



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Calcort (deflazakort)
we wskazaniach:

- **stan po przeszczepie nerki**
- **autoimmunologiczne zapalenie wątroby**
- **zespół nerczycowy**
- **zmiany śródmiąższowe w płucach**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania
zgody na refundację

Nr: OT.4311.4.2019a

Data ukończenia: 12 marca 2020

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)
DFL	Deflazakort
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GSK	Glikokortykosterydy
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.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
r.ż.	rok życia
SPCs	Podsumowanie Charakterystyki Produktu (ang. Summary of Product Characteristics)
PRD	Prednizon
MPRD	metyprednizon
PLC	Placebo
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 2019 r. poz. 784 z późn. zm.)
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 2019 r., poz. 784 późn. zm.)
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.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

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. Stan po przeszczepie nerki	6
3.2. Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AIH)	8
3.3. Zespół nerczycowy	9
3.4. Zmiany śródmiąższowe w płucach	10
3.5. Liczebność populacji wnioskowanej	11
3.5.1. Opinie ekspertów klinicznych	11
4. Interwencja oceniana	13
4.1. Technologia oceniana – opis	13
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	14
5. Opinie ekspertów klinicznych	15
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące ocenianego produktu leczniczego	18
6.1. Opinie ekspertów klinicznych	27
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	29
6.3. Alternatywne technologie medyczne	29
7. Wskazanie dowodów naukowych	29
7.1. Opis metodyki	29
7.2. Opis włączonych badań	30
7.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	31
7.3. Wyniki	33
7.3.1.1. Analiza skuteczności	33
7.3.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	41
7.3.2. Ograniczenia analizy klinicznej	41
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 42	42
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	42
8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	42
9. Kluczowe informacje i wnioski	43
10. Źródła	52
11. Załączniki	54
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	54
11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań	58
11.3. Leki refundowane w ocenianych wskazaniach	60

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, we wskazaniach: reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, miastenia oraz zapalenie błony naczyniowej oczu; 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 we wskazaniu:

- stan po przeszczepie nerki
 - autoimmunologiczne zapalenie wątroby
 - zespół nerczycowy
 - zmiany śródmiąższowe w płucach.
-

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 pierwsze z czterech opracowań, tj. Calcort (deflazakort) we wskazaniach: reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, miastenia, zapalenie błony naczyniowej oczu (OT.4311.4.2019).

3. Problem zdrowotny

3.1. Stan po przeszczepie nerki

Definicja

ICD-10: Z94.0 – Stan po przeszczepieniu nerki

Przeszczepienie nerki (KTx) przywraca prawidłową homeostazę wewnątrzustrojową i czynność wewnątrzwydzielniczą oraz wydłuża życie i zapewnia lepszą jego jakość w porównaniu z dializoterapią, dlatego jest metoda z wyboru w leczeniu schyłkowej niewydolności nerek.

[Źródło: Szczeklik 2017]

Wskazania

Każdy chory z nieodwracalną niewydolnością nerek powinien być rozważany jako potencjalny biorca przeszczepu nerkowego. Przeszczepienie nerki wykonuje się u pacjenta leczonego dializami (HD lub DO) albo przed rozpoczęciem dializoterapii (przeszczepienie wyprzedzające). Transplantację należy planować, gdy GFR wynosi <15 ml/min/1,73m², a u chorych na cukrzycę <20 ml/min/1,73m². U chorych na cukrzycę typu 1 należy rozważyć jednoczesowe przeszczepienie nerki i trzustki.

[Źródło: Szczeklik 2017]

Przeciwwskazania

1. przeciwwskazania bezwzględne:

- a. choroba nowotworowa
- b. niedające się opanować zakażenia: zapalenie kości i szpiku kostnego, aids, agresywne wirusowe zapalenie wątroby, itp.
- c. znaczne uszkodzenie innych narządów i układów obciążające rokowanie – w wybranych przypadkach można rozważyć przeszczep wielonarządowy (nerka+wątroba, nerka+serce, nerka+płuca+serce)
- d. brak współpracy pacjenta – choroby psychiczne, narkomania, alkoholizm
- e. bardzo podeszły wiek, spodziewany czas przeżycia <2 lat
- f. miażdżycza uogólniona z zaawansowanymi zmianami narządowymi

2. Przeciwwskazania względne:

- a. Zakażenie wymagające leczenia
- b. Uszkodzenie wątroby
- c. Zmiany w dalszym odcinku układu moczowego – skurcz szyi pęcherza, zastawka cewki moczowej, rozrost stercza, duże odpływy pęcherzowo-moczowodowe
- d. Przebyta choroba nowotworowa (wymagany okres karencji)

[Źródło: Szczeklik 2017]

Opis metody

Dobór immunologiczny dawcy i biorcy

Nerka przeszczepiana może pochodzić od zmarłego lub żywego dawcy. Warunkiem podstawowym jest zgodność głównych grup krwi dawcy i biorcy (czynnik Rh nie ma znaczenia) oraz ujemny wynik próby krzyżowej pomiędzy limfocytami dawcy i surowicą biorcy, która wyklucza obecność u biorcy krążących przeciwciał limfocytotoksycznych skierowanych przeciwko antygenom dawcy.

Technika operacji

Nerkę wszczepia się zaotrzewnowo na talerzu biodrowym, tętnicę i żyłę nerkową zespała się z naczyniami biodrowymi biorcy, a moczowód wszczepia się do pęcherza moczowego.

Leczenie immunosupresyjne

Stosuje się leczenie skojarzone 2 lub 3 lekami o różnym mechanizmie działania, co daje efekt addycyjny lub synergistyczny i pozwala zmniejszyć toksyczność poprzez redukcję dawek. W pierwszych dniach po KTx stosuje się tzw. indukcję (przeciwciała monoklonalne, poliklonalne, duże dawki podstawowych leków immunosupresyjnych), a po trwającym 3-6 m-cy okresie adaptacyjnym – podtrzymujące dawki leków immunosupresyjnych. Obecnie nie zaleca się odstawiania inhibitorów kalcyneuryny (CI), gdyż stwarza to za duże ryzyko odrzucania zależnego przeciwciał. W wybranych grupach biorców niskiego ryzyka immunologicznego można podjąć próbę wczesnego do (7. Doby) odstawienia GKS. Dostępność wielu leków immunosupresyjnych

pozwala na indywidualizację leczenia chorego w zależności od czynności przeszczepu, współistniejących chorób i występujących działań niepożądanych.

Leki immunosupresyjne stosowane w indukcji to: globuliny antytymocytowe poliklonalne, antylimfocytowe poliklonalne oraz przeciwciało monoklonalne przeciwko receptorowi dla IL-2 (bazyliksymab).

Leki stosowane w immunosupresji podtrzymującej to: GKS; CI - cyklosporyna (CsA), takrolimus (Tak), takrolimus w postaci o przedłużonym uwalnianiu (Tak MR, takrolimus LCP); leki antyproliferacyjne – azatiopryna (Aza), mykofenolan mofetylu (MMF), mykofenolan sodu (MPS); inhibitory mTOR – sirolimus (rapamycyna – Rapa), ewerolimus (Everl); inhibitor kostymulacji – belatacept.

Siłę leków immunosupresyjnych mierzy się ryzykiem wystąpienia ostrego odrzucania: Tak jest silniejszy od CsA, a MMF od Aza, natomiast siła działania MMF/MPS i inhibitorów mTOR jest podobna.

[Źródło: Szczeklik 2017]

Monitorowanie i powikłania

Kompleksowa opieka nad biorcą nerki polega na optymalizacji i indywidualizacji leczenia immunosupresyjnego; monitorowaniu czynności przeszczepu; wczesnym wykrywaniu i leczeniu powikłań; zapobieganiu powikłaniom oraz edukacji chorych.

Nerka może podjąć czynność bezpośrednio po transplantacji lub z opóźnieniem, spowodowanym najczęściej ostrą martwicą cewek nerkowych. Po udanym KTx czynność nerki ulega stabilizacji, stężenie kreatyniny w surowicy powinno wynosić <176 $\mu\text{mol/l}$ (2,0mg/dl), a przy dobrej czynności nerki <132 $\mu\text{mol/l}$ (0,3mg/dl) w stosunku do stabilnej wartości wyjściowej należy traktować jako pogorszenie czynności przeszczepu.

Powikłania wczesne (w pierwszym roku po KTx): proces ostrego odrzucania; zakażenia oportunistyczne; działania niepożądane leków immunosupresyjnych.

Powikłania późne (po upływie roku od KTx): przewlekłe uszkodzenie alloprzeszczepu (w tym: przewlekłe odrzucanie zależne od przeciwciał (>60% przypadków utraty przeszczepu); nawrót choroby podstawowej; włóknienie śródmiąższowe i zanik cewek o nieswoistej etiologii (IF/TA)); zakażenia, choroby układu sercowo-naczyniowego; zaburzenia metaboliczne; rozwój nowotworów.

[Źródło: Szczeklik 2017]

Wyniki

W Polsce roczna przeżywalność chorych po KTx wynosi 95%, a przeszczepów 90%. Wyniki KTx wykonanego w okresie dializoterapii; również wyniki przeszczepienia nerek od żywego dawcy są lepsze niż od dawcy zmarłego.

Główne przyczyny zgonów po KTx: choroby układu sercowo-naczyniowego (40%), zakażenia (17%) i nowotwory (12%). Przyczyny utraty przeszczepu (przewlekłe odrzucanie, IF/TA, nawrót choroby podstawowej, glomerulopatię *de novo*).

[Źródło: Szczeklik 2017]

3.2. Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AIH)

Definicja

ICD-10: K73.2 – Autoimmunologiczne zapalenie wątroby

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AIH, ang. autoimmune hepatitis) jest przewlekłym, nieustępującym samoistnie, procesem martwiczo-zapalnym tkanki wątrobowej o nieznannej etiologii, zlokalizowanym głównie w okolicy okołowrotnej zrazika, związanym ze zwiększonym stężeniem gamma-globulin w osoczu i obecnością krążących autoprzeciwciał tkankowych.

[Źródło: OT.422.75.2019]

Epidemiologia

W Europie i Ameryce Północnej roczną zapadalność u rasy białej ocenia się na 0,1-1,9/100 000. Zachorowania występują w każdym wieku, najczęściej w okresie pokwitania i między 40. a 60. rż. Kobiety chorują 4 razy częściej niż mężczyźni.

[Źródło: OT.422.75.2019]

Etiologia i patogenez

Przyczyny choroby nie są znane. Uważa się, że u jej podłoża leżą predyspozycje genetyczne, a bodźcem wyzwalającym reakcję autoimmunologiczną mogą być czynniki środowiskowe, np. wirusy, bakterie, leki lub inne związki chemiczne. Zapoczątkowana reakcja przeciwko antygenom hepatocytów prowadzi do uruchomienia przewlekłego procesu martwiczo-zapalnego, skutkującego włóknieniem i w ostateczności martwicą wątroby.

[Źródło: OT.422.75.2019]

Obraz kliniczny

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby może przebiegać całkowicie bezobjawowo albo odpowiadać ostremu bądź przewlekłemu zapaleniu wątroby. Żaden objaw nie jest charakterystyczny dla AIH. Objawem dominującym i niekiedy jedynym jest znużenie, stąd też konieczność uwzględniania AIH w diagnostyce różnicowej zespołu przewlekłego zmęczenia. Rzadko AIH ma przebieg piorunujący z objawami ostrej niewydolności wątroby. W przypadkach objawowych cechuje się żółtaczką o zmiennym nasileniu (czasami znaczną); w 25% przypadków przebiega bez żółtaczki. Niekiedy stwierdza się objawy endokrynopatii, a część chorych w chwili rozpoznania ma objawy marskości.

[Źródło: OT.422.75.2019]

Rokowanie

Rokowanie AIH zależy przede wszystkim od odpowiedzi na GKS. Gorsze rokowanie związane jest też z rozpoznaniem choroby w młodym wieku, zaostrzeniami biochemicznymi niepełną normalizacją aktywności aminotransferaz w surowicy. W przypadku rozpoznania choroby przed rozwinięciem się marskości wątroby – po osiągnięciu remisji objawy kliniczne, w tym zmęczenie, zwykle ustępują i możliwy jest powrót do pełnej aktywności życiowej. U 30% chorych marskość wątroby rozwija się pomimo właściwego leczenia i uzyskania remisji biochemicznej. Odsetek przeżyć 10-letnich wśród właściwie leczonych chorych (także z marskością) wynosi nieco ponad 80%, a 20 lat od rozpoznania przeżywa <50% chorych.

[Źródło: OT.422.75.2019]

Rozpoznanie

Nie ma żadnego objawu klinicznego ani (z wyjątkiem autoprzeciwciał SLA/LP) wyniku badania laboratoryjnego patognomonicznego dla AIH. Przed postawieniem diagnozy należy starannie wykluczyć inne przyczyny zapalenia wątroby, przede wszystkim wirusowe oraz pierwotne zapalenie dróg żółciowych. Niezbędne w tym celu jest wykonanie badania histologicznego bioptatu wątroby. Obecnie wskazane jest stosowanie systemu punktowego rozpoznania AIH, opracowanego przez IAIHG (ang. International AIH Group), uwzględniającego 4 najistotniejsze elementy: stężenie IgG, obecność autoprzeciwciał, obraz histopatologiczny i ujemne wyniki badań w kierunku WZW.

[Źródło: OT.422.75.2019]

Leczenie

Leczenie obejmuje 2 fazy: indukcję remisji i wieloletnie leczenie podtrzymujące. Celem leczenia jest uzyskanie remisji klinicznej i biochemicznej (normalizacja aktywności aminotransferaz i IgG). W tym celu stosuje się głównie glikokortykosteroidy (prednizon, prednizolon), same lub z azatiopryną. Dobrą odpowiedź na kortykoterapię uzyskuje się u >80% chorych. Po osiągnięciu remisji badania laboratoryjne należy powtarzać średnio co 6 miesięcy, a leczenie kontynuować przez 2-3 lata pełnej remisji biochemicznej. Przed podjęciem decyzji o zaprzestaniu leczenia należy wykonać biopsję wątroby. Jeśli w badaniu histologicznym nie stwierdzi się aktywności zapalnej, można podjąć próbę zakończenia leczenia, stopniowo redukując dawki GKS i azatiopryny (pod kontrolą badań laboratoryjnych). W przypadku nawrotu zapalenia należy zwiększyć dawki leków i kontynuować leczenie do końca życia. Brak odpowiedzi na leczenie wymaga ponownej diagnostyki.

[Źródło: OT.422.75.2019]

3.3. Zespół nerczycowy

Definicja

ICD-10: N04 – Zespół nerczycowy

Zespół nerczycowy (ZN) powstaje w wyniku utraty białka, przede wszystkim albuminy z moczem w ilości przekraczającej możliwości kompensacyjne ustroju. Zwiększone wydalanie białka z moczem spowodowane jest wzmożoną przepuszczalnością błony filtracyjnej kłębuszków nerkowych w wyniku działania różnych czynników patologicznych lub wady ich mikrostruktury.

Warunkiem rozpoznania ZN jest:

- utrata białka z moczem w ilości > 50 mg/kg/dobę [lub wskaźnik białko/kreatynina w moczu (uPCR, urine protein to creatinine ratio) ≥ 2 mg białka/1 mg kreatyniny (≥ 200 mg białka/1 mmol kreatyniny), lub obecność białka w teście paskowym na 3+];
- obniżenie stężenia albuminy w surowicy $\leq 2,5$ g/dl (≤ 25 g/l).

Powyższym objawom towarzyszy wystąpienie obrzęków i hiperlipidemii.

Wystąpienie utraty białka z moczem w ilości > 50 mg/kg/dobę [lub uPCR ≥ 2 mg białka/1 mg kreatyniny (≥ 200 mg białka/1 mmol kreatyniny), lub obecność białka w teście paskowym na 3+] bez obniżenia stężenia albuminy w surowicy określa się mianem białkomoczu nerczycowego [PTND 2015].

U małych dzieci choroba przyjmuje postać idiopatycznego zespołu nerczycowego wieku dziecięcego, który przebiega z charakterystycznymi objawami klinicznymi i zmianami laboratoryjnymi, ale jego przyczyna nie została wyjaśniona

O steroidozależnym ZN mówimy, gdy wystąpią nawroty białkomoczu w trakcie zmniejszania dawki prednizonu lub w okresie krótszym niż 2 tygodnie po jego odstawieniu.

[Źródło: OT.422.38.2018]

Epidemiologia

Zachorowalność roczną szacuje się na ok 1/100 000 osób [Gajewski 2017]. Idiopatyczny zespół nerczycowy (IZN) stanowi 90% przypadków ZN u dzieci między 1. i 10. rż. i 50% po 10. rż. Zapadalność na IZN wynosi 2–7 nowych przypadków/100 000 dzieci < 15 rż., a chorobowość sięga 16/100 000 dzieci. Około 20% dzieci choruje na ZN steroidooporny.

[Źródło: OT.422.38.2018]

Rokowanie

Powikłaniami zespołu nerczycowego są: zakrzepica (10-40% chorych), zakażenia, hiperlipidemia i niewydolność nerek [Gajewski 2017]. Dobra odpowiedź białkomoczu na leczenie kortykosteroidami, a następnie dobra odpowiedź na leczenie nawrotów świadczy o dobrym rokowaniu. Niepowodzenie leczenia lub wczesny nawrót zwykle przepowiada długą serią nawrotów. To może sugerować nie tylko obecność poważniejszej nefropatii, ale stanowi także wyzwanie dotyczące wyboru przyszłej terapii.

[Źródło: OT.422.38.2018]

3.4. Zmiany śródmiąższowe w płucach

Definicja

ICD-10: J84 – Choroby śródmiąższowe płuc

Choroby śródmiąższowe płuc stanowią heterogenną grupę nieinfekcyjnych i nienowotworowych chorób. Charakteryzują się występowaniem zmian rozsianych w obrazie radiologicznym klatki piersiowej, zaburzeniami wentylacji typu restrykcyjnego ze zmniejszeniem zdolności dyfuzyjnej płuc i upośledzeniem wymiany gazowej. Etiologia części tych chorób nie jest znana, jednak do najczęstszych przyczyn można zaliczyć czynniki szkodliwe występujące np. w miejscu pracy, leki czy choroby tkanki łącznej. Choroby śródmiąższowe płuc (DPLD) sklasyfikowano następująco (wg American Thoracic Society – ATS i European Respiratory Society - ERS):

Idiopatyczne śródmiąższowe zapalenia płuc (IIP):

- 1) Podstawowe śródmiąższowe zapalenia płuc:
 - a. idiopatyczne włóknienie płuc (ipf);
 - b. idiopatyczne niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc (nsip);
 - c. śródmiąższowa choroba płuc z zapaleniem oskrzelików oddechowych (rb-ild);
 - d. złuszczające śródmiąższowe zapalenie płuc (dip);
 - e. kryptogenne organizujące się zapalenie płuc (cop);
 - f. ostre śródmiąższowe zapalenie płuc (aip).
- 2) Rzadkie samoistne śródmiąższowe zapalenia płuc:
 - a. limfocytowe śródmiąższowe zapalenie płuc (lip);
 - b. samoistna fibroelastoza opłucnowo-śródmiąższowa.
- 3) Niemożliwe do sklasyfikowania samoistne śródmiąższowe zapalenia płuc.

DPLD o znanej przyczynie:

- 1) polekowe;
- 2) choroby tkanki łącznej i układowe zapalenia naczyń;
- 3) czynniki środowiskowe i zawodowe.

DPLD w przebiegu chorób ziarniniakowych:

- 1) sarkoidoza;
- 2) alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych.

Inne rzadkie postaci DPLD:

- 1) limfangioleiomiomatoza;
- 2) histiocytoza z komórek Langerhansa;
- 3) eozynofilowe zapalenia płuc;
- 4) proteinoza płuc.

[Źródło: OT.431.2.2016, Szczeklik 2017]

Epidemiologia

Spośród samoistnych śródmiąższowych zapaleń płuc (ang. *idiopathic interstitial pneumonia*, IIP), samoistne włóknienie płuc jest jednostką występującą najczęściej (40 – 70%). Nie stwierdzono szczególnych predyspozycji do zachorowań związanych z rasą czy klimatem. Jednakże choroba zdecydowanie częściej występuje u osób po 50 r.ż., a 2/3 przypadków dotyczy pacjentów, którzy ukończyli 60 r.ż. W grupie wiekowej 35 – 45 lat zachorowalność wynosi 2,7/100 tys./ rok, natomiast wśród osób po 75 r. ż. – 175/100 tys./ rok. Częstość występowania IPF u mężczyzn wynosi 14 - 42/100 tys., a u kobiet 7 -13/100 tys. W ok. 3% przypadków choroba występuje rodzinie i prawdopodobnie dziedziczona jest jako cecha autosomalna dominująca ze zmienną penetracją. Szacowanie chorobowości i zapadalności na IPF jest trudne ze względu na brak wiarygodnych danych, a aktualne dane często są rozbieżne. Częstość występowania IPF w Polsce nie jest znana.

[Źródło: OT.431.2.2016]

Obraz kliniczny

Samoistne włóknienie płuc (ang. *idiopathic pulmonary fibrosis*, IPF) jest specyficzną postacią śródmiąższowego zapalenia płuc, które przebiega z włóknieniem. Zmiany zapalno-zwłóknieniowe pojawiają się w obrębie najbardziej obwodowych struktur płuc – gronek. Występujące zmiany patologiczne nie mają związku z innymi chorobami i ograniczone są jedynie do płuc. Wyniki badania histopatologicznego biopsji płuc pokazują obraz zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc (ang. *usual interstitial pneumonia*, UIP). Choroba ma charakter przewlekły i postępujący.

W badaniu czynnościowym układu oddechowego stwierdza się cechy restrykcji (znikome w początkowej fazie choroby) i zmniejszoną zdolność dyfuzyjną gazu w płucach. Za tradycyjny podział ciężkości IPF przyjmuje się klasyfikację choroby na: „łagodną”, „umiarkowaną” i „ciężką”. Pomimo, iż nie określono jednoznacznych wartości wskaźników DLCO (badanie zdolności dyfuzji gazów w płucach) oraz FVC (natężona pojemność życiowa), aby wyznaczyć granicę pomiędzy IPF łagodnym i umiarkowanym, najczęściej jednak za takie wartości przyjmuje się odpowiednio: DLCO 35-40% wartości oczekiwanej oraz FVC 50-55% wartości oczekiwanej.

[Źródło: OT.431.2.2016]

Rokowanie

Pomimo prób leczenia, średni czas przeżycia pacjenta z IPF wynosi 2,5 – 3,5 roku od momentu rozpoznania. Mniej niż 15% chorych przeżywa 10 lat. Do najczęstszych przyczyn śmierci należą: niewydolność oddechowa (40%), niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca, zakażenia i zatorowość płucna oraz rak płuca (4 – 15%). Naturalny przebieg choroby może wiązać się z występowaniem gwałtownych zaostrzeń choroby, które skutkują bardzo złym rokowaniem i blisko 80 – 90% śmiertelnością.

[Źródło: OT.431.2.2016]

Leczenie

W chorobach śródmiąższowych płuc zaleca się stosowanie optymalnego leczenia objawowego. Leczenie przyczynowe nie ma zastosowania ze względu na brak wystarczających danych na temat jego skuteczności. W leczeniu różnych postaci idiopatycznych zapaleń płuc wskazuje się na: leczenie GKS (prednizon) oraz cyklofosamid, azatioprynę i winkrystynę.

[Źródło: OT.431.2.2016]

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
Zmiany śródmiąższowe w płucach	
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 powikłań. (...)”
Prof. dr hab. n. med. Maria Majdan Konsultant Wojewódzki w dz. reumatologii	„Brak dostępnych danych. Własny szacunek: trudno oszacować”
Dr R. Kieszko - Konsultant Wojewódzki w dz. chorób płuc	„Śródmiąższowe choroby płuc są heterogenną grupą ponad 200 jednostek chorobowych o różnej etiologii. W opublikowanych w 1994 r. danych amerykańskich z lat 198801990 ze stanu Nowy Meksyk chorobowość ogólna na śródmiąższowe choroby płuc wynosiła 80/100000 osób, a zachorowalność była na poziomie 30/100000 osób. Wg nowszych danych opublikowanych przez Ryu J. i wsp. (Mayo Clin. Proc. 2007, 82, 976-986) wskaźniki te pozostają na podobnym poziomie. Brak jest zbiorczych danych na temat częstości występowania śródmiąższowych chorób płuc w Polsce. Poza tym, ty ko w niektórych chorobach śródmiąższowych wskazana jest sterydoterapia, a w niektórych pogarsza rokowanie jak to jest w przypadku idiopatycznego włóknienia płuc. W niektórych chorobach jak sarkoidoza, tylko w niektórych sytuacjach należy stosować sterydoterapię.”
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby	
Prof. E. Poniewierka – Konsultant wojewódzki ds. gastroenterologii	„Choroba jest dość rzadka, a opiniowany preparat miałby jeszcze rzadsze zastosowanie – np. u osób z cukrzycą i AIH lub otyłych i AIH (co stanowi 1-2% osób z AIH).”
Stan po przeszczepie nerki	
Prof. K. Ciechanowski – Konsultant wojewódzki ds. nefrologii	„Wg własnych szacunków Calcort (zamiast Encortonu) przyjmuje 7-9] pacjentów wymagających przewlekłej korytkoterapii. Jeżeli lek byłby bardziej dostępny np. poprzez import docelowy, korzystałoby z niego prawdopodobnie 2-2,5 x więcej pacjentów, czyli 15-25% chorych na przewlekłej korytkoterapii. W ocenianych wskazaniach mogłoby to być ok. 200-250 chorych rocznie w pierwszym roku po przeszczepieniu nerki oraz ok. 2000-2500 chorych z wcześniej przeszczepioną nerką. Do tej liczby

	należałoby dodać ok. 2000-2500 osób z zespołem nerczycowym. Łącznie każdego roku z wymienionych wskazań mogłoby być leczonych ok. 4200-5000 osób..
Prof. L. Cierpka – Konsultant krajowy ds. transplantologii klinicznej	„Wymieniona wcześniej nietolerancja na powszechnie w leczeniu potransplantacyjnym stosowany prednizon może wynosić kilka osób rocznie. Obecnie nowoczesne leczenie immunosupresyjne preferuje malejące dawki GKS. Problemem może być rzadko występująca nietolerancja na prednizon, metylprednisolone i to najczęściej u dzieci.”

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"> • Reumatoidalne zapalenie stawów; • Toczeń rumieniowaty układowy; • Miastenia; • Zapalenie błony naczyniowej oczu.
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 skórno-mięśniowe, mieszana choroba tkanki łącznej (inna niż twardzina układowa), guzkowe zapalenie tętnic, sarkoidoza; - Pęcherzyca, pemfigoid pęcherzowy, piodermia zgorzelinowa; - Zespół nerczycowy ze zmianami minimalnymi (subm kronowymi; 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></p> <p>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></p> <p>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
Status leku sierocego (TAK/NIE)	NIE

¹ źródło: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20915> dostęp: 25.02.2020 r.

² Wskazania zarejestrowane w Wielkiej Brytanii

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkt leczniczy Calcort (deflazakort) był oceniany przez Agencję:

- ✓ w 2013 roku we wskazaniu zespół nerczycowy:
 - Rada Przejrzystości (stanowisko nr 56/2013 z dnia 25 marca 2013 r.) uznała za niezasadne wydanie zgody na refundację produktu Calcort, w ww. wskazaniu, gdyż „nie wykazano przekonujących i klinicznie istotnych różnic ani w efektywności, ani w działaniach niepożądanych deflazakortu w porównaniu z innymi GSK”.
 - Prezes AOTMiT (rekomendacja nr 37/2013 z dnia 25 marca 2013 r.) nie rekomendował wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Calcort w ww. wskazaniu.
- ✓ w 2016 roku we wskazaniu choroba śródmiąższowa płuc:
 - Rada Przejrzystości (stanowisko nr 95/2016 z dnia 29 sierpnia 2016 r.) uznała za niezasadne wydawanie zgody na refundację leku Calcort (deflazacort), tabletki 6 mg i 30 mg, sprowadzanego zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r, prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.), we wskazaniu choroba śródmiąższowa płuc, przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod. Uzasadnieniem jest fakt, iż w chorobach śródmiąższowych płuc (obejmujących bardzo liczne jednostki chorobowe) pozycja glikokortykosteroidów jest zróżnicowana (np. w idiopatycznym włóknieniu płuc są przeciwwskazane), ponadto brak jest opublikowanych badań dotyczących stosowania deflazakortu w leczeniu chorób śródmiąższowych płuc
 - Prezes AOTMiT (rekomendacja nr 56/2016 z dnia 6 września 2016 r.) nie rekomendował wydawania zgód na refundację leku Calcort (deflazacort) we wskazaniu „choroba śródmiąższowa płuc”.

W pozostałych wskazaniach, tj.: stan po przeszczepie nerki i autoimmunologiczne zapalenie wątroby produkt leczniczy Calcort nie podlegał ocenie Agencji.

W toku analizy otrzymano dane z MZ dotyczące importu docelowego produktu leczniczego Calcort (deflazakort) w przedmiotowych wskazaniach w okresie lipiec 2016 – styczeń 2019. Z otrzymanych danych wynika, że łącznie w okresie lipiec 2016 – styczeń 2019 w ww. wskazaniach sprowadzono 87 opakowań produktu leczniczego Calcort na łączną kwotę 6 074,80 zł netto. Szczegóły zamieszczono w rozdziale 8.1.

5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac, Agencja otrzymała 6 opinii ekspertów dotyczące stosowania leku Calcort.

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 ocenianym wskazaniu

Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
Stan po przeszczepie nerki		
Prof. K. Ciechanowski – Konsultant wojewódzki ds. nefrologii		
„Przy stosowaniu Calcortu (deflazacortu) jest mniej w porównaniu z Encortonem (prednizonem) niekorzystnych następstw przewlekłej kortykoterapii takich jak: cushingoidalny wygląd (szczególni podkreślane przez kobiety), cukrzyca posteroïdowa, zaburzenia lipidowe, zaburzenia metabolizmu kości (osteoporoza)”	<i>Brak</i>	„Uważam, że lek ten powinien być dostępny np. na import docelowy szczególnie dla osób wykazujących nadmierną niekorzystną reakcję na Encorton (np. zaburzenia tolerancji glukozy). Do tej pory pacjenci, którzy chcieliby być leczeni Calcortem zamiast Encortonem, zaopatrują się w ten lek np. w Niemczech za cenę ok. 36 euro za 100 tabletek Calcortu po 6 mg. Tabletki po 30 mg sprowadzają np. z Hiszpanii. Mieszkańcy Szczecina zaopatrują się (pełnopłatna recepta) w niemieckiej aptece odległej o 25 km od centrum Szczecina.”
Prof. L. Cierpka – Konsultant krajowy ds. transplantologii klinicznej		
„Glikokortykosteroidy są podstawowym lekiem immunosupresyjnym w leczeniu po transplantacji narządów, przeszczepach wielotkankowych i komórek krwiotwórczych. Preparat Calcort (deflazacort) jest glikokortykosteroidem i może mieć zastosowanie w leczeniu potransplantacyjnym u chorych z zaburzeniami w gospodarce węglowodanowej i wapniowej ze skłonnością do powstawania osteoporozy, u pacjentów z przyrostem wagi ciała, oraz u chorych nietolerujących zazwyczaj stosowanego prednizonu (Encorton)”	<i>Brak</i>	„Produkt leczniczy w tabletkach a 6 mg powinien być refundowany w rzadkich przypadkach wymienionych powyżej. <u>Typowe leczenie immunosupresyjne po transplantacjach narządowych to malejące dawki prednizonu 5-10 mg. Tabletki Calcort a 30 mg w przewlekłym leczeniu po transplantacjach nie będą więc mieć zastosowania.</u> W leczeniu potransplantacyjnym oprócz nerek należy uwzględnić pozostałe narządy: serce, wątrobę, trzustkę, płuca, przeszczepy wielotkankowe (kończyny, twarz, krtań), przeszczepu komórek krwiotwórczych. „
Zespół nercycowy		
Prof. K. Ciechanowski – Konsultant wojewódzki ds. nefrologii		
„Przy stosowaniu Calcortu (deflazacortu) jest mniej w porównaniu z Encortonem (prednizonem) niekorzystnych następstw przewlekłej kortykoterapii takich jak: cushingoidalny wygląd (szczególni podkreślane przez kobiety), cukrzyca posteroïdowa, zaburzenia lipidowe, zaburzenia metabolizmu kości (osteoporoza)”	<i>Brak</i>	„Uważam, że lek ten powinien być dostępny np. na import docelowy szczególnie dla osób wykazujących nadmierną niekorzystną reakcję na Encorton (np. zaburzenia tolerancji glukozy). Do tej pory pacjenci, którzy chcieliby być leczeni Calcortem zamiast Encortonem, zaopatrują się w ten lek np. w Niemczech za cenę ok. 36 euro za 100 tabletek Calcortu po 6 mg. Tabletki po 30 mg sprowadzają np. z Hiszpanii. Mieszkańcy Szczecina zaopatrują się (pełnopłatna recepta) w niemieckiej aptece odległej o 25 km od centrum Szczecina.”
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby		
Prof. E. Poniewierka – Konsultant wojewódzki ds. gastroenterologii		
„Nie mam zdania”	„Nie mam zdania”	„AIH to choroba, której częstość występowania na terenie Europy nie osiąga 1 na 100 000 mieszkańców. Leczenie od wielu lat jest nie zmienione i polega na stosowaniu glikokortykosteroidów i azatiopryny. Leki te są powszechnie dostępne i tanie.”
Zmiany śródmiąższowe w płucach		
Prof. M. Brzosko – Konsultant krajowy ds. reumatologii		
„Powinna być finansowana ze środków publicznych. Glikokortykosteroidy są ważnym i istotnym lekiem w leczeniu chorób reumatycznych w tym między innymi w (...) chorobie śródmiąższowej płuc. W tych chorobach jest to lek podstawowy. W ostatnich latach jednak odchodzi się od przewlekłego stosowania tych leków	<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

<p>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 zaostreżeń. 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 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.”</p>		<p>pokarmowego, gospodarkę węglowodanową, powoduje mniejszy przybór masy ciała, mniej hirsutyzmu, mniejszą szansę występowania budowy ciała cushingoidalnej.”</p>
Prof. M. Majdan – Konsultant Wojewódzki w dz. reumatologii		
<p>„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.”</p>	<p>„Powinna być jw.”</p>	<p>„Nowa forma syntetycznych GKS – mniejsze działania niepożądane; powinna być finansowana ze środków publicznych jako opcja terapii we wszystkich wymienionych (...) wskazaniach.”</p>
Dr R. Kieszko - Konsultant Wojewódzki w dz. chorób płuc		
<p>„Deflazacort charakteryzuje się mniejszym wpływem na metabolizm wapnia w porównaniu do prednizonu, co może mieć znaczenie dla ryzyka wystąpienia osteoporozy w przewlekłej sterydoterapii. Deflazacort z uwagi na mniejsze ryzyko opóźnienia tempa wzrostu u dzieci ma zastosowanie w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a/Beckera. Natomiast nie ma piśmiennictwa dotyczącego stosowania deflazacortu w chorobach śródmiąższowych płuc poza sarkoidozą, Rizatto i wsp. wykazali, że przewlekłe leczenie deflazakortem powoduje mniejszą demineralizację kości u chorych na sarkoidozę w porównaniu do prednizonu. Można się spodziewać, że mniejszy efekt demineralizacyjny mógłby wystąpić też podczas leczenia deflazakortem innych chorób śródmiąższowych.”</p>	<p>Brak</p>	<p>„Przegląd piśmiennictwa wykazał, że aktywność 7,5 mg deflazakortu jest w przybliżeniu równoważna 25 mg kortyzonu, 20 mg hydrokortyzonu, 5 mg prednizonu lub prednizonu, 4 mg metyloprednizonu lub triamcynolon lub 0,75 betametazonu lub deksametazon. W przeglądzie zauważono, że potrzeba o 50% wyższej dawki, aby wywołać ten sam efekt demineralizujący, co prednizon. Zatem ma mniejszy wpływ na metabolizm wapnia niż jakkolwiek inny syntetyczny kortykosteroid, a zatem wykazuje mniejsze ryzyko opóźnienia tempa wzrostu u dzieci i osteoporozy u osób starszych i stosunkowo niewielki wpływ na metabolizm węglowodanów, retencję sodu i hipokaliemię (Parente 2017). Niestety nie ma piśmiennictwa dotyczącego stosowania deflazacortu w chorobach śródmiąższowych płuc poza sarkoidozą. Rizatto i wsp. wykazali, że przewlekłe leczenie deflazakortem powoduje mniejszą demineralizację kości u chorych na sarkoidozę w porównaniu do prednizonu (Rizatto i wsp. 1991, Rizatto i wsp. 1997). Można się spodziewać, że mniejszy efekt demineralizacyjny mógłby wystąpić też podczas leczenia deflazakortem innych chorób śródmiąższowych, co miałyby znaczenie dla pacjentów w przypadkach długotrwałej sterydoterapii”</p>

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

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. K. Ciechanowski – Konsultant wojewódzki ds. nefrologii	Prof. L. Cierpka – Konsultant krajowy ds. transplantologii klinicznej
Stan po przeszczepie nerki		
Przedwczesny zgon		
Niezdolność do samodzielnej egzystencji		
Niezdolność do pracy		
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	x	x
Obniżenie jakości życia	x	
Uzasadnienie	<i>Brak</i>	<i>Brak</i>
Zespół nerczycowy		
<i>Brak informacji</i>		

Tabela 5. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia (wg Ustawy o świadczeniach)

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. E. Poniewierka – Konsultant wojewódzki ds. gastroenterologii
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby	
Przedwczesny zgon	
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	
Niezdolność do pracy	
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X
Obniżenie jakości życia	X
Uzasadnienie	<i>Brak</i>

Tabela 6. 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	Dr R. Kieszko - Konsultant Wojewódzki w dz. chorób płuc
Zmiany śródmiąższowe w płucach			
Przedwczesny zgon	X	X	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X	X	X
Niezdolność do pracy	X	X	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X	X	X
Obniżenie jakości życia	X	X	X
Uzasadnienie	<i>Brak</i>	„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 młodszą 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.”	„Uszkodzenie układu oddechowego może skutkować ograniczeniem rezerw oddechowych, niewydolnością oddechową, inwalidztwem oddechowym, obniżeniem jakości życia i zgonem.”

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>)
- British Society of Gastroenterology (<https://www.bsg.org.uk/clinical-resource/bsg-guidelines-for-the-management-of-autoimmune-hepatitis/>)
- Polskie Towarzystwo Hepatologiczne (<http://www.pasl.pl/zalecenia/>)
- European Association of Urology (<https://uroweb.org/>)
- American Society of Transplantation (<https://www.myast.org/>), (<https://bts.org.uk/>)
- Polskie Towarzystwo Transplantacyjne (<https://p-t-t.org/>)
- European Society for Organ Transplantation (<https://www.esot.org/>)
- European Renal Best Practice (<http://www.european-renal-best-practice.org/>)
- Pubmed (www.pubmed.gov).
- American Society of Nephrology <https://www.asn-online.org/>
- Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) <https://kdigo.org/mission/>
- International Society of Nephrology <https://www.theisn.org/>
- Polskie Towarzystwo Chorób Płuc www.ptchp.org
- American thoracic Society <https://www.thoracic.org/>
- European Respiratory Society <https://www.ers-education.org/guidelines.aspx>
- British Thoracic Society www.brit-thoracic.org.uk
- Guidelines International Network <https://g-i-n.net/>

W wyniku wyszukiwania przeprowadzanego w dniach 25.02.2020 r., 26.02.2020 r. oraz 05.03.2020 r. odnaleziono:

- we wskazaniu: stan po przeszczepie nerki - 5 wytycznych (ograniczono do ostatnich 5 lat i renomowanych towarzystw): europejskie EAU 2019, polskie PTT 2018, brytyjskie NICE 2017, NICE 2017_2 oraz BTS 2017;
- we wskazaniu: autoimmunologiczne zapalenie wątroby- 5 wytycznych: amerykańskie AASLD z 2010 r., brytyjskie BSG z 2010 r., europejskie EASL z 2015 r. oraz polskie PTH z 2015 r., greckie HASL z 2019 r.;
- we wskazaniu: zespół nerczycowy - 2 wytyczne: włoskie SInePe z 2017 r. oraz polskie PTNFD z 2015 r.;
- we wskazaniu: zmiany śródmiąższowe w płucach - 2 wytyczne: brytyjskie NICE z 2017 r. oraz amerykańsko-japońskie ATS/JRS z 2016 r.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych rekomendacjach przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 7. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania w stanie po przeszczepieniu nerki.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
EAU 2019 (Europa)	<p>Wytyczne dotyczące przeszczepienia nerki</p> <p>W wytycznych wskazano, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wczesna profilaktyka odrzucenia przeszczepu nerki powinna składać się z inhibitora kalcyneuryny (preferowany takrolimus), mykofenolanu, steroidów oraz leków indukujących (bazyliksymab lub globulina przeciw tymocytom) (rekomendacja silna). <p>Dodatkowo wskazano m.in., że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • początkowa sterydoterapia powinna być częścią leczenia immunosupresyjnego w okresie okołoperacyjnym i we wczesnym okresie po przeszczepieniu nerki (rekomendacja silna), • należy rozważyć ostawienie steroidów po wczesnym okresie po przeszczepieniu nerki wśród pacjentów ze standardowym ryzykiem immunologicznym leczonych terapią skojarzoną składającą się z inhibitorów kalcyneuryny i kwasu mykofenolowego (rekomendacja słaba).

	<p>W tekście rekomendacji wśród steroidów wymieniono prednizon i metyloprednizon. Dodatkowo wskazano wytyczne dotyczące komplikacji immunologicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • podanie bolus steroidów może być zastosowane „na ślepo” ty ko w przypadku przeciwwskazań do wykonania biopsji nerki (rekomendacja silna), • bolus steroidów należy zastosować jako leczenie pierwszej linii dla odrzucenia przeszczepu spowodowanego komórkami T (rekomendacja silna), • w przypadku odrzucenia przeszczepu spowodowanego komórkami T – ciężkiego lub opornego na leczenie steroidami należy zintensyfikować immunosupresję, zastosować wysokie dawki steroidów oraz ewentualnie środki powodujące deplecję limfocytów (rekomendacja silna). <p>Metodyka: przegląd literatury Źródło finansowania: brak zewnętrznych źródeł finansowania Siła dowodów: <u>Poziom dowodów:</u> oceniono na podstawie publikacji: https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/ (data dostępu: 12.03.2020 r.) <u>Siłę dowodów</u> oceniono wg metodologii GRADE, słowo „strong” oznacza silną rekomendację, słowo „weak” oznacza słabą rekomendację.</p>
PTT 2018 (Polska)	<p>Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych <u>W wytycznych odniesiono się m.in. do leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu nerki:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • standardowo stosuje się skojarzone leczenie ki koma lekami o różnych mechanizmach działania i w możliwie najniższych dawkach terapeutycznych, • wyższe dawki leków stosuje się we wczesnym okresie po transplantacji, stopniowo dawki są obniżane, a u niektórych chorych zmniejszana jest liczba stosowanych leków. Po 6 miesiącach po przeszczepieniu nerki biorca otrzymuje leczenie podtrzymujące ze stabilnymi dawkami leków, • glikokortykosteroidy są lekiem z wyboru w leczeniu epizodów ostrego odrzucenia, • podanie indukcji przeciwciałami zmniejsza częstość epizodów ostrego odrzucenia podczas stosowania każdej kombinacji leków, • wskazana jest indywidualizacja leczenia w zależności od ryzyka immunologicznego dawca/biorca, współistniejących schorzeń u biorcy, czynności nerki i występujących powikłań. W ciągu 3–6 miesięcy immunosupresja powinna skutecznie zapobiegać procesowi odrzucenia, w późniejszym okresie należy ją indywidualizować z założeniem jak najdłuższego zachowania dobrej czynności przeszczepu, • standardowy schemat immunosupresji po transplantacji nerki to: <ul style="list-style-type: none"> ✓ inhibitor kalcyneuryny + kwas mykofenolowy + glikokortykosteroid ✓ inne schematy: <ul style="list-style-type: none"> ○ inhibitor kalcyneuryny + mTORi + glikokortykosteroid, ○ mTORi + kwas mykofenolowy + glikokortykosteroid, ✓ wskazano, że w przypadku chorych z podwyższonym ryzykiem immunologicznym oraz po przeszczepieniu trzustki i nerki można zastosować immunosupresję w zastosowaniu czterech leków, tzn.: leczenie indukcyjne środkami powodującymi deplecję limfocytów (przeciwciałami poliklonalnymi lub środkami blokującymi receptor dla interleukiny 2) w skojarzeniu z podawaniem trzech leków: inh bitor kalcyneuryny + kwas mykofenolowy + glikokortykosteroid, lub rzadziej: inh bitor kalcyneuryny + mTORi + glikokortykosteroid, • w wytycznych wymieniono również m.in. podstawowe protokoły immunosupresji po <p>Jeżeli w opisywanych schematach leczenia wskazywano konkretne glikokortykosteroidy były to: prednizon i metyloprednizon.</p> <p>W wytycznych wskazano również metody leczenia epizodów ostrego odrzucenia przeszczepu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wskazano, że chociaż od 3 dekad stosowane są protokoły z odstawianiem lub niestosowaniem glikokortykosteroidów nadal nie jest jasne, czy korzyści z odstawienia glikokortykosteroidów przewyższają ryzyko procesu ostrego odrzucenia a przede wszystkim rozwoju zmian przewlekłych. Sugeruje się, że odstawienie glikokortykosteroidów może powodować subkliniczny proces zapalny, który prowadzi do włóknienia śródmiąższowego i zaniku cewek (IF/TA) a w odległej obserwacji ujawni się jako przewlekła dysfunkcja przeszczepu. Nadal nie ma jasności, czy immunosupresja bez glikokortykosteroidów jest korzystniejsza od przewlekłego stosowania dawki 5 mg prednizonu. Wydaje się, że należy schematy bez glikokortykosteroidów ograniczać do wybranych grup chorych. Autorzy opracowania są zwolennikami przewlekłego stosowania glikokortykosteroidów w dawce nie przekraczającej 5 mg prednizonu u dorosłych biorców nerki. <p><u>W wytycznych odniesiono się m.in. immunosupresji po transplantacji nerki u dzieci:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • immunosupresja u dzieci po transplantacji nerki, podobnie jak u chorych dorosłych, jest dobierana do wskazań i czynników ryzyka, niemniej także do swoistych dla wieku odrębności, • w przypadku niskiego ryzyka immunologicznego: <ul style="list-style-type: none"> ✓ cyklosporyna A + mykofenolan mofetylu + prednizon, ✓ takrolimus + azatiopryna + prednizon, • w przypadku podwyższonego ryzyka immunologicznego: <ul style="list-style-type: none"> ✓ takrolimus + mykofenolan mofetylu + prednizon, • w przypadku znacznie podwyższonego ryzyka immunologicznego: <ul style="list-style-type: none"> ✓ anti-IL2R /surowica antytymocytarna + takrolimus + mykofenolan mofetylu + prednizon. <p>Wskazano, że jednym z podstawowych powikłań steroidoterapii u dzieci po transplantacji nerki jest zahamowanie tempa wzrostu i niskorosłość, występujące obok tradycyjnych działań niepożądanych korytkoterapii, takich jak nietolerancja glukozy, dyslipidemia, gorsza kontrola ciśnienia krwi, zaćma i zaburzenia uwapnienia kości. Niedobór wzrostu jest najbardziej nasilony u dzieci, u których niewydolność nerek rozwinęła się w wieku przedpokwitaniowym (ang. <i>pre-</i></p>

	<p><i>pubertal</i>), długo dializowanych przed transplantacją oraz u chorych leczonych w przeszłości (w czasie terapii choroby podstawowej) kortykoidami. Celem zmniejszenia ekspozycji na steroidy stosowane są cztery sposoby postępowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • podawanie steroidów co drugi dzień (ang. <i>alternate-day steroid regimen</i>), • późne odstawienie steroidów (> 7 dnia; najczęściej > 6 miesiąca po transplantacji) (ang. <i>late withdrawal</i>), • wczesne odstawienie steroidów (< 7 dnia po transplantacji) (ang. <i>early withdrawal</i>), • całkowite unikanie podawania steroidów (ang. <i>complete avoidance</i>) - obecnie już nie stosowane (ze względu na konieczność długotrwałego stosowania terapii lekami biologicznymi). <p>W tym rozdziale odniesiono się również do immunosupresji w ostrym i przewlekłym odrzuceniu przeszczepu nerki u dzieci:</p> <ul style="list-style-type: none"> • standardem postępowania jest podanie 3-6 uderzeniowych dawek 10 mg/kg metyloprednizolonu dożylnie. W przypadkach kortykoidooporności stosuje się deplecyjną surowicę antylimfocytarną (tymoglobulinę) przez 7-10 dni, • lekiem stosowanym w ostrym humoralnym odrzuceniu jest ekulizumab. Innowacyjnym lekiem ograniczającym produkcję swoistych przeciwciał anti-HLA jaki z powodzeniem zastosowano u dzieci był bortezom b, podawany u chorych otrzymujących indukcyjną poliklonalną (tymoglobulinę), takrolimus, mykofenolan mofetylu i 3 dawki metyloprednizolonu, • w przypadkach przewlekłego humoralnego odrzucenia protokół postępowania obejmuje wykonywanie plazmaferezy oraz podawanie rytuksymabu i/lub wysokich dawek immunoglobulin, niemniej skuteczność tego postępowania (wyrażona zahamowaniem postępu procesu) nie przekracza 60-70% w 2-letniej obserwacji. <p>Metodyka: nie wskazano. Źródło finansowania: nie wskazano. Siła dowodów: nie wskazano.</p>
<p>NICE 2017 (Wielka Brytania)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu nerki u osób dorosłych</p> <p>Autorzy wytycznych wskazali, że opracowany przez nich dokument dotyczy jedynie początkowej terapii immunosupresyjnej (indukcja i podtrzymanie) rozpoczynającej się w momencie przeszczepienia nerki oraz skupia się na zastosowaniu leków takich jak: bazyliksymab, królicza immunoglobulina przeciw ludzkim tymocytom, takrolimus, mykofenolan mofetylu, sól sodowa kwasu mykofenolowego, syrolimus, ewerolimus oraz belatacept. Wskazano jednocześnie, że poza oceną było stosowanie standardowej terapii trójlekowej: cyklosporyna+azatiopryna+kortykosteroidy.</p> <p>W wytycznych wskazano, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rekomendowane jest zastosowanie bazyliksymabu jako składowej schematu immunosupresyjnego zawierającego inhibitor kalcyneuryny, stosowanych jako opcja początkowej profilaktyki odrzucenia przeszczepu, • rekomendowane jest zastosowanie takrolimusu (o konwencjonalnym uwalnianiu) jako składowej schematu immunosupresyjnego, stosowanego jako opcja początkowej profilaktyki odrzucenia przeszczepu, • rekomendowane jest zastosowanie mykofenolanu mofetylu jako składowej schematu immunosupresyjnego, stosowanego jako opcja początkowej profilaktyki odrzucenia przeszczepu, • królicza immunoglobulina przeciw ludzkim tymocytom, takrolimus (o przedłużonym uwalnianiu), sól sodowa kwasu mykofenolowego, syrolimus, ewerolimus oraz belatacept nie są rekomendowane jako opcje początkowej profilaktyki odrzucenia przeszczepu. <p>W szczególowej treści wytycznych, w przypadku bazyliksymabu, belataceptu, mykofenolanu mofetylu, soli sodowej kwasu mykofenolowego, syrolimusu i ewerolimusu wskazano, że są one stosowane w schematach m.in. z kortykosteroidami (w żadnym przypadku nie wskazano szczególowej substancji czynnej).</p> <p>Metodyka: przegląd literatury Źródło finansowania: nie wskazano Siła dowodów: nie wskazano</p>
<p>NICE 2017_2 (Wielka Brytania)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu nerki u dzieci i młodych dorosłych</p> <p>Autorzy wytycznych wskazali, że opracowany przez nich dokument dotyczy jedynie początkowej terapii immunosupresyjnej (indukcja i podtrzymanie) rozpoczynającej się w momencie przeszczepienia nerki oraz skupia się na zastosowaniu leków takich jak: bazyliksymab, królicza immunoglobulina przeciw ludzkim tymocytom, takrolimus, mykofenolan mofetylu, sól sodowa kwasu mykofenolowego, syrolimus, ewerolimus oraz belatacept. Wskazano jednocześnie, że poza oceną było stosowanie azatiopryny i kortykosteroidów.</p> <p>W wytycznych wskazano, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rekomendowane jest zastosowanie bazyliksymabu jako składowej schematu immunosupresyjnego zawierającego inhibitor kalcyneuryny, stosowanych jako opcja początkowej profilaktyki odrzucenia przeszczepu, • rekomendowane jest zastosowanie takrolimusu (o konwencjonalnym uwalnianiu) jako składowej schematu immunosupresyjnego, stosowanego jako opcja początkowej profilaktyki odrzucenia przeszczepu, • rekomendowane jest zastosowanie mykofenolanu mofetylu jako składowej schematu immunosupresyjnego, stosowanego jako opcja początkowej profilaktyki odrzucenia przeszczepu, • królicza immunoglobulina przeciw ludzkim tymocytom, takrolimus (o przedłużonym uwalnianiu), sól sodowa kwasu mykofenolowego, syrolimus, ewerolimus oraz belatacept nie są rekomendowane jako opcje początkowej profilaktyki odrzucenia przeszczepu. <p>W szczególowej treści wytycznych, w przypadku bazyliksymabu, belataceptu, mykofenolanu mofetylu, soli sodowej kwasu mykofenolowego, syrolimusu i ewerolimusu wskazano, że są one stosowane w schematach m.in. z kortykosteroidami (w żadnym przypadku nie wskazano szczególowej substancji czynnej).</p> <p>Metodyka: przegląd literatury Źródło finansowania: nie wskazano Siła dowodów: nie wskazano</p>

BTS 2017 (Wielka Brytania)	<p>Wytyczne dotyczące opieki pooperacyjnej u biorców przeszczepu nerki</p> <p>W wytycznych odniesiono się m.in. do leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu nerki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • indukcja leczenia immunosupresyjnego: <ul style="list-style-type: none"> ✓ podawanie leków immunosupresyjnych powinno się rozpocząć przed lub w trakcie przeszczepienia (1B), ✓ immunosupresja oparta na lekach biologicznych powinna być podawana wszystkim biorcom przeszczepu nerki (1B). U pacjentów z niskim ryzykiem immunologicznym powinien być to generalnie antagonistą receptora dla interleukiny 2, a u pacjentów z wyższym ryzykiem immunologicznym można rozważyć indukcję środkami powodującymi deplecję limfocytów T, ✓ zastosowanie środków powodujących deplecję limfocytów T można rozważyć również u pacjentów z niższym ryzykiem immunologicznym w przypadku gdy intencją jest prowadzenie immunosupresji z wykluczeniem steroidów i inhibitorów kalcyneuryny (1C), • podtrzymanie leczenia immunosupresyjnego: <ul style="list-style-type: none"> ✓ sugeruje się, że normalna immunosupresja u pacjentów z niskim lub średnim ryzykiem immunologicznym powinna składać się z inhibitora kalcyneuryny, leku antyproliferacyjnego z dodaniem lub nie kortykosteroidu (1B), ✓ sugeruje się, że w przypadku niemożności stosowania lub nietolerancji takrolimus, można rozważyć stosowanie cyklosporyny, syrolimus, ewerolimus lub belataceptu (1B), ✓ sugeruje się, że sól sodowa kwasu mykofenolowego powinna być lekiem antyproliferacyjnym pierwszego wyboru, z wyjątkiem biorców przeszczepu nerki w wieku rozrodczym, którzy nie chcą stosować antykoncepcji (2B), ✓ sugeruje się, że ostrożne unikanie stosowania steroidów lub zaprzestanie ich podawania podczas pierwszego tygodnia po przeszczepieniu nerki, generalnie może być zastosowane u pacjentów z niskim ryzykiem immunologicznym (2B), ✓ sugeruje się, że w przypadku gdy podczas pierwszego miesiąca po przeszczepie nie zaprzestano podawania steroidów, powinno się podtrzymać ich podawanie w niskiej dawce (prednizon – 5 mg dziennie lub mniej) (2C). • leczenie odrzucenia przeszczepu nerki: <ul style="list-style-type: none"> ✓ rekomenduje się podawanie wysokich, dożylnych dawek kortykosteroidów jako pierwsza linia leczenia ostrego komórkowego odrzucenia przeszczepu (1D), ✓ sugeruje się terapię podtrzymującą steroidami lub ponowne rozpoczęcie ich podawania u pacjentów, u których ich nie podawano, w przypadku każdego typu odrzucenia przeszczepu (2D), ✓ sugeruje się, że leczenie środkami powodującymi deplecję limfocytów może być rozważone w przypadku nawracających komórkowych odrzuceń przeszczepów (2C), ✓ sugeruje się, że leczenie odrzucenia przeszczepu zależnego od przeciwciał powinno być leczone jedną lub kilkoma opcjami spośród, m.ni.: steroidy, plazmafereza, immunoglobuliny podawane dożylnie, przeciwciała anti-CD20, bortezomib (2C).
	<p>Metodyka: przegląd literatury Źródło finansowania: nie wskazano Siła dowodów: Poziom dowodów określa się jako wysoki (poziom A), umiarkowany (poziom B), niski (poziom C), bardzo niski (poziom D) Siła rekomendacji: słowo „strong” oznacza „mocną” rekomendację (stopień 1), słowo „weak” oznacza „słabą” rekomendację (stopień 2) Poziom dowodów i siłę rekomendacji określa się w zależności od takich czynników jak projekt badania, bezpośredniość dowodów i spójność wyników. Siła rekomendacji i jakość dowodów mogą wynosić od 1A do 2D.</p>

Tabela 8. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania w autoimmunologicznym zapaleniu wątroby (AIH)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTH 2015 (Polska)	<p><u>Wytyczne dotyczą leczenia pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Standardowym postępowaniem jest terapia skojarzona gl kortykosteroidem (zwykle prednizonem) i azatiopryną. • Wytyczne sugerują stosowanie początkowo prednizonu w monoterapii. i włączenie dodatkowo azatiopryny w przypadku zatrzymania się obniżania aktywności transaminaz lub jej narastania. • W przypadku obecności cech cholestazy zalecany jest kwas ursodezoksycholowy. • Przy znacznych objawach ubocznych steroidoterapii podejmowane są próby zastępowania prednizonu budezonidem, który podlega znacznemu efektowi pierwszego przejścia przez wątrobę (ponad 90% dawki doustnej) i w związku z tym cechuje się dużą skutecznością w hamowaniu procesu zapalnego w tym narządzie, przy znacznej redukcji działań niepożądanych. Istnieje jednak ograniczenie w jego zastosowaniu u pacjentów z marskością wątroby, którzy stanowią duży odsetek osób z AIH, a u których zmniejszony metabolizm wątrobowy leku prowadzi do znacznego nasilenia działań niepożądanych. • W przypadku niepowodzenia standardowej terapii zaleca się stosowanie cyklosporyny A (następnie terapia podtrzymująca w postaci azatiopryny i małych dawek prednizonu); takrolimus; mykofenolan mofetylu (alternatywnie do azatiopryny, zwykle w skojarzeniu z glikokortykosteroidem); leki biologiczne anty-TNF i anty-CD20. <p>Źródło finansowania: nie wskazano Metodyka: przegląd literatury Siła dowodów: nie wskazano</p>

HSG 2019 (Grecja)	<p style="text-align: center;"><u>Wytczne dotyczą leczenia pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Celem terapii AIH powinno być osiągnięcie całkowitej remisji biochemicznej i histologicznej w celu zapobiegania potencjalnemu postępowi choroby (II-2); • Wszyscy pacjenci z aktywną chorobą, nawet ci z zaawansowanym zwłóknieniem lub marskością wątroby powinni być leczeni (I); • Leczenie można wstrzymać u pacjentów ze spontaniczną remisją, przy ścisłej obserwacji długoterminowej, aby nie przeoczyć zaostrzenia AIH (III); • Długoterminowa skuteczność konwencjonalnego leczenia jest niepewna, ponieważ u 15-25% pacjentów rozwija się nietolerancja na leczenie lub dochodzi do wystąpienia skutków ubocznych związanych z leczeniem (II-2); • Leczenie indukcyjne AIH powinno być zindywidualizowane i ukierunkowane na odpowiedź (II-2); • Początkowe leczenie pierwszego rzutu w celu indukcji remisji choroby obejmuje prednizolon w zindywidualizowanej dawce raz na dobę (0,5-1mg/kg/dobę), a następnie zwykle po dwóch tygodniach 50mg/dobę azatiopryny (jeśli stężenie bilirubiny wynosi <6mg/dL) (I); • Dawka azatiopryny powinna następnie być stopniowo zwiększana do 1-2mg/kg/dobę (dawka podtrzymująca) (II-2); • W ośrodkach wyspecjalizowanych w leczeniu AIH prednizolon (0,5-1mg/kg/dzień) w połączeniu z MMF (2g/dzień) może być stosowany od początku leczenia, jeśli stężenie bilirubiny wynosi <6mg/dl (badania wykazały woski odsetek remisji po zakończeniu leczenia, któremu towarzyszy poprawa histologii wątroby) (II-3); • U pacjentów z niewydolnością wątroby bez marskości wątroby budezonid (9mg/dobę) w skojarzeniu z azatiopryną może być stosowany, jako leczenie indukcyjne u osób z poważnymi chorobami współistniejącymi, które mogą ulec zaostrzeniu w wyniku konwencjonalnej terapii kortykosteroidami (II-2); • Optymalnym leczeniem podtrzymującym powinna być monoterapia bez kortykosteroidów, azatiopryną lub alternatywnie MMF (II-2); • Długotrwała monoterapia prednizolonem w niskiej dawce może być stosowana w celu utrzymania remisji tyko u pacjentów z łagodną chorobą i nietolerancją azatiopryny, u których uzyskano całkowitą odpowiedź po terapii indukcyjnej (II-2); • Leczenie podtrzymujące należy dostosować do dawki, która może utrzymać trwałą odpowiedź biochemiczną (normalizacja AST, ALT i IgG) (II-2); • Leczenie immunosupresyjne należy stosować łącznie przez co najmniej 3 lata i przez co najmniej 2 lata po uzyskaniu pełnej odpowiedzi biochemicznej (II-2); • Leczenia podtrzymującego nie należy przerywać bez pełnej odpowiedzi biochemicznej lub histologicznej (HAI>3) (II-2); • Pacjenci z AIH powinni pozostawać pod ścisłą długoterminową kontrolą po zaprzestaniu leczenia, ponieważ nawroty mogą wystąpić najczęściej w ciągu pierwszych 6-12 miesięcy, a nawet wiele lat później (II-2); • Leczenie nawrotów powinno być podobne do początkowego schematu leczenia, które jest również skuteczne w przywracaniu pełnej remisji (II-2); • Zaleca się długotrwałe, prawdopodobnie stałe leczenie podtrzymujące u pacjentów z AIH, którzy byli odpowiednio leczeni (≥ 4 lata immunosupresji), ale nawrót choroby podczas odstawienia leku lub leczenia podtrzymującego (II-2); • Tyko bardzo niewielka część pacjentów pozostaje w remisji bez leczenia podtrzymującego w konwencjonalnych schematach leczenia (II-2); • U pacjentów z AIH, u których utrzymywała się całkowita remisja biochemiczna przez co najmniej 2 ostatnie lata immunosupresji, przez przerwaniem leczenia zaleca się wykonanie biopsji choroby (II-2); • Decyzja o odstawieniu leczenia powinna być oparta na bezpośredniej współpracy między pacjentami, a lekarzami (II-2); • U części pacjentów reagujących zgodnie z konwencjonalnym schematem zaleca się zwiększenie dawki azatiopryny do 2mg/kg/dobę w połączeniu z prednizolonem 5-10mg/kg/dobę (II-3); • U pacjentów nietolerujących azatiopryny MMF stanowić leczenie drugiego rzutu (II-2); • Jeżeli odpowiednio konwencjonalne leczenie azatiopryną nie jest w stanie utrzymać remisji u osób reagujących na kortykosteroidy, mając na uwadze uboczne skutki sterydów, można rozważyć przejście na budezonid (II-3); <p>W przypadku braku lub częściowej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne, należy rozważyć leczenie alternatywne: cyklosporyną, takrolimusem, metotreksatem, cyklofosfamidem, rytuksymabem lub środkami blokującymi TNF-alfa. Tego typu leczenie powinno być przeprowadzane wyłącznie w wyspecjalizowanych ośrodkach (II-3).</p>
	<p>Źródło finansowania: nie wskazano</p> <p>Metodyka: przegląd literatury</p> <p>Siła dowodów:</p> <p>I – badania kliniczne z randomizacją</p> <p>II-1 – kontrolowane badania bez randomizacji</p> <p>II-2 – badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne</p> <p>III-3 – serie przypadków lub badania bez kontroli</p> <p>III – opinie ekspertów, epidemiologiczne badania opisowe</p>
EASL 2015 (Europa)	<p style="text-align: center;"><u>Wytczne dotyczące leczenia autoimmunologicznego zapalenia wątroby:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • celem leczenia autoimmunologicznego zapalenia wątroby jest uzyskanie całkowitej remisji choroby i zapobieganie dalszemu postępowi choroby. Wymaga to głównie stałej terapii podtrzymującej lub (tylko u niewielkiej liczby pacjentów) indukcji trwałej remisji po odstawieniu leczenia (II-2); • postępowanie z pacjentami z AIH powinno obejmować wczesne rozpoznanie objawów i objawów pozawątrobowych oraz powiązanych chorób autoimmunologicznych, a także nadzór nad powikłaniami specyficznymi dla choroby i powikłaniami związanymi z leczeniem (III); • wszyscy pacjenci z aktywnym autoimmunologicznym zapaleniem wątroby powinni podlegać leczeniu (I); • dawkowanie terapii należy dostosować do aktywności choroby (III);

	<ul style="list-style-type: none"> tylko pacjenci ze spontaniczną remisją mogą nie wymagać leczenia, muszą być jednak ściśle monitorowani od 3-6 miesięcy (III); prednizo(lo)n jako początkowa terapia, a następnie dodanie azatiopryny po dwóch tygodniach leczenia, stanowi leczenie pierwszego rzutu AIH (I); początkowa dawka prednizo(lo)nu powinna wynosić od 0,5-1mg/kg/na dobę (wyższe dawki początkowe mogą szybciej indukować remisję, choć kosztem działań niepożądanych związanych ze sterydami) (II-2); leczenie azatiopryną można rozpocząć, gdy stężenie bilirubiny jest niższe niż 6mg/dl, a najlepiej dwa tygodnie po rozpoczęciu leczenia sterydami. Początkowa dawka powinna wynosić 50mg/dobę i być zwiększana w zależności od toksyczności i odpowiedzi na leczenie, aż do dawki podtrzymującej 1-2mg/kg (II-2); leczenie AIH powinno być ukierunkowane na odpowiedź, a schematy leczenia powinny być zindywidualizowane (III); brak odpowiedzi na leczenie powinno prowadzić do ponownego rozważenia diagnozy lub ponownej oceny przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia (II-2); u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie pomimo potwierdzenia diagnozy i przestrzegania zaleceń, należy zwiększyć dawkę prednizo(lo)nu i azatiopryny lub zastosować leczenie alternatywne (II-2); pacjenci z ostrym, ciężkim zapaleniem wątroby powinni, jak najszybciej otrzymać duże dawki kortykosteroidów podanych drogą dożylną (≥ 1 mg / kg). W przypadku poprawy w ciągu 7 dni pacjenta należy wpisać na listę „awaryjnego przeszczepienia wątroby”; leczenie immunosupresyjne należy kontynuować, co najmniej przez trzy lata i przez co najmniej dwa lata po całkowitej normalizacji transaminaz i IgG (II-2); u pacjentów bez remisji biochemicznej nie należy przerywać leczenia. U pacjentów, którzy byli w remisji biochemicznej od ponad dwóch lat, przed przerwaniem leczenia należy rozważyć biopsję wątroby. U pacjentów z ciągłą aktywnością choroby histologicznej (HAI>3) nie należy również przerywać leczenia (II-2); tylko niewielka część pacjentów pozostaje w remisji bez leczenia podtrzymującego. Próba wycofania leczenia wymaga ścisłej współpracy między pacjentem a lekarzem. Nawrót występuje najczęściej w ciągu 12 miesięcy po zakończeniu leczenia. Nawrót może jednak nastąpić wiele lat później. Dlatego pacjenci powinni być ściśle monitorowani po odstawieniu leczenia, a nadzór powinien być kontynuowany przez całe życie. Wzrost IgG może poprzedzać wzrost aktywności aminotransferaz w nawrocie (II-2); leczenie nawrotu lub zaostrzenia może wymagać dawek steroidów podobnych do schematu indukcji. Wcześniejsze wykrycie nawrotu pozwala niższym dawkom leków immunosupresyjnych na ponowne wywołanie pełnej remisji (II-2); u wszystkich pozostałych pacjentów nieleczonych sterydami, monoterapia azatiopryną (lub MMF) powinna być celem leczenia podtrzymującego. Dawkowanie w leczeniu podtrzymującym powinno być dostosowane tak, aby utrzymać stabilną remisję ze znormalizowanymi poziomami transaminaz i IgG. Częstość nawrotów po odstawieniu prednizolonu można zmniejszyć, stosując azatioprynę w dawce do 2mg/kg/dobę (II-2); u pacjentów wymagających długotrwałej terapii sterydami w dużych dawkach (>20 mg/dobę) należy zoptymalizować konwencjonalne leczenie (wysokie dawki prednizo(lo)nu w połączeniu z 2mg/kg/dobę azatiopryny). Można również rozważyć wprowadzenie alternatywnych metod leczenia (cyklosporyna, takrolimus, infliksimab, rituksimab, metotreksat lub cyklofosfamid). Względna skuteczność leczenia drugiego rzutu nie została przebadana w badaniach klinicznych, dlatego te należy stosować wyłącznie po konsultacji ze specjalistycznym centrum (II-3); u pacjentów nietolerujących azatiopryny, mykofenolan jest lekiem drugiego wyboru (II-2). Nie ustalono względnej skuteczności i tolerancji MMF u innych pacjentów w porównaniu z azatiopryną (II-2).
	<p>Źródło finansowania: nie wskazano (autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów)</p> <p>Metodyka: przegląd literatury</p> <p>Siła dowodów:</p> <p>I – badania kliniczne z randomizacją</p> <p>II-1 – kontrolowane badania bez randomizacji</p> <p>II-2 – badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne</p> <p>III-3 – serie przypadków lub badania bez kontroli</p> <p>III – opinie ekspertów, epidemiologiczne badania opisowe</p>
<p>AASLD 2010 (USA)</p>	<p>Wtyczne dotyczące leczenia autoimmunologicznego zapalenia wątroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> początek leczenia: prednizon (zaczynając od 30 mg na dobę i zmniejszając do 10 mg na dobę w ciągu 4 tygodni) w skojarzeniu z azatiopryną (50mg na dobę lub 1-2mg/kg masy ciała) lub wyższą dawką samego prednizonu (począwszy od 40-60 mg dziennie i zmniejszając do 20 mg dziennie w ciągu 4 tygodni). Preferowane jest leczenie skojarzone. Zamiast prednizonu można stosować prednizolon w zrównoważonej dawce (Klasa I, poziom A); Pacjenci leczeni długotrwale kortykosteroidami powinni być monitorowani pod kątem występowania chorób kości zwłaszcza na początku leczenia, a następnie corocznie (Klasa IIa, poziom C); Możliwe działania niepożądane terapii kortykosteroidami należy omówić z pacjentem przed rozpoczęciem leczenia (Klasa Ia, poziom C); Należy oznaczać aktywność enzymu S-metylotransferazy tiopuryny u pacjentów z cytopenią przed lub podczas leczenia azatiopryną (Klasa IIa, poziom C); Próby wątrobowe (AST lub ALT w surowicy), całkowite stężenie bilirubiny oraz poziom c-globuliny lub IgG należy monitorować w odstępach 3-6 miesięcy podczas leczenia (Klasa IIa, poziom C); Leczenie należy kontynuować do osiągnięcia prawidłowego poziomu AST lub ALT w surowicy, całkowitego stężenia bilirubiny, poziomu c-globuliny lub IgG oraz prawidłowej histologii wątroby nie wykazującej aktywności zapalnej (Klasa IIa, poziom C); Pacjenci powinni doświadczyć minimalnego czasu remisji biochemicznej, zanim immunosupresja zostanie zakończona po co najmniej 24 miesiącach terapii (Klasa IIa, poziom C); Poprawę kliniczną, laboratoryjną i histologiczną, która jest niewystarczająca do spełnienia kryteriów dla punktu końcowego leczenia po ciągłym leczeniu przez co najmniej 36 miesięcy (niepełna odpowiedź), należy leczyć

	<p>długotrwałym stosowaniem prednizonu lub azatiopryny (terapia podtrzymująca) w odpowiednio dostosowanych dawkach, celem zapewnienia braku objawów i stabilizacji nieprawidłowości laboratoryjnych (Klasa IIa, poziom C);</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku wystąpienia nietolerancji na leczenie, należy zmniejszyć dawkę leku lub zaprzestać jego stosowania (Klasa IIa, poziom C); • Pierwszy nawrót po odstawieniu leku należy leczyć za pomocą kombinacji prednizonu i azatiopryny w takim samym schemacie, co na początku leczenia, a następnie ograniczyć do monoterapii azatiopryną (2mg/kg dziennie) jako długotrwałej terapii podtrzymującej lub nieokreślonej niskiej dawce prednizonu (10mg dziennie) u pacjentów nietolerujących azatiopryny (Klasa IIa, poziom C); • W przypadku niepowodzenia terapii należy stosować duże dawki prednizonu (60mg na dobę) lub prednizonu (30mg na dobę) w połączeniu z azatiopryną (150mg na dobę) przed rozważeniem stosowania innych leków, takich jak cyklosporyna, takrolimus lub mykofenolan mofetylu (Klasa IIa, poziom B) • Mykofenolan mofetylu (2 g dziennie doustnie) jest obecnie najbardziej obiecującym lekiem (Klasa IIa, poziom C); • Jeśli odpowiedź na leczenie jest nadal niewystarczająca w przypadku nawrotu choroby, takrolimus należy zastąpić cyklosporyną lub sirolimusem (Klasa IIa, poziom C). <p>Źródło finansowania: nie wskazano Metodyka: opinie ekspertów, przegląd literatury Siła dowodów: Klasa I – dowody świadczące o tym, że dana ocena diagnostyczna, procedura lub leczenie jest korzystne, użyteczne i skuteczne Klasa II – dowody dla których istnieją sprzeczności i/lub rozbieżności opinii na temat przydatności/skuteczności oceny diagnostycznej, procedury lub leczenia Klasa IIa – dowody/opinie przemawiające za użytecznością/skutecznością Klasa IIb – przydatność/skuteczność nie jest tak dobrze ustalona na podstawie dowodów/opinii Klasa III – dowody dla których istnieje ogólna zgoda, że ogólna procedura/leczenie diagnostyczne nie jest użyteczne/skuteczne, a w niektórych przypadkach może być szkodliwe Poziom dowodów: Poziom A – dane pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz Poziom B – dane pochodzące z pojedynczego randomizowanego badania lub badań nierandomizowanych Poziom C – zgodna opinia ekspertów, studia przypadków lub standard opieki</p>
BSG 2010 (Wielka Brytania)	<p style="text-align: center;"><u>Wytyczne dotyczące leczenia autoimmunologicznego zapalenia wątroby:</u></p> <p>Wytyczne zalecają m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią AIH, młodych pacjentów, u pacjentów z objawami i marskością wątroby, a nawet łagodną aktywnością histologiczną, należy zastosować leczenie immunosupresyjne (I/A1). • Jako terapię inicjującą powinno się stosować prednizon w skojarzeniu z azatiopryną (A). Obecnie ma wystarczających dowodów na poparcie rutynowego stosowania innych leków jako podstawowego leczenia (I/A1). • U pacjentów nieodpowiadających na leczenie lub wolno reagujących można zastosować większe dawki sterydów (w tym metyloprednizonu) w skojarzeniu z azatiopryną lub alternatywnie z takrolimusem, należy jednak zasięgnąć porady ekspertów (II-3). • U pacjentów bez marskości wątroby, którzy nie tolerują prednizonu alternatywnym schematem jest budezonid (I/B1), a u pacjentów nietolerujących azatioprynę można zastosować sam prednizon w większych dawkach (I/B2) lub prednizon w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu (II-3/B2). • U pacjentów, którzy nie osiągną remisji po 2 latach można wypróbować prednizon i azatioprynę w zwiększonej dawce (II-3/C2). Można również rozważyć leczenie podtrzymujące mykofenolanem u pacjentów z nietolerancją azatiopryny (II-3/C2). • U pacjentów, u których nie uzyskano całkowitej biochemicznej lub histologicznej remisji po zastosowaniu prednizonu i azatiopryny można również wypróbować cyklosporynę, budezonid, deflazakort, takrolimus lub cyklofosfamid, chociaż ich skuteczność jest słabo udokumentowana (II-3/C2). <p>Źródło finansowania: nie wskazano Metodyka: przegląd literatury Kategoria dowodów: I: przynajmniej jedno randomizowane badanie kliniczne o wysokiej jakości; II-1: nierandomizowane badania kliniczne; II-2: badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne; II-3: serie przypadków lub badania bez kontroli; III: opinie ekspertów. Siła rekomendacji: 1. Silna – oparta na stopniu dowodów, konsensusie ekspertów i szacunkowej korzyści dla pacjentów; 2. Słaba – oparta o dowody niskiej jakości i/lub rozbieżne opinie ekspertów. Poziom 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.</p>
Skróty: MMF- mykofenolan mofetylu	

Tabela 9. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania w zespole nerczycowym

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
SINePe 2017, Włochy	<p>Rozpoznawanie i leczenie pierwszego rzutu zespołu nerczycowego oraz pierwszego nawrotu choroby</p> <p>W leczeniu pierwszego rzutu ZN można zastosować prednizon lub prednizolon.</p> <p>Standardowo w leczeniu ZN stosuje się doustny prednizon lub jego aktywny metabolit prednizolon. Prednizon wywołuje istotne efekty biologiczne dopiero po przemianie do prednizolonu na drodze metabolizmu wątrobowego. Mimo że biodostępność prednizonu i prednizolonu się różni, w niektórych krajach oba leki stosowano w takiej samej dawce zarówno w ramach praktyki klinicznej, jak i w badaniach z randomizacją. W przeszłości, w leczeniu pierwszego rzutu steroidowrażliwego ZN u dzieci czasami stosowano inne GKS (deflazakort, deksametazon, betametazon, metyloprednizolon), jednak w żadnym badaniu z randomizacją nie potwierdzono ich skuteczności. W 1 niewielkim badaniu obejmującym dzieci z nawracającym ZN wykazano, że deflazakort pozwalał utrzymać remisję steroidozależnego ZN u 66% więcej dzieci niż prednizon stosowany w równoważnej dawce, jednak konieczne są dalsze badania z randomizacją w celu potwierdzenia skuteczności deflazakortu. U pacjentów ze steroidoopornym ZN zamiast prednizonu stosuje się różne GKS (deflazakort, deksametazon, metyloprednizolon) w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym.</p> <p>Metodyka: konsensus włoskich ośrodków nefrologii dziecięcej poprzedzony przeglądem literatury Źródło finansowania: bez finansowania Siła dowodów: nie wskazano.</p>
PTNFD 2015, Polska	<p>Leczenie pierwszego rzutu zespołu nerczycowego</p> <p>W leczeniu pierwszego rzutu zespołu nerczycowego zaleca się zastosowanie prednizonu w dawce 60 mg/m²/dobę lub 2 mg/kg/dobę (maks. 60 mg/dobę) przez 4 tygodnie [1A].</p> <p>1.1. Sugeruje się wydłużenie leczenia dawką 60 mg/m²/dobę lub 2 mg/kg/dobę (maks. 60 mg/dobę) do 6 tygodni, jeśli nie uzyskano remisji ZN w ciągu 14 dni od rozpoczęcia leczenia [2D].</p> <p>1.2. Zaleca się następujący sposób redukcji dawek prednizonu:</p> <ul style="list-style-type: none"> — prednizon 40 mg/m²/48 godz. lub 1,5 mg/kg/dobę [1B] przez 4–6 tygodni [1B]; — dalsza stopniowa redukcja prednizonu do całkowitego odstawienia w ciągu 4 miesięcy (łącznie czas leczenia 6 miesięcy) [1A]. <p>1.3. Zaleca się podawanie prednizonu w jednej porannej dawce [1A].</p> <p>1.4. Sugeruje się ustalanie dawki prednizonu w przeliczeniu na powierzchnię ciała [2B].</p> <p>Leczenie rzadkich nawrotów steroidowrażliwego zespołu nerczycowego</p> <p>Zaleca się stosowanie prednizonu w dawce 60 mg/m²/dobę lub 2 mg/kg/dobę nie krócej niż do uzyskania remisji trwającej 3 dni (3 ujemnych badań na obecność białka w moczu) [1B].</p> <p>2.1. Zaleca się następujący sposób redukcji dawek prednizonu:</p> <ul style="list-style-type: none"> — prednizon 40 mg/m²/48 godz. lub 1,5 mg/kg/48 godz. przez co najmniej 4 tygodnie [1B]; — stopniowa redukcja dawki prednizonu do całkowitego odstawienia w ciągu 4 tygodni [2D]. <p>2.2. W przypadku wystąpienia infekcji u dziecka otrzymującego prednizon co drugi dzień, w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu, dopuszcza się zwiększenie stosowanej aktualnie dawki do codziennej na okres trwania infekcji [2C].</p> <p>Leczenie zespołu nerczycowego steroidozależnego i przebiegającego z częstymi nawrotami</p> <p>W leczeniu zespołu nerczycowego steroidozależnego i przebiegającego z częstymi nawrotami zaleca się stosowanie prednizonu w dawce 60 mg/m²/dobę lub 2 mg/kg/dobę nie krócej niż do uzyskania remisji [1B].</p> <p>3.1. Zaleca się następujący sposób redukcji dawek prednizonu:</p> <ul style="list-style-type: none"> — prednizon 40 mg/m²/48 godz. lub 1,5 mg/kg/48 godz. przez co najmniej 4 tygodnie [2B]; — stopniowa redukcja dawki prednizonu w czasie ≥ 3 miesiące [2B, C]. <p>3.2. Sugeruje się stosowanie monoterapii steroidami, o ile nie występują objawy niepożądane leczenia [2D].</p> <p>3.3. W przypadkach nawrotu o ciężkim obrazie klinicznym leczenie można zacząć od podania dożylnie 3–6 uderzeniowych dawek („pulsów”) metyloprednizolonu w dawce 10–15 mg/kg masy ciała na 24 lub 48 godz. (≤ 1,0 g/1,73 m² powierzchni ciała i ≤ 1,0 g/dawkę) [2D].</p> <p>3.4. Sugeruje się stosowanie przewlekłe najniższej dawki glikokortykosteroidów utrzymujących pacjenta w remisji. Glikokortykosteroidy w takich przypadkach muszą być podawane co 48 godzin [1D].</p> <p>3.5. W przypadku wystąpienia infekcji u dziecka otrzymującego prednizon co drugi dzień, w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu, dopuszcza się zwiększenie stosowanej aktualnie dawki do codziennej na okres trwania infekcji [2C].</p> <p>Leczenie zespołu nerczycowego steroidozależnego i przebiegającego z częstymi nawrotami lekami innymi niż glikokortykosteroidy</p> <p>4.1. Zaleca się włączenie leczenia cyklofosfamidem (CYC) u dzieci z zespołem nerczycowym steroidozależnym i przebiegającym z częstymi nawrotami [1B]. Zalecana dawka: 2 mg/kg/dobę przez 8–12 tygodni (maks. dawka kumulacyjna 168 mg/kg) [1B].</p> <p>4.2. Dopuszcza się zastosowanie lewamizolu w częstych nawrotach ZN oraz steroidozależnych ZN. Zalecana dawka: 2,5 mg/kg co 48 godz. przez 12 miesięcy [2B].</p> <p>4.3. Zaleca się stosowanie inhibitorów kalcyneuryny w leczeniu dzieci ze steroidozależnym ZN lub ZN z częstymi nawrotami [1C]. Zalecana dawka dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> — cyklosporyny A (CsA): 4–6 mg/kg/dobę w 2 dawkach podzielonych pod kontrolą stężenia we krwi [1A]; — takrolimusu (TAC): 0,1 mg/kg/dobę w 2 dawkach podzielonych [2D] pod kontrolą stężenia we krwi [2C].

<p>4.4. U dzieci z ZN steroidozależnym i przebiegającym z częstymi nawrotami można zastosować mykofenolan mofetylu (MMF) [1C]. Zalecana dawka: MMF 1200 mg/m²/dobę w 2 dawkach podzielonych. Monitorowanie stężenia kwasu mykofenolowego (MPA, mycophenolic acid) w surowicy — w indywidualnych przypadkach [2C].</p> <p>4.5. Stosowanie rytuksymabu powinno być zarezerwowane dla wyjątkowych przypadków nieskuteczności dotychczasowej terapii i/lub występowania jej bardzo nasilonych objawów niepożądanych, niemniej przed wystąpieniem objawów przewlekłej choroby nerek [2C].</p>		
<p>Źródło finansowania: brak informacji Metodyka: przegląd literatury Poziom zalecenia</p>		
Poziom zalecenia	Implikacje	
	Dla lekarzy	Dla zarządzających
Poziom 1 „zalecamy”	U większości pacjentów należy wdrożyć zalecane postępowanie	Można rozważyć stworzenie standardu lub wskaźnika jakości na bazie takiego zalecenia
Poziom 2 „sugerujemy”	U różnych pacjentów mogą być właściwe różne opcje	Stworzenie standardu na bazie takiego zalecenia będzie wymagało uwzględnienia wielu opinii
Bez kategorii	Zalecenia powstałe z tzw. „zdrowego rozsądku”, w których nie da się uwzględnić badań naukowych. Są sformułowane jako proste stwierdzenia; nie należy ich uważać za silniejsze niż poziom 1 i 2	
Kategoria zaleceń		
Kategoria zaleceń	Jakość badań	
A	Randomizowane badania kliniczne	
B	Nierandomizowane badania kliniczne	
C	Seria przypadków	
D	Opinia eksperta	

Tabela 10. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania w zmianach śródmiąższowych w płucach

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NICE 2017, Wik. Brytania	<p><u>Idiopatyczne włóknienie płuc u dorosłych</u></p> <p>Brak jest rozstrzygających dowodów naukowych uzasadniających zastosowanie jakiegokolwiek leku w celu przedłużenia przeżycia u pacjentów z <u>idiopatycznym włóknieniem płuc</u>. Nie należy stosować żadnego z wymienionych leków, czy to w monoterapii czy też w skojarzeniu w celu modyfikacji progresji w przebiegu <u>idiopatycznego włóknienia płuc</u>: ambrisentan, azatiopryna, bosentan, kotrimoksazol, mykofenolan mofetylu, prednizolon, sildenafil i warfaryna. <u>U pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc stosujących prednizolon lub azatioprynę, należy przeanalizować potencjalne ryzyko i korzyści dotyczące dyskontynuacji leczenia, kontynuacji leczenia lub wdrożenia terapii zastępczej.</u></p> <p><u>Brak informacji na temat zastosowania deflazakortu.</u></p>
	<p>Metodyka: systematyczny przegląd literatury Źródło finansowania: brak informacji Siła dowodów: nie wskazano.</p>

W amerykańsko-japońskich zaleceniach American Thoracic Society / Japanese Respiratory Society z 2016 r. dotyczących leczenia limfangioleiomiomatozy nie zamieszczono żadnych informacji dotyczących steroidoterapii.

6.1. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac, Agencja otrzymała 6 opinii ekspertów dotyczące stosowania leku Calcort.

Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we ocenianych wskazaniach wg opinii ekspertów klinicznych

Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce	Technologia medyczna, która w rzeczywistości 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
Stan po przeszczepie nerki				
Prof. K. Ciechanowski – Konsultant wojewódzki ds. nefrologii				
Encorton (prednizon) podstawowy korykoid przewlekłego stosowania	do „U części chorych (15-25%) dotychczas stosowany Encorton najprawdopodobniej byłby zastąpiony Calcortem”	Encorton	„Encorton i Calcort mają podobną skuteczność. Encorton daje więcej niekorzystnych następstw.”	„Prednizon ze względu na skuteczność, dostępność i cenę jest powszechnie stosowany we wszystkich krajach. Literatura na ten temat obejmuje tysiące pozycji a samych wytycznych ki kaset”
Prof. L. Cierpka – Konsultant krajowy ds. transplantologii klinicznej				
„Obecne leczenie immunosupresyjne glikokortykosteroidem obejmuje głównie leczenie prednizonem (Encorton), w przypadku nietolerancji, najczęściej u dzieci metylprednizolon (Metypred)”	„Wydaje się, że w przypadku refundacji produktu leczniczego Calcort a 6 mg zastąpi dotychczasowe leczenie produktem medycznym Metypred (metylprednizolon)”	„Dotychczas stosowane leczenie immunosupresyjne prednizonem i metylprednizolonem”	„Skuteczność wszystkich wymienionych leków jest podobna. Problemem może być tylko rzadko występująca nietolerancja na długotrwałe stosowanie glikokortykosteroidów”	„Refundacja produktu leczniczego Calcort (deflazacort) tabletki a 6 mg., tylko w przypadku udokumentowanej nietolerancji na prednizon i metylprednizolon.” <i>Ekspert wskazał literaturę: Durlik 2018 i Cierpka 2015</i>
Zespół nerczycowy				
Prof. K. Ciechanowski – Konsultant wojewódzki ds. nefrologii				
Encorton (prednizon) podstawowy korykoid przewlekłego stosowania	do „U części chorych (15-25%) dotychczas stosowany Encorton najprawdopodobniej byłby zastąpiony Calcortem”	Encorton	„Encorton i Calcort mają podobną skuteczność. Encorton daje więcej niekorzystnych następstw.”	„Prednizon ze względu na skuteczność, dostępność i cenę jest powszechnie stosowany we wszystkich krajach. Literatura na ten temat obejmuje tysiące pozycji a samych wytycznych ki kaset”
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby				
Prof. E. Poniewierka – Konsultant wojewódzki ds. gastroenterologii				
Glikokortykosteroidy (prednizon, prednizolon), azatiopryna. 20% nieleczonych chorych osiąga samoistną remisję.	„Nie znam takich danych”	„Stosowane do tej pory leki są najtańsze”	„Stosowane do tej pory leki są najskuteczniejsze”	Prednizon 2 mg/kg/dobę Azatiopryna 1,5-2 mg/kg/dobę Leczenie przewlekłe z tendencją odstawienia sterydów
Zmiany śródmiąższowe w płucach				
Prof. M. Brzosko – 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				

<p>„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.”</p>	<p>„Patrz kolumna 1. – Wnioskowana technologia może w dużym stopniu zastąpić doustne formy prednizonu i metyloprednizonu.”</p>	<p>„Do najtańszej technologii należy prednizon, prednizonol, metyloprednizonol”</p>	<p>„Wszystkie wymienione wskazania należą do chorób przewlekłych. W niektórych z nich nie ma pewnego skutecznego leczenia – można tylko chorobę zaleczyć. (...) W leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów najskuteczniejsze są różne rodzaje leków biologicznych. Podobnie w toczeniu gdzie bardzo często są stosowane glikokortykosteroidy i najbardziej skuteczne takie jak belimumab, Glikokortykosteroidy są zwykle stosowane dłużej w połączeniu z różnego typu (zależnie od choroby) immunosupresją.”</p>	<p>„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 długotrwałe unkać dużych dawek sterydów ze względu na ich kumulujące się działania niepożądane. W niektórych chorobach, np. RZS, toczeń (...) są dostępne leki biologiczne rekomendowane do stosowania w najcięższych postaciach chorób (...): zapalenie błony naczyniowej oczu, reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy.”</p>
Dr R. Kieszko - Konsultant Wojewódzki w dz. chorób płuc				
<p>„W przypadku wskazań do sterydoterapii z wyboru stosowany jest prednizon doustnie. Każda z wymienionych jednostek chorobowych jest leczona z indywidualnym algorytmem”</p>	<p>Prednizon doustnie</p>	<p>Prednizon doustnie</p>	<p>„Skuteczność różnych sterydoterapii jest podobna przy stosowaniu równoważnej dawki. Największe różnice dotyczą objawów ubocznych”</p>	<p>„W przypadku wskazań do sterydoterapii z wyboru stosowany jest prednizon doustnie. Każda z wymienionych jednostek chorobowych jest leczona z indywidualnym algorytmem” https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.12.html</p>

6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 25.02.2020 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego: *calcort*, *deflazacort*.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczącej finansowania deflazakortu w leczeniu autoimmunologicznego zapalenia wątroby, zespołu nerczycowego oraz w stanie po przeszczepie nerki.

6.3. Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie opinii ekspertów klinicznych, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań oraz Obwieszczenia MZ, za alternatywne technologie medyczne można uznać glikokortykosteroidy: prednizon, prednizolon oraz metylprednizolon.

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Opis metodyki

W celu identyfikacji badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych dotyczących skuteczności klinicznej ocenianej interwencji we wnioskowanych wskazaniach przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach: 20.02.2020 r., 21.02.2020 r. i 06.03.2020 r.

Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w Rozdziale 11.1.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do niniejszego opracowania:

Tabela 12. Kryteria włączenia badań

Element PICOS	Kryteria włączenia
Populacja	Pacjenci w stanie po przeszczepie nerki, z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby, z zespołem nerczycowym, ze zmianami śródmiąższowymi płuc
Interwencja	Deflazakort
Komparator	Dowolny
Punkty końcowe	Dowolne istotne klinicznie
Rodzaj badania	Przeglądy systematyczne z metaanalizą badań RCT lub CCT, badania kliniczne i obserwacyjne analityczne
Inne	Publikacje w języku angielskim lub polskim lub hiszpańskim

7.2. Opis włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono:

- we wskazaniu „autoimmunologiczne zapalenie wątroby”: 1 badanie kliniczne, otwarte *Rebollo-Bernardez 1999*;
- we wskazaniu „stanie po przeszczepie nerki”: 4 badania RCT: *Ferraris 2007, Kim 1998, Lippuner 1998, Elli 1993*;
- we wskazaniu „zespół nerczycowy”: badanie RCT *Singh 2015*.

Nie odnaleziono żadnych badań spełniających kryteria włączenia dotyczących stosowania deflazakortu we wskazaniu „zmiany śródmiąższowe w płucach”.

7.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Tabela 13. Charakterystyka odnalezionych badań pierwotnych

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Stan po przeszczepie nerki			
<p><i>Ferraris 2007</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe, prospektywne, otwarte, z randomizacją (1:1) na początku badania, z grupami równoległymi, okres obserwacji: 3 lata <p><u>Interwencje:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> deflazacort (DFL) metyloprednizon (MPRD) <p>Średnia dawka podtrzymująca doustnie podawanego metyloprednizonu przed rozpoczęciem badania wynosiła odpowiednio 0,23 i 0,20 mg/kg dziennie w grupach MPRD i DFL. U pacjentów przypisanych do grupy DFL dawka MPRD została zastąpiona średnią dawką 0,3 mg/kg dziennie deflazacortu.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci w okresie przed pokwitaniem, co najmniej 6 miesięcy po przeszczepie nerki, stabilna funkcja przeszczepu przez co najmniej 6 miesięcy, bez leczenia obniżającego stężenie lipidów <p><u>Liczba pacjentów:</u> Łącznie 31 pacjentów (w tym 15 otrzymujących deflazacort i 16 pacjentów metyloprednizon)</p>	<ul style="list-style-type: none"> status dojrzewania, waga, wzrost, wskaźnik masy ciała BMI (oceniony za pomocą lokalnych standardów i wyrażony jako wynik odchylenia standardowego (SDS). U pacjentów ≤18 r. ż. nadwagę zdefiniowano, stosując punkt odcięcia dla BMI wg płci, który jest oparty na danych międzynarodowych związanych z powszechnie akceptowanym punktem odcięcia dla dorosłych wynoszącym 25 kg/m²), parametry biochemiczne (m. in. stężenie glukozy, stężenie kreatyniny w surowicy, cholesterolu całkowitego)
<p><i>Kim 1998</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> badanie kliniczne, z randomizacją, z grupą kontrolną, okres obserwacji: 1 rok <p><u>Interwencje:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> deflazacort (DFL) prednizon (PRD) <p>16 pacjentów na początku otrzymywało PRD, a następnie lek został im zmieniony na DFL ze stosunkiem dawki 5:6.</p>	<p>Pacjenci, którzy byli biorcami nerki.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> Łącznie 36 pacjentów (w tym 16 pacjentów leczone najpierw PRD, później DFL oraz 20 pacjentów w grupie kontrolnej)</p>	<ul style="list-style-type: none"> gęstość mineralna kości (BDM), wynik T i Z, parametry biochemiczne (m.in. osteokalcyna w surowicy, dezoksyperydynolina z moczem (DPD) i 24-godzinne wydalanie wapnia z moczem)
<p><i>Lippuner 1998</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> grant from Hoechst Marion Roussel, Inc., CH-8048 Zurich, Switzerland</p>	<ul style="list-style-type: none"> badanie kliniczne, z randomizacją, podwójnie zaślepienie, dwuramienne, okres obserwacji: 78 tygodni, <p><u>Interwencje:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> deflazacort (DFL) prednizon (PRD) <p>Wszyscy pacjenci byli leczeni glikokortykosteroidami i cyklosporyną A. 8 pacjentom dodano azatioprynę. Doustna terapia glikokortykosteroidami została podana w tabletkach 5 i 1 mg PRD lub 6 i 1,2 mg DFL..</p>	<p>Pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD), którzy przeszli przeszczep nerki od nieżyjącego dawcy</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> Łącznie 24 pacjentów (z czego dla 17 przedstawiono wyniki po obserwacji trwającej 78 tygodni) Grupa DFL – 7 pacjentów Grupa PRD – 10 pacjentów</p>	<ul style="list-style-type: none"> parametry kliniczne i czynność nerek, parametry biochemiczne (krwi i moczu), gęstość mineralna kości (BDM), skład ciała (tj. beztłuszczowa masa ciała i tkanka tłuszczowa)
<p><i>Elli 1993</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> jednośrodkowe, prospektywne, randomizowane, zaślepienie, dwuramienne, okres obserwacji: 1 rok <p><u>Interwencje:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> deflazacort (DFL) metyloprednizon (MPRD) <p>DFL i MPRD podawano w dawkach przeciwzapalnych uważanych za równoważne (stosunek MPRD:DFL wynosi 4:6). Dzienna dawka MPRD wynosi 30 mg, a DFL 45 mg od</p>	<p>Pacjenci poddani przeszczepowi nerki od nieżyjącego dawcy, niebędący diabetykami.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> Łącznie: 50 osób Grupa DFL : 25 osób Grupa MPRD: 25 osób</p>	<ul style="list-style-type: none"> parametry biochemiczne (m. in. poziom limfocytów, kreatyniny, cholesterolu, trójglicerydów), przyrost masy ciała

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	dnia 5 przez miesiąc, następnie dawki zredukowano do 12 mg MPRD i 18 mg DFL do 3 m-ca; 6 mg MPRD i 9 mg DFL do 6 m-ca; 12 mf MPRD i 18 mg DFL do 12 m-ca.		
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby			
Rebollo-Bernardez 1999 <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji	<ul style="list-style-type: none"> kliniczne, otwarte, jednoramienne, okres obserwacji: <ul style="list-style-type: none"> - 25,7 ± 18,6 miesięcy (w trakcie leczenia PRD) - 25,8 ± 7,7 miesięcy (po zastąpieniu prednizonu deflazakortem) <p><u>Interwencje:</u> Początkowo wszyscy pacjenci otrzymali PRD w standardowej dawce, aż do zmniejszenia GPT do normalnego poziomu lub nie przekroczenia jego dwukrotności (wartość normalnego poziomu <60U/l). W tym czasie dawkę PRD zredukowano, aż do znalezienia minimalnej skutecznej dawki. Jeśli dawka ta wynosiła więcej niż 15mg/dobę, do leczenia dodano AZA w dawce 50mg/dobę. Następnie AZA wycofano a prednizon zastąpiono DFL zgodnie ze stosunkiem (5mg prednizonu/7,5mg deflazakortu). U pacjentów wykazujących podwyższone GPT powyżej 50% ponownie wprowadzono AZA.</p>	Pacjenci w autoimmunologicznym zapaleniem wątroby typu I. <u>Kryteria włączenia:</u> - ujemny wynik badania PCR na obecność HCV, - biopsja wątroby przed rozpoczęciem leczenia. <u>Liczba pacjentów:</u> 15 osób (13 kobiet i 2 mężczyzn)	- poziom transaminaz i immunoglobulin G (IgG) w surowicy oraz miana przeciwciał ANA i ASMA - parametry biochemiczne: morfologia, badanie krzepnięcia krwi, glikemia, cholesterol, azot mocznikowy, kreatynina, całkowita kalcemia, fosfymia, fofataza alkaliczna, całkowita bilirubina i frakcje. <u>Inne punkty końcowe:</u> - zmiany ciśnienia krwi, ból kości i subiektywna zmiana ostrości wzroku
Zespół nerczycowy			
Singhal 2015 <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji	<ul style="list-style-type: none"> randomizowane kontrolowane prospektywne otwarte okres obserwacji: 6 mies. typ hipotezy: brak informacji <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa A: deflazakort <ol style="list-style-type: none"> napad: dawka 2,4 mg/kg/dzień przez 6 tyg., następnie 1,8 mg/kg/dzień przez 6 tyg. Nawrót: dawka 2,4mg/kg/dzień przez 6 tyg. do stwierdzenia nieobecności albuminy w moczu przez 3 kolejne dni, następnie 1,8 mg/kg/dzień Grupa B: prednizon <ol style="list-style-type: none"> napad: dawka 2,0 mg/kg/dzień przez 6 tyg., następnie 1,5 mg/kg/dzień przez 6 tyg. Nawrót: dawka 2,0 mg/kg/dzień przez 6 tyg. do stwierdzenia nieobecności albuminy w moczu przez 3 kolejne dni, następnie 1,5 mg/kg/dzień 	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z idiopatycznym zespołem nerczycowym.; Wiek: 2-12 lat <p>Grupy: Deflazakort, n=12 Prednizon, n=13</p>	<u>I-rzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> Czas do indukcji remisji, Współczynnik remisji, Liczba nawrotów <u>II-rzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> Średni przyrost masy ciała, Średni współczynnik masa ciała-wzrost, Cechy cushingoidalne, Nadciśnienie, Zmętnienie torebki tylnej, Współczynnik oporności na sterydy
<u>Skróty:</u> AZA – azatiopryna; DFL – deflazakort; MPRD – metyloprednizon; PRD – prednizon			

7.3. Wyniki

7.3.1.1. Analiza skuteczności

Stan po przeszczepie nerki

❖ *Ferraris 2007*

Średni klirens kreatyniny

Tabela 14. Wyniki Badania *Ferraris 2007* - średni klirens kreatyniny - stan po przeszczepie nerki.

Punkt końcowy	Na początku badania			Po 3-ech latach		
	Grupa MPRD	Grupa DFL	p	Grupa MPRD	Grupa DFL	p
Średni klirens kreatyniny (ml/min na 1,73m ²)	66,2±16,88	72,7±14,2	NS	58,4±17,6	66,1±11,2	NS

Skróty: DFL – deflazacort; MPRD – metyloprednizon; NS- nieistotny statystycznie

Średni klirens kreatyniny zmniejszył się w obu grupach. W grupie MPRD po 3 latach obserwacji średni klirens kreatyniny zmniejszył się o ok 7,8 ml/min na 1,73m², a w grupie DFL o ok. 6,6 ml/min na 1,73m²; wyniki nieistotne statystycznie.

Hormon wzrostu i insulinopodobny czynnik wzrostu IGF-1

Z treści publikacji *Ferraris 2007* wynika, że stwierdzono znaczący wpływ czasu na wynik odchylenia standardowego (SDS) wzrostu dla wieku chronologicznego pacjentów ($p < 0,0001$). Analiza post hoc wykazała, że we wszystkich przedziałach zaobserwowano znaczny spadek SDS wzrostu pacjenta w grupie MPRD, podczas gdy spadek ten był widoczny dopiero po 3 latach w grupie DFL.

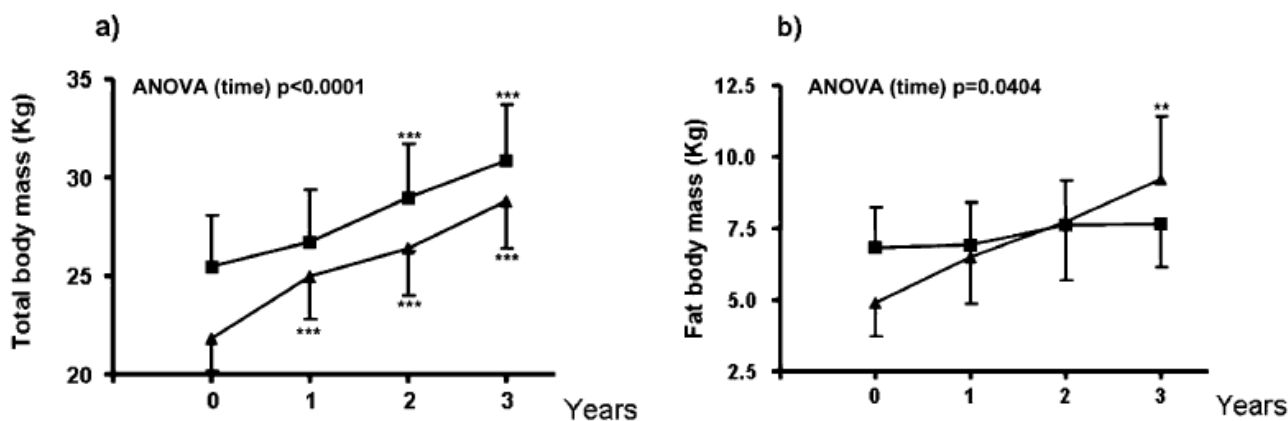
Ponadto, analiza wykazała znaczący wzrost szybkości wzrastania (cm/rok i SDS) w pierwszym roku dla grupy DFL, podczas gdy w grupie MPRD zaobserwowano znaczący spadek szybkości wzrastania po 2 latach. Dlatego, po 3 latach pacjenci przyjmujący DFL zyskali 13,3±1,3 cm, a pacjenci otrzymujący MPRD 8,4±0,8 cm ($p < 0,01$).

Poziom SDS IGF-1 w surowicy znacznie spadł od wartości wyjściowej do 3 lat (z 0,01 do -0,65; $p < 0,005$) u pacjentów leczonych MPRD, ale nie zmienił się u pacjentów leczonych DFL (0,1 vs -0,5; $p = NS$).

Masa ciała i skład ciała

Z treści publikacji *Ferraris 2007* wynika, że nastąpił istotny statystycznie wzrost całkowitej masy ciała ($p < 0,0001$) i masy tłuszczowej ($p = 0,0404$) w czasie.

Szczegóły przedstawia rysunek poniżej.



Kwadrat – deflazacort; trójkąt – metyloprednizon

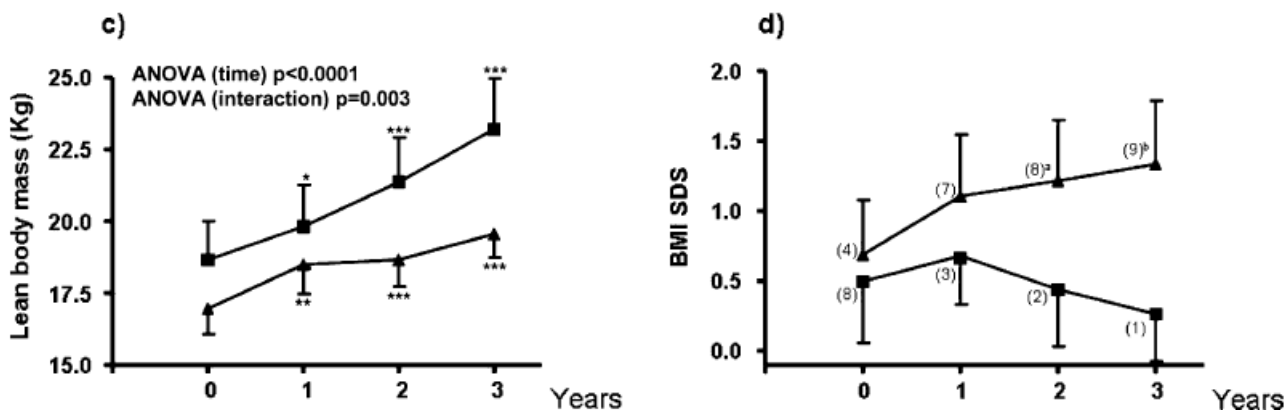
Rysunek 1. Zmiana masy całkowitej (a) i masy tłuszczowej (b) - badanie *Ferraris 2007*.

Analiza post hoc wykazała, że wzrost masy tłuszczowej był znaczący tylko w grupie metyloprednizonu po 3 latach (Rysunek 1.b).

Odczyt masy ciała zwiększył się w czasie od wartości początkowej w obu grupach ($p < 0,0001$). Dwukierunkowa analiza ANOVA wykazała również znaczącą interakcję między leczeniem lekiem i czasem odnośnie

beztłuszczowej masy ciała ($p < 0,0001$), wskazując, że przyrost w czasie był większy w grupie deflazakortu (Rysunek 2.c).

BMI SDS nie różniło się istotnie między grupami. Jednak liczba pacjentów z nadwagą była znacznie zwiększona w grupie metyloprednizonu (Rysunek 2.d).



Kwadrat – deflazakort; trójkąt - metyloprednizon
Rysunek 2. Beztłuszczowa masa ciała, BMI SDS - badanie Ferraris 2007.

Profil lipidowy

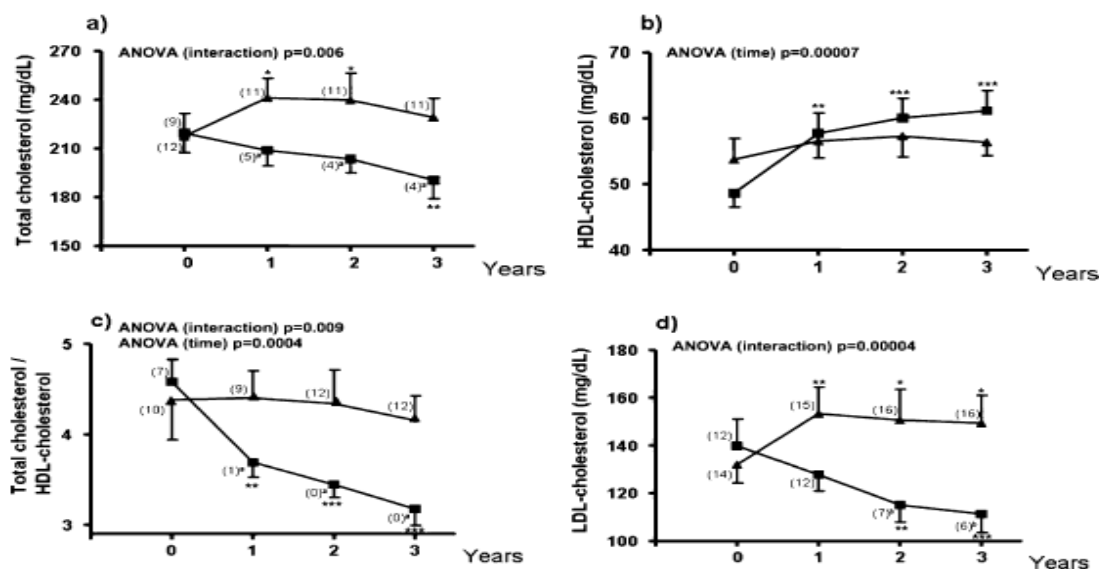
Analiza post hoc wykazała znaczny wzrost całkowitego cholesterolu w grupie metyloprednizonu, podczas gdy w grupie deflazakortu zaobserwowano jego znaczący spadek po 3 latach leczenia.

Występowanie hipercholesterolemii, zdefiniowanej jako poziom cholesterolu całkowitego w surowicy ≥ 200 mg, było istotnie powiązane z grupą metyloprednizonu po 1 roku, 2 latach i 3 latach leczenia. Analiza post hoc wykazała znaczny wzrost poziomu HDL w grupie DFL we wszystkich przedziałach czasowych, podczas gdy w grupie MPRD nie zaobserwowano żadnej zmiany w trakcie 3 lat obserwacji.

Ponadto, analiza ujawniła znaczącą interakcję między leczeniem lekiem a czasem oraz znaczący wpływ czasu na stosunek cholesterolu całkowitego /HDL (odpowiednio $p = 0,009$ i $p = 0,004$).

Dodatkowo, analiza post hoc wykazała znaczący spadek wskaźnika całkowitego cholesterolu/HDL w grupie DFL we wszystkich przedziałach czasowych, podczas gdy w grupie MPRD nie stwierdzono żadnej zmiany. Również w przypadku poziomu LDL analiza wykazała znaczny spadek tego parametru w grupie DFL oraz znaczący wzrost w grupie MPRD między wartością początkową a każdym punktem w czasie.

Szczegóły przedstawiają rysunki poniżej.

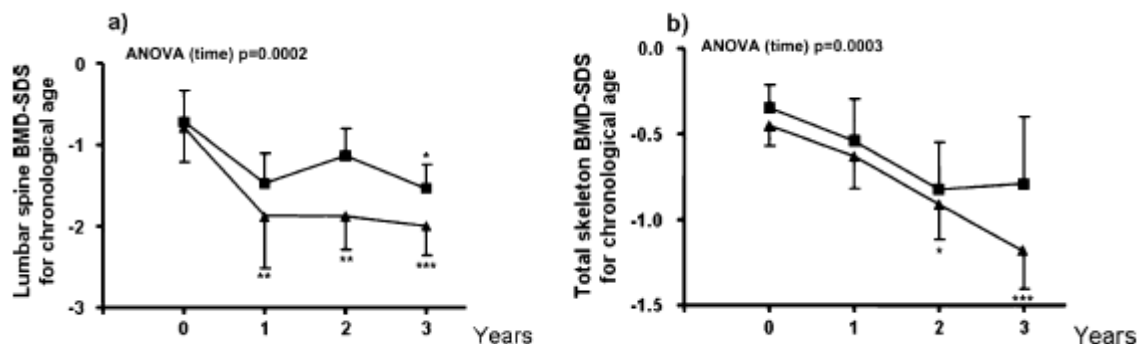


Kwadrat – deflazakort; trójkąt - metyloprednizon
Rysunek 3. Poziom cholesterolu w badanych grupach DFL vs MRD - badanie Ferraris 2007.

Gęstość kości (BMD)

Z treści publikacji Ferraris 2007 wynika, że analiza post hoc wykazała znaczny spadek BMD kręgosłupa lędźwiowego i całkowitego BMD szkieletu w grupie MPR w prawie wszystkich przedziałach czasowych, podczas gdy w grupie DFL spadek ten był widoczny dopiero po 3 latach leczenia.

Szczegóły przedstawia rysunek poniżej.



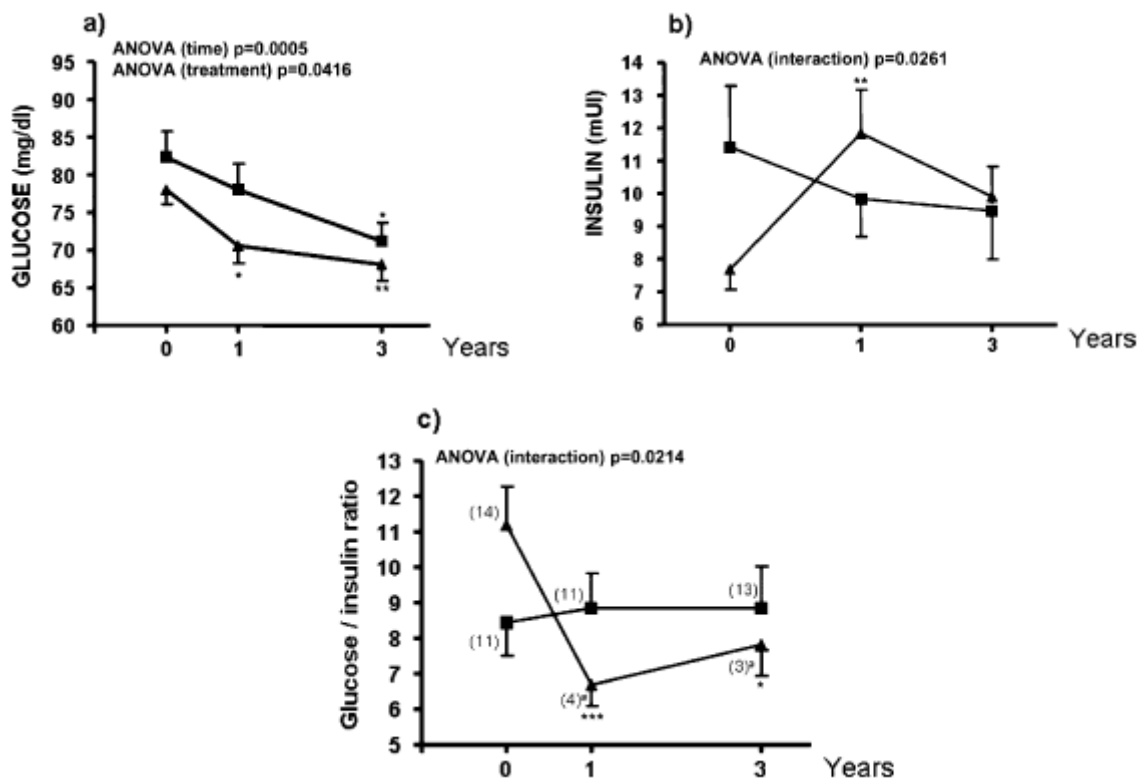
Kwadrat – deflazacort; trójkąt - metyloprednizon

Rysunek 4. Wyniki dla punktu końcowego "gęstość kości" w badanych grupach - badanie Ferraris 2007.

Metabolizm glukozy

Z treści publikacji Ferraris 2007 wynika, że na poziom glukozy w surowicy dla obu leków (DFL, MPRD) istotny wpływ miał czas ($p=0.0005$) i leczenie ($p=0.0416$). Analiza post hoc wykazała znaczny spadek glukozy w surowicy w grupie MPRD we wszystkich przedziałach czasowych, podczas gdy w grupie DFL spadek ten był widoczny dopiero po 3 latach leczenia. Ponadto, analiza post hoc wykazała, że wzrost poziomu insuliny w surowicy był istotny tylko w grupie MPRD w pierwszym roku badania.

Szczegóły przedstawia rysunek poniżej.



Kwadrat – deflazacort; trójkąt - metyloprednizon

Rysunek 5. Wyniki dla punktu końcowego "metabolizm glukozy" w badanych grupach - badanie Ferraris 2007.

❖ **Kim 1998**

Z treści publikacji *Kim 1998* wynika, że po zmianie leczenia PRD na DFL nie zaobserwowano żadnego wpływu na zapobieganie zmniejszania masy kostnej u pacjentów.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki BDM.

Tabela 15. Wyniki dla zmiany gęstości kości (BDM) - badanie *Kim 1998*.

Pole RTG	Parametr	Grupa leczona PRD a następnie DFL (n=16)			Grupa kontrolna (m=20)			p value
		Początek badania	Koniec badania	Delta	Początek badania	Koniec badania	Delta	
Kręgosłup (L2-4)	BDM (g/cm ²)	1,0408	1,0624	0,0216	1,533	1,0857	0,0323	>0,05
	T-score	-0,8638	-0,7250	0,1388	-0,9315	-0,6400	0,2915	
	Z-score	-0,9256	-0,4875	0,4381	-0,8830	-0,4400	0,4430	
	p value*	>0,05			>0,05			
Szyjka kości udowej	BDM (g/cm ²)	0,8166	0,7734	-0,0260	0,8562	0,8303	-0,0432	>0,05
	T-score	-0,8781	-1,2437	-0,3656	-0,6350	-0,8700	-0,2350	
	Z-score	-0,5569	-0,2681	-0,2681	-0,1670	-0,2700	-0,1030	
	p value*	>0,05			>0,05			

Skróty: BDM – gęstość mineralna kości; DFL – deflazacort; PRD - prednizon

Po roku obserwacji zmiany gęstości kości, T-score i Z-score nie poprawiły się w grupie leczonej kortykosteroidami względem grupy kontrolnej. W obu grupach nie zaobserwowano żadnej znaczącej zmiany w poziomie osteokalcyny, DPD z moczem i 24-godzinne wydalania wapnia z moczem.

❖ **Lippuner 1998**

Parametry biochemiczne

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki parametrów biochemicznych.

Tabela 16. Wyniki parametrów biochemicznych z badania *Lippuner 1998*.

Grupa	1 tydzień leczenia	24 tydzień leczenia	Delta	78. tydzień leczenia	Delta	Zmiana p value przez cały okres badania	
						Poszczególne grupy ^a	Pomiędzy grupami ^b
Klirens kreatyniny (mL/min/1,73m²) [normalny zakres: 75-127]							
PRD±(n=10)	52±4	68±6	+16±6	61±5	+8±5	NS	NS
DFL±(n=7)	56±7	57±6	+2±6	64±8	+9±4	NS	
Ogółem	54±4	64±4	+10±4	62±4	+8±3	0,01	
Wapń jonizowany (mmol/L) [normalny zakres: 1,15-1,30]							
PRD±(n=10)	1,33±0,02	1,35±0,03	+0,02±0,02	1,33±0,04	0±0,03	NS	NS
DFL±(n=7)	1,23±0,05 ^c	1,34±0,02	+0,11±0,05	1,29±0,04	+0,06±0,06	0,044	
Ogółem	1,29±0,03	1,34±0,3	+0,05±0,02	1,31±0,03	+0,02±0,03	0,038	
Fosfor (mmol/L) [normalny zakres: 0,74-1,55]							
PRD±(n=10)	0,68±0,07	0,97±0,08	+0,29±0,09	1,09±0,05	0,40±0,06	0,01	NS
DFL±(n=7)	0,71±0,12	0,96±0,06	+0,25±0,12	1,07±0,08	+0,37±0,07	0,03	
Ogółem	0,69±0,06	0,96±0,05	+0,27±0,07	1,08±0,04	+0,39±0,04	<0,001	
Pharathormon (PTH intact) (pg/mL) [normalny zakres: 10-65]							
PRD±(n=10)	103±23	81±25	-22±24	70±21	-33±21	<0,0001	NS
DFL±(n=7)	111±35	48±10	-63±25	52±12	-59±34	0,001	
Ogółem	106±19	67±16	-39±18	62±13	-44±18	<0,0001	
Fosfatasa alkaliczna (ng/mL) [normalny zakres: 36-120]							
PRD±(n=10)	61±8	75±8	+14±6	71±9	+11±12	NS	NS
DFL±(n=7)	50±6	60±10	+9±8	64±7	+14±11	NS	
Ogółem	56±5	68±6	+12±5	68±6	+12±8	NS	
Osteokalcyna (ng/mL) [normalny zakres: 1,5-13,6]							
PRD±(n=10)	3,9±1,1	7,7±0,9	+3,8±0,7	9,9±2,5	+6,0±2,3	<0,0001	NS
DFL±(n=7)	2,2±0,5	8,4±0,8	+6,3±1,0	10,3±1,8	+8,1±1,9	<0,0001	
Ogółem	3,2±0,7	8,0±0,6	+4,8±0,6	10,1±1,6	6,9±1,5	<0,0001	
U-D-pyrodinolina/kreatynina (nmol/mmol) [normalny zakres: 4-21]							
PRD±(n=10)	23,3±2,6	26,2±1,9	+2,9±1,4	28,0±4,1	+4,6±3,7	NS	NS
DFL±(n=7)	22,5±2,6	21,7±2,6	-0,8±1,7	25,1±4,1	+2,5±4,1	NS	
Ogółem	23,0±1,8	24,3±1,6	+1,3±1,2	26,8±2,9	+3,8±2,7	NS	
2-godzinne wydalanie wapnia z moczem (mmol/mmol) [normalny zakres: <0,45]							
PRD±(n=10)	0,31±0,10	0,50±0,14	+0,19±0,18	0,33±0,09	+0,02±0,13	NS	NS
DFL±(n=7)	0,20±0,05	0,39±0,16	+0,19±0,16	0,26±0,08	+0,06±0,11	NS	
Ogółem	0,26±0,06	0,46±0,10	+0,19±0,12	0,30±0,06	+0,04±0,09	NS	
24-godzinne wydalanie wapnia z moczem (mmol/24h) [normalny zakres: 2,5-7,5]							
PRD±(n=10)	2,0±0,4	3,9±0,7	+1,9±0,7	2,7±0,4	+0,7±0,5	0,004	NS
DFL±(n=7)	1,5±0,2	4,5±0,9	+2,9±0,9	4,3±0,9	+2,7±0,9	<0,001	
Ogółem	1,8±0,2	4,1±0,5	+2,9±0,6	3,4±0,4	+1,5±0,5	<0,001	

Skróty: DFL – deflazacort; NS – nieistotny statystycznie; PRD – prednizon

Kontrola parametrów laboratoryjnych u 17 pacjentów, którzy ukończyli badanie. Nie stwierdzono różnicy między grupami. Podane wartości są średnią \pm SEM.

^aPomiary powtarzane w 1., 4, 6., 12., 24., 36., 52., 64. i 78. tygodniu.

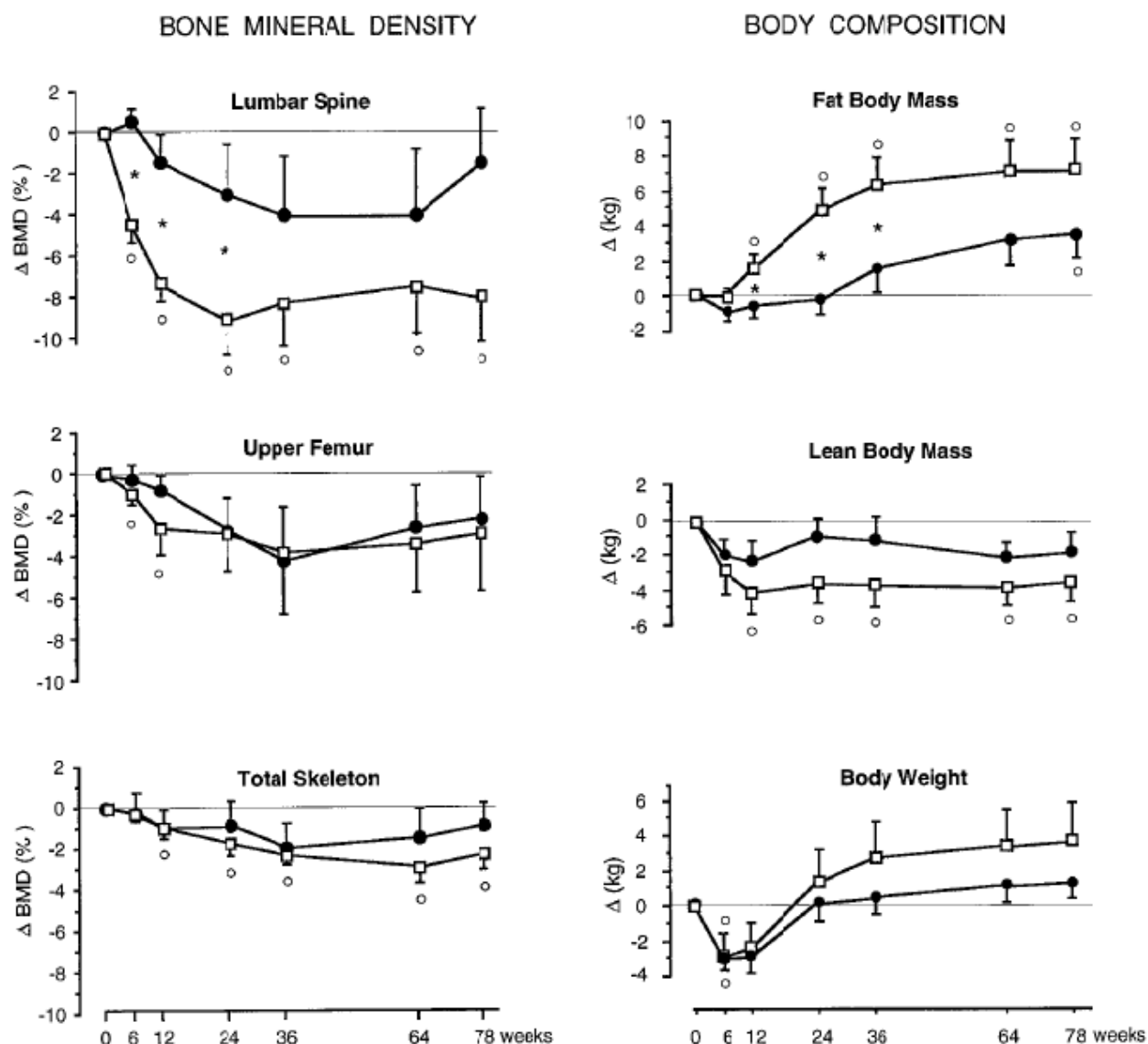
^bPomiary powtarzane w 1., 4, 6., 12., 24., 36., 52., 64. i 78. tygodniu.

^c $p = 0.051$ vs. PRD (by t test).

Nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie między grupą DFL a grupą PRD dla żadnego parametru biochemicznego.

Gęstość mineralna kości (BDM) i skład ciała

Na poniższym rysunku przedstawiono zmiany BDM i składu ciała w czasie w różnych miejscach szkieletu u 17 pacjentów, którzy ukończyli badanie.



Wypełnione koło – deflazakort; pusty kwadrat - prednizon

Rysunek 6. Zmiany BDM w czasie w różnych miejscach szkieletu pacjenta w obu grupach - badanie Lippuner 1998.

Gęstość mineralna kości odcinka lędźwiowego zmniejszyła się bardziej w grupie PRD względem grupy DFL ($p < 0,05$), przy czym różnica była szczególnie wyraźna po 24 tygodniach leczenia (odpowiednio $9,1 \pm 1,8\%$ vs $3,0 \pm 2,4\%$).

BDM biodra zmniejszyła się w stosunku do wartości wyjściowej w obu grupach ($p < 0,01$), bez różnic między grupami.

BDM całego ciała zmniejszyła się w stosunku do wartości początkowej tylko w grupie PRD ($p < 0,001$). Beztłuszczowa masa ciała zmniejszyła się o około 2,5 kg w obu grupach po 6-12 tygodniach leczenia ($p < 0,001$), a następnie pozostała stabilna.

Tkanka tłuszczowa bardziej wzrosła w grupie PRD ($p < 0,01$) niż w grupie DFL (7,1±1,8 vs 3,5±1,4 kg).

Większy wzrost całkowitego cholesterolu ($p < 0,03$), cholesterolu lipoproteinowego o niskiej gęstości ($p < 0,01$), lipoproteiny B2 ($p < 0,03$) i trójglicerydów ($p = 0,054$) zaobserwowano w grupie PRD względem DFL.

❖ Elli 1993

Parametry biochemiczne i przyrost masy ciała

W tabeli poniżej przedstawiono najistotniejsze wyniki. Wyniki istotne statystycznie pogrubiono.

Grupa	Początek badania	1. miesiąc leczenia	3. miesiąc leczenia	6. miesiąc leczenia	1. rok leczenia
Poziom całkowity limfocytów (m/μL)					
DFL	1310±270	1513±381	1817±302	1870±160	2050±212
MPRD	1370±205	1522±289	2343±191	2341±231	1937±198
CD4⁺ (m/μL)					
DFL	670±170	799±141	875±125^b	813±125^b	871±98^b
MPRD	725±113	750±148	1230±171	1397±259	1115±165
CD4⁺/CD8⁺ ratio^a					
DFL	1,68±0,22	1,29±0,24	1,15±0,18^b	0,98±0,25^b	1,11±0,15^b
MPRD	1,73±0,19	1,86±0,25	1,68±0,35	1,79±0,29	1,67±0,19
Kreatynina (μmol/L)					
DFL	-	115±7^c	101±9	104±7^c	109±9^c
MPRD	-	149±12	125±14	122±9	129±7
Cholesterol całkowity (mmol/L)^a					
DFL	5,11±0,27	5,24±0,28	5,20±0,30^c	5,18±0,25^c	5,25±0,19^c
MPRD	4,92±0,29	5,62±0,30	5,95±0,25	6,10±0,31	5,93±0,29
Trójglicerydy (mmol/L)^a					
DFL	1,55±0,21	1,47±0,29^c	1,52±0,24^c	1,43±0,18^c	1,35±0,19
MPRD	1,49±0,27	2,05±0,22	2,21±0,24	2,15±0,25	1,81±0,38
Przyrost masy ciała (Δ kg)^b					
DFL	-	-0,5±0,55	0,49±0,35^c	0,39±0,36^c	01,25±0,65^c
MPRD	-	0,74±0,91	2,11±0,55	2,95±0,45	2,8±0,25
Skróty: DFL – deflazacort; MPRD - metyloprednizon					
^a p<0,05 między dwoma grupami					
^b p<0,01 między dwoma grupami					
^c p<0,05 między dwoma grupami w tym samym czasie					

Przyrost masy ciała był znacznie niższy u pacjentów leczonych DFL ($p < 0,01$), a różnica stała się szczególnie widoczna, gdy dawki leku zostały zmniejszone.

Stężenie kreatyniny w osoczu ($p < 0,05$), trójglicerydów ($p < 0,05$) i całkowity poziom cholesterolu było również niższe u pacjentów w grupie DFL względem pacjentów leczonych MPRD.

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby

Robello-Bernardez 1999

W okresie leczenia deflazakortem żaden pacjent nie opuścił badania, nie było również konieczności modyfikacji schematu terapeutycznego u żadnego z badanych.

Poziom GPT

Średnie poziomy GPT na początku leczenia prednizonem znacznie spadły z 386±345 U/l do:

- 80±22 U/l po 2 miesiącach leczenia,
- 54±16 U/l po 6 miesiącach leczenia.

Oba wyniki istotne statystycznie, $p < 0,02$.

Po zmianie prednizonu na deflazacort wartości GPT nie uległy istotnej zmianie w stosunku do obserwowanych podczas leczenia prednizonem i kształtowały się następująco:

- 48±26 U/l na początku leczenia deflazakortem,
- 45±21 U/l po 6 miesiącach leczenia DFL,

- 47±33 U/l po 9 miesiącach leczenia DFL,
- 42±15 U/l po 12 miesiącach leczenia DFL,
- 39±18 U/l po 15 miesiącach leczenia DFL,
- 41±23 U/l po 18 miesiącach leczenia DFL.

Ponadto, z treści publikacji wynika, że po sześciu miesiącach leczenia prednizonem u 94% pacjentów poziom GPT był w normie lub podwyższony o mniej niż 50%. Tak wysoki wskaźnik remisji biochemicznej utrzymywał się przez cały okres leczenia deflazakortem i tylko u jednego pacjenta zaobserwowano zwiększenie stężenia transaminaz dwukrotnie ponad normę i wymagało dodania do leczenia azatiopryny.

Poziom IgG

Poziom IgG w surowicy stopniowo się zmniejszał podczas stosowania prednizonu:

- 3029±1934 mg/dl na początku leczenia,
- 2064±933 mg/dl po 2 miesiącach leczenia, $p<0,05$,
- 1 754±750 mg/dl po 6 miesiącach leczenia, $p<0,01$,
- 1 163±480 mg/dl w momencie zmiany PRD na DFL, $p=0,002$.

Ponadto, w ciągu pierwszych trzech miesięcy leczenia deflazakortem zaobserwowano istotny statystycznie, choć przejściowy wzrost poziomu IgG w surowicy (poziom IgG po 3 m-ach leczenia DFL: 1 721±672 mg/dl, $p<0,05$). Jednakże od tego momentu wartości IgG w surowicy nie wykazały istotnych statystycznie różnic w stosunku do tych zaobserwowanych w okresie leczenia prednizonem (poziom IgG po 6 m-ach leczenia DFL: 1 633±1 390 mg/dl, po 9 m-ach leczenia DFL: 1 664±532 mg/dl, po 12 m-ach leczenia DFL: 1 585±478 mg/dl, po 15 m-ach leczenia DFL: 1 645±382 mg/dl, po 18 m-ach leczenia DFL: 1 658±376 mg/dl).

Przeciwciała ANA i ASMA

Porównanie mian ANA i ASMA podczas fazy leczenia deflazakortem i prednizonem wykazało, że w 82% przypadków nie stwierdzono zmian, pozostawiając ujemny wynik w 69% z nich oraz dodatni wynik w 13%. W 12% przypadków miana autoprzeciwciał zmniejszyły się, a u 6% pacjentów wzrosły po zmianie leczenia na deflazakort.

Zespół nerczycowy

Najistotniejsze wyniki pochodzące z badania **Singhal 2015** zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Wyniki badania Singhal 2015.

Punkt końcowy	DFL (N=12)	PRD (N=13)	p-value
Współczynnik remisji	12 (100%)	11 (84.6%)	0.480
Czas do indukcji remisji [dn]	10.25 ± 2.4	12.55 ± 1.44	0.012
Liczba nawrotów	1 (9.1%)	3 (27.3%)	0.586
Zmiana masy ciała [kg]	1.36 ± 0.96	1.38 ± 0.56	0.958
Zmiana wzrostu [cm]	2.13 ± 0.50	1.44 ± 0.45	0.003
Zmiana proporcji masa ciała / wzrost	0.01 ± 0.010	0.01 ± 0.006	0.931

Średni czas potrzebny do wywołania remisji wynosił 10,25 ± 2,41 dni i 12,55 ± 1,44 dni odpowiednio w grupie DFL i PRD. Czas do uzyskania remisji był krótszy w grupie deflazakortu w porównaniu do grupy prednizonu, a różnica była istotna statystycznie ($p=0,012$). Przy średniej różnicy czasu remisji wynoszącej 2,3 dnia (SD=1,92), moc badania wyniosła 86%, z przedziałem ufności 95%.

Dwadzieścia troje (92%) dzieci, z których wszystkie 12 z grupy DFL i 11 z grupy PRD włączono do badania, uzyskało remisję. W grupie PRD stwierdzono, że 2 pacjentów z 1. atakiem jest opornych na sterydy. Nie stwierdzono istotnej różnicy między grupą DFL i PRD w odniesieniu do współczynnika remisji ($p=0,48$). Spośród 22 dzieci, które ukończyły badanie, 5 (22,7%) miało nawrót. W grupie DFL, 1 dziecko miało nawrót choroby po leczeniu spowodowanym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, a 1 dziecko miało nawrót podczas trwającej 6 miesięcy obserwacji. W grupie PRD, 3 dzieci miało nawrót podczas 6-miesięcznego okresu obserwacji. Chociaż liczba nawrotów w okresie obserwacji była większa w przypadku grupy PRD, różnica ta nie była statystycznie istotna. Względne ryzyko nawrotu podczas obserwacji w grupie DFL w porównaniu z grupą PRD wyniosło 0,33 [95%CI: 0,04-2,73].

Drugorzędowy punkt końcowy, którym był średni przyrost masy ciała, był wyższy w grupie PRD ($1,38 \pm 0,56$ kg) w porównaniu z deflazakortem ($1,36 \pm 0,96$ kg), ale nie różnica nie była statystycznie istotna ($p= 0,95$). Liczba dzieci, u których rozwinęły się cechy cushingoidalne pod koniec leczenia i w okresie obserwacji, była większa w grupie PRD. Różnica ta nie była jednak statystycznie istotna. Liczby dzieci z nadciśnieniem na początku badania oraz na końcu leczenia i obserwacji nie różniła się w dwóch grupach. U żadnego z dzieci nie stwierdzono wystąpienia tylnego zmętnienia soczewki i żadne nie rozwinęło go podczas leczenia i obserwacji. Oporność na steroidy występowała tylko w grupie PRD (15,3%), ale różnica ta nie była statystycznie istotna ($p=0,48$). Wszyscy pacjenci w badaniu mieli na początku euglikemię i taki stan występował do końca leczenia i obserwacji.

Zmiany śródmiąższowe w płucach

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia.

7.3.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Stan po przeszczepie nerki

W badaniu *Ferraris 2007* w pierwszym roku badania wystąpił jeden epizod ostrego odrzucenia u pacjenta należącego do grupy MPRD; w grupie DFL nie było odrzucenia.

W badaniu *Kim 1998* ostre lub przewlekłe epizody odrzucenia przeszczepu i istotna zmiana poziomu kreatyniny w surowicy nie wystąpiły w okresie badania w grupie pacjentów leczonych glikokortykosteroidami (najpierw PRD później DFL).

W badaniu *Lippuner 1998* epizody odrzucenia wystąpiły u 5 z 19 pacjentów, 3 z nich należało do grupy PRD, a 2 do grupy DFL. Dwóch z 5 pacjentów odpadło po 24. tyg. leczenia (1 pacjent z grupy DFL z powodu schyłkowej niewydolności nerek, a drugi w grupie PRD z powodu otrzymania 6 wlewów (3g) metyloprednizolonu.

W badaniu *Ellis 1993* w grupie DFL nie było żadnego zgonu, a w grupie DFL raportowano 1 zgon podczas całego okresu obserwacji. Ponadto, zaobserwowano 20 ciężkich epizodów odrzucenia, w tym 9 w grupie DFL i 11 w grupie MPRD (p=NS) oraz 13 poważnych infekcji, 5 w grupie DFL i 8 w grupie MPRD (p=NS).

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby

Robello-Bernardez 1999

Podczas obserwacji u żadnego pacjenta nie wystąpiło nadciśnienie tętnicze, cukrzyca ani zmiany ostrości wzroku. 8 pacjentów (wszystkie to były kobiety) potwierdziło istnienie bólu grzbietowo-lędźwiowego. U 4 z nich zdiagnozowano zapalenie stawów kręgosłupa, a ból pojawił się przed wprowadzeniem jakiegokolwiek leczenia. W pozostałych 4 przypadkach ból grzbietowo-lędźwiowy pojawił się po rozpoczęciu leczenia prednizonem i nie ulegał zmianie po konwersji na deflazacort. Jednakże u żadnego z tych 4 pacjentów nie zaobserwowano zmniejszenia masy kości w stosunku do wieku i płci w densytometrii kości.

Zespół nerczycowy

W badaniu Singhal 2015 nie przedstawiono oceny bezpieczeństwa stosowania deflazacortu.

Zmiany śródmiąższowe w płucach

Nie odnaleziono żadnych badań spełniających kryteria włączenia dotyczących stosowania deflazacortu w zmianach śródmiąższowych w płucach

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 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.

7.3.2. Ograniczenia analizy klinicznej

- nie odnaleziono żadnych badań spełniających kryteria włączenia dotyczących stosowania deflazacortu w zmianach śródmiąższowych w płucach

³ Źródło: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20915>, dostęp: 25.02.2020 r.

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

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

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

- 4 opakowania produktu leczniczego Calcort (dawka 6 mg) dla 1 pacjenta po przeszczepie nerki na łączną kwotę 330,00 zł netto;
- 22 opakowania produktu leczniczego Calcort (dawka 6 mg) dla 1 pacjenta cierpiącego na autoimmunologiczne zapalenie wątroby na łączną kwotę 2 420,00 zł netto;
- 49 opakowań produktu leczniczego Calcort (dawka 6 mg) dla 5 pacjentów z zespołem nerczycowym na łączną kwotę 2 090,00 zł netto;
- 12 opakowań produktu leczniczego Calcort (dawka 30 mg) dla 1 pacjenta ze zmianami śródmiąższowymi płuc na łączną kwotę 1 234,80 zł.

Łącznie w okresie lipiec 2016 – styczeń 2019 w ww. wskazaniach sprowadzono 87 opakowań produktu leczniczego Calcort na łączną kwotę 6 074,80 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 18. 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]*
Stan po przeszczepie nerki	Calcort (deflazacort)	tabletki	6 mg, 100 tabl.	1	3	4	330,00
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby				1	1	22	2 420,00
Zespół nerczycowy				5	9	49	2 090,00
Zmiany śródmiąższowe płuc			30 mg 30 tabl.	1	4	12	1 234,80
SUMA							6 074,80

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: stan po przeszczepie nerki, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zespół nerczycowy oraz zmiany śródmiąższowe płuc.

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) zbadał zasadność 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 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. Jednocześnie 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 pierwsze z czterech opracowań, tj. Calcort (deflazacort) we wskazaniach: reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, miastenia, zapalenie błony naczyniowej oczu (OT.4311.4.2019).

Problem zdrowotny

Stan po przeszczepie nerki

Przeszczepienie nerki (KTx) przywraca prawidłową homeostazę wewnątrzustrojową i czynność wewnątrzwydzielniczą oraz wydłuża życie i zapewnia lepszą jego jakość w porównaniu z dializoterapią, dlatego jest metoda z wyboru w leczeniu schyłkowej niewydolności nerek.

Wskazania

Każdy chory z nieodwracalną niewydolnością nerek powinien być rozważany jako potencjalny biorca przeszczepu nerkowego. Przeszczepienie nerki wykonuje się u pacjenta leczonego dializami (HD lub DO) albo przed rozpoczęciem dializoterapii (przeszczepienie wyprzedzające). Transplantację należy planować, gdy GFR wynosi <15 ml/min/1,73m², a u chorych na cukrzycę <20 ml/min/1,73m². U chorych na cukrzycę typu 1 należy rozważyć jednoczesowe przeszczepienie nerki i trzustki.

W Polsce roczna przeżywalność chorych po KTx wynosi 95%, a przeszczepów 90%. Wyniki KTx wykonanego w okresie dializoterapii; również wyniki przeszczepienia nerek od żywego dawcy są lepsze niż od dawcy zmarłego.

Główne przyczyny zgonów po KTx: choroby układu sercowo-naczyniowego (40%), zakażenia (17%) i nowotwory (12%). Przyczyny utraty przeszczepu (przewlekłe odrzucanie, IF/TA, nawrót choroby podstawowej, glomerulopatie *de novo*).

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AIH)

ICD-10: K73.2 – Autoimmunologiczne zapalenie wątroby

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AIH, ang. autoimmune hepatitis) jest przewlekłym, nieustępującym samoistnie, procesem martwiczo-zapalnym tkanki wątrobowej o nieznannej etiologii, zlokalizowanym głównie w okolicy okołowrotnej zrazika, związanym ze zwiększonym stężeniem gamma-globulin w osoczu i obecnością krążących autoprzeciwciał tkankowych.

W Europie i Ameryce Północnej roczną zapadalność u rasy białej ocenia się na 0,1-1,9/100 000. Zachorowania występują w każdym wieku, najczęściej w okresie pokwitania i między 40. a 60. rż. Kobiety chorują 4 razy częściej niż mężczyźni.

Rokowanie AIH zależy przede wszystkim od odpowiedzi na GKS. Gorsze rokowanie związane jest też z rozpoznaniem choroby w młodym wieku, zaostrzeniami biochemicznymi niepełną normalizacją aktywności aminotransferaz w surowicy. W przypadku rozpoznania choroby przed rozwinięciem się marskości wątroby – po osiągnięciu remisji objawy kliniczne, w tym zmęczenie, zwykle ustępują i możliwy jest powrót do pełnej aktywności życiowej. U 30% chorych marskość wątroby rozwija się pomimo właściwego leczenia i uzyskania remisji biochemicznej. Odsetek przeżyć 10-letnich wśród właściwie leczonych chorych (także z marskością) wynosi nieco ponad 80%, a 20 lat od rozpoznania przeżywa $<50\%$ chorych.

Zespół nercycowy

ICD-10: N04 – Zespół nercycowy

Zespół nercycowy (ZN) powstaje w wyniku utraty białka, przede wszystkim albuminy z moczem w ilości przekraczającej możliwości kompensacyjne ustroju. Zwiększone wydalanie białka z moczem spowodowane jest wzmożoną przepuszczalnością błony filtracyjnej kłębuszków nerkowych w wyniku działania różnych czynników patologicznych lub wady ich mikrostruktury.

Warunkiem rozpoznania ZN jest:

- utrata białka z moczem w ilości > 50 mg/kg/dobę [lub wskaźnik białko/kreatynina w moczu (uPCR, urine protein to creatinine ratio) ≥ 2 mg białka/1 mg kreatyniny (≥ 200 mg białka/1 mmol kreatyniny), lub obecność białka w teście paskowym na 3+];
- obniżenie stężenia albuminy w surowicy $\leq 2,5$ g/dl (≤ 25 g/l).

Powyższym objawom towarzyszy wystąpienie obrzęków i hiperlipidemii.

Wystąpienie utraty białka z moczem w ilości > 50 mg/kg/dobę [lub uPCR ≥ 2 mg białka/1 mg kreatyniny (≥ 200 mg białka/1 mmol kreatyniny), lub obecność białka w teście paskowym na 3+] bez obniżenia stężenia albuminy w surowicy określa się mianem białkomoczu nercycowego [PTND 2015].

U małych dzieci choroba przyjmuje postać idiopatycznego zespołu nerczycowego wieku dziecięcego, który przebiega z charakterystycznymi objawami klinicznymi i zmianami laboratoryjnymi, ale jego przyczyna nie została wyjaśniona

O steroidozależnym ZN mówimy, gdy wystąpią nawroty białkomoczu w trakcie zmniejszania dawki prednizonu lub w okresie krótszym niż 2 tygodnie po jego odstawieniu.

Zachorowalność roczną szacuje się na ok 1/100 000 osób [Gajewski 2017]. Idiopatyczny zespół nerczycowy (IZN) stanowi 90% przypadków ZN u dzieci między 1. i 10. rż. i 50% po 10. rż. Zapadalność na IZN wynosi 2–7 nowych przypadków/100 000 dzieci < 15 rż., a chorobowość sięga 16/100 000 dzieci. Około 20% dzieci choruje na ZN steroidooporny.

Powikłaniami zespołu nerczycowego są: zakrzepica (10-40% chorych), zakażenia, hiperlipidemia i niewydolność nerek [Gajewski 2017]. Dobra odpowiedź białkomoczu na leczenie kortykosteroidami, a następnie dobra odpowiedź na leczenie nawrotów świadczy o dobrym rokowaniu. Niepowodzenie leczenia lub wczesny nawrót zwykle przepowiada długą serią nawrotów. To może sugerować nie tylko obecność poważniejszej nefropatii, ale stanowi także wyzwanie dotyczące wyboru przyszłej terapii.

Zmiany śródmiąższowe w płucach

ICD-10: J84 – Choroby śródmiąższowe płuc

Choroby śródmiąższowe płuc stanowią heterogenną grupę nieinfekcyjnych i nienowotworowych chorób. Charakteryzują się występowaniem zmian rozsianych w obrazie radiologicznym klatki piersiowej, zaburzeniami wentylacji typu restrykcyjnego ze zmniejszeniem zdolności dyfuzyjnej płuc i upośledzeniem wymiany gazowej. Etiologia części tych chorób nie jest znana, jednak do najczęstszych przyczyn można zaliczyć czynniki szkodliwe występujące np. w miejscu pracy, leki czy choroby tkanki łącznej. Choroby śródmiąższowe płuc (DPLD) sklasyfikowano następująco (wg American Thoracic Society – ATS i European Respiratory Society - ERS):

Idiopatyczne śródmiąższowe zapalenia płuc (IIP):

- 4) Podstawowe śródmiąższowe zapalenia płuc:
 - a. idiopatyczne włóknienie płuc (ipf);
 - b. idiopatyczne niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc (nsip);
 - c. śródmiąższowa choroba płuc z zapaleniem oskrzelików oddechowych (rb-ild);
 - d. złuszczające śródmiąższowe zapalenie płuc (dip);
 - e. kryptogenne organizujące się zapalenie płuc (cop);
 - f. ostre śródmiąższowe zapalenie płuc (aip).
- 5) Rzadkie samoistne śródmiąższowe zapalenia płuc:
 - a. limfocytowe śródmiąższowe zapalenie płuc (lip);
 - b. samoistna fibroelastoza opłucnowo-śródmiąższowa.
- 6) Niemożliwe do sklasyfikowania samoistne śródmiąższowe zapalenia płuc.

DPLD o znanej przyczynie:

- 4) polekowe;
- 5) choroby tkanki łącznej i układowe zapalenia naczyń;
- 6) czynniki środowiskowe i zawodowe.

DPLD w przebiegu chorób ziarniniakowych:

- 3) sarkoidoza;
- 4) alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych.

Inne rzadkie postaci DPLD:

- 5) limfangioleiomiomatoza;
- 6) histiocytoza z komórek langerhansa;
- 7) eozynofilowe zapalenia płuc;
- 8) proteinoza płuc.

Spośród samoistnych śródmiąższowych zapaleń płuc (ang. *idiopathic interstitial pneumonia*, IIP), samoistne włóknienie płuc jest jednostką występującą najczęściej (40 – 70%). Nie stwierdzono szczególnych predyspozycji do zachorowań związanych z rasą czy klimatem. Jednakże choroba zdecydowanie częściej występuje u osób po 50 r.ż., a 2/3 przypadków dotyczy pacjentów, którzy ukończyli 60 r.ż. W grupie wiekowej 35 – 45 lat zachorowalność wynosi 2,7/100 tys./ rok, natomiast wśród osób po 75 r. ż. – 175/100 tys./ rok. Częstość występowania IPF u mężczyzn wynosi 14 - 42/100 tys., a u kobiet 7 -13/100 tys. W ok. 3% przypadków choroba występuje rodzinnie i prawdopodobnie dziedziczna jest jako cecha autosomalna dominująca ze zmienną

penetracją. Szacowanie chorobowości i zapadalności na IPF jest trudne ze względu na brak wiarygodnych danych, a aktualne dane często są rozbieżne. Częstość występowania IPF w Polsce nie jest znana.

Pomimo prób leczenia, średni czas przeżycia pacjenta z IPF wynosi 2,5 – 3,5 roku od momentu rozpoznania. Mniej niż 15% chorych przeżywa 10 lat. Do najczęstszych przyczyn śmierci należą: niewydolność oddechowa (40%), niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca, zakażenia i zatorowość płucna oraz rak płuca (4 – 15%). Naturalny przebieg choroby może wiązać się z występowaniem gwałtownych zaostrzeń choroby, które skutkują bardzo złym rokowaniem i blisko 80 – 90% śmiertelnością .

Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie opinii ekspertów klinicznych, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań oraz Obwieszczenia MZ, za alternatywne technologie medyczne można uznać glikokortykosteroidy: prednizon, prednizolon oraz metyprednizolon.

Rekomendacje kliniczne

Stan po przeszczepie nerki

Odnaleziono 5 wytycznych (ograniczono do ostatnich 5 lat i renomowanych towarzystw): europejskie EAU 2019, polskie PTT 2018, brytyjskie NICE 2017, NICE 2017_2 oraz BTS 2017. W wytycznych jako podstawowy GKS wskazuje się prednizon lub prednizolon. Brak informacji nt. zastosowania deflazakortu.

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby

Odnaleziono 5 wytycznych: amerykańskie AASLD z 2010 r., brytyjskie BSG z 2010 r., europejskie EASL z 2015r., polskie PTH z 2015 r. oraz greckie HASL z 2019 r. W większości wytycznych jako podstawowy GKS wskazuje się prednizon lub prednizolon. Tylko wytyczne brytyjskie BDG z 2010 roku wymieniają deflazakort do zastosowania u pacjentów, u których nie uzyskano całkowitej biochemicznej lub histologicznej remisji po zastosowaniu prednizolonu i azatiopryny. W pozostałych wytycznych brak jest informacji nt. stosowania deflazakortu.

Zespół nerczycowy

We włoskich zaleceniach SInePe z 2017 r., w leczeniu pierwszego rzutu zespołu nerczycowego oraz pierwszego nawrotu choroby można zastosować prednizon lub prednizolon. W przeszłości, w leczeniu pierwszego rzutu steroidowrażliwego ZN u dzieci czasami stosowano inne GKS (deflazakort, deksametazon, betametazon, metyprednizolon), jednak w żadnym badaniu z randomizacją nie potwierdzono ich skuteczności. U pacjentów ze steroidoopornym ZN zamiast prednizonu stosuje się różne GKS (deflazakort, deksametazon, metyprednizolon) w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym.

W polskich wytycznych PTNFD z 2015 r. brak jest informacji o możliwości zastosowania deflazakortu. Na różnych etapach leczenia zespołu nerczycowego I w jego różnych postaciach zaleca się głównie zastosowanie prednizonu.

Zmiany śródmiąższowe w płucach

W brytyjskich zaleceniach NICE z 2017 r., zawarto informację, że u pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc stosujących prednizolon lub azatioprynę, należy przeanalizować potencjalne ryzyko i korzyści dotyczące dyskontynuacji leczenia, kontynuacji leczenia lub wdrożenia terapii zastępczej. Brak jest informacji na temat zastosowania deflazakortu.

W amerykańsko-japońskich zaleceniach American Thoracic Society / Japanese Respiratory Society z 2016 r. dotyczących leczenia limfangioleiomiomatozy nie zamieszczono żadnych informacji dotyczących steroidoterapii.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczącej finansowania deflazakortu w leczeniu autoimmunologicznego zapalenia wątroby, zespołu nerczycowego oraz w stanie po przeszczepie nerki.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Skuteczność kliniczna

Stan po przeszczepie nerki

Do niniejszej analizy włączono 1 badanie kliniczne, otwarte *Rebollo-Bernardez 1999*.

W okresie leczenia deflazakortem żaden pacjent nie opuścił badania, nie było również konieczności modyfikacji schematu terapeutycznego u żadnego z badanych.

Poziom GPT

Średnie poziomy GPT na początku leczenia prednizonem znacznie spadły z 386 ± 345 U/l do:

- 80 ± 22 U/l po 2 miesiącach leczenia,
- 54 ± 16 U/l po 6 miesiącach leczenia.

Oba wyniki istotne statystycznie, $p < 0,02$.

Po zmianie prednizonu na deflazakort wartości GPT nie uległy istotnej zmianie w stosunku do obserwowanych podczas leczenia prednizonem i kształtowały się następująco:

- 48 ± 26 U/l na początku leczenia deflazakortem,
- 45 ± 21 U/l po 6 miesiącach leczenia DFL,
- 47 ± 33 U/l po 9 miesiącach leczenia DFL,
- 42 ± 15 U/l po 12 miesiącach leczenia DFL,
- 39 ± 18 U/l po 15 miesiącach leczenia DFL,
- 41 ± 23 U/l po 18 miesiącach leczenia DFL.

Ponadto, z treści publikacji wynika, że po sześciu miesiącach leczenia prednizonem u 94% pacjentów poziom GPT był w normie lub podwyższony o mniej niż 50%. Tak wysoki wskaźnik remisji biochemicznej utrzymywał się przez cały okres leczenia deflazakortem i tylko u jednego pacjenta zaobserwowano zwiększenie stężenia transaminaz dwukrotnie ponad normę i wymagało dodania do leczenia azatiopryny.

Poziom IgG

Poziom IgG w surowicy stopniowo się zmniejszał podczas stosowania prednizonu:

- 3029 ± 1934 mg/dl na początku leczenia,
- 2064 ± 933 mg/dl po 2 miesiącach leczenia, $p < 0,05$,
- $1\ 754 \pm 750$ mg/dl po 6 miesiącach leczenia, $p < 0,01$,
- $1\ 163 \pm 480$ mg/dl w momencie zmiany PRD na DFL, $p = 0,002$.

Ponadto, w ciągu pierwszych trzech miesięcy leczenia deflazakortem zaobserwowano istotny statystycznie, choć przejściowy wzrost poziomi IgG w surowicy (poziom IgG po 3 m-ach leczenia DFL: $1\ 721 \pm 672$ mg/dl, $p < 0,05$). Jednakże od tego momentu wartości IgG w surowicy nie wykazały istotnych statystycznie różnic w stosunku do tych zaobserwowanych w okresie leczenia prednizonem (poziom IgG po 6 m-ach leczenia DFL: $1\ 633 \pm 1\ 390$ mg/dl, po 9 m-ach leczenia DFL: $1\ 664 \pm 532$ mg/dl, po 12 m-ach leczenia DFL: $1\ 585 \pm 478$ mg/dl, po 15 m-ach leczenia DFL: $1\ 645 \pm 382$ mg/dl, po 18 m-ach leczenia DFL: $1\ 658 \pm 376$ mg/dl).

Przeciwciała ANA i ASMA

Porównanie mian ANA i ASMA podczas fazy leczenia deflazakortem i prednizonem wykazało, że w 82% przypadków nie stwierdzono zmian, pozostawiając ujemny wynik w 69% z nich oraz dodatni wynik w 13%. W 12% przypadków miana autoprzeciwciał zmniejszyły się, a u 6% pacjentów wzrosły po zmianie leczenia na deflazakort.

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby

Do niniejszej analizy włączono 4 badania RCT: *Ferraris 2007, Kim 1998, Lippuner 1998, Elli 1993*.

❖ **Ferraris 2007**

Średni klirens kreatyniny

Średni klirens kreatyniny zmniejszył się w obu grupach. W grupie MPRD po 3 latach obserwacji średni klirens kreatyniny zmniejszył się o ok $7,8$ ml/min na $1,73\text{m}^2$, a w grupie DFL o ok $6,6$ ml/min na $1,73\text{m}^2$; wyniki nieistotne statystycznie.

Hormon wzrostu i insulinopodobny czynnik wzrostu IGF-1

Z treści publikacji *Ferraris 2007* wynika, że stwierdzono znaczący wpływ czasu na wynik odchylenia standardowego (SDS) wzrostu dla wieku chronologicznego pacjentów ($p < 0,0001$). Analiza post hoc wykazała, że we wszystkich przedziałach zaobserwowano znaczny spadek SDS wzrostu pacjenta w grupie MPRD, podczas gdy spadek ten był widoczny dopiero po 3 latach w grupie DFL.

Ponadto, analiza wykazała znaczący wzrost szybkości wzrastania (cm/rok i SDS) w pierwszym roku dla grupy DFL, podczas gdy w grupie MPRD zaobserwowano znaczny spadek szybkości wzrastania po 2 latach. Dlatego, po 3 latach pacjenci przyjmujący DFL zyskali $13,3 \pm 1,3$ cm, a pacjenci otrzymujący MPRD $8,4 \pm 0,8$ cm ($p < 0,01$).

Poziom SDS IGF-1 w surowicy znacznie spadł od wartości wyjściowej do 3 lat (z 0,01 do -0,65; $p < 0,005$) u pacjentów leczonych MPRD, ale nie zmienił się u pacjentów leczonych DFL (0,1 vs -0,5; $p = \text{NS}$).

Masa ciała i skład ciała

Z treści publikacji *Ferraris 2007* wynika, że nastąpił istotny statystycznie wzrost całkowitej masy ciała ($p < 0,0001$) i masy tłuszczowej ($p = 0,0404$) w czasie. Analiza post hoc wykazała, że wzrost masy tłuszczowej był znaczący tylko w grupie metyloprednizolonu po 3 latach. Odczyt masy ciała zwiększył się w czasie od wartości początkowej w obu grupach ($p < 0,0001$). Dwukierunkowa analiza ANOVA wykazała również znaczącą interakcję między leczeniem lekiem i czasem odnośnie beztłuszczowej masy ciała ($p < 0,0001$), wskazując, że przyrost w czasie był większy w grupie deflazakortu.

BMI SDS nie różniło się istotnie między grupami. Jednak liczba pacjentów z nadwagą była znacznie zwiększona w grupie metyloprednizolonu.

Profil lipidowy

Analiza post hoc wykazała znaczny wzrost całkowitego cholesterolu w grupie metyloprednizolonu, podczas gdy w grupie deflazakortu zaobserwowano jego znaczny spadek po 3 latach leczenia.

Występowanie hipercholesterolemii, zdefiniowanej jako poziom cholesterolu całkowitego w surowicy ≥ 200 mg, było istotnie powiązane z grupą metyloprednizolonu po 1 roku, 2 latach i 3 latach leczenia. Analiza post hoc wykazała znaczny wzrost poziomu HDL w grupie DFL we wszystkich przedziałach czasowych, podczas gdy w grupie MPRD nie zaobserwowano żadnej zmiany w trakcie 3 lat obserwacji.

Ponadto, analiza ujawniła znaczącą interakcję między leczeniem lekiem a czasem oraz znaczący wpływ czasu na stosunek cholesterolu całkowitego /HDL (odpowiednio $p = 0,009$ i $p = 0,004$).

Dodatkowo, analiza post hoc wykazała znaczący spadek wskaźnika całkowitego cholesterolu/HDL w grupie DFL we wszystkich przedziałach czasowych, podczas gdy w grupie MPRD nie stwierdzono żadnej zmiany. Również w przypadku poziomu LDL analiza wykazała znaczny spadek tego parametru w grupie DFL oraz znaczący wzrost w grupie MPRD między wartością początkową a każdym punktem w czasie.

Gęstość kości (BMD)

Z treści publikacji *Ferraris 2007* wynika, że analiza post hoc wykazała znaczny spadek BMD kręgosłupa lędźwiowego i całkowitego BMD szkieletu w grupie MPRD w prawie wszystkich przedziałach czasowych, podczas gdy w grupie DFL spadek ten był widoczny dopiero po 3 latach leczenia.

Metabolizm glukozy

Z treści publikacji *Ferraris 2007* wynika, że na poziom glukozy w surowicy dla obu leków (DFL, MPRD) istotny wpływ miał czas ($p = 0,0005$) i leczenie ($p = 0,0416$). Analiza post hoc wykazała znaczny spadek glukozy w surowicy w grupie MPRD we wszystkich przedziałach czasowych, podczas gdy w grupie DFL spadek ten był widoczny dopiero po 3 latach leczenia. Ponadto, analiza post hoc wykazała, że wzrost poziomu insuliny w surowicy był istotny tylko w grupie MPRD w pierwszym roku badania.

❖ **Kim 1998**

Z treści publikacji *Kim 1998* wynika, że po zmianie leczenia PRD na DFL nie zaobserwowano żadnego wpływu na zapobieganie zmniejszania masy kostnej u pacjentów.

❖ **Lippuner 1998**

Nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie między grupą DFL a grupą PRD dla żadnego parametru biochemicznego.

Gęstość mineralna kości (BDM) i skład ciała

Gęstość mineralna kości odcinka lędźwiowego zmniejszyła się bardziej w grupie PRD względem grupy DFL ($p < 0,05$), przy czym różnica była szczególnie wyraźna po 24 tygodniach leczenia (odpowiednio $9,1 \pm 1,8\%$ vs $3,0 \pm 2,4\%$).

BDM biodra zmniejszyła się w stosunku do wartości wyjściowej w obu grupach ($p < 0,01$), bez różnic między grupami.

BDM całego ciała zmniejszyła się w stosunku do wartości początkowej tylko w grupie PRD ($p < 0,001$).

Beztłuszczowa masa ciała zmniejszyła się o około 2,5 kg w obu grupach po 6-12 tygodniach leczenia ($p < 0,001$), a następnie pozostała stabilna.

Tkanka tłuszczowa bardziej wzrosła w grupie PRD ($p < 0,01$) niż w grupie DFL ($7,1 \pm 1,8$ vs $3,5 \pm 1,4$ kg).

Większy wzrost całkowitego cholesterolu ($p < 0,03$), cholesterolu lipoproteinowego o niskiej gęstości ($p < 0,01$), lipoproteiny B2 ($p < 0,03$) i trójglicerydów ($p = 0,054$) zaobserwowano w grupie PRD względem DFL.

❖ *Elli 1993*

Przyrost masy ciała był znacznie niższy u pacjentów leczonych DFL ($p < 0,01$), a różnica stała się szczególnie widoczna, gdy dawki leku zostały zmniejszone.

Stężenie kreatyniny w osoczu ($p < 0,05$), trójglicerydów ($p < 0,05$) i całkowity poziom cholesterolu było również niższe u pacjentów w grupie DFL względem pacjentów leczonych MPRD.

Zespół nerczycowy

Do niniejszej analizy włączono 1 badanie RCT *Singhal 2015*.

Średni czas potrzebny do wywołania remisji wynosił $10,25 \pm 2,41$ dni i $12,55 \pm 1,44$ dni odpowiednio w grupie DFL i PRD. Czas do uzyskania remisji był krótszy w grupie deflazakortu w porównaniu do grupy prednizolonu, a różnica była istotna statystycznie ($p = 0,012$). Przy średniej różnicy czasu remisji wynoszącej 2,3 dnia ($SD = 1,92$), moc badania wyniosła 86%, z przedziałem ufności 95%.

Dwadzieścia troje (92%) dzieci, z których wszystkie 12 z grupy DFL i 11 z grupy PRD włączono do badania, uzyskało remisję. W grupie PRD stwierdzono, że 2 pacjentów z 1. atakiem jest opornych na sterydy. Nie stwierdzono istotnej różnicy między grupą DFL i PRD w odniesieniu do współczynnika remisji ($p = 0,48$). Spośród 22 dzieci, które ukończyły badanie, 5 (22,7%) miało nawrót. W grupie DFL, 1 dziecko miało nawrót choroby po leczeniu spowodowanym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, a 1 dziecko miało nawrót podczas trwającej 6 miesięcy obserwacji. W grupie PRD, 3 dzieci miało nawrót podczas 6-miesięcznego okresu obserwacji. Choć liczba nawrotów w okresie obserwacji była większa w przypadku grupy PRD, różnica ta nie była statystycznie istotna. Względne ryzyko nawrotu podczas obserwacji w grupie DFL w porównaniu z grupą PRD wyniosło 0,33 [95%CI: 0,04-2,73].

Drugorzędowy punkt końcowy, którym był średni przyrost masy ciała, był wyższy w grupie PRD ($1,38 \pm 0,56$ kg) w porównaniu z deflazakortem ($1,36 \pm 0,96$ kg), ale różnica nie była statystycznie istotna ($p = 0,95$). Liczba dzieci, u których rozwinęły się cechy cushingoidalne pod koniec leczenia i w okresie obserwacji, była większa w grupie PRD. Różnica ta nie była jednak statystycznie istotna. Liczby dzieci z nadciśnieniem na początku badania oraz na końcu leczenia i obserwacji nie różniła się w dwóch grupach. U żadnego z dzieci nie stwierdzono wystąpienia tylnego zmętnienia soczewki i żadne nie rozwinęło go podczas leczenia i obserwacji. Oporność na sterydy występowała tylko w grupie PRD (15,3%), ale różnica ta nie była statystycznie istotna ($p = 0,48$). Wszyscy pacjenci w badaniu mieli na początku euglikemię i taki stan występował do końca leczenia i obserwacji.

Zmiany śródmiąższowe w płucach

Nie odnaleziono badań w przedmiotowym wskazaniu.

Bezpieczeństwo

Stan po przeszczepie nerki

W badaniu *Ferraris 2007* w pierwszym roku badania wystąpił jeden epizod ostrego odrzucenia u pacjenta należącego do grupy MPRD; w grupie DFL nie było odrzucenia.

W badaniu *Kim 1998* ostre lub przewlekłe epizody odrzucenia przeszczepu i istotna zmiana poziomu kreatyniny w surowicy nie wystąpiły w okresie badania w grupie pacjentów leczonych glikokortykosteroidami (najpierw PRD później DFL).

W badaniu *Lippuner 1998* epizody odrzucenia wystąpiły u 5 z 19 pacjentów, 3 z nich należało do grupy PRD, a 2 do grupy DFL. Dwóch z 5 pacjentów odpadło po 24. tyg. leczenia (1 pacjent z grupy DFL z powodu schyłkowej niewydolności nerek, a drugi w grupie PRD z powodu otrzymania 6 wlewów (3g) metyloprednizolonu.

W badaniu *Elli 1993* w grupie DFL nie było żadnego zgonu, a w grupie DFL raportowano 1 zgon podczas całego okresu obserwacji. Ponadto, zaobserwowano 20 ciężkich epizodów odrzucenia, w tym 9 w grupie DFL i 11 w grupie MPRD (p=NS) oraz 13 poważnych infekcji, 5 w grupie DFL i 8 w grupie MPRD (p=NS).

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby

Robello-Bernardez 1999

Podczas obserwacji u żadnego pacjenta nie wystąpiło nadciśnienie tętnicze, cukrzyca ani zmiany ostrości wzroku. 8 pacjentów (wszystkie to były kobiety) potwierdziło istnienie bólu grzbietowo-lędźwiowego. U 4 z nich zdiagnozowano zapalenie stawów kręgosłupa, a ból pojawił się przed wprowadzeniem jakiegokolwiek leczenia. W pozostałych 4 przypadkach ból grzbietowo-lędźwiowy pojawił się po rozpoczęciu leczenia prednizonem i nie ulegał zmianie po konwersji na deflazacort. Jednakże u żadnego z tych 4 pacjentów nie zaobserwowano zmniejszenia masy kości w stosunku do wiek i płci w densytometrii kości.

Zespół nerczycowy

W badaniu *Singhal 2015* nie przedstawiono oceny bezpieczeństwa stosowania deflazacortu.

Zmiany śródmiąższowe w płucach

Nie odnaleziono badań w przedmiotowym wskazaniu.

Opinie ekspertów

Stan po przeszczepie nerki

Według prof. L. Cierpki, Konsultanta krajowego ds. transplantologii klinicznej „produkt leczniczy w tabletkach a 6 mg powinien być refundowany w rzadkich przypadkach wymienionych powyżej. Typowe leczenie immunosupresyjne po transplantacjach narządowych to malejące dawki prednizonu 5-10 mg. Tabletki Calcort a 30 mg w przewlekłym leczeniu po transplantacjach nie będą więc mieć zastosowania. W leczeniu potransplantacyjnym oprócz nerek należy uwzględnić pozostałe narządy: serce, wątrobę, trzustkę, płuca, przeszczepy wielotkankowe (kończyny, twarz, krtań), przeszczepu komórek krwiotwórczych,

Według prof. K. Ciechanowskiego, Konsultanta wojewódzkiego ds. nefrologii „(...) lek ten powinien być dostępny np. na import docelowy szczególnie dla osób wykazujących nadmierną niekorzystną reakcję na Encorton (np. zaburzenia tolerancji glukozy). Do tej pory pacjenci, którzy chcieliby być leczeni Calcortem zamiast Encortonem, zaopatrują się w ten lek np. w Niemczech za cenę ok. 36 euro za 100 tabletek Calcortu po 6 mg. Tabletki po 30 mg sprowadzają np. z Hiszpanii. Mieszkańcy Szczecina zaopatrują się (pełnopłatna recepta) w niemieckiej aptece odległej o 25 km od centrum Szczecina.”

Zespół nerczycowy

Według prof. K. Ciechanowskiego, Konsultanta wojewódzkiego ds. nefrologii „(...) lek ten powinien być dostępny np. na import docelowy szczególnie dla osób wykazujących nadmierną niekorzystną reakcję na Encorton (np. zaburzenia tolerancji glukozy). Do tej pory pacjenci, którzy chcieliby być leczeni Calcortem zamiast Encortonem, zaopatrują się w ten lek np. w Niemczech za cenę ok. 36 euro za 100 tabletek Calcortu po 6 mg. Tabletki po 30 mg sprowadzają np. z Hiszpanii. Mieszkańcy Szczecina zaopatrują się (pełnopłatna recepta) w niemieckiej aptece odległej o 25 km od centrum Szczecina.”

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby

Według prof. E. Poniewierki, Konsultanta wojewódzkiego ds. gastroenterologii „AIH to choroba, której częstość występowania na terenie Europy nie osiąga 1 na 100 000 mieszkańców. Leczenie od wielu lat jest nie zmienione i polega na stosowaniu glikokortykosteroidów i azatiopryny. Leki te są powszechnie dostępne i tanie.”

Zmiany śródmiąższowe w płucach

Według prof. M. Brzosko, Konsultanta krajowego ds. 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, gospodarke

węglowodanową, powoduje mniejszy przybór masy ciała, mniej hirsutyzmu, mniejszą szansę występowania budowy ciała cushingoidalnej.”

Według prof. M. Majdan, Konsultanta wojewódzkiego w dz. reumatologii „Nowa forma syntetycznych GKS – mniejsze działania niepożądane; powinna być finansowana ze środków publicznych jako opcja terapii we wszystkich wymienionych (...) wskazaniach.”

Według dr R. Kieszko, Konsultanta wojewódzkiego w dz. chorób płuc „Przegląd piśmiennictwa wykazał, że aktywność 7,5 mg deflazakortu jest w przybliżeniu równoważna 25 mg kortyzonu, 20 mg hydrokortyzonu, 5 mg prednizolonu lub prednizonu, 4 mg metyloprednizolonu lub triamcynolon lub 0,75 betametazonu lub deksametazon. W przeglądzie zauważono, że potrzeba o 50% wyższej dawki, aby wywołać ten sam efekt demineralizujący, co prednizolon. Zatem ma mniejszy wpływ na metabolizm wapnia niż jakikolwiek inny syntetyczny kortykosteroid, a zatem wykazuje mniejsze ryzyko opóźnienia tempa wzrostu u dzieci i osteoporozy u osób starszych i stosunkowo niewielki wpływ na metabolizm węglowodanów, retencję sodu i hipokaliemię (Parente 2017). Niestety nie ma piśmiennictwa dotyczącego stosowania deflazacortu w chorobach śródmiąższowych płuc poza sarkoidoza. Rizzato i wsp. wykazali, że przewlekłe leczenie deflazakortem powoduje mniejszą demineralizację kości u chorych na sarkoidoza w porównaniu do prednizolonu (Rizzato i wsp. 1991, Rizzato i wsp. 1997). Można się spodziewać, że mniejszy efekt demineralizacyjny mógłby wystąpić też podczas leczenia deflazakortem innych chorób śródmiąższowych, co miałoby znaczenie dla pacjentów w przypadkach długotrwałej sterydoterapii”

10. Źródła

Rekomendacje kliniczne	
Stan po przeszczepie nerki	
BTS 2017	The Renal Association. Post-Operative Care in the Kidney Transplant Recipient. Final Version February 2017.
EAU 2019	https://uroweb.org/guideline/renal-transplantation/#3 (dostęp: 12.03.2020 r.)
NICE 2017	National Institute for Health and Care Excellence. Immunosuppressive therapy for kidney transplant in adults Technology appraisal guidance, Published: 11 October 2017 www.nice.org.uk/guidance/ta481 (dostęp: 12.03.2020 r.)
NICE 2017_2	National Institute for Health and Care Excellence. Immunosuppressive therapy for kidney transplant in children and young people. Technology appraisal guidance. Published: 11 October 2017 www.nice.org.uk/guidance/ta482 (dostęp: 12.03.2020 r.)
PTT 2018	Polskie Towarzystwo Transplantacyjne. Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. Warszawa grudzień 2018. Wydawca: Fundacja Zjednoczeni dla Transplantacji.
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby	
AASLD 2010	Michael P. Manns,1 Albert J. Czaja,2 James D. Gorham,3 Edward L. Krawitt,4 Giorgina Mieli-Vergani,5 Diego Vergani,6 and John M. Vierling7, AASLD Practise Guidelines, Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis 2010.
BSG 2010	British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. Gleeson D, Heneghan MA. Gut (2011). doi:10.1136/gut.2010.235259
EASL 2015	Journal of Hepatology, EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis, European Association for the Study of the Liver.
HSG 2019	George N. Dalekosa,b, John Koskinasc, George V. Papatheodoridis, Annals of Gastroenterology (2019) 32, 1-24, Hellenic Association for the Study of the Liver Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis
PTH 2015	Pod red. Prof. dr hab. n. med. K.Simona, Hepatologia 2015, Vol. 15, Rocznk Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego
Zespół nerczycowy	
PTNFD 2015	Zalecenia Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej (PTNFD) dotyczące postępowania z dzieckiem z zespołem nerczycowym. Zalecenia opracowane przez grupę ekspertów powołaną przez PTNFD — zespół ekspertów: Helena Ziółkowska (koordynator grupy), Irena Bałasz-Chmielewska, Ryszard Grenda, Kinga Musiał, Iwona Ogarek, Maria Szczepańska, Jacek Zachwieja, Aleksandra Żurowska (przewodnicząca PTNFD). Forum Nefrologiczne 2015, tom 8, nr 4, 238–256
SINePe 2017	Pasini A, Benetti E et al. The Italian Society for Pediatric Nephrology (SINePe) consensus document on the management of nephrotic syndrome in children: Part I - Diagnosis and treatment of the first episode and the first relapse. Italian Journal of Pediatrics (2017) 43:41
Zmiany śródmiąższowe w płucach	
ATS/JRS 2016	McCormack FX, Gupta N et al. on behalf of the ATS/JRS Committee on Lymphangioleiomyomatosis. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guidelines: Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management. Am J Respir Crit Care Med 2016, Vol 194, Iss 6, pp 748–761, Sep 15, 2016
NICE 2017	Idiopathic pulmonary fibrosis in adults: diagnosis and management. Clinical guideline. National Institute for Health and Care Excellence. Published: 12 June 2013, Last updated May 2017, www.nice.org.uk/guidance/cg163
Badania	
Stan po przeszczepie nerki	
Ferraris 2007	Ferraris JR et al.. Effects of deflazacort vs. methylprednisone: a randomized study in kidney transplant patients. <i>Pediatr Nephrol.</i> 2007 May;22(5):734-41. Epub 2007 Feb 9.
Linnuper 1998	Lippuner K et al. Effects of deflazacort versus prednisone on bone mass, body composition, and lipid profile: a randomized, double blind study in kidney transplant patients <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 1998 Nov;83(11):3795-802.
Kim 1998	Kim MS. Et al. Effect of deflazacort on bone mineral density in renal transplant recipients. <i>Transplant Proc.</i> 1998 Nov;30(7):3041-2.
Elli 1993	Elli A. et al. A randomized trial of deflazacort versus 6-methylprednisolone in renal transplantation--immunosuppressive activity and side effects. <i>Transplantation.</i> 1993 Jan;55(1):209-12.
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby	
Rebollo-Bernardez 1999	Rebollo Bernardez J. et al. Deflazacort for long-term maintenance of remission in type I autoimmune hepatitis. <i>Revista Espanola de Enfermedades Digestivas /</i> 1999;91(9):630-638 Spain ARAN Ediciones S.A. (Castello 128 - 10, Madrid 28006, Spain) 1999.
Zespół nerczycowy	
Singhal 2015	Singhal R, Pandit S, Dhawan N. Deflazacort Versus Prednisolone: Randomized Controlled Trial in Treatment of Children With Idiopathic Nephrotic Syndrome. <i>Iran J Pediatr.</i> 2015 April; 25(2):e510.
Pozostałe źródła	
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r.
OT.422.75.2019	Zessly (infliksymab) we wskazaniu autoimmunologiczne zapalenie wątroby (ICD-10: K73.2). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych Nr: OT.422.75.2019, Data ukończenia: 11 września 2019 r.
OT.431.2.2016	Calcort (deflazacort) we wskazaniach: sarkoidoza, zespół Ormonda,choroba śródmiąższowa płuc. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego. Raport nr: OT.431.2.2016, Data ukończenia: 24 sierpnia 2016 r

OT.422.38.2018	Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Nr: OT.422.18.2018, Data ukończenia: 3 lipca 2018 r.
SPCs Calcort	Podsumowanie Charakterystyki Produktu Calcort https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20915 [dostęp: 25.02.2020 r.]
Szczeklik 2017	Interna Szczeklika 2018, Gajewski P., red., Kraków: Wydawnictwo Medycyna Praktyczna; II: 744-745; V: 1647-1651.

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 19. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Pubmed (data wyszukiwania: 20.02.2020 r.) – stan po przeszczepie nerki

Nr	Kwerenda	Liczba publikacji
#10	Search (((("deflazacort" [Supplementary Concept]) OR Deflazacort[Title/Abstract])) AND (("Kidney Transplantation"[Mesh]) OR (((Renal[Title/Abstract] OR kidney[Title/Abstract])) AND (Transplantation[Title/Abstract] OR Transplantations[Title/Abstract] OR Graft[Title/Abstract] OR Grafts[Title/Abstract] OR Grafting[Title/Abstract] OR transplant[Title/Abstract] OR transplants[Title/Abstract] OR Allotransplantation[Title/Abstract] OR Allotransplantations[Title/Abstract] OR Allograft[Title/Abstract] OR Allografts[Title/Abstract] OR Allografting[Title/Abstract] OR allotransplant[Title/Abstract] OR Allotransplants[Title/Abstract]))) Filters: Polish; English	27
#9	Search (((("deflazacort" [Supplementary Concept]) OR Deflazacort[Title/Abstract])) AND (("Kidney Transplantation"[Mesh]) OR (((Renal[Title/Abstract] OR kidney[Title/Abstract])) AND (Transplantation[Title/Abstract] OR Transplantations[Title/Abstract] OR Graft[Title/Abstract] OR Grafts[Title/Abstract] OR Grafting[Title/Abstract] OR transplant[Title/Abstract] OR transplants[Title/Abstract] OR Allotransplantation[Title/Abstract] OR Allotransplantations[Title/Abstract] OR Allograft[Title/Abstract] OR Allografts[Title/Abstract] OR Allografting[Title/Abstract] OR allotransplant[Title/Abstract] OR Allotransplants[Title/Abstract])))	28
#8	Search ("Kidney Transplantation"[Mesh]) OR (((Renal[Title/Abstract] OR kidney[Title/Abstract])) AND (Transplantation[Title/Abstract] OR Transplantations[Title/Abstract] OR Graft[Title/Abstract] OR Grafts[Title/Abstract] OR Grafting[Title/Abstract] OR transplant[Title/Abstract] OR transplants[Title/Abstract] OR Allotransplantation[Title/Abstract] OR Allotransplantations[Title/Abstract] OR Allograft[Title/Abstract] OR Allografts[Title/Abstract] OR Allografting[Title/Abstract] OR allotransplant[Title/Abstract] OR Allotransplants[Title/Abstract]))	138832
#7	Search ((Renal[Title/Abstract] OR kidney[Title/Abstract])) AND (Transplantation[Title/Abstract] OR Transplantations[Title/Abstract] OR Graft[Title/Abstract] OR Grafts[Title/Abstract] OR Grafting[Title/Abstract] OR transplant[Title/Abstract] OR transplants[Title/Abstract] OR Allotransplantation[Title/Abstract] OR Allotransplantations[Title/Abstract] OR Allograft[Title/Abstract] OR Allografts[Title/Abstract] OR Allografting[Title/Abstract] OR allotransplant[Title/Abstract] OR Allotransplants[Title/Abstract])	118951
#6	Search Transplantation OR Transplantations OR Graft OR Grafts OR Grafting OR transplant OR transplants OR Allotransplantation OR Allotransplantations OR Allograft OR Allografts OR Allografting OR allotransplant OR Allotransplants	978141
#5	Search Renal or kidney	1093090
#4	Search "Kidney Transplantation"[Mesh]	94093
#3	Search ("deflazacort" [Supplementary Concept]) OR Deflazacort[Title/Abstract]	568
#2	Search Deflazacort	568
#1	Search "deflazacort" [Supplementary Concept]	416

Tabela 20. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 20.02.2020 r.) – stan po przeszczepie nerki

Nr	Kwerenda	Liczba publikacji
#1	exp deflazacort/	2321
#2	deflazacort.ab,kw,ti.	746
#3	1 or 2	2359
#4	exp kidney graft/	39648
#5	(Renal or kidney).ab,kw,ti.	1041100
#6	(Transplantation or Transplantations or Graft or Grafts or Grafting or transplant or transplants or Allotransplantation or Allotransplantations or Allograft or Allografts or Allografting or allotransplant or Allotransplants).ab,kw,ti.	895576
#7	5 and 6	178682
#8	4 or 7	181081
#9	3 and 8	89
#10	limit 9 to (english or polish)	85

Tabela 21. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 20.02.2020 r.) – stan po przeszczepie nerki

Nr	Kwerenda	Liczba publikacji
#1	(deflazacort):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	182
#2	(Kidney Transplantation):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10622
#3	(Renal or kidney):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	77375
#4	(Transplantation OR Transplantations OR Graft OR Grafts OR Grafting OR transplant OR transplants OR Allotransplantation OR Allotransplantations OR Allograft OR Allografts OR Allografting OR allotransplant OR Allotransplants):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	55194
#5	#3 AND #4	15150
#6	#2 OR #5	15150
#7	#1 AND #6	14

Tabela 22. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania: 20.02.2020 r.) - AIH

Nr	Kwerenda	Liczba publikacji
#10	Search #4 and #9	4
#9	Search #5 or #8	569
#8	Search "deflazacort" [Supplementary Concept]	416
#5	Search (deflazacort[Title/Abstract] OR calcort[Title/Abstract])	433
#4	Search #1 or #3	6733
#3	Search "Hepatitis, Autoimmune"[Mesh]	3477
#1	Search (Autoimmune hepatitis[Title/Abstract] OR lupoid hepatitis[Title/Abstract] OR AIH[Title/Abstract])	6156

Tabela 23. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 21.02.2020 r.) - AIH

Nr	Kwerenda	Liczba publikacji
1	(autoimmune hepatitis or lupoid hepatitis or AIH).ab,kw,ti.	10908
2	exp autoimmune hepatitis/	11833
3	1 or 2	14310
4	(deflazacort or calcort).ab,kw,ti.	749
5	exp deflazacort/	2323
6	4 or 5	2362
7	3 and 6	32
8	limit 7 to (human and english language)	31

Tabela 24. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania 21.02.2020 r.) - AIH

Nr	Kwerenda	Liczba publikacji
#1	#1 (autoimmune hepatitis or lupoid hepatitis or AIH):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	638
#2	MeSH descriptor: [Hepatitis, Autoimmune] explode all trees	26
#3	#1 or #2	638
#4	(deflazacort or calcort):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	184
#5	MeSH descriptor: [] explode all trees	0
#6	#3 and #4	0

Tabela 25. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania 06.03.2020 r.) – zespół nerczycowy

Nr	Kwerenda	Liczba publikacji
#13	Search #6 and #11 Filters: Publication date from 2013/01/01 to 2020/12/31	3
#12	Search #6 and #11	18
#11	Search #7 or #10	568
#10	Search "deflazacort" [Supplementary Concept]	416
#7	Search deflazacort[Title/Abstract]	432
#6	Search #4 or #5	22489
#5	Search "Nephrotic Syndrome"[Mesh]	15793
#4	Search "Nephrotic Syndrome"[Title/Abstract]	18598

Tabela 26. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Embase (OvidSP) (data ostatniego wyszukiwania 06.03.2020 r.) - zespół nerczycowy

Nr	Kwerenda	Liczba publikacji
1	nephrotic syndrome.ab,kw,ti.	15413
2	exp nephrotic syndrome/	15884
3	1 or 2	19412
4	deflazacort.ab,kw,ti.	559
5	exp deflazacort/	1871
6	4 or 5	1904
7	3 and 6	67
8	limit 7 to ((english or polish) and yr="2013 - 2020" and (article or article in press))	11

Tabela 27. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania 06.03.2020 r.) - zespół nerczycowy

Nr	Kwerenda	Liczba publikacji
#1	(nephrotic syndrome):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1248
#2	MeSH descriptor: [Nephrotic Syndrome] explode all trees	351
#3	(deflazacort):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	181
#4	MeSH descriptor: [] explode all trees	0
#5	#1 or #2	1248
#6	#3 or #4	181
#7	#5 and #6	10
#8	Custom Range: 2013-2020	1

Tabela 28. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania 06.03.2020 r.) – zmiany śródmiąższowe w płucach

Nr	Kwerenda	Liczba publikacji
#27	Search #22 and #25 Filters: Publication date from 2016/01/01 to 2020/12/31	0
#28	Search #22 and #25 Schema: all Filters: Publication date from 2016/01/01 to 2020/12/31	0
#26	Search #22 and #25	5
#25	Search #23 or #24	568
#24	Search "deflazacort" [Supplementary Concept]	416
#23	Search deflazacort[Title/Abstract]	432
#22	Search #19 or #21	75478
#21	Search "Lung Diseases, Interstitial"[Mesh]	55062

Nr	Kwerenda	Liczba publikacji
#19	Search (Interstitial lung disease[Title/Abstract] OR diffuse parenchymal lung disease[Title/Abstract] OR Idiopathic pulmonary fibrosis[Title/Abstract] OR Desquamative interstitial pneumonia[Title/Abstract] OR Acute interstitial pneumonia[Title/Abstract] OR Hamman-Rich syndrome[Title/Abstract] OR Nonspecific interstitial pneumonia[Title/Abstract] OR Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease[Title/Abstract] OR Cryptogenic organizing pneumonia[Title/Abstract] OR Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia[Title/Abstract] OR Lymphoid interstitial pneumonia[Title/Abstract] OR Lymphocytic interstitial pneumonia[Title/Abstract] OR Idiopathic interstitial pneumonia[Title/Abstract] OR noninfectious pneumonia[Title/Abstract] OR Hypersensitivity pneumonitis[Title/Abstract] OR Extrinsic allergic alveolitis[Title/Abstract] OR idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis[Title/Abstract] OR unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia[Title/Abstract] OR combined pulmonary fibrosis[Title/Abstract] OR interstitial pneumonia[Title/Abstract] OR diffuse alveolar hemorrhage[Title/Abstract] OR eosinophilic lung disease[Title/Abstract] OR allergic bronchopulmonary aspergillosis[Title/Abstract] OR chronic eosinophilic pneumonia[Title/Abstract] OR eosinophilic bronchitis[Title/Abstract] OR pulmonary Langerhans cell histiocytosis[Title/Abstract] OR lymphangioleiomyomatosis[Title/Abstract] OR pulmonary alveolar proteinosis[Title/Abstract])	29683

Tabela 29. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Embase (OvidSP) (data ostatniego wyszukiwania 06.03.2020 r.) – zmiany śródmiąższowe w płucach

Nr	Kwerenda	Liczba publikacji
1	(Interstitial lung disease or diffuse parenchymal lung disease or Idiopathic pulmonary fibrosis or Desquamative interstitial pneumonia or Acute interstitial pneumonia or Hamman-Rich syndrome or Nonspecific interstitial pneumonia or Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease or Cryptogenic organizing pneumonia or Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia or Lymphoid interstitial pneumonia or Lymphocytic interstitial pneumonia or Idiopathic interstitial pneumonia or noninfectious pneumonia or Hypersensitivity pneumonitis or Extrinsic allergic alveolitis or idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis or unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia or combined pulmonary fibrosis or interstitial pneumonia or diffuse alveolar hemorrhage or eosinophilic lung disease or allergic bronchopulmonary aspergillosis or chronic eosinophilic pneumonia or eosinophilic bronchitis or pulmonary Langerhans cell histiocytosis or lymphangioleiomyomatosis or pulmonary alveolar proteinosis).ab,kw,ti.	44700
2	exp interstitial lung disease/	65015
3	1 or 2	79765
4	deflazacort.ab,kw,ti.	559
5	exp deflazacort/	1871
6	4 or 5	1904
7	3 and 6	50
8	limit 7 to ((english or polish) and yr="2016 - 2020" and (article or article in press))	4

Tabela 30. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania 06.03.2020 r.) – zmiany śródmiąższowe w płucach

Nr	Kwerenda	Liczba publikacji
#1	(deflazacort):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 181	181
#2	MeSH descriptor: [] explode all trees 0	0
#4	#1 or #2	181
#5	MeSH descriptor: [Lung Diseases, Interstitial] explode all trees	779
#6	(Interstitial lung disease or diffuse parenchymal lung disease or Idiopathic pulmonary fibrosis or Desquamative interstitial pneumonia or Acute interstitial pneumonia or Hamman-Rich syndrome or Nonspecific interstitial pneumonia or Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease or Cryptogenic organizing pneumonia or Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia or Lymphoid interstitial pneumonia or Lymphocytic interstitial pneumonia or Idiopathic interstitial pneumonia or noninfectious pneumonia or Hypersensitivity pneumonitis or Extrinsic allergic alveolitis or idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis or unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia or combined pulmonary fibrosis or interstitial pneumonia or diffuse alveolar hemorrhage or eosinophilic lung disease or allergic bronchopulmonary aspergillosis or chronic eosinophilic pneumonia or eosinophilic bronchitis or pulmonary Langerhans cell histiocytosis or lymphangioleiomyomatosis or pulmonary alveolar proteinosis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3629
#7	#5 or #6	3964
#8	#4 and #7	1

11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań

Diagram selekcji badań PRISMA dla AIH

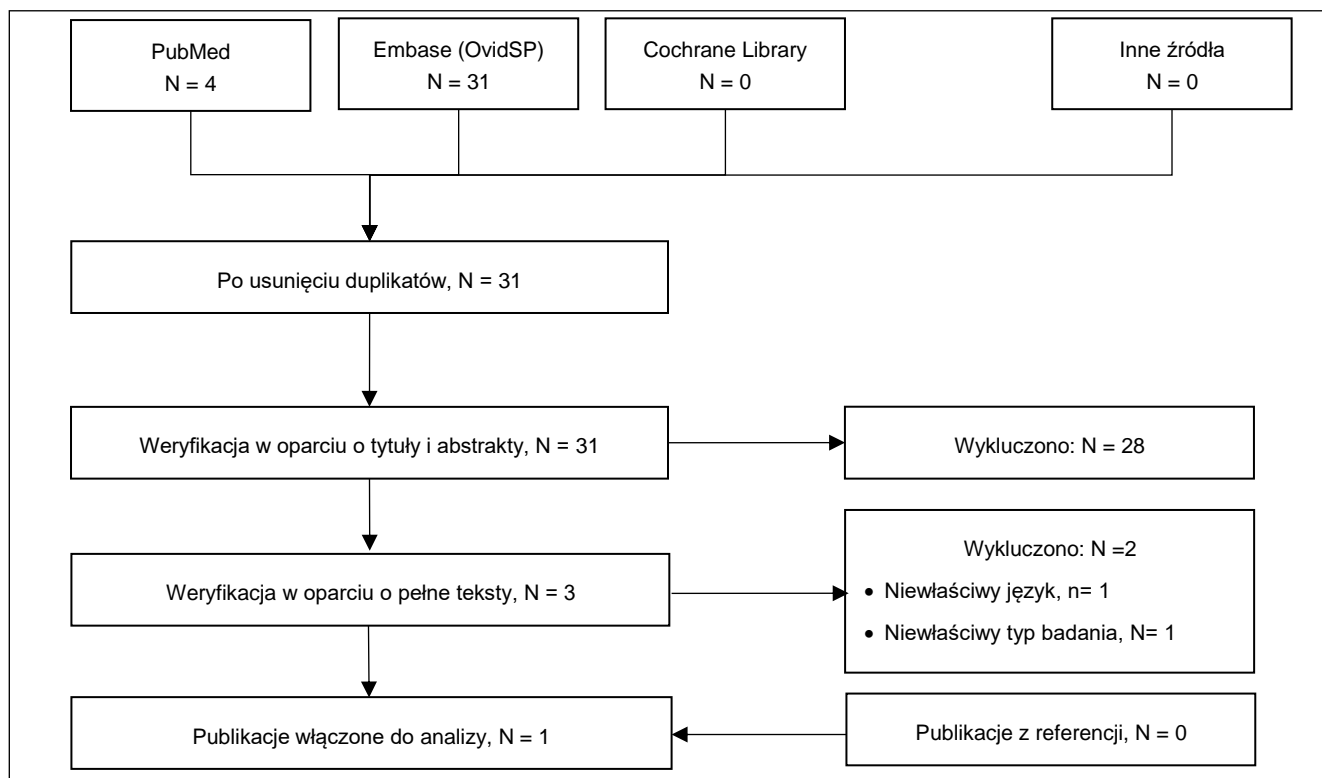


Diagram selekcji badań PRISMA dla stany po przeszczepie nerki

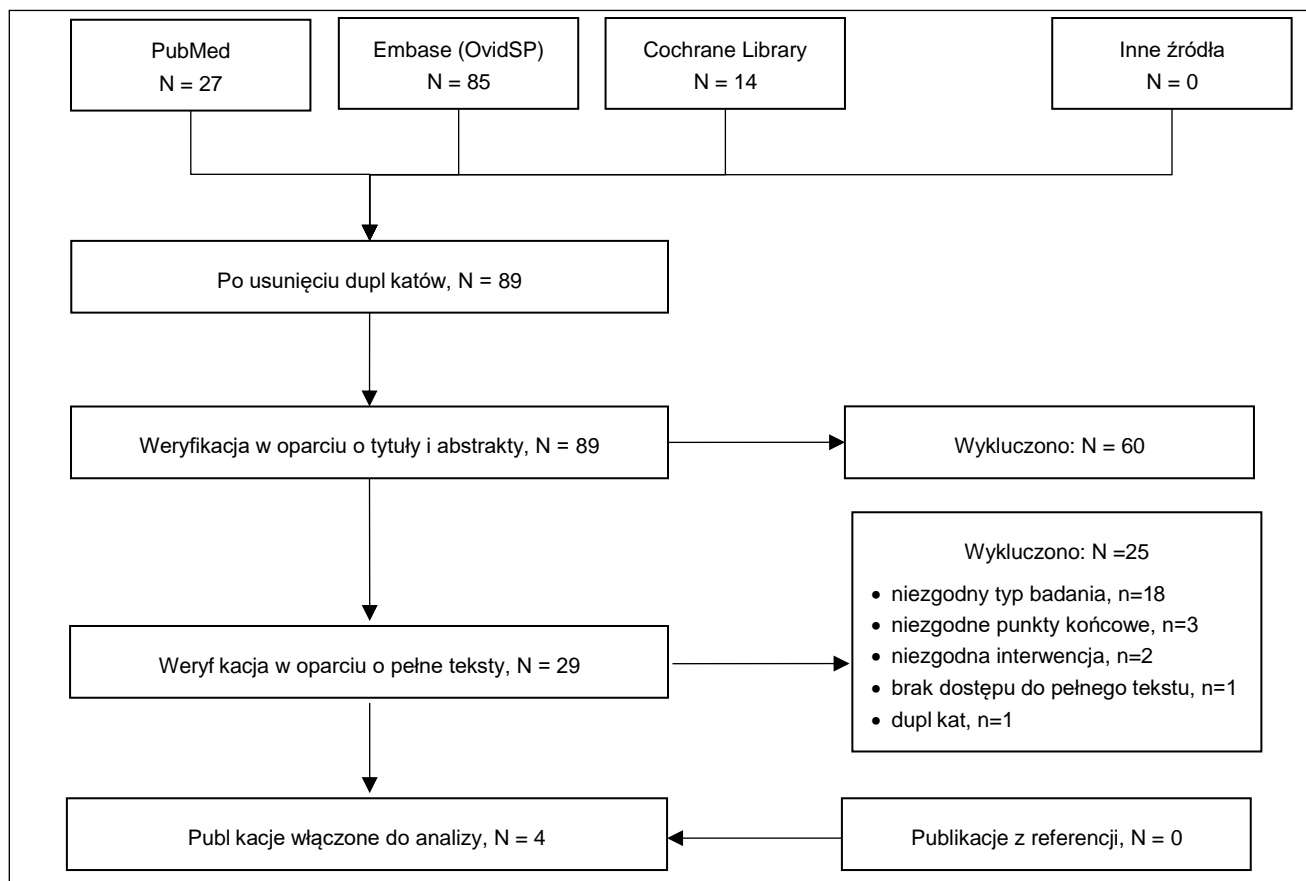


Diagram selekcji badań PRISMA dla zespołu nerczycowego (od 2013 r.)

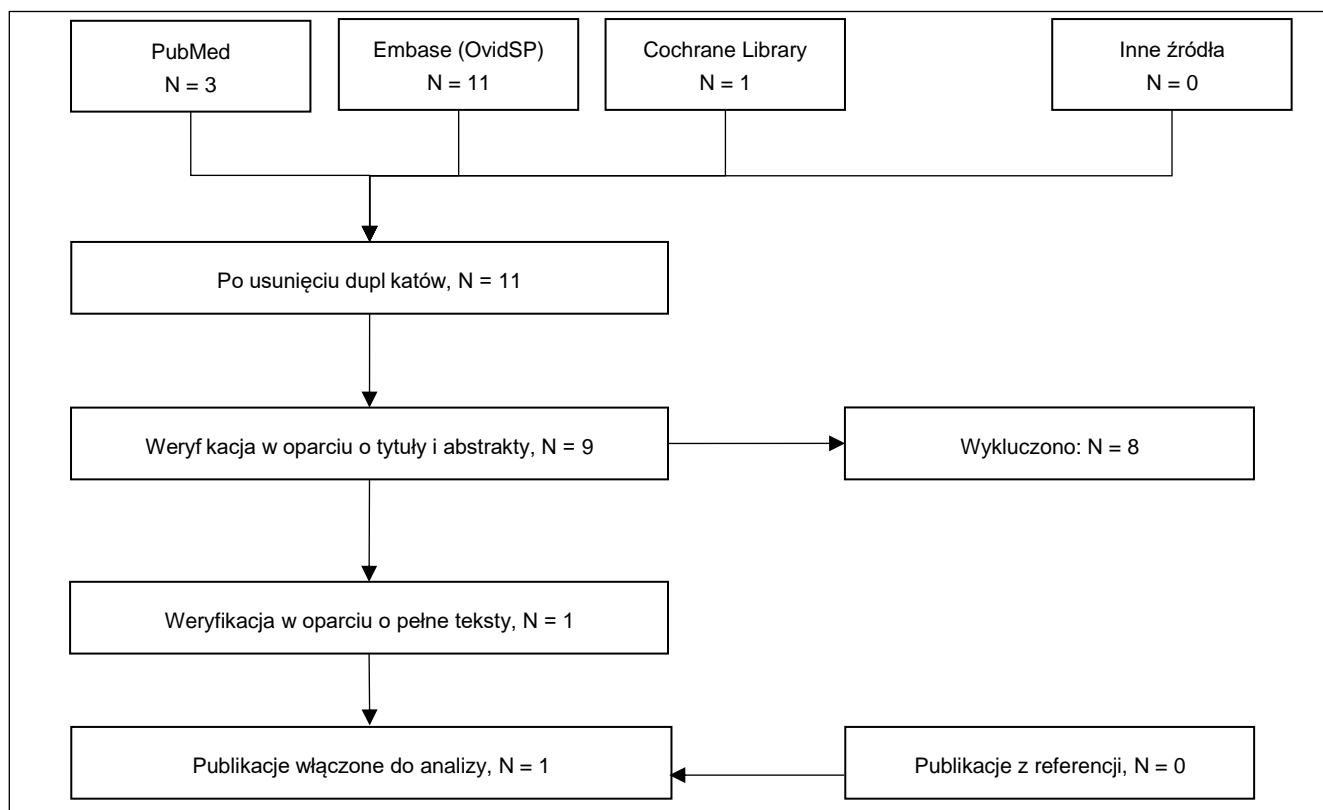
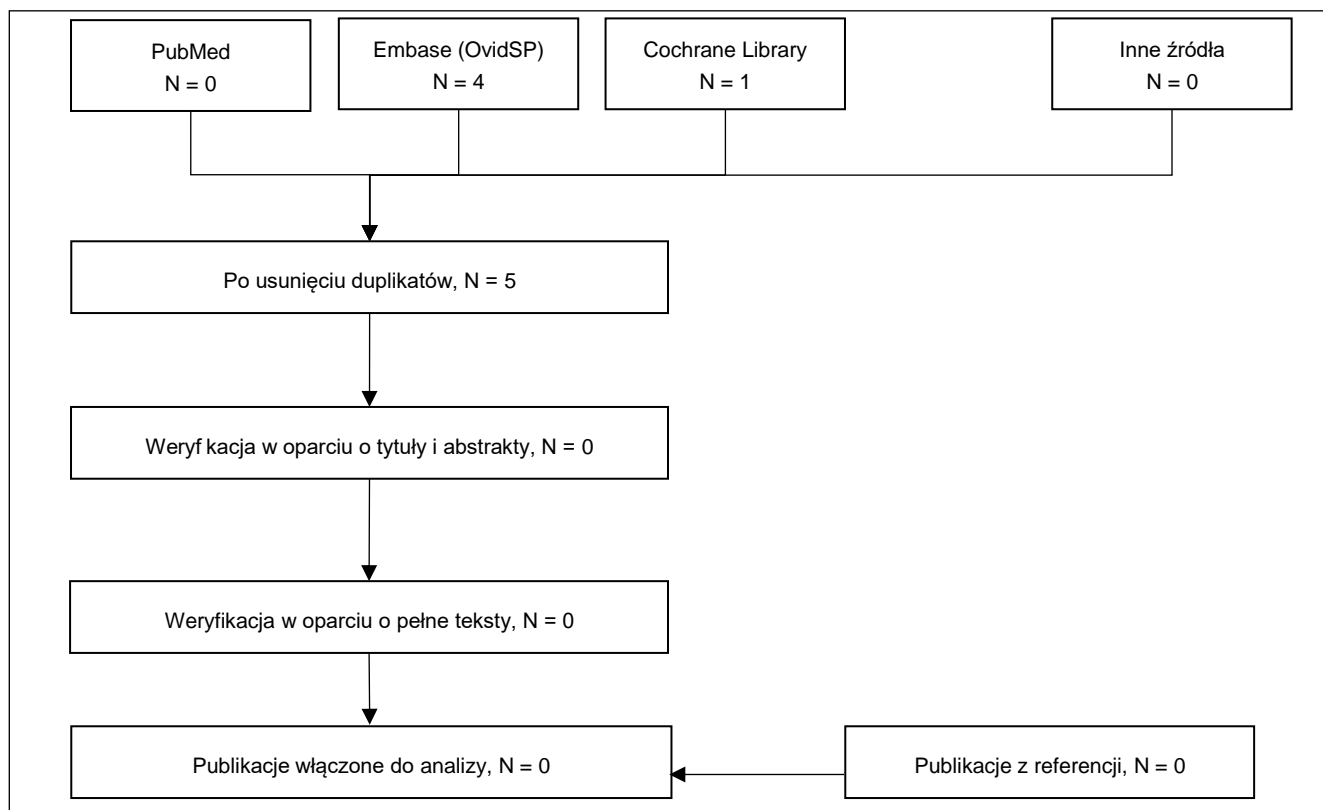


Diagram selekcji badań PRISMA dla zmian śródmiąższowych w płucach (od 2016 r.)



11.3. Leki refundowane w ocenianych wskazaniach

Tabela 31. 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 pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDS
Betamethasoni dipropionas + Betamethasoni natrii phosphas										
Diprophos, zawiesina do wstrzyk., 6,43+2,63 mg/ml	5 amp.po 1 ml	81.1, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania pozajelitowego	54,00	56,70	66,87	66,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		50%	33,44
Dexamethasonum										
Demezoon, 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
Demezoon, 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 - postaci 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, proszek i rozp. do sporz. roztw. do wstrzyk./infuzji, 1000 mg	1 fiol. + 1 amp.	82.1, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metyloprednisolon	52,57	55,20	65,22	65,22	Zaostrzenie w przebiegu stwardnienia rozsianego		R	3,20
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
Solu-Medrol, proszek i rozp. do sporz. roztw. do wstrzyk., 1000 mg	1 fiol. z prosz. + 1 fiol. z rozp.	82.1, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metyloprednisolon	84,49	88,71	98,73	65,22	Zaostrzenie w przebiegu stwardnienia rozsianego		R	36,71
Solu-Medrol, proszek i rozp. do sporz.	1 fiol. z prosz. + 1 fiol. z rozp.		35,05	36,80	43,44	32,61			R	14,03

roztw. do wstrzyk., 500 mg											
Encortonol, tabl., 5 mg	20 szt.	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	9,71	10,20	12,83	8,78	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	7,25	
Predasol, tabletki, 20 mg	20 tabl.		27,00	28,35	35,10	35,10			R	4,27	
Predisonum											
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>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	8,32	
Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.		7,56	7,94	8,32	1,18	Nowotwory złośliwe	-	B	7,14	
Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.		16,20	17,01	20,34	11,84	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	11,70	
Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.		16,20	17,01	20,34	11,84	Nowotwory złośliwe	-	B	8,50	
Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.		21,60	22,68	27,95	23,68	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	8,54	

Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.		21,60	22,68	27,95	23,68	Nowotwory złośliwe	-	B	4,27
Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.		22,45	23,57	29,60	29,60	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	5,33
Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.		22,45	23,57	29,60	29,60	Nowotwory złośliwe	-	B	0,00
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
Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.		9,72	10,21	12,09	5,92	Nowotwory złośliwe	-	B	6,17

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