier-boeck-schumann OR besnier-boeck))) AND ((disease OR disorder OR syndrome OR diseases OR disorders OR syndromes))) OR ((sarcoidosis OR sarcoidosis OR sarcoid OR neurosarcoidosis OR benign lymphogranulomatosis OR jungling syndrome OR lymphogranuloma benignus)))) AND deflazacort Filters: Publication date from 2016/01/01; English; Polish	0
#11	Search (((("Sarcoidosis"[Mesh] OR "Sarcoidosis, Pulmonary"[Mesh])) OR "Neurosarcoidosis" [Supplementary Concept]) OR (((besnier or boeck or boecks or boeck's or schumann or schumanns or schumann's or besnier-boeck-schumann or besnier-boeck))) AND ((disease or disorder or syndrome or diseases or disorders or syndromes))) OR ((Sarcoidoses OR Sarcoidosis OR Sarcoid OR Neurosarcoidosis OR benign lymphogranulomatosis OR jungling syndrome OR lymphogranuloma benignum)))) AND deflazacort Filters: English; Polish	12
#10	Search (((("Sarcoidosis"[Mesh] OR "Sarcoidosis, Pulmonary"[Mesh])) OR "Neurosarcoidosis" [Supplementary Concept]) OR (((besnier or boeck or boecks or boeck's or schumann or schumanns or schumann's or besnier-boeck-schumann or besnier-boeck))) AND ((disease or disorder or syndrome or diseases or disorders or syndromes))) OR ((Sarcoidoses OR Sarcoidosis OR Sarcoid OR Neurosarcoidosis OR benign lymphogranulomatosis OR jungling syndrome OR lymphogranuloma benignum)))) AND deflazacort Filters: English	12
#9	Search (((("Sarcoidosis"[Mesh] OR "Sarcoidosis, Pulmonary"[Mesh])) OR "Neurosarcoidosis" [Supplementary Concept]) OR (((besnier or boeck or boecks or boeck's or schumann or schumanns or schumann's or besnier-boeck-schumann or besnier-boeck))) AND ((disease or disorder or syndrome or diseases or disorders or syndromes))) OR ((Sarcoidoses OR Sarcoidosis OR Sarcoid OR Neurosarcoidosis OR benign lymphogranulomatosis OR jungling syndrome OR lymphogranuloma benignum)))) AND deflazacort	13
#8	Search deflazacort	574
#7	Search (((("Sarcoidosis"[Mesh] OR "Sarcoidosis, Pulmonary"[Mesh])) OR "Neurosarcoidosis" [Supplementary Concept]) OR (((besnier or boeck or boecks or boeck's or schumann or schumanns or schumann's or besnier-boeck-schumann or besnier-boeck))) AND ((disease or disorder or syndrome or diseases or disorders or syndromes))) OR ((Sarcoidoses OR Sarcoidosis OR Sarcoid OR Neurosarcoidosis OR benign lymphogranulomatosis OR jungling syndrome OR lymphogranuloma benignum)))	32116
#6	Search (Sarcoidoses OR Sarcoidosis OR Sarcoid OR Neurosarcoidosis OR benign lymphogranulomatosis OR	31375

	jungling syndrome OR lymphogranuloma benignum)	
#5	Search (((besnier or boeck or boecks or boeck's or schumann or schumanns or schumann's or besnier-boeck-schumann or besnier-boeck))) AND ((disease or disorder or syndrome or diseases or disorders or syndromes))	1646
#4	Search (disease or disorder or syndrome or diseases or disorders or syndromes)	8524578
#3	Search (besnier or boeck or boecks or boeck's or schumann or schumanns or schumann's or besnier-boeck-schumann or besnier-boeck)	3454
#2	Search "Neurosarcoidosis" [Supplementary Concept]	284
#1	Search "Sarcoidosis"[Mesh] OR "Sarcoidosis, Pulmonary"[Mesh]	24778

Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 07.04.2020 r.) – sarkoidoza

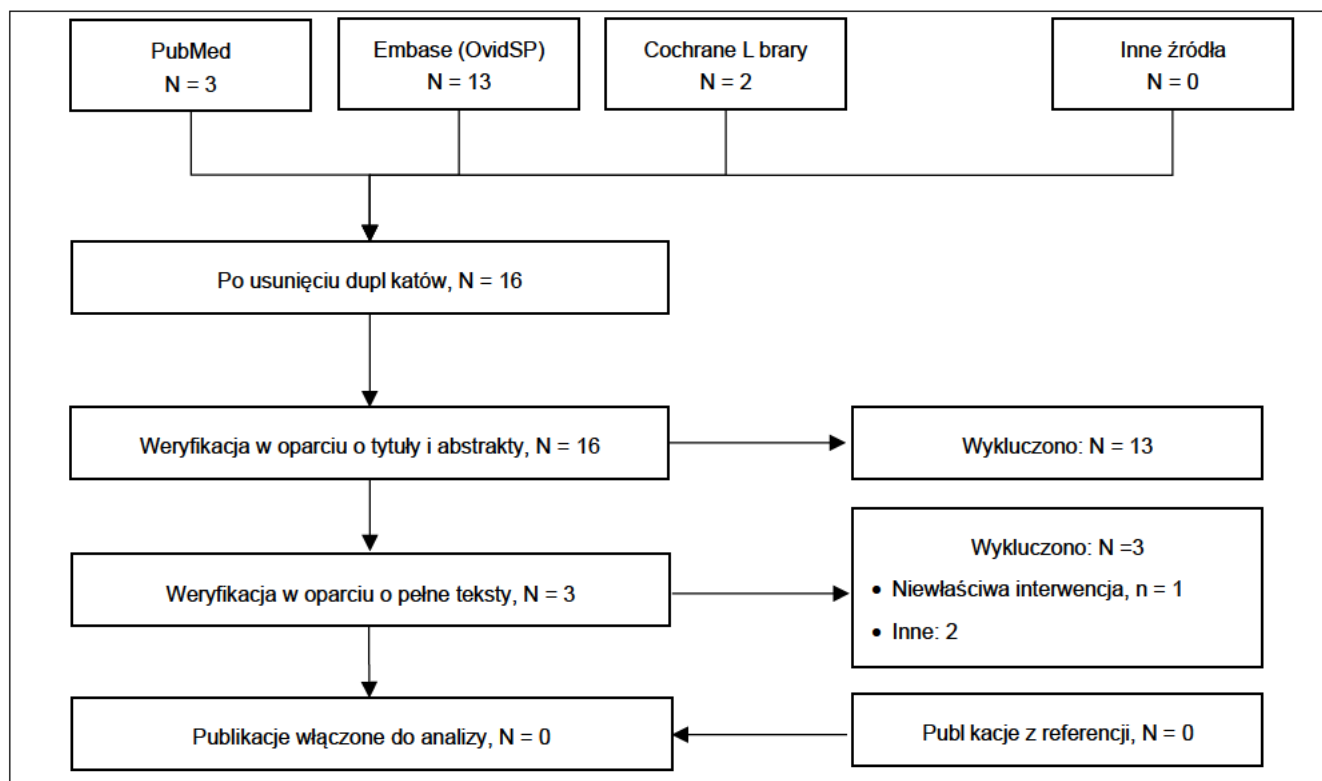
Nr kwerendy	Kwerenda	Liczba rekordów
#14	limit 13 to ((english or polish) and yr="2016 -Current")	8
#13	11 and 12	58
#12	deflazacort.af.	2372
#11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 9 or 10	40901
#10	(Sarcoidoses or Sarcoidosis or Sarcoid or Neurosarcoidosis or benign lymphogranulomatosis or jungling syndrome or lymphogranuloma benignum).af.	39654
#9	7 and 8	1347
#8	(disease or disorder or syndrome or diseases or disorders or syndromes).af.	10725596
#7	(besnier or boeck or boecks or schumann or schumanns or besnier-boeck-schumann or besnier-boeck).af.	3221
#6	exp ocular sarcoidosis/	208
#5	exp cardiac sarcoidosis/	1027
#4	exp lung sarcoidosis/	4931
#3	exp skin sarcoidosis/	334
#2	exp neurosarcoidosis/	471
#1	exp sarcoidosis/	32482

Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania: 07.04.2020 r.) – sarkoidoza

Nr kwerendy	Kwerenda	Liczba rekordów
#9	#7 AND #8	0
#8	(deflazacort) with Publication Year from 2016 to 2020, with Cochrane Library publication date Between Jan 2016 and Apr 2020, in Trials (Word variations have been searched)	28
#7	#1 OR #2 OR #5 OR #6	391
#6	(Sarcoidoses OR Sarcoidosis OR Sarcoid OR Neurosarcoidosis OR benign lymphogranulomatosis OR jungling syndrome OR lymphogranuloma benignum) with Publication Year from 2016 to 2020, with Cochrane Library publication date Between Jan 2016 and Apr 2020, in Trials (Word variations have been searched)	179
#5	#3 AND #4	34
#4	(disease or disorder or syndrome or diseases or disorders or syndromes) with Publication Year from 2016 to 2020, with Cochrane Library publication date Between Jan 2016 and Apr 2020, in Trials (Word variations have been searched)	174378
#3	(besnier or boeck or boecks or boeck's or schumann or schumanns or schumann's or besnier-boeck-schumann or besnier-boeck) with Publication Year from 2016 to 2020, with Cochrane Library publication date Between Jan 2016 and Apr 2020, in Trials (Word variations have been searched)	62
#2	MeSH descriptor: [Sarcoidosis, Pulmonary] explode all trees	81
#1	MeSH descriptor: [Sarcoidosis] explode all trees	213

11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań

Diagram selekcji badań PRISMA dla mieszanej choroby tkanki łącznej



Lista publikacji wykluczonych

Referencja	Przyczyna wykluczenia
Sandhaya P. et al., Pneumorrhachis and pneumomediastinum in connective tissue disease-related interstitial lung disease: case series from a tertiary care teaching hospital in South India, <i>Rheumatol Int</i> (2012) 32:1415–1419, DOI 10.1007/s00296-011-1862-6	Niewłaściwa interwencja
Caruso I. et al., Deflazacort versus prednisone in connective tissue disease: a single- blind study of bone mineral density and symptoms in premenopausal women, 1993; 10(4): 175-181	Inna: brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
Swain N. et al., Spectrum of rheumatological disorders in children from a tertiary care hospital in Bhubaneswar, Odisha, <i>Indian Journal of Public Health Research and Development</i> / 2017;8(4):246-252	Inna: brak dostępu do pełnego tekstu publikacji

Diagram selekcji badań PRISMA dla sarkoidozy

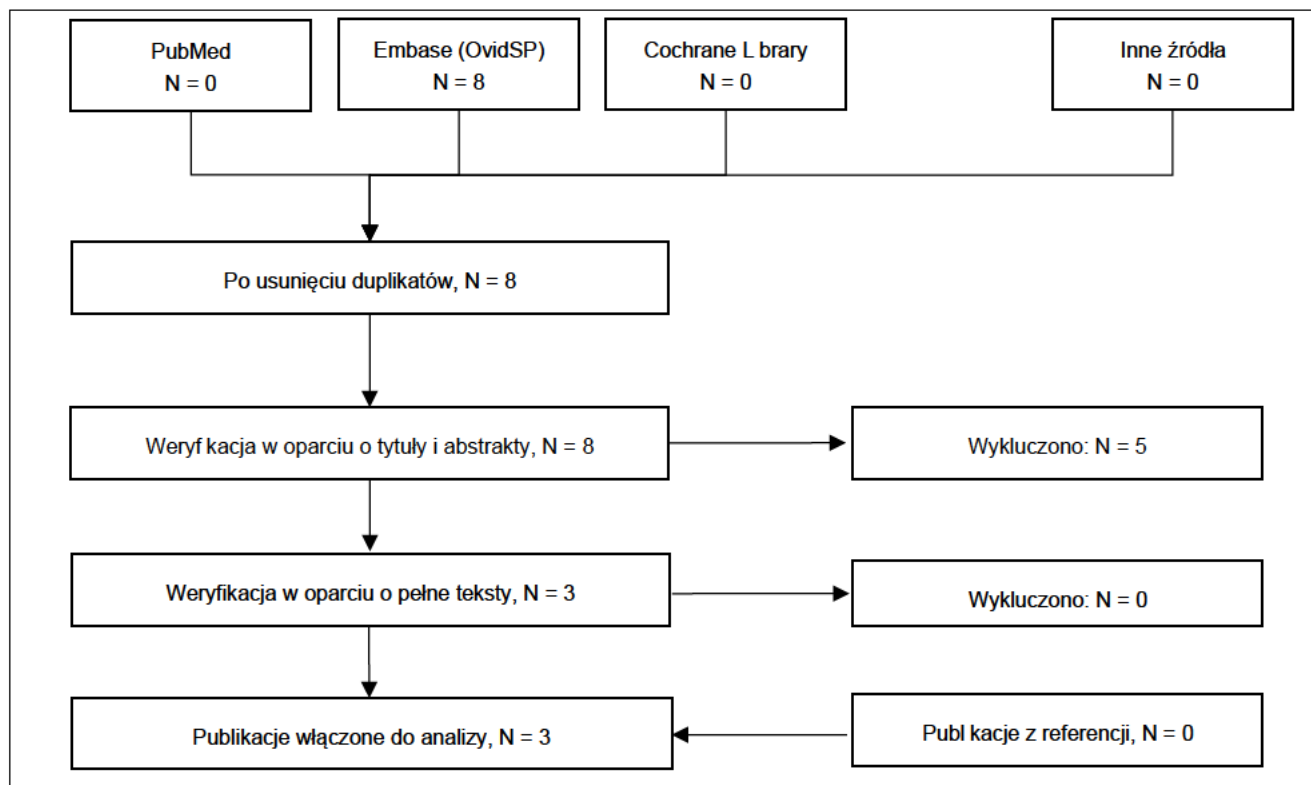
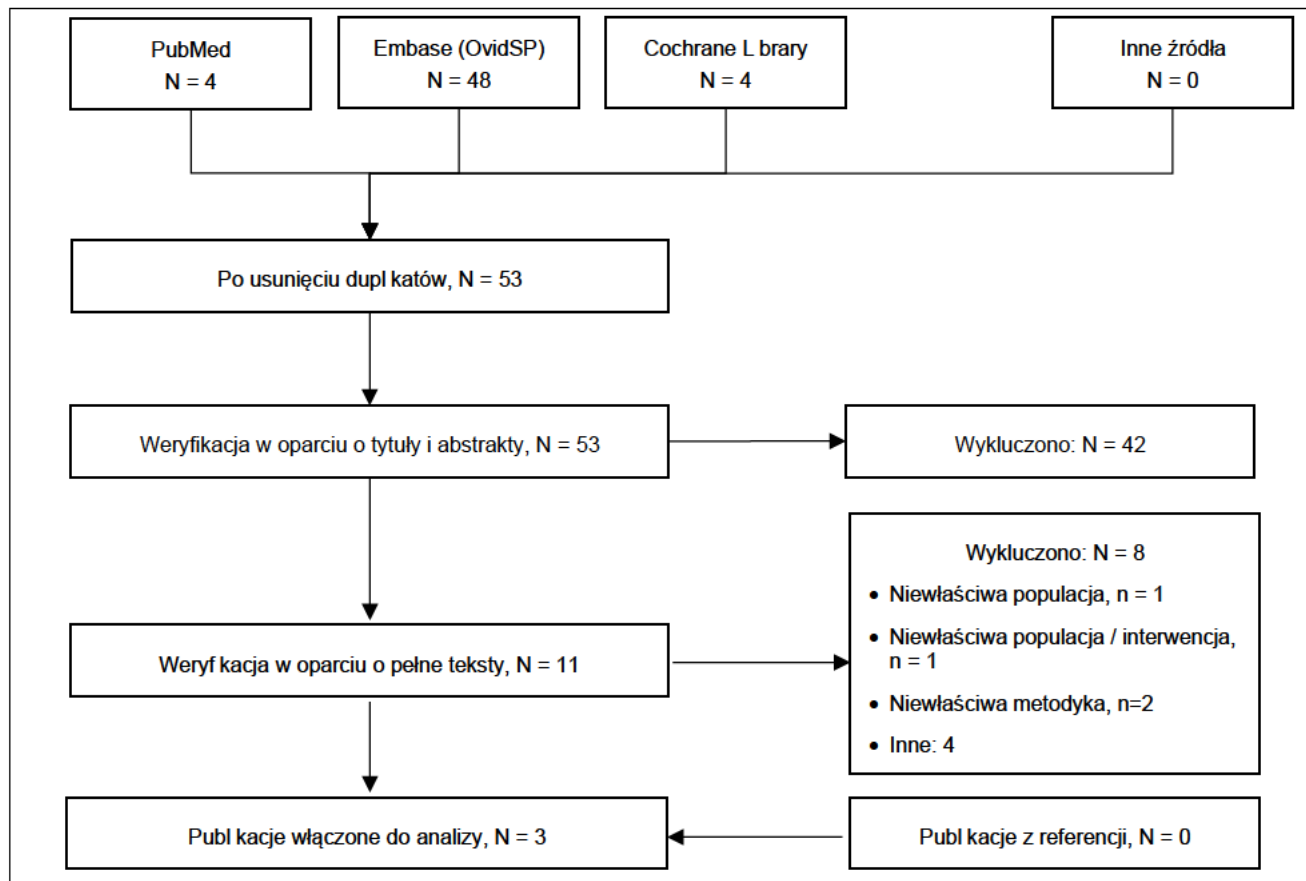


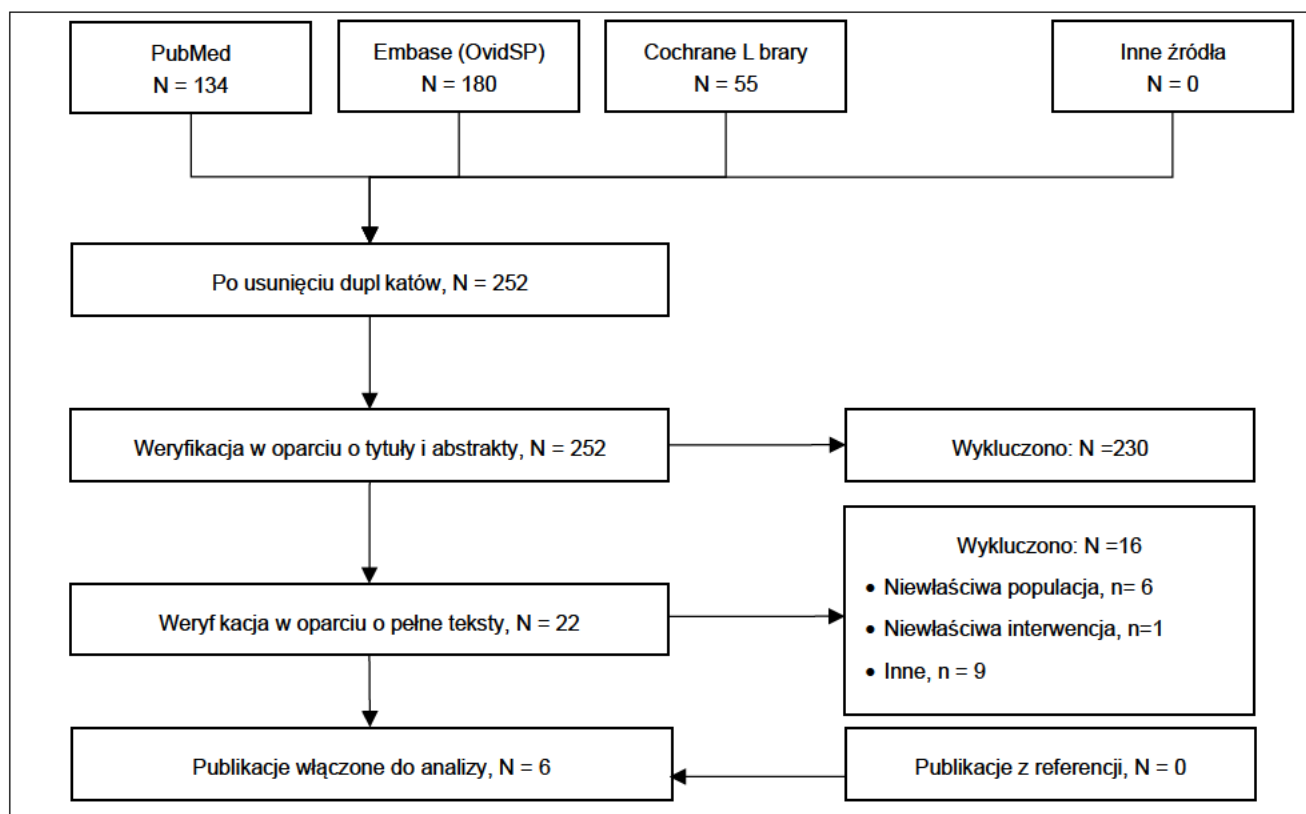
Diagram selekcji badań PRISMA dla olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic



Lista publikacji wykluczonych

Referencja	Przyczyna wykluczenia
Gonzalez-Gay M.A. et al., Low-dose corticosteroids and blindness in giant cell arteritis, <i>British journal of rheumatology</i> Jul 1996;35(7):702-3	Niewłaściwa metodyka
Devogelaer J.-P. et al., Deflazacort in giant cell arteritis, <i>Journal of Rheumatology</i> / 2002;29(10):2244-2245	Niewłaściwa metodyka
Suh S.Y. et al., Systemic steroid-induced cataracts in children: long-term changes in morphology and visual acuity, <i>J AAPOS</i> 2013;17:371-373	Niewłaściwa populacja
Espinoza G. et al., Myelodysplastic and myeloproliferative syndromes associated with giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: A coincidental coexistence or a causal relationship?, <i>Clinical Rheumatology</i> / 2002;21(4):309-313	Niewłaściwa populacja / interwencja
Huarte E. et al., P105: Study of side effects of glucocorticoid treatment in 28 patients with giant cell arteritis (GCA), https://doi.org/10.1016/j.lpm.2013.02.176	Inna: abstrakt
Devogelaer J.-P. et al., Deflazacort in giant cell arteritis, <i>The Journal of rheumatology</i> Oct 2002;29(10):2244-5	Inna: dupl kat
Mumoli M. et al., Tongue necrosis in giant-cell arteritis, <i>QJM</i> / 2015;108(10):841	Inna: brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
Torrente S.V. et al., Amaurosis in patients with giant cell arteritis: Treatment with anti-tumour necrosis factor-alpha, <i>Internal Medicine Journal</i> / 2007;37(4):280-281	Inna: brak dostępu do pełnego tekstu publikacji

Diagram selekcji badań PRISMA dla układowego zapalenia naczyń, w tym układowego zapalenia naczyń w przebiegu choroby Takayasu



Lista publikacji wykluczonych

Referencja	Przyczyna wykluczenia
Cimmino M.A. et al., Long term treatment of polymyalgia rheumatica with deflazacort, <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> / 1994;53(5):331-333	Niewłaściwa populacja
Jang E.J. et al., Acute urticaria induced by oral methylprednisolone, <i>Allergy, Asthma and Immunology Research</i> / 2011;3(4):277-279	Niewłaściwa populacja
Lund B. et al., Establishment of the relative antiinflammatory potency of deflazacort and prednisone in polymyalgia rheumatica, Lund, B; Egsmose, C; Jørgensen, S; Krosggaard, MR	Niewłaściwa populacja
Hernandez-DaMota S.E. et al., Lupus relapse presented as frosted branch retinal angiitis: Case report, <i>Ocular Immunology and Inflammation</i> / 2011;19(5):367-369	Niewłaściwa populacja
Del Rosso A. et al., Deflazacort modulates the fibrinolytic pattern and reduces uPA-dependent chemoinvasion and proliferation in rheumatoid arthritis synoviocytes, <i>Rheumatology</i> / 2005;44(10):1255-1262	Niewłaściwa populacja
Vacca A. et al., Deflazacort versus prednisone in the treatment of essential mixed cryoglobulinemia: a Between-Patient controlled clinical study, 1992; 99 (2-4): 306-310	Niewłaściwa populacja
Montero N. et al., Treatment for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinaemia, <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2018;(5):	Niewłaściwa interwencja
Karabudak O. et al., Hypercoagulability and thrombosis in a generalized morphea patient: Can we prevent thrombosis?, <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> / 2012;66(4 SUPPL. 1):AB65	Inna: abstrakt
Del Pozo M.E.R. et al., Vasculitic urticaria treated with omalizumab. Case report, <i>World Allergy Organization Journal</i> / 2012;5(SUPPL. 2):S106	Inna: abstrakt
Gobbi M. et al., Deflazacort in the treatment of haematologic disorders, <i>European Journal of Clinical Pharmacology</i> / 1993;45(SUPPL. 1):S25-S28	Inna: dupl kat
Singh Y.P. et al., Leflunomide in Takayasu's arteritis, <i>Indian Journal of Rheumatology</i> / 2018;13(6 Supplement 1):S221	Inna: dupl kat
Coelho P.C. et al., Simultaneous appearance of Behçet's disease and pulmonary tuberculosis, <i>Clinical and experimental rheumatology</i> ;12(6):692	Inna: brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
Garcia Ponce J.F. et al., Urticarial vasculitis (leucocytoclastic vasculitis) treated with omalizumab: Case report, <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> / 2014;69(SUPPL. 99):321 Blackwell Publishing Ltd 2014 /	Inna: brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
González-LaRivière O. et al., Polyarteritis nodosa mimicking prostatic cancer., <i>The Journal of rheumatology</i> Oct 2000;27(10):2504-6	Inna: brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
Pioltelli P. et al., GISC protocol experience in the treatment of essential mixed cryoglobulinaemia, <i>Clinical and Experimental Rheumatology</i> / 1995;13(SUPPL. 13):S-190	Inna: brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
Pioltelli P. et al., GISC protocol experience in the treatment of essential mixed cryoglobulinaemia, 1995; 13 Suppl 13(): S187-90	Inna: brak dostępu do pełnego tekstu publikacji

11.3. Leki refundowane w ocenianych wskazaniach

Tabela 25. Glikokortykosteroidy refundowane w ocenianych wskazaniach (na podstawie Obwieszczenia MZ)

Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	PO	WDS
Dexamethasonum										
Demezón, tabl., 1 mg	40 szt.	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	23,22	24,38	30,86	29,99	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; <2>nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL	R	4,07
Demezón, tabl., 4 mg	20 szt.		46,44	48,76	58,57	58,57			R	5,69
Dexamethasone Krka, tabl., 0.5 mg	20 tabl.		6,37	6,69	9,18	7,50			R	4,88
Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.		234,36	246,08	265,21	265,21			R	28,44
Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.		241,92	254,02	273,15	273,15			R	28,44
Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg	20 szt.		252,72	265,36	284,49	284,49			R	28,44
Dexamethasone Krka, tabl., 4 mg	20 szt.		46,98	49,33	59,14	59,14			R	5,69
Dexamethasone Krka, tabl., 4 mg	20 szt.		48,38	50,80	60,61	59,97			R	6,33
Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg	20 szt.		50,54	53,07	62,88	59,97			R	8,60
Dexamethasone KRKA, tabl., 40 mg	20 szt.		502,20	527,31	553,08	553,08			R	56,89
Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg	20 szt.		101,09	106,14	119,95	119,95			R	11,38
Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 szt.		17,05	17,90	22,05	14,99			R	10,26
Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	20 szt.		8,52	8,95	11,44	7,50			R	7,14
Methylprednisolonum										
Depo-Medrol, zawiesina do wstrzyk., 40 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	82.2, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metyloprednisolon - postacie o przedłużonym uwalnianiu	10,53	11,06	14,77	14,77	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		50%	7,39
Medrol, tabl., 16 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)		32,40	34,02	42,81	42,81			R	11,38
Medrol, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)		6,48	6,80	9,23	8,03			R	4,40
Meprelon, tabl., 16 mg	30 szt.	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	21,54	22,62	28,98	28,98	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		R	6,83
Meprelon, tabl., 4 mg	30 szt.		5,40	5,67	8,10	8,03			R	3,27
Meprelon, tabl., 8 mg	30 szt.		10,80	11,34	15,41	15,41			R	3,41
Metypred, tabl., 16 mg	30 szt.		24,51	25,74	32,10	32,10			R	6,83
Metypred, tabl., 4 mg	30 szt.		6,46	6,78	9,21	8,03			R	4,38
Prednisolonum										
Predasol, tabletki, 20 mg	20 tabl.	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	27,00	28,35	35,10	35,10	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u dzieci do 18 rż; autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18 rż; eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 rż; stan po przeszczepie nerki u dzieci do 18 rż	R	4,27
Prednisonum										

Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	82.5. Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	7,56	7,94	8,32	1,18	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynoflowe zapalenie jelit u dzieci do 18 rż; <2>miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku	R	8,32
Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.		16,20	17,01	20,34	11,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynoflowe zapalenie jelit u dzieci do 18 rż; <2>miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku	R	11,70
Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.		21,60	22,68	27,95	23,68	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynoflowe zapalenie jelit u dzieci do 18 rż; <2>miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku	R	8,54
Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.		22,45	23,57	29,60	29,60	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynoflowe zapalenie jelit u dzieci do 18 rż; <2>miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku	R	5,33

Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.		9,72	10,21	12,09	5,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 rż; <2>miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku	R	9,37
Skróty: B - bezpłatny do limitu, CD – cena detaliczna, CHB – cena hurtowa brutto, PO - Poziom odpłatności, R – ryczałt, UCZ – urzędowa cena zbytu, WDS - Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, WLF - Wysokość limitu finansowania										