



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Calcort (deflazakort)
we wskazaniach:

- **dystrofia mięśniowa typu Beckera**
- **neuropatia nerwów obwodowych**
- **zespół Ormonda**
- **zespół Sjogrena**
- **zespół Churga-Strauss**
- **zespół antyfosfolipidowy**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania
zgody na refundację

Nr: OT.4311.4.2019b

Data ukończenia: 15 kwietnia 2020

Wykaz wybranych skrótów

| | |
|-------------------------------|--|
| Agencja / AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| aPL | przeciwciała antyfosfolipidowe |
| DFL | Deflazakort |
| DOACs | bezpośrednie doustne leki przeciwzakrzepowe |
| EMA | Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency) |
| FDA | Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration) |
| GSK | Glikokortykosterydy |
| HCQ | hydroksychlorochina |
| IVIG | Immunoglobulina dożylna |
| Komparator | Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej |
| LDA | Aspiryna w niskiej dawce |
| Lek | Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.) |
| LMWH | heparyna drobnocząsteczkowa |
| LRA | antagoniści receptora leukotrienowego |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| r.ż. | rok życia |
| SPCs | Podsumowanie Charakterystyki Produktu (ang. Summary of Product Characteristics) |
| PRD | Prednizon |
| Technologia | Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357) |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| Ustawa o refundacji | Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) |
| Ustawa o świadczeniach | Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.) |
| VKA | antagoniści witaminy K |
| 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. Dystrofia mięśniowa typu Beckera (BMD) | 6 |
| 3.2. Neuropatia nerwów obwodowych..... | 6 |
| 3.3. Zespół Ormonda..... | 8 |
| 3.4. Zespół Sjogrena | 9 |
| 3.5. Zespół Churga-Strauss (EGPA) | 10 |
| 3.6. Zespół antyfosfolipidowy (APS)..... | 11 |
| 3.7. Liczebność populacji wnioskowanej..... | 14 |
| 3.7.1. Opinie ekspertów klinicznych | 14 |
| 4. Interwencja oceniana | 15 |
| 4.1. Technologia oceniana – opis..... | 15 |
| 4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą | 16 |
| 5. Opinie ekspertów klinicznych | 17 |
| 6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące ocenianego produktu leczniczego..... | 19 |
| 6.1. Opinie ekspertów klinicznych | 30 |
| 6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych..... | 31 |
| 6.3. Alternatywne technologie medyczne | 31 |
| 7. Wskazanie dowodów naukowych | 32 |
| 7.1. Opis metodyki..... | 32 |
| 7.2. Opis włączonych badań | 32 |
| 7.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu | 32 |
| 7.3. Wyniki..... | 33 |
| 7.3.1.1. Analiza skuteczności | 33 |
| 7.3.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa..... | 33 |
| 7.3.2. Ograniczenia analizy klinicznej..... | 34 |
| 8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych | 35 |
| 8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce | 35 |
| 8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców | 36 |
| 9. Kluczowe informacje i wnioski..... | 37 |
| 10. Źródła | 42 |
| 11. Załączniki | 44 |
| 11.1. Strategie wyszukiwania publikacji | 44 |
| 11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań..... | 47 |
| 11.3. Leki refundowane w ocenianych wskazaniach..... | 49 |

1. Podstawowe informacje o zleceniu

| | |
|---|-------------------------|
| <i>Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT</i> | 2019-02-01 |
| <i>i znak pisma zlecającego</i> | 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:

- dystrofia mięśniowa typu Beckera
 - neuropatia nerwów obwodowych
 - zespół Ormonda
 - zespół Sjogrena
 - zespół Churga-Strauss
 - zespół antyfosfolipidowy
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

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

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

we wskazaniach:

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

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

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

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

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

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

3. Problem zdrowotny

3.1. Dystrofia mięśniowa typu Beckera (BMD)

Definicja

ICD-10: G71.0 – dystrofia mięśniowa typu Beckera

Dystrofie mięśniowe Duchenne'a (DMD) i **Beckera** (BMD) wykazują dziedziczenie sprzężone z chromosomem X i są uwarunkowane mutacjami genu DMD kodującego dystrofinę (jedno z białek odpowiedzialnych za prawidłową kurczliwość włókien mięśniowych). W dystrofii Beckera komórki mięśniowe wytwarzają dystrofinę, ale jest ona nieprawidłowa (najczęstszą przyczyną są delecje powodujące utratę fragmentu białka, ale bez przesunięcia ramki odczytu). **Dystrofia Beckera** ujawnia się później (5-15 rż.) i przebiega znacznie łagodniej niż dystrofia mięśniowa Duchenne'a; chorzy pozostają dość długo sprawni i mogą mieć potomstwo.

[Źródło: OT.4311.8.2017]

Epidemiologia

Częstość dystrofii Beckera to ~1/18000 żywych urodzeń noworodków płci męskiej.

[Źródło: OT.4311.8.2017]

Diagnostyka jest podobna jak w dystrofii Duchenne'a, czyli badanie EMG (cechy zaniku mięśni), badanie wycinka mięśnia (cechy postępującego zwyrodnienia mięśni, brak sygnału dystrofiny w badaniu immunofluorescencyjnym) oraz badania genetyczne. Z zastrzeżeniem, że badania immunofluorescencyjne mogą nie wykazać niedoboru dystrofiny. Diagnostyka składa się z 2 etapów: analizy delecji/duplikacji wewnątrzgenowych metodą MLPA, następnie analizy mutacji punktowych za pomocą sekwencjonowania. Delecję jednego lub kilku eksonów genu DMD stwierdza się u ~85% chorych na dystrofię Beckera.

[Źródło: OT.4311.8.2017]

Rokowanie

DMD przeważnie rozpoznawana jest pomiędzy 2. a 7. rokiem życia i charakteryzuje się postępującym osłabieniem mięśni szkieletowych, wynikającym z przerostu, zaniku i postępującego włóknienia miocytów z utratą zdolności do wykonywania wysiłku pomiędzy 7. a 13. rokiem życia. Choroba serca zarówno u chorych z DMD, jak i BMD ma postać kardiomiopatii rozstrzeniowej i/lub towarzyszących zaburzeń rytmu serca. Często zaburzenia rytmu serca mają wpływ na śmiertelność zarówno u chorych z DMD, jak i z BMD. Patologiczne zmiany w zakresie EKG obserwuje się u 26% chorych do 6. roku życia, nawet już we wczesnym okresie choroby. W publikacjach zwraca się zwłaszcza uwagę na zaburzenia funkcji układu autonomicznego w postaci spoczynkowej tachykardii zatokowej i obniżonej zmienności rytmu (HRV). Pewne nadzieje, zwłaszcza we wczesnym wykrywaniu bezobjawowej dysfunkcji lewej komory i prognozowaniu rozwoju choroby, wiąże się z nowszymi technikami echokardiograficznymi, jak ocena prędkości mięśnia (ang. tissue Doppler echocardiography), ocena odkształcania i szybkości odkształcania miokardium (ang. strain oraz strain rate) oraz analiza przemieszczania mięśnia (ang. speckle tracking). Coraz więcej danych wskazuje na dużą wartość diagnostyczną, a także rokowniczą osoczowych stężeń peptydów natriuretycznych (w tym BNP i ANP), w grupie pacjentów pediatrycznych z DMD.

[Źródło: OT.4311.8.2017]

3.2. Neuropatia nerwów obwodowych

Definicja

Neuropatia obwodowa (polineuropatia) to stan uogólnionego wielogniskowego uszkodzenia neuronu obwodowego przejawiającego się ubytkowymi zespołami czuciowymi i ruchowymi.

Polineuropatia może wystąpić w każdym wieku chociaż pewne określone typy neuropatii głównie genetycznie uwarunkowanych występują w konkretnych grupach wiekowych.

W zależności od rodzaju uszkodzenia włókna nerwowego polineuropatie można podzielić na aksonalne, demielinizacyjne i mieszane aksonalno-demielinizacyjne.

Większość neuropatii zwłaszcza pierwotnie demielinizacyjnych powoduje zespoły ubytkowe zarówno ruchowe jak i czuciowe. Polineuropatia (neuropatia) z przewagą objawów ruchowych występuje w: zatruciu ołowiem, dapsone, hexanami, boreliozie, porfirii, niekiedy GBS oraz wielogniskowej neuropatii z blokiem przewodzenia.

Polineuropatie czuciowe są spowodowane: zatruciem talem, niedoborem wit.B6, cukrzycą, amyloidozą, nowotworami.

[Źródło: <https://emg-neurolog.pl/polineuropatia/> (dostęp: 19.03.2020 r.)]

Epidemiologia

Polineuropatia jest częstym zespołem i występuje u ok. 2,4-8% populacji.

[Źródło: <https://www.mp.pl/pacjent/neurologia/choroby/165485,polineuropatie> (dostęp: 03.04.2020 r.)]

Objawy

Zróznicowane objawy polineuropatii zależą od jej przyczyny, typu uszkodzenia włókna nerwowego, stopnia zaawansowania procesu.

Do najbardziej charakterystycznych objawów polineuropatii należą:

- ubytek siły mięśniowej,
- drętwienia,
- ubytek czucia,
- mrowienia,
- parestezje,
- ból odsiebnych części kończyn.

Nierzadko dołącza się uczucie pieczenia, klucia, ściskania, palenia oraz brak percepcji bólu co może prowadzić do niegojących się owrzodzeń.

Zajęcie układu autonomicznego może spowodować ortostatyczne spadki ciśnienia, zaburzenia wydzielania potu, zwężenie źrenicy, zaburzenia naczynioruchowe. Ze względu na przyczynę choroby najogólniej neuropatie można podzielić na neuropatie dziedziczne i neuropatie nabyte.

[Źródło: <https://emg-neurolog.pl/polineuropatia/> (dostęp: 19.03.2020 r.)]

Diagnostyka

Diagnostyka oparta jest przede wszystkim na badaniu elektrofizjologicznych, badaniach genetycznych oraz biopsji nerwu.

[Źródło: <https://emg-neurolog.pl/polineuropatia/> (dostęp: 19.03.2020 r.)]

Przebieg i rokowanie

Przebieg i rokowanie w neuropatiach dziedzicznych zależy od konkretnego fenotypu. Większość chorych wykazuje objawy spowolnienia ruchowego narastającego w pierwszych dekadach życia aż do uniemożliwienia samodzielnego poruszania się. Niektórzy chorzy pozostają bezobjawowi do końca życia.

[Źródło: <https://emg-neurolog.pl/polineuropatia/> (dostęp: 19.03.2020 r.)]

Leczenie

Postępowanie w polineuropatiach obejmuje leczenie ukierunkowane na zwalczanie przyczyny tego zespołu tam, gdzie to możliwe (leczenie przyczynowe) lub samych objawów (leczenie objawowe).

Leczenie przyczynowe w polineuropatiach o podłożu immunologicznym obejmuje podawanie glikokortykosteroidów, immunoglobulin, leków immunosupresyjnych lub niekiedy przeprowadzanie plazmaferez (zabiegów oczyszczania osocza krwi z patologicznych białek). Leczenie polineuropatii występujących w przebiegu chorób metabolicznych (cukrzyca) lub endokrynologicznych polega przede wszystkim na leczeniu choroby podstawowej. W przypadku polineuropatii toksycznych lub polekowych postępowaniem przyczynowym jest przerwanie narażenia na związek toksyczny lub przyjmowania toksycznego leku.

Leczenie objawowe polineuropatii polega na fizjoterapii (obejmującej takie zabiegi, jak masaż klasyczny, masaż wirowy, ćwiczenia na poduszkach sensomotorycznych, ćwiczenia z różnymi fakturami, ćwiczenia wzmacniające i neuromobilizujące) i leczeniu bólu. Istotne jest także przestrzeganie zaleceń dotyczących stylu życia: noszenie nieuciskającego obuwia, bawełnianych skarpet, pantofli z miękką podkładką, spacer o umiarkowanej intensywności.

[Źródło: <https://www.mp.pl/pacjent/neurologia/choroby/165485,polineuropatie> (dostęp: 03.04.2020 r.)]

3.3. Zespół Ormonda

Definicja

Włóknienie zaotrzewnowe, nazywane chorobą Ormonda, należy do grupy bardzo rzadkich chorób zapalnych. Charakteryzuje się tworzeniem włóknisto-zapalnej masy tkankowej w przestrzeni zaotrzewnowej¹. Zmiany typowo zajmują okolice przestrzeni zaotrzewnowej aorty brzusznej, tętnic biodrowych oraz moczowodów, niekiedy dwunastnicy czy nerek. W większości przypadków choroba ma charakter pierwotny (idiopatyczne włóknienie zaotrzewnowe [idiopathic retroperitoneal fibrosis – IRPF]), rzadziej wtórny (polekowy, w przebiegu chorób nowotworowych, radioterapii, zakażeń).

[Źródło: Przetacznik 2019, Koblowski 2018]

Epidemiologia

Włóknienie zaotrzewnowe jest chorobą rzadką, występującą z częstością 1,38/100 000, jednak ze względu na jej bardzo częsty bezobjawowy przebieg dane te mogą być zaniżone. RPF najczęściej dotyczy osób około 5. dekady życia; częściej chorują mężczyźni³. Aktualnie nie istnieją wytyczne leczenia RPF.

[Źródło Koblowski 2018]

Etiologia

Jej etiologia dotychczas nie została dokładnie poznana. Uważa się, że istotną rolę w patogenezie odgrywiają zjawiska autoimmunologiczne. Dowiedziono związku włóknienia zaotrzewnowego z zespołami IgG-zależnymi.

[Źródło: Przetacznik 2019]

Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Główną manifestacją choroby Ormonda jest występowanie tkanki włóknistej, obejmującej aortę brzuszną z odgałęzieniami i żyłę główną dolną oraz moczowody (jeden lub obydwa), powodując ich zwężenie i zaburzenia odpływu moczu. Rozrastająca się tkanka może wywoływać ucisk na znajdujące się w pobliżu naczynia krwionośne i chłonne oraz nerwy. Choroba rozwija się powoli i stopniowo. Początkowo daje nieswoiste objawy, wynikające przede wszystkim z miejscowego ucisku struktur jamy brzusznej przez rozrastającą się tkankę włóknistą. W przebiegu choroby zajęte może być także otoczenie aorty piersiowej. Niekiedy w początkowym okresie choroba przebiega zupełnie bezobjawowo.

Do typowych objawów ogólnych, rozwijających się w chorobie Ormonda, zalicza się: zmęczenie, postępujące ogólne osłabienie, spadek masy ciała, utrzymującą się przez dłuższy czas gorączkę, nudności i wymioty. Charakterystyczne jest występowanie tępego bólu w podbrzuszu i dolnych częściach pleców, nasilającego się w miarę postępowania choroby.

Zajęcie moczowodów natomiast manifestuje się licznymi objawami związanymi z zaburzeniami odpływu moczu, takimi jak: kolka nerkowa, objawy dyzuryczne, oliguria, zwiększona skłonność do zakażeń układu moczowego. Konsekwencją długotrwałego zwężenia moczowodu i zastoju moczu może być wodonercze, z następczą niewydolnością nerki. U mężczyzn dodatkowo zaobserwowano zwiększoną częstość występowania żylaków powrózka nasiennego, obrzęku moszny i wodniaków jąder.

[Źródło: Przetacznik 2019]

Rozpoznanie

Rozpoznanie choroby Ormonda powinno opierać się na szczegółowym wywiadzie chorobowym zebrany od pacjenta oraz na badaniach obrazowych, uwidaczniających obecność łącznotkankowej masy w przestrzeni zaotrzewnowej patologii w zakresie moczowodów i nerek. Do najbardziej użytecznych badań w tym zakresie zalicza się tomografię komputerową oraz rezonans magnetyczny.

[Źródło: Przetacznik 2019]

Leczenie

Leczenie opiera się przede wszystkim na immunosupresji. W tym celu stosuje się glikokortykosteroidy, azatioprynę, cyklofosfamid, mykofenolan mofetylu oraz leki antyestrogenowe. Jako lek pierwszego wyboru w terapii choroby Ormonda uznaje się glikokortykosteroidy. Zaleca się, aby czas ich podawania wynosił średnio 1–3 lat. Często farmakoterapię uzupełnia się leczeniem operacyjnym oraz przezcewkowymi interwencjami urologicznymi. W piśmiennictwie istnieją także doniesienia o nielicznych przypadkach samoistnego wyleczenia.

[Źródło: Przetacznik 2019]

3.4. Zespół Sjögrena

Definicja i etiopatogeneza

Zespół Sjögrena to przewlekła zapalna choroba autoimmunologiczna o nieznanym etiologii, w której dochodzi do powstawania nacieków z limfocytów w gruczołach wydzielania zewnętrznego i upośledzenia ich czynności oraz do zmian zapalnych w wielu układach i narządach. Wyróżnia się zespół pierwotny (40% przypadków) i wtórny (w przebiegu innych chorób, najczęściej RZS).

[Źródło: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.11>. (dostęp: 26.03.2020 r.)]

Obraz kliniczny

Ponad 90% chorych to kobiety. Szczyt zachorowań ~50. r.ż.

1. Objawy związane ze zmianami w gruczołach:

1) **łzowych** – suchość rogówki i spojówek (keratoconjunctivitis sicca) odczuwana jako obecność „piasku” pod powiekami, pieczenie, drapanie; nadwrażliwość na światło, wiatr, dym z papierosów; przekrwienie spojówek

2) **ślinowych** – uczucie suchości w jamie ustnej, trudności w żuciu i połykaniu pokarmów, utrudnienie mowy, utrata smaku, szybko postępująca próchnica zębów, trudności w używaniu protez zębowych; powiększenie gruczołów ślinowych, przyusznych i podżuchwowych, zmiany zapalne błony śluzowej jamy ustnej.

2. Objawy pozagruczołowe: objawy ogólnoustrojowe, takie jak zmęczenie, stan podgorączkowy, ból stawów i mięśni, czasem zapalenie stawów przypominające RZS, objawy łagodnej miopatii (mogą poprzedzać wystąpienie zespołu suchości); objaw Raynauda (~40%); powiększenie węzłów chłonnych (20%); zmiany w płucach (do 20%; zwykle skąpoobjawowe lub bezobjawowe; rzadko limfocytowe zapalenie płuc, zmiany guzkowe lub chłoniak); zmiany w nerkach (do 15%; głównie zapalenie śródmiąższowe, rzadziej kwasica cewkowa, czasem kamica i upośledzenie czynności nerek); zapalenie trzustki, powiększenie wątroby; pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych; zapalenie małych naczyń skóry pod postacią plamicy, pokrzywki, owrzodzeń; neuropatie obwodowe; suchość i świąd skóry (do 55%), autoimmunologiczne zapalenie tarczycy (częste, ale przeważnie bezobjawowe).

[Źródło: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.11>. (dostęp: 26.03.2020 r.)]

Rozpoznanie

❖ Badania pomocnicze

1. Badania krwi: hipergammaglobulinemia (u 80%), gammopatia monoklonalna (4–22%), krioglobuliny (30%), przeciwciała ANA >1:80 (90%), anty-Ro (55%) i anty-La (40%), czynnik reumatoidalny >1:40 (60%); niedokrwistość (25%), leukopenia (10%).

2. Badania obrazowe: sialografia – nieregularne rozszerzenia i zwężenia przewodów gruczołowych (obraz kwiatu wiśni). Scyntygrafia ślinianek – opóźniony wychwyt, zmniejszone gromadzenie i opóźnione wydalanie znacznika po stymulacji. USG – (najbardziej przydatna) – pozwala ocenić wielkość i budowę ślinianek przyusznych i podżuchwowych, wykryć torbiele w śliniankach, ew. powiększenie węzłów chłonnych w ich okolicy.

3. Badania okulistyczne: test Schirmera do oceny wydzielania łez – pasek jałowej bibuły filtracyjnej 5 × 30 mm z zaokrąglonym brzegiem na jednym końcu zagina się i zakłada pod dolną powiekę tak, aby nie dotykał rogówki; prawidłowo długość odcinka bibuły zwilżonego łzami po 5 min >5 mm. Test z różem bengalskim (lub innym barwnikiem) do oceny stanu rogówki (metoda Whitchera i wsp., metoda van Bijstervelda).

4. Ocena ilości wytwarzanej śliny (bez stymulacji) – wg metody Navazeha i Kumara.

5. Badanie histologiczne wycinka gruczołu ślinowego wargowego: ocena liczby nacieków zapalnych z limfocytów (metoda Danielsa i wsp.) i powstałych w nich ośrodków rozmnażania.

❖ Kryteria rozpoznania

Kryteria klasyfikacyjne pierwotnego zespołu Sjögrena wg ACR/EULAR 2016

Można je zastosować, gdy chory odpowie pozytywnie na ≥1 z następujących pytań:

- 1) Czy odczuwał codziennie suchość oczu dłużej niż przez 3 mies.?
- 2) Czy miał powtarzające się uczucie piasku lub żwiru pod powiekami?
- 3) Czy stosuje sztuczne łzy częściej niż 3 × dz.?

4) Czy odczuwał codziennie suchość w jamie ustnej dłużej niż przez 3 mies.?

5) Czy często popija suche pokarmy, aby ułatwić ich połknięcie?

❖ Rozpoznanie różnicowe

Stany wykluczające → tab. 16.10-1; chorobę układową związaną z IgG4 odróżnia m.in. zwiększone stężenie IgG4 i brak przeciwciał anty-Ro i anty-La. Objawy suchego oka mogą być spowodowane zapaleniem powiek lub spojówek, rzadkim mruganiem w przebiegu zaburzeń neurologicznych lub endokrynologicznych bądź dysfunkcją gruczołów łzowych, natomiast suchość błony śluzowej jamy ustnej może występować m.in. w przebiegu cukrzycy, hiperkalcemii lub w wyniku działania czynników psychogennych. Objawy zapalenia stawów towarzyszące pierwotnej postaci zespołu różnicuj z RZS, a skojarzenie zmian narządowych z obecnością autoprzeciwciał – z SLE.

[Źródło: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.11>. (dostęp: 26.03.2020 r.)]

Leczenie

1. Ochroniaj narząd wzroku, stosując „**sztuczne łzy**” w płynie lub żelu, miękkie soczewki kontaktowe (ew. rozważ cyklosporynę w kroplach). W objawach suchości jamy ustnej stosuj preparaty „sztucznej śliny” i bezcukrowe gumy do żucia, u chorych z zachowaną resztkową funkcją ślinianek możesz rozważyć leki stymulujące wydzielanie (np. pilokarpina(i) 5 mg co 6 h, ew. acetylocysteina w razie nietolerancji lub przeciwwskazań do agonistów receptora muskarynowego). Zaleć unikanie alkoholu i palenia tytoniu oraz staranną higienę jamy ustnej.

2. Spośród leków modyfikujących proces zapalny najczęściej stosuje się hydroksychlorochinę 200 mg/d (preparaty → tab. 16.1-6). Można ją zastąpić metotreksatem lub stosować te leki równocześnie, ew. przez krótki czas dołączyć GKS. W razie nieskuteczności można rozważyć zastosowanie leflunomidu, sulfasalazyny, azatiopryny lub cyklosporyny, gdy dominują objawy układowe. Spośród leków biologicznych najbardziej przydatny jest rytuksymab. Nie zaleca się stosowania inhibitorów TNF- α . W zespole wtórnym leczenie właściwe dla choroby podstawowej.

[Źródło: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.11>. (dostęp: 26.03.2020 r.)]

3.5. Zespół Churga-Strauss (EGPA)

Definicja i etiopatogeneza

Zespół Churga-Strauss (eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, EGPA) to martwicze zapalenie ziarniniakowe z obfitym naciekiem eozynofilowym w różnych tkankach i narządach, często zajmujące drogi oddechowe, oraz martwicze zapalenie głównie małych i średnich naczyń z astmą i eozynofilią. Często występują polipy nosa oraz ziarniniakowe lub niezziarniniakowe zapalenie poza naczyniami krwionośnymi, takie jak niezziarniniakowe eozynofilowe zapalenie płuc, mięśnia sercowego i przewodu pokarmowego.

[Źródło: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.9.4>. (dostęp: 26.03.2020 r.)]

Obraz kliniczny i przebieg naturalny

1. Objawy:

1) **objawy ogólne** – gorączka, osłabienie, utrata łaknienia, chudnięcie

2) **zmiany w układzie oddechowym** – astma (u >95%; zwykle ciężka), alergiczny nieżyt nosa, często polipy nosa, ostre lub przewlekłe zapalenie zatok przynosowych, wysięk opłucnowy, rzadko krwioplucie wskutek krwawienia do pęcherzyków płucnych

3) **zmiany w układzie nerwowym** – mononeuropatia wieloogniskowa (u ~70%), polineuropatia symetryczna (u ~60%), objawy ze strony OUN (rzadko)

4) **zmiany w nerkach** – KZN

5) **zmiany w układzie krążenia** – eozynofilowe zapalenie wsierdzia i/lub mięśnia sercowego, naczyń wieńcowych (może wystąpić zawał serca) i osierdzia, objawy niewydolności serca, nadciśnienie tętnicze związane z zajęciem nerek

6) **zmiany skórne** – plamica uniesiona, rzadziej guzki podskórne, pokrzywka, siność siatkowata, grudki ulegające owrzodzeniu

7) **zmiany w przewodzie pokarmowym** – eozynofilowe zapalenie żołądka i jelit, niedokrwienie, martwica i perforacja jelit wskutek zapalenia naczyń, objawiają się nawracającym bólem brzucha, często silnym, biegunką, krwawieniem z przewodu pokarmowego

8) **inne (rzadko)** – uropatia zaporowa (w wyniku zwężenia moczowodu lub obecności ziarniników w gruczole krokowym), ból i osłabienie mięśni, ból stawów (zwykle bez wysięku), zapalenie błony naczyniowej gałki ocznej.

2. Przebieg naturalny:

1) **faza prodromalna** – u osób w wieku 20–40 lat typowo występuje alergiczny nieżyt nosa, czasem z powstawaniem polipów oraz astma (zwykle po 30. rż.)

2) **faza eozynofilii** – objawy związane z naciekami w tkankach, np. w płucach lub przewodzie pokarmowym

3) **faza zapalenia naczyń** – przeciętnie po 3 latach (ale nawet po 30) od pierwszych objawów. Po pewnym czasie zapalenie naczyń może ustępować, a dolegliwości alergiczne mogą nawracać. Występują też postaci skąpoobjawowe i niepełne. Przyczyny zgonu: najczęściej powikłania sercowe (niewydolność lub zawał serca, nagłe zatrzymanie krążenia), rzadziej krwotok, niewydolność nerek, powikłania ze strony przewodu pokarmowego (perforacja lub krwotok), niewydolność oddechu.

[Źródło: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.9.4>]dostęp: 26.03.2020 r.]]

Rozpoznanie

❖ Badania pomocnicze

1. **Badania laboratoryjne:** eozynofilia krwi obwodowej (często $>1500/\mu\text{l}$), wzrost OB i CRP, niedokrwistość normocytowa, cechy zajęcia nerek (krwinkomocz, białkomocz), ANCA (MPO-ANCA u ~50%).

2. **Badania obrazowe:** w RTG i TK obraz przewlekłego zapalenia zatok przynosowych, cechy krwawienia pęcherzykowego.

3. **Badania czynnościowe płuc:** zmiany typowe dla astmy.

4. **Badanie histologiczne:** odcinkowe martwicze zapalenie małych i średnich naczyń, martwicze zapalenie ziarniniakowe z obfitym naciekiem eozynofilowym (może też występować nieziarniniakowe zapalenie z naciekiem eozynofilowym).

❖ Kryteria rozpoznania

Na podstawie typowego obrazu klinicznego i – jeśli jest dostępne – badania histologicznego zajętego narządu. Kryteria klasyfikacyjne wg Lanhama: astma, eozynofilia krwi obwodowej ($>1500/\mu\text{l}$) i objawy zapalenia naczyń ≥ 2 narządów poza płucami.

❖ Rozpoznanie różnicowe

Inne układowe zapalenia naczyń (nie występuje w nich eozynofilia krwi obwodowej); astma przewlekła ciężka; eozynofilie płucne →rozd. 3.14.5 i inne przyczyny eozynofilii krwi obwodowej →rozd. 15.9 (zwłaszcza eozynofilia idiopatyczna, w której nie ma zapalenia naczyń).

[Źródło: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.9.4>]dostęp: 26.03.2020 r.]]

Leczenie

GKS w monoterapii (w postaciach łagodnych) lub w skojarzeniu z cyklofosfamidem (w postaciach cięższych), wg zasad przyjętych dla ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (Wegenera). Obiecującym lekiem jest mepolizumab (przeciwciało przeciwko IL-5). 5 lat przeżywa ~80% chorych.

[Źródło: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.9.4>]dostęp: 26.03.2020 r.]]

3.6. Zespół antyfosfolipidowy (APS)

Definicja

Zespół antyfosfolipidowy (*antiphospholipid syndrome* – APS) jest nabytą chorobą autoimmunologiczną charakteryzującą się występowaniem powikłań zakrzepowych (głównie tętnicznych lub żylnych) i/lub utrat cięż, przy współistnieniu obecności przeciwciał antyfosfolipidowych (*antiphospholipid antibodies* – aPL).

Może występować samoistnie, jako pierwotny zespół antyfosfolipidowy (*primary APS* – PAPS), może towarzyszyć innym chorobom jako tzw. wtórny zespół antyfosfolipidowy (*secondary APS* – SAPS), najczęściej w chorobach

układowych tkanki łącznej (głównie w toczeniu rumieniowatym układowym – TRU), nowotworach, infekcjach.
[Źródło: OT.422.20.2018]

Epidemiologia

Nie ma danych epidemiologicznych dotyczących APS, natomiast wiadomo, że przeciwciała antyfosfolipidowe są czynnikiem ryzyka nawracającej zakrzepicy żyłnej (14%), udaru mózgu (10%, a u osób młodych do 29%) oraz powtarzających się niepowodzeń położniczych (20%).

Zgodnie z opinią prof. dr hab. n. med. Marka Brzosko (Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii), w czasie 20-letniej obserwacji APS rozwija się u 50-70% chorych w przebiegu toczenia rumieniowatego, u którego występują przeciwciała antykardiolipinowe. U 1% chorych na APS występuje katastrofalny zespół antyfosfolipidowy. Śmiertelność w tym zespole wynosi 50%, natomiast w przypadku uzyskania remisji u chorych na CAPS większość chorych pozostaje w remisji. Nawroty choroby są rzadkie.

[Źródło: OT.422.20.2018]

Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Objawy zależą od łożyska naczyniowego, w którym doszło do zakrzepicy. Dominuje (~2/3 przypadków) zakrzepica żylna, głównie kończyn dolnych, znacznie rzadziej żył szyi, kończyn górnych lub żył trzewnych; zakrzepica tętnicza głównie w naczyniach mózgowia. Często nawroty zakrzepicy występują w tym samym łożysku (żylnym lub tętnicznym), w którym wystąpił pierwotny epizod.

1. Zakrzepica naczyń kończyn: często obustronna i nawracająca, głównie żył głębokich, niekiedy zapalenie żył powierzchownych. Zakrzepica tętnic obwodowych kończyn górnych lub dolnych jest rzadka; objawy typowe dla ostrego niedokrwienia kończyn.

2. Zakrzepica naczyń narządów wewnętrznych: może dotyczyć łożyska naczyniowego każdego narządu i przebiegać skąpo- lub bezobjawowo:

- w łożysku płucnym – zatorowość płucna (w następstwie zakrzepicy żył głębokich kończyn), rzadko nadciśnienie płucne o etiologii zakrzepowej, zakrzepica małych naczyń,
- w sercu – pogrubienie płatków i upośledzenie czynności zastawek (głównie mitralnej, rzadziej aortalnej), drobne vegetacje na zastawkach (nieinfekcyjne zapalenie wsierdza, czynnik ryzyka incydentów naczyniowo-mózgowych), zakrzepica tętnic wieńcowych,
- w naczyniach nerkowych – objawowa zakrzepica tętnicy lub żyły nerkowej i zawał nerki – rzadko (<3%), u >30% chorych wewnątrznerkowa mikroangiopatia zakrzepowa, z nadciśnieniem tętniczym, różnie nasilonym białkomoczem, krwinkomoczem i niewielkim zwiększeniem stężenia kreatyniny w surowicy
- w innych narządach jamy brzusznej – rzadko (<1%), skutkiem może być niedokrwienie przełyku, jelit, zawały śledziony, trzustki lub nadnerczy (zespół Addisona); zakrzepica w łożysku wątrobowym może mieć postać zespołu Budda i Chiariego lub zakrzepicy drobnych żył wątrobowych.

3. Zakrzepica naczyń OUN: udar niedokrwienno lub napady przemijającego niedokrwienia mózgu (u ~20% chorych, zwykle młodych); wskutek powtarzających się udarów (także skąpo- lub bezobjawowych mikrozawałów) może się rozwinąć otępienie.

4. Zakrzepica naczyń ocznych: przemijająca nagła ślepota, neuropatia nerwu wzrokowego, zakrzepica tętnicy lub żyły środkowej siatkówki.

5. Zmiany skórne: najbardziej typowy objaw to siność siatkowata, rzadziej owrzodzenia i zmiany martwicze o różnej lokalizacji.

6. Zmiany w układzie ruchu: u ~40% chorych ból stawów, zwykle związany z zapaleniem; rzadko martwica aseptyczna kości.

7. Niepowodzenia położnicze: utrata ciąży, poród przedwczesny, stan przedrzucawkowy, niewydolność łożyska, zahamowanie wzrostu płodu.

8. Katastrofalny APS: ostra niewydolność wielu (najczęściej ≥ 3) narządów, szczególnie nerek i płuc, głównie wskutek zakrzepicy małych naczyń. Czynnikiem wywołującym są zakażenia, zabiegi chirurgiczne, odstawienie leków przeciwkrzepliwych, nieterapeutyczny INR, leki, urazy i stres. Objawy rozwijają się równocześnie lub w ciągu tygodnia, obejmują gorączkę, duszność, ból brzucha, obrzęki obwodowe, zmiany skórne (plamica, siność siatkowata, martwica), zaburzenia świadomości; rozwija się niewydolność oddechowa, niewydolność serca oraz niewydolność nerek. W badaniach laboratoryjnych często stwierdza się znaczną małopłytkowość, niedokrwistość hemolityczną oraz cechy aktywacji układu krzepnięcia (wymaga różnicowania z zakrzepową plamicą

małopłytkową, zespołem hemolityczno-mocznicowym, sepsą i rozsianym krzepnięciem wewnątrznacyniowym [DIC]). Śmiertelność sięga 50%.

[Źródło: OT.422.20.2018]

Rokowanie

Zależy od umiejscowienia, rozległości i częstości występowania zmian zakrzepowych oraz ich powikłań. Bezpośrednio zagrożenie życia wiąże się głównie z katastrofalnym APS. We wtórnym APS rokowanie zależy też od choroby podstawowej. Wpływ na rokowanie ma wczesne podjęcie właściwego leczenia.

[Źródło: OT.422.20.2018]

Leczenie

1. Ostre incydenty zakrzepowe: leczenie jak u pozostałych chorych bez APS (katastrofalny APS →niżej).

2. Profilaktyka pierwotna u chorych z APLA o profilu wskazującym na duże ryzyko (→tab. 16.4-1) zwalczanie czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i ASA 75–100 mg/d; taką profilaktykę można rozważyć także u osób o małym ryzyku; w sytuacjach zwiększonego ryzyka zakrzepicy (np. zabieg chirurgiczny, unieruchomienie, okres połogu) u wszystkich chorych z APLA stosuj HDCz w dawkach profilaktycznych.

3. Profilaktyka wtórna

1) chorzy z APLA (bez potwierdzonego APS) i pierwszym epizodem zakrzepicy żyłnej lub tętniczej → postępowanie jak u chorych bez APS

2) chorzy z potwierdzonym APS

a) przebyta zakrzepica żylna → antagonistą witaminy K (VKA) przewlekłe, docelowy INR 2–3 (pierwszy epizod zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych z przejściowym czynnikiem ryzyka, bez APLA wskazujących na duże ryzyko (→tab. 16.4-1) → rozważ leczenie krótkoterminowe [3–6 mies.]); u chorych z zakrzepicą niesprowokowaną lub z APLA o dużym ryzyku albo z innymi czynnikami ryzyka nawrotu zakrzepicy → leczenie długotrwałe; NOAC można rozważyć u chorych, u których nie udaje się uzyskać docelowego INR lub z przeciwwskazaniami do VKA (nie zaleca się stosowania rywaroksabanu u chorych z 3 APLA z powodu dużego ryzyka nawrotu zakrzepicy)

b) przebyta zakrzepica tętnicza → leczenie przewlekłe; rozważ w zależności od indywidualnego ryzyka zakrzepicy i jej powikłań (m.in. profil APLA, dodatkowe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, pierwszy vs kolejny epizod zakrzepowy, zagrożenie wydolności narządu) oraz ryzyka krwawienia: VKA z docelowym INR 2–3 lub 3–4; można rozważyć także VKA (INR 2–3) z ASA; nie zaleca się stosowania NOAC.

4. Niepowodzenie leczenia: zwiększ intensywność antykoagulacji z użyciem VKA (docelowy INR 3–4), dołącz ASA lub zamień VKA na HDCz.

5. Małopłytkowość <50 000/μl lub aktywna choroba układowa tkanki łącznej → zastosuj GKS.

6. APS u kobiety ciężarnej

1) ciąża przebiega prawidłowo, bez niepowodzeń położniczych i zakrzepicy w przeszłości, APLA wykryte przypadkowo → bez leczenia lub gdy profil APLA wskazuje na duże ryzyko zakrzepicy (→tab. 16.4-1) ASA (75–100 mg)

2) niepowodzenia położnicze w wywiadach i APLA → leczenie zależy od rodzaju i liczby niepowodzeń położniczych, obejmuje stosowanie samego ASA lub z HDCz w dawce profilaktycznej; u kobiet spełniających położnicze kryteria APS (→tab. 16.4-1) z nawracającymi powikłaniami ciążowymi pomimo leczenia ASA i HDCz w dawce profilaktycznej rozważ zwiększenie dawki HDCz do terapeutycznej lub dodanie hydroksychlorochiny albo prednizolonu w małej dawce w I trymestrze; u leczonych HDCz rozważ kontynuację leczenia do 6 tyg. od porodu w celu zmniejszenia ryzyka zakrzepicy

3) zakrzepica naczyń w wywiadzie → ASA i HDCz w dawce terapeutycznej.

7. Katastrofalny APS → leczenie skojarzone: heparyna w dawkach leczniczych, GKS w dużych dawkach i plazmafereza lub IVIG; jeśli podejrzewasz związek objawów z zakażeniem → antybiotyki o szerokim spektrum; w przypadkach opornych rozważ leczenie skierowane przeciwko limfocytom B (np. rytuksymab) lub składnikom dopełniacza (np. ekulizumab).

8. Kobiety z APS/APLA nie powinny przyjmować estrogenów (w postaci doustnych środków antykoncepcyjnych lub hormonalnej terapii zastępczej), gdyż zwiększają one ryzyko zakrzepicy.

[Źródło: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.4>.(dostęp: 26.03.2020r.)]

3.7. Liczebność populacji wnioskowanej

3.7.1. 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 |
|---|--|
| Zespół Ormonda, zespół Sjogrena, Zespół Churga-Strauss, zespół antyfosfolipidowy | |
| Prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko Konsultant Krajowy w dz. reumatologii | „Nie jest to lek, który będzie powszechnie stosowany. Trudno ocenić ilu chorych będzie tym lekiem leczonych. Nie przeprowadzono wielu badań klinicznych z Calcortem. Będzie raczej stosowany u pacjentów otyłych, z zaburzoną gospodarką węglowodanową, u młodych chorych i u chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia pow kłań. Rzadko będzie stosowany w zespole antyfosfolipidowym.” |
| Prof. dr hab. n. med. Maria Majdan Konsultant Wojewódzki w dz. reumatologii | „Brak dostępnych danych. Własny szacunek: - zespół antyfosfolipidowy – rzadko potrzebne GSK około 10% z około kilku tysięcy - zespół Churga-Strauss – nie mam danych, choroba rzadka, - zespół Ormonda – brak danych, - zespół Sjogrena – choruje kilkadziesiąt tysięcy zapotrzebowanie kilka tysięcy.” |

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 zgorzeliowa; - 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: 19.03.2020 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 dystrofia mięśniowa:
 - Rada Przejrzystości (stanowisko nr 74/2013 z dnia 20 maja 2013 r.) uznała za niezasadne wydanie zgody na refundację produktu Calcort, w ww. wskazaniu, z uwagi na niewystarczające dowody naukowe.
 - Prezes AOTMiT (rekomendacja nr 54/2013 z dnia 20 maja 2013 r.) nie rekomendował wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Calcort w ww. wskazaniu z uwagi na niewystarczające dowody naukowe.
- ✓ w 2016 roku we wskazaniu zespół Ormonda:
 - Rada Przejrzystości (stanowisko nr 95/2016 z dnia 29 sierpnia 2016 r.) uznała za niezasadne wydawanie zgody na refundację leku Calcort (deflazacort) (...) we wskazaniu zespół Ormonda z uwagi na brak danych dotyczących zastosowanie deflazakortu we wnioskowanym wskazaniu.
 - Prezes AOTMiT (rekomendacja nr 56/2016 z dnia 6 września 2016 r.) nie rekomendował wydawania zgód na refundację leku Calcort (deflazacort) we wskazaniu „zespół Ormonda” ze względu na niewystarczające dowody naukowe.

W pozostałych wskazaniach, tj.: neuropatia nerwów obwodowych, zespół Sjogrena, zespół Churga-Strauss oraz zespół antyfosfolipidowy produkt leczniczy Calcort nie podlegał ocenie Agencji.

W toku analizy otrzymano dane z MZ dotyczące importu docelowego produktu leczniczego Calcort (deflazakort) we wskazaniu zespół Ormonda oraz zespół Sjogrena w okresie lipiec 2016 – styczeń 2019 sprowadzono łącznie 27 opakowań produktu leczniczego Calcort na łączną kwotę 2 842,20 zł netto. Dla pozostałych wskazań, tj. dystrofia mięśniowa typu Beckera, neuropatia nerwów obwodowych, zespół Churga-Strauss oraz zespół antyfosfolipidowy MZ nie wydał, żadnej zgody na refundację leku Calcort. .

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 |
|---|---|---|
| Zespół Ormonda, zespół Sjogrena, zespół Churga-Strauss, zespół antyfosfolipidowy | | |
| Prof. M. Brzosko – Konsultant Krajowy ds. reumatologii | | |
| <p>„Powinna być finansowana ze środków publicznych. Glikokortykosteroidy są ważnym i istotnym lekiem w leczeniu chorób reumatycznych w tym między innymi w (...) zespole antyfosfolipidowym, zespole Churga-Strauss, chorobie Ormonda, zespole Sjogrena. W tych chorobach jest to lek podstawowy. W ostatnich latach jednak odchodzi się od przewlekłego stosowania tych leków zalecając ich stosowanie w krótszym czasie i w dawkach <10mg. Np. w reumatoidalnym zapaleniu stawów zaleca się stosowanie tylko w czasie pierwszych 6 miesięcy lub w okresie zaostrzeń. Glikokortykosteroidy mają wiele działań niepożądanych. W Polsce stosujemy w leczeniu wyżej wymienionych chorób prednizon i metyloprednizon, dużo rzadziej prednizolon. 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> | Brak | <p>„Biorąc pod uwagę, że Calcort w porównaniu z dotychczas stosowanymi w Polsce GKS ma mniej działań niepożądanych a cena leku nie jest duża przychyliłbym się do finansowania tego leku ze środków publicznych. Uznaje się, że Calcort ma mniejszy wpływ na występowanie osteoporozy posterydowej, objawów ze strony przewodu pokarmowego, gospodarkę węglowodanową, powoduje mniejszy przybór masy ciała, mniej hirsutyzmu, mniejszą szansę występowania budowy ciała cushingoidalnej.”</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> | „Powinna być jw.” | <p>„Nowa forma syntetycznych GKS – mniejsze działania niepożądane; powinna być finansowana ze środków publicznych jako opcja terapii we wszystkich wymienionych (...) wskazaniach.”</p> |

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

| Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia | Prof. M. Brzosko – Konsultant Krajowy ds. reumatologii | Prof. M. Majdan – Konsultant Wojewódzki w dz. reumatologii |
|---|--|---|
| Zespół Ormonda, zespół Sjogrena, zespół Churga-Strauss, zespół antyfosfolipidowy | | |
| Przedwczesny zgon | X | X |
| Niezdolność do samodzielnej egzystencji | X | X |
| Niezdolność do pracy | X | X |
| Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba | X | X |
| Obniżenie jakości życia | X | X |
| Uzasadnienie | <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 młodszym osobą umożliwić pracę zawodową. Szczególna jest też sytuacja dzieci chorujących na niektóre z wymienionych chorób – ponieważ ich terapie obejmują duże dawki sterydów wpływających na wzrost i dlatego zastosowanie leku o mniejszym wpływie na ograniczenie wzrostu ma istotne znaczenie.” |

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące ocenianego produktu leczniczego

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

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

W wyniku wyszukiwania przeprowadzanego w dniach 25.03-26.03.2020 r. i 30.03.2020 r. odnaleziono:

- we wskazaniu: dystrofia mięśniowa typu Beckera - 1 wytyczne: amerykańskie Medscape 2019;
- we wskazaniu: neuropatia nerwów obwodowych – 7 wytycznych (wyszukiwanie ograniczono do ostatnich 5 lat): polskie PTD 2019, kanadyjskie Konsensus Ekspertów 2018, AHS 2019 i BC Cancer 2019, amerykańskie ADA 2017 i ASCO 2014 oraz amerykańsko-koreańskie Hou 2018;
- we wskazaniu: zespół Ormonda – 3 wytyczne: amerykańskie Medscape 2019, włoskie Vaglio 2016, amerykańskie Swartz 2009;
- we wskazaniu: zespół Sjogrena – 4 wytyczne: międzynarodowe EULAR 2020, amerykańskie Medscape 2020, brytyjskie BSR 2017 i amerykańskie SFF 2016;
- we wskazaniu: zespół Churga-Strauss – 2 wytyczne: amerykańskie Medscape 2018 i międzynarodowy Konsensus ekspertów 2015;
- we wskazaniu: zespół antyfosfolipidowy – 5 wytycznych: europejskie EULAR 2019, amerykańskie Medscape 2018 i Corban 2017, brazylijskie Danowski 2013 i brytyjskie BSH 2012.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych rekomendacjach przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 5. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania w dystrofii mięśniowej typu Beckera

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--|---|
| Medscape 2019 (USA) | <p>Wytyczne dotyczące leczenia dystrofii mięśniowej typu Beckera</p> <p>Wytyczne wskazują, że nie ma lekarstwa na BMD, a leczenie koncentruje się na kontrolowaniu objawów pacjenta. Do możliwych przyszłych metod leczenia należy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia genowa, • leczenie mioblastami oraz komórkami macierzystymi. <p>Leczenie sterydami wykazało korzyści u pacjentów z dystrofią mięśniową typu Duchenne'a, ale brak dowodów na to, że mogą być one również skuteczne w leczeniu dystrofii mięśniowej typu Beckera.</p> |
| | <p>Metodyka: przegląd literatury Źródło finansowania: nie wskazano Siła dowodów: nie wskazano</p> |
| Skróty: BMD – dystrofia mięśniowa typu Beckera | |

Tabela 6. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania w neuropatii nerwów obwodowych.

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------|---|
| PTD 2019 (Polska) | <p>Wytyczne dotyczą m. in. leczenia neuropatii cukrzycowej</p> <p>Wytyczne m.in. wskazują, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U osób z cukrzycą typu 1 utrzymywanie optymalnej kontroli glikemii od momentu rozpoznania ma kluczowe znaczenie w prewencji pierwotnej i wtórnej polineuropatii cukrzycowej obwodowej oraz autonomicznej układu sercowo-naczyniowego. [poziom dowodów A] • Diagnostyka neuropatii cukrzycowej, oprócz szczegółowego wywiadu, powinna obejmować ocenę funkcji włókien cienkich (czucie bólu i/lub temperatury) oraz włókien grubych (czucie w bracji). Każdy pacjent raz w roku powinien mieć badane czucie dotyku przy pomocy monofilamentu 10 g. Ocena powinna być przeprowadzona po 5 latach u chorych na cukrzycę typu 1 oraz w momencie rozpoznania u chorych na cukrzycę typu 2. [poziom dowodów B] |
| | |

| | <ul style="list-style-type: none"> • Pregabalina, gabapentyna lub duloksetyna powinny być rozważane jako leki pierwszego rzutu w leczeniu bólu neuropatycznego u osób z cukrzycą. [poziom dowodów A] <p>Brak informacji na temat stosowania GSK, w tym deflazakortu.</p> <p>Metodyka: panel ekspertów Źródło finansowania: <i>nie wskazano</i> Poziom dowodów:</p> <table border="1" data-bbox="304 383 1444 1043"> <thead> <tr> <th>Poziom dowodów</th> <th>Opis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>Jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • Dowody z właściwie przeprowadzonej wielośrodkowej próby klinicznej • Dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych Przekonujące dowody nieeksperymentalne, tj. reguła „wszystko a bo nic” opracowana przez Centre for Evidence-Based Medicine uniwersytetu w Oksfordzie Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • Dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wielośrodkowej próby klinicznej • Dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych </td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • Dowody z właściwie przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego lub rejestru • Dowody z właściwie przeprowadzonej metaanalizy badań kohortowych Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego (case-control)</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Przemawiające dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań <ul style="list-style-type: none"> • Dowody z randomizowanych prób klinicznych z ≥ 1 poważnym lub ≥ 3 mniejszymi zastrzeżeniami metodologicznymi, które mogłyby unieważnić uzyskane wyniki • Dowody z badań obserwacyjnych z dużym potencjałem błędów (takich jak seria przypadków porównana z historyczną grupą kontrolną) • Dowody z serii przypadków lub opisów pojedynczych przypadków Sprzeczne dowody, które w większości przemawiają za danym zaleceniem</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>Stanowisko ekspertów lub doświadczenie kliniczne</td> </tr> </tbody> </table> | Poziom dowodów | Opis | A | Jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • Dowody z właściwie przeprowadzonej wielośrodkowej próby klinicznej • Dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych Przekonujące dowody nieeksperymentalne, tj. reguła „wszystko a bo nic” opracowana przez Centre for Evidence-Based Medicine uniwersytetu w Oksfordzie Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • Dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wielośrodkowej próby klinicznej • Dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych | B | Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • Dowody z właściwie przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego lub rejestru • Dowody z właściwie przeprowadzonej metaanalizy badań kohortowych Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego (case-control) | C | Przemawiające dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań <ul style="list-style-type: none"> • Dowody z randomizowanych prób klinicznych z ≥ 1 poważnym lub ≥ 3 mniejszymi zastrzeżeniami metodologicznymi, które mogłyby unieważnić uzyskane wyniki • Dowody z badań obserwacyjnych z dużym potencjałem błędów (takich jak seria przypadków porównana z historyczną grupą kontrolną) • Dowody z serii przypadków lub opisów pojedynczych przypadków Sprzeczne dowody, które w większości przemawiają za danym zaleceniem | E | Stanowisko ekspertów lub doświadczenie kliniczne |
|---|---|----------------|------|---|--|---|--|---|---|---|--|
| Poziom dowodów | Opis | | | | | | | | | | |
| A | Jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • Dowody z właściwie przeprowadzonej wielośrodkowej próby klinicznej • Dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych Przekonujące dowody nieeksperymentalne, tj. reguła „wszystko a bo nic” opracowana przez Centre for Evidence-Based Medicine uniwersytetu w Oksfordzie Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • Dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wielośrodkowej próby klinicznej • Dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych | | | | | | | | | | |
| B | Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • Dowody z właściwie przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego lub rejestru • Dowody z właściwie przeprowadzonej metaanalizy badań kohortowych Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego (case-control) | | | | | | | | | | |
| C | Przemawiające dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań <ul style="list-style-type: none"> • Dowody z randomizowanych prób klinicznych z ≥ 1 poważnym lub ≥ 3 mniejszymi zastrzeżeniami metodologicznymi, które mogłyby unieważnić uzyskane wyniki • Dowody z badań obserwacyjnych z dużym potencjałem błędów (takich jak seria przypadków porównana z historyczną grupą kontrolną) • Dowody z serii przypadków lub opisów pojedynczych przypadków Sprzeczne dowody, które w większości przemawiają za danym zaleceniem | | | | | | | | | | |
| E | Stanowisko ekspertów lub doświadczenie kliniczne | | | | | | | | | | |
| <p>Konsensus ekspertów 2018 (Kanada)</p> | <p style="text-align: center;"><u>Wytyczne dotyczą leczenia neuropatii cukrzycowej</u></p> <p>Wytyczne m. in. wskazują, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z cukrzycą powinni być objęci zwiększoną kontrolą glikemii, aby zapobiec wystąpieniu i postępowi neuropatii [stopień rekomendacji A, poziom 1A dla cukrzycy typu 1; stopień rekomendacji B, poziom dowodów 2 dla cukrzycy typu 2] • Następujące leki mogą być stosowane same lub w skojarzeniu w celu złagodzenia bolesnej neuropatii obwodowej: <ul style="list-style-type: none"> - leki przeciwdrgawkowe (pregabalina [stopień rekomendacji A, poziom dowodów 1], gabapentyna [stopień rekomendacji B, poziom dowodów 2], walproinian [stopień rekomendacji B, poziom dowodów 2]) - leki przeciwdepresyjne (amitryptylina, duloksetyna, wenlafaksyna [stopień rekomendacji B, poziom dowodów 2]) - miejscowy aerozol azotanowy [stopień rekomendacji B, poziom dowodów 2] - u osób niereagujących na powyższe środki można zastosować opioidowe leki przeciwbólowe (tramadol, tapentadol ER, oksykodon ER [stopień rekomendacji B, poziom dowodów 2]). Lekarze przepisujący leki powinni zachować ostrożność ze względu na ryzyko nadużyć, uzależnienia i tolerancji oraz postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi opioidów w przewlekłym bólu nienowotworowym [stopień rekomendacji D, konsensus] <p>Brak informacji na temat stosowania GSK, w tym deflazakortu.</p> <p>Metodyka: przegląd literatury Źródło finansowania: <i>nie wskazano</i> Siła dowodów: <i>brak informacji</i></p> | | | | | | | | | | |
| <p>ADA 2017 (USA)</p> | <p style="text-align: center;"><u>Wytyczne dotyczą leczenia neuropatii cukrzycowej</u></p> <p>Wytyczne m. in. wskazują, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jako leki pierwszego rzutu należy stosować pregabalinę lub duloksetynę [poziom dowodów A] albo gabapentynę [poziom dowodów B] w leczeniu objawowym bólu neuropatycznego • W leczeniu bólu neuropatycznego można zastosować również leki przeciwdepresyjne, ale należy je stosować ostrożnie, biorąc pod uwagę wyższe ryzyko poważnych działań niepożądanych [poziom dowodów B] • Nie zaleca się stosowania opioidów, w tym tapentadolu lub tramadolu jako leków pierwszego lub drugiego rzutu bólu związanego z DSPN z uwagi na wysokie ryzyko uzależnienia i innych powikłań [poziom dowodów E] • W celu zapobiegnięcia lub opóźnienia rozwoju autonomicznej neuropatii sercowo-naczyniowej u osób z cukrzycą zoptymalizować kontrolę glukozy jak najwcześniej [poziom dowodów A dla osób z cukrzycą typu 1, poziom dowodów C dla osób z cukrzycą typu 2] • W leczeniu gastroparezy cukrzycowej można rozważyć krótkoterminowy metoklopramid [poziom dowodów E] <p>Brak informacji na temat stosowania GSK, w tym deflazakortu.</p> | | | | | | | | | | |

| | <p>Metodyka: przegląd literatury Źródło finansowania: <i>nie wskazano</i> Poziom dowodów:</p> <table border="1" data-bbox="304 286 1445 947"> <thead> <tr> <th>Poziom dowodów</th> <th>Opis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>Jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym: <ul style="list-style-type: none"> Dowody z właściwie przeprowadzonej wieloośrodkowej próby klinicznej Dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych Przekonujące dowody nieeksperymentalne, tj. reguła „wszystko a bo nic” opracowana przez Centre for Evidence-Based Medicine uniwersytetu w Oksfordzie Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym: <ul style="list-style-type: none"> Dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wieloośrodkowej próby klinicznej Dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych </td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych, w tym: <ul style="list-style-type: none"> Dowody z właściwie przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego lub rejestru Dowody z właściwie przeprowadzonej metaanalizy badań kohortowych Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego (case-control)</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Przemawiające dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań <ul style="list-style-type: none"> Dowody z randomizowanych prób klinicznych z ≥ 1 poważnym lub ≥ 3 mniejszymi zastrzeżeniami metodologicznymi, które mogłyby unieważnić uzyskane wyniki Dowody z badań obserwacyjnych z dużym potencjałem błędów (takich jak seria przypadków porównana z historyczną grupą kontrolną) Dowody z serii przypadków lub opisów pojedynczych przypadków Sprzeczne dowody, które w większości przemawiają za danym zaleceniem</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>Stanowisko ekspertów lub doświadczenie kliniczne</td> </tr> </tbody> </table> | Poziom dowodów | Opis | A | Jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym: <ul style="list-style-type: none"> Dowody z właściwie przeprowadzonej wieloośrodkowej próby klinicznej Dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych Przekonujące dowody nieeksperymentalne, tj. reguła „wszystko a bo nic” opracowana przez Centre for Evidence-Based Medicine uniwersytetu w Oksfordzie Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym: <ul style="list-style-type: none"> Dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wieloośrodkowej próby klinicznej Dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych | B | Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych, w tym: <ul style="list-style-type: none"> Dowody z właściwie przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego lub rejestru Dowody z właściwie przeprowadzonej metaanalizy badań kohortowych Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego (case-control) | C | Przemawiające dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań <ul style="list-style-type: none"> Dowody z randomizowanych prób klinicznych z ≥ 1 poważnym lub ≥ 3 mniejszymi zastrzeżeniami metodologicznymi, które mogłyby unieważnić uzyskane wyniki Dowody z badań obserwacyjnych z dużym potencjałem błędów (takich jak seria przypadków porównana z historyczną grupą kontrolną) Dowody z serii przypadków lub opisów pojedynczych przypadków Sprzeczne dowody, które w większości przemawiają za danym zaleceniem | E | Stanowisko ekspertów lub doświadczenie kliniczne |
|---|--|----------------|------|---|--|---|--|---|---|---|--|
| Poziom dowodów | Opis | | | | | | | | | | |
| A | Jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym: <ul style="list-style-type: none"> Dowody z właściwie przeprowadzonej wieloośrodkowej próby klinicznej Dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych Przekonujące dowody nieeksperymentalne, tj. reguła „wszystko a bo nic” opracowana przez Centre for Evidence-Based Medicine uniwersytetu w Oksfordzie Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym: <ul style="list-style-type: none"> Dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wieloośrodkowej próby klinicznej Dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych | | | | | | | | | | |
| B | Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych, w tym: <ul style="list-style-type: none"> Dowody z właściwie przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego lub rejestru Dowody z właściwie przeprowadzonej metaanalizy badań kohortowych Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego (case-control) | | | | | | | | | | |
| C | Przemawiające dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań <ul style="list-style-type: none"> Dowody z randomizowanych prób klinicznych z ≥ 1 poważnym lub ≥ 3 mniejszymi zastrzeżeniami metodologicznymi, które mogłyby unieważnić uzyskane wyniki Dowody z badań obserwacyjnych z dużym potencjałem błędów (takich jak seria przypadków porównana z historyczną grupą kontrolną) Dowody z serii przypadków lub opisów pojedynczych przypadków Sprzeczne dowody, które w większości przemawiają za danym zaleceniem | | | | | | | | | | |
| E | Stanowisko ekspertów lub doświadczenie kliniczne | | | | | | | | | | |
| <p>AHS 2019 (Kanada)</p> | <p style="text-align: center;"><u>Wytyczne dotyczą leczenia neuropatii indukowanej chemioterapią (CIPN)</u></p> <p>Wytyczne m. in. wskazują, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> Następujące leki mogą być stosowane same lub w skojarzeniu w celu złagodzenia bolesnej neuropatii obwodowej: <ul style="list-style-type: none"> - w ramach pierwszej linii: duloksetyna, pregabalina, gabapentyna, amitryptylina, nortryptylina, dezypramina - w ramach kolejnych linii: można rozważyć opioidowe leki przeciwbólowe (metadon); baklofen w maści, lidokaina miejscowo w stężeniu 5%; marihuana medyczna (Nabiximols lub nabilone) <p>Brak informacji na temat stosowania GSK, w tym deflazakortu.</p> <p>Metodyka: przegląd literatury Źródło finansowania: <i>The CancerControl Alberta operating budget</i> Siła dowodów: <i>nie wskazano</i></p> | | | | | | | | | | |
| <p>BC Cancer 2019 (Kanada)</p> | <p style="text-align: center;"><u>Wytyczne dotyczą leczenia neuropatii indukowanej chemioterapią (CIPN)</u></p> <p>Wytyczne m. in. wskazują, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku łagodnych do umiarkowanych objawów CIPN można zastosować: <ul style="list-style-type: none"> - acetaminofen lub NPLZ – inh bitor wychwyty zwrotnego serotoniny-noradrenaliny (SNRI, np. duloksetynę); - leki przeciwdrgawkowe (np. gabapentynę lub pregabaliny) lub trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np. amitryptylinę, nortryptylinę lub imipraminę); - miejscowe środki przeciwbólowe (np. kapsaicynę, krem lidokainowy); - złożone żełe do miejscowego stosowania (baklofen+amitryptylina+ketamina) W przypadku umiarkowanych do ciężkich objawów CIPN można zastosować: <ul style="list-style-type: none"> - zwiększone dawki leków przeciwdrgawkowych, takich jak gabapentyna, lub trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (nortryptylina w pierwszej linii leczenia). SNRI, jakie jak duloksetyna (w trzeciej linii); - opioidy (krótko lub długo działające) - kortykosteroidy; - metadon; - meksyletyna, wlew lidokainy, ketamina; - złożone żełe do stosowania miejscowego (baklofen+amitryptylina+ketamina) - medyczne kannabinoidy; <p>Brak informacji na temat stosowania deflazakortu.</p> <p>Metodyka: opinie ekspertów, przegląd literatury Źródło finansowania: <i>nie wskazano</i> Siła dowodów: <i>nie wskazano</i></p> | | | | | | | | | | |
| <p>Hou 2018 (USA i Korea PD)</p> | <p style="text-align: center;"><u>Wytyczne dotyczą leczenia neuropatii indukowanej chemioterapią (CIPN)</u></p> <p>Wytyczne zalecają m. in. stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> Duloksetyny (siła rekomendacji C) Lamotryginy (siła dowodów C) | | | | | | | | | | |

| | |
|----------------------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Fotobiomodulacji (PBM)- terapia laserowa (siła rekomendacji C) • Miejscowej: amitryptylina+ketamina (siła rekomendacji B) <p>Wytyczne wskazują, że z uwagi na brak wystarczających dowodów nie można zalecić stosowania następujących leków (siła rekomendacji U): Acetylo-Lkarynityny (ALC), amitryptyliny, kannabinoidów, gabapentyny, dożylniej lidokainy, nortryptyliny, oksykodonu (długodziałającego), wenlafaksyny, kremu złożonego z baklofenu, amitryptyliny i ketaminy, kwasu alfa-liponowego, metylosulfonylometanu, miejscowego mentolu (agonista TRPM8).</p> <p>Brak informacji na temat stosowania GSK, w tym deflazakortu.</p> <p>Metodyka: systematyczny przegląd literatury Źródło finansowania: brak Siła rekomendacji: A. dowody o wysokiej jakości – najsilniejsza rekomendacja oznaczona jako „must” lub „must not” B. dowody o umiarkowanej jakości – rekomendacja oznaczona jako „should” lub „should not” C. dowody o niskiej jakości – najniższa dopuszczalna rekomendacja oznaczona jako „may” lub „may not” U. nie można wydać zalecenia z powodu niewystarczających dowodów</p> |
| ASCO 2014 (USA) | <p style="text-align: center;"><u>Wytyczne dotyczą leczenia obwodowej neuropatii wywołanej chemioterapią (CIPN)</u></p> <p>Wytyczne w leczeniu obwodowej neuropatii wywołanej chemioterapią zalecają stosowanie: duloksetyny (jako lek pierwszej linii), trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych (np. nortryptyliny lub desipraminy), gabapentyny, pregabaliny, acetylo-L-karnityny (ALC), miejscowo amitryptyliny + ketamina + baklofen.</p> <p>Brak informacji na temat stosowania GSK, w tym deflazakortu.</p> <p>Metodyka: systematyczny przegląd literatury i panel ekspertów Źródło finansowania: nie wskazano Siła dowodów: nie wskazano</p> |
| Skróty: GSK - gl kortykosteroidy | |

Tabela 7. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania w zespole Ormonda.

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|----------------------------------|---|
| Medscape 2019 (USA) | <p style="text-align: center;"><u>Wytyczne dotyczą leczenia zespołu Ormonda</u></p> <p>W ramach farmakoterapii wytyczne wskazują na możliwe do zastosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glukokortykosteroidy (np. prednizon lub prednizolon) • Immunosupresanty (np. mykofenolan mofetylu, azatioprynę) • Selektywne modulatory receptora estrogenowego (np. tamoksyfen) • Rytuksymab. <p>Brak informacji na temat stosowania deflazakortu.</p> <p>Metodyka: przegląd literatury Źródło finansowania: nie wskazano Siła dowodów: nie wskazano</p> |
| Vaglio 2016 (Włochy) | <p style="text-align: center;"><u>Wytyczne dotyczą leczenia zespołu Ormonda</u></p> <p>Wytyczne wskazują, że pierwszą linię terapii stanowią glukokortykosteroidy (prednizon). W przypadku pacjentów, u których wystąpiła zbyt duża toksyczność po GSK lub którzy mają przeciwwskazania do ich stosowania można zastosować tamoksyfen. Inne leki, które można zastosować (po niepowodzeniu leczeniem I linii lub w szczególnych przypadkach) w leczeniu zespołu Ormonda to: mykofenolan mofetylu+GSK, cyklofosfamid+GSK, metotreksat+GSK, tocilizumab+GSK, rytuksymab+GSK. Brak informacji na temat stosowania deflazakortu.</p> <p>Metodyka: przegląd literatury Źródło finansowania: nie wskazano Siła dowodów: nie wskazano</p> |
| Swartz 2009 (USA) | <p style="text-align: center;"><u>Wytyczne dotyczą leczenia zespołu Ormonda</u></p> <p>Wytyczne zalecają:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie chirurgiczne • Terapię kortykosteroidami • Terapię oszczędzającą stosowanie sterydów poprzez dodanie do GSK: cyklofosfamidu lub azatiopryny lub metotreksatu lub mykofenolanu mofetylu lub tamoksifenu lub kolchicyny lub rytuksymabu lub imatynibu. <p>Brak informacji na temat stosowania deflazakortu.</p> <p>Metodyka: przegląd literatury Źródło finansowania: brak Siła dowodów: nie wskazano</p> |
| Skróty: GSK - gl kortykosteroidy | |

Tabela 8. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania w zespole Sjogrena.

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---|--|
| <p>EULAR 2020 (międzynarodowe)</p> | <p style="text-align: center;">Wytuczne dotyczą leczenia zespołu Sjogrena</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wytuczne zalecają stosowanie ogólnoustrojowych terapii immunomodulujących/immunosupresyjnych (glikokortykosteroidami, lekami przeciwmalarycznymi, lekami immunosupresyjnymi, dożylnymi immunoglobulinami i lekami biologicznymi) u pacjentów z aktywną chorobą ogólnoustrojową (poziom dowodów: na; LoA 9.1). • Leczenie chorób ogólnoustrojowych powinno być dostosowane do ciężkości specyficznej dla narządu z wykorzystaniem definicji ESSDAI (LoE 4m LoA 9.0). • Syntetyczne środki immunosupresyjne powinny być stosowane głównie jako środki oszczędzające GSK (LoE 4, LoA 8.9). • U pacjentów z ciężką, oporną na leczenie chorobą ogólnoustrojową można rozważyć terapie celowane na komórki B (LoE 1b, LoA 8.6). • Podejście ogólnoustrojowe specyficzne dla narządu może, co do zasady być zgodne z sekwencyjnym (lub skojarzonym) stosowaniem GSK, środków immunosupresyjnych i biologicznych (LoE 5, LoA 8.6) • Leczenie chłoniaka z komórek B powinno być zindywidualizowane zgodnie ze specyficznym podtypem histologicznym i stadium choroby (LoE 4, LoA 9.7). <p><i>Suchość jamy ustnej:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zalecana jest ocena wyjściowa funkcji gruczołów ślinowych przed rozpoczęciem leczenia suchości jamy ustnej (LoE: 5; LoA 8.7). • Preferowanym pierwszym podejściem terapeutycznym dla suchości jamy ustnej w zależności od funkcji gruczołów ślinowych może być: nefarmakologiczna stymulacja zaburzeń; stymulacja farmakologiczna w przypadku umiarkowanych zaburzeń (LoE 1a/*1b, LoA 8.7). • U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności gruczołów zaleca się nefarmakologiczną stymulację gruczołów jako preferowane podejście terapeutyczne pierwszego rzutu, przy użyciu stymulantów smakowych (bezcukrowe kwaskowe cukierki, pastylki do ssania, ksylitol) i/lub stymulantów mechanicznych (bezcukrowa guma do żucia), ponieważ u tych pacjentów można stymulować czynność gruczołów. • Zaleca się stosowanie agonistów muskarynowych (pilocarpina i cewimelina) u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności gruczołów (lub osobom z łagodnymi zaburzeniami, które są odporne na leczenie lub nie chcą stosować stymulacji nefarmakologicznej) [LoE 1b, GoR B). • U pacjentów, którzy nie tolerują lub nie reagują na leki muskarynowe można zastosować niektóre środki żółciopędne (anetholtrithione) lub mukolityczne (bromheksyna, N-acetylocysteina). • W leczeniu suchości jamy ustnej nie zaleca się stosowania hydroksychlorochiny, doustnych GSK, środków immunosupresyjnych i rytuksymabu. <p><i>Suchość oka:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • W leczeniu suchości oka w ramach leczenia pierwszej linii zaleca się stosowanie „sztucznych łez” i zeli lub maści do oczu (LoE 1a, LoA 9.5). • Oporna na leczenie lub ciężka suchość oka może być leczona miejscowo kroplami zawierającymi leki immunosupresyjne* i kroplami do oczu z surowicy (LoE 1a/*1b, LoA 9.1). • W przypadku niepowodzenia leczenia lekami pierwszej linii, można rozważyć leczenie doustnymi agonistami muskaryny. • W leczeniu suchości oka nie zaleca się stosowania hydroksychlorochiny, środków immunosupresyjnych lub rytuksymabu. <p>Brak informacji dotyczącej deflazakortu.</p> <p>Metodyka: systematyczny przegląd literatury i konsensus ekspertów Źródło finansowania: European League Against Rheumatism Siła dowodów: wg standardów CEBM, https://ard.bmj.com/content/79/1/3 (dostęp: 06.04.2020 r.)</p> |
| <p>Medscape 2020 (USA)</p> | <p style="text-align: center;">Wytuczne dotyczą leczenia zespołu Sjogrena</p> <p>Leczenie zespołu Sjogrena polega na leczeniu objawowym pacjenta.</p> <p><i>Suchość pochwy i skóry</i> Pacjenci powinni stosować kremy do skóry, takie jak Eucerin, lub płyny do skrót, takie jak Lubridem, aby pomóc w wysuszeniu skóry. W przypadku suchości pochwy można stosować Replens lub kremy estrogenowe u kobiet po menopauzie.</p> <p><i>Bóle stawów i zapalenie stawów</i> Można przyjmować acetaminofen lub niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Można również rozważyć hydroksychlorochinę.</p> <p><i>Inne leki</i> U pacjentów z dużym zaangażowaniem narządów, takich jak limfocytowa śródmiąższowa choroba płuc, należy rozważyć leczenie sterydami i środkami immunosupresyjnymi (takimi jak cyklofosamid). U pacjentów z zakrzepicą naczyniową związaną z zespołem przeciwciał antyfosfolipidowych może być konieczne długotrwałe leczenie przeciwzakrzepowe.</p> <p>W niewielkiej grupie pacjentów z pierwotnym zespołem Sjogrena mykofenolan sodu zmniejszał subiektywną, ale nie obiektywną suchość oka i znacznie zmniejszał hipergammaglobulinemię i RF. Rytuksymab ma obiecujący efekt w leczeniu pacjentów z ciężkimi pozanaczyniowymi objawami zespołu Sjogrena.</p> <p><i>Suchość oka</i> Łagodne objawy – zaleca się stosowanie „sztucznych łez” samych lub z hydroksymetylocelulozą lub dekstranem . Należy unikać leków o działaniu antycholinergicznym i przeciwhistaminowym.</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>Umiarkowane objawy – zaleca się stosowanie „sztucznych łez” na noc o większej lepkości. Można stosować również następujące leki: sterydy do stosowania miejscowego, cyklosporyna A, leki stymulujące wydzielanie łez, suplementy diety.</p> <p>Ciężkie objawy – zaleca się stosowanie tetracyklin, sztuczne łzy z surowicy pacjenta, tymczasowe zatkanie kanał ków łzowych, aby zwiększyć ilość łez, które pozostają w oczach.</p> <p>Bardzo ciężkie objawy – zaleca się stosowanie ogólnoustrojowej terapii przeciwzapalnej, w tym acetylocysteiny, witaminy A do stosowania miejscowego, okularów wyposażonych w osłony przeciw wilgoci, które zmniejszają parowanie.</p> <p><i>Suchość jamy ustnej</i></p> <p>Pacjenci z suchością jamy ustnej powinni nawilżać ją za pomocą wody lub używać środków do stymulacji wydzielania śliny lub stosować sztuczną ślinę. Można też stosować: flukonazol, tabletki z pilokarpiną lub cevimeline. Niektóre małe badania sugerują, że interferon alfa może być użyteczną terapią w przyszłości.</p> <p>Brak informacji dotyczącej deflazakortu.</p> <p>Metodyka: przegląd literatury Źródło finansowania: <i>nie wskazano</i> Siła dowodów: <i>nie wskazano</i></p> |
| <p>BSR 2017 (Wielka Brytania)</p> | <p><u>Wytyczne dotyczą leczenia dorosłych z pierwotnym syndromem Sjogrena</u></p> <p><i>Objawy oczne zespołu Sjogrena</i></p> <p><u>Zalecenia dotyczące ochrony łez i wydzielin gruczołów tarczokowych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie należy rozpocząć od nawilżania oczu i unikania leków ogólnoustrojowych zaostrzających suchość oka. (LoE Ib/A; SOA 8,9 (87%)) • Pacjentom należy zalecić stymulację gruczołów tarczokowych codziennie za pomocą ciepłych okładów, kompresów lub słabego roztworu wodorowęglanu. (PoE III/C; SOA 8,9 (93,3%)) • U pacjentów z uporczywym zapaleniem gruczołu tarczokowego i zapaleniu powiek, leczenie doksycyliną w dawce 50 mg może być skuteczne przy co najmniej 3 miesięcznej terapii. (LoE IV; SOA 8,83 (92,9%)) • Zaleca się wczesne skierowanie pacjenta do okulisty i rozważenie wprowadzenia zatyczek punktowych lub kauteryzacji. (LoE II/B; SOA 9,27 (100%)) <p><u>Zalecenia dotyczące zastąpienia łez i gruczołu tarczokowego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się stosowanie aerozoli liposmolalnych (LoE III/C; SOA 8,29 (92,8%)) • Zaleca się również stosowanie kropli do oczu (LoE IV/D; SOA 9,3 (93,3%)) • Należy unikać preparatów zawierających konserwanty (LoE I/A; SOA 9,21 (92,9%)) • Pacjenci z ciężkimi objawami suchości oka, nie reagujący na konwencjonalne leczenie, mogą zostać skierowani do specjalistycznych ośrodków w celu rozważenia autologicznych lub allogenicznych kropli do oczu z surowicy. (LoE IIb/V; SOA 9,5 (100%)) <p><u>Zalecenia dotyczące przeciwzapalnego leczenia suchości oka</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Krople do oczu zawierające niską dawkę steroidów są zalecane do krótkotrwałego stosowania wyłącznie pod nadzorem okulisty. (LoE Ib/A; SOA 9,64 (100%)) • Należy unikać długotrwałego stosowania miejscowych sterydów. (LoE Ib/A; SOA 9,64 (100%)) • Krople do oczu lub maści zawierające cyklosporynę można stosować pod nadzorem okulisty u pacjentów z przewlekłym zapaleniem. (LoE Ib/A; SOA 9,38 (100%)) • Miejscowe NLPZ, takie jak diklofenak i indometacyna, należy stosować ostrożnie wyłącznie pod nadzorem okulisty. (LoE IIb/B; SOA 9,86 (100%)) <p><u>Zalecenia dotyczące stymulacji wydzielania łez</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się badanie z zastosowaniem pilokarpiny w dawce stopniowo zwiększającej się do 5 mg raz na dobę u pacjentów z istotnymi objawami sicca i bez przeciwwskazań do jej stosowania. (LoE IIb/B; SOA 9,08 (92,3%)) <p><u>Zalecenia dla ciężkich i skomplikowanych objawów suchości oka</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mukolityczne krople do oczu powinny być przepisywane pacjentom z nitkami śluzowymi lub filamentami na powierzchni oka. (LoE III/C; SOA 9,38 (100%)) • U pacjentów z ciężkimi objawami suchości oka i towarzyszącym skurczem powiek można rozważyć leczenie toksyną botulinową. (LoE III/C; SOA 9,17 (100%)) • U pacjentów z ciężkim owróżdzeniem oka i rogówki nie reagujący na konwencjonalne leczenie można rozważyć bandażowane soczewki kontaktowe lub przeszczep błony owodniowej lub przeszczep rogówki pod kątem perforacji. (LoE III/C; SOA 9,15 (92,9%)) <p><i>Objawy w jamie ustnej zespołu Sjogrena</i></p> <p><u>Zalecenia dotyczące nawilżenia i higieny jamy ustnej m.in.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy nawilżać jamę ustną (LoE IIV/D; SOA 9,13 (100%)) • Zaleca się ograniczenie spożycia cukru oraz unikać jedzenia i picia innych niż zwykła woda płynów. (LoE IV/D; SOA 9,8 (100%)) • Zaleca się stosowanie płynu do płukania jamy ustnej zawierającej chloroheksydynę dwa razy dziennie przez maksymalnie 2 tygodnie co 3 miesiące w celu zapobiegnięcia chorobom dziąseł. (LoE IV/D; SOA 9,0 (100%)) <p><u>Zalecenia dotyczące zastąpienia śliny w jamie ustnej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy stosować płyn do płukania jamy ustnej zawierający żel o neutralnym pH, żel lub areozol, zgodnie z wymaganiami w celu złagodzenia objawów. (LoE III/C; SOA 9,43 (92,8%)) <p><u>Inne zalecenia dotyczące objawów w jamie ustnej zespołu Sjogrena</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy stymulować mechanicznie wydzielanie śliny poprzez żucie gumy bez cukru zawierającej ksylitol. (LoE III/C; SOA 9,67 (100%)) • Zaleca się badanie z zastosowaniem pilokarpiny w dawce stopniowo zwiększającej się do 5 mg raz na dobę u pacjentów z istotnymi objawami sicca i bez przeciwwskazań do jej stosowania. (LoE IIb/B; SOA 9,77 (100%)) |

| | |
|----------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> W leczeniu kandydozy jamy ustnej zaleca się: leczenie płynem nystatyny, flukonazolem (LoE IV/D; SOA 9,86 (100%)); leczenie mikonazolem miejscowo (LoE IV/D; SOA 9,86 (100%)) <p><i>Powiększenie gruczołów ślinowych m.in.:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku ostrego stanu zapalnego przy braku infekcji i kamieni, zaleca się krótki cykl doustnego prednizolonu lub domięśniowe wstrzyknięcie depomedronu. (LoE IV/D; SOA 9,01 (100%)) W przewlekłych stanach zapalnych gruczołów ślinowych może pomóc ich masowanie. (LoE IV/D; SOA 9,31 (92,8%)) <p><i>Suchość układu</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Wszystkim pacjentom ze znaczną suchością i bez przeciwwskazań do stosowania zaleca się polikarpinę (LoE IV/D; SOA 9,08 (92,3%)) Pacjentom z suchością pochwy zaleca się stosowanie niehormonalnych nawilżaczy pochwy ze środkami stosowanymi miejscowo, które zawierają estrogen lub bez niego. (LoE I/A; SOA 9,8 (100%)) <p><i>Choroba ogólnoustrojowa m.in.:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku zmęczenia zaleca się regularne ćwiczenia (LoE IIb/B; SOA 9,33 (93,3%)) oraz edukację pacjenta (LoE IV/D; SOA 9,8 (100%)); Kortykosteroidy nie są rekomendowane do rutynowego leczenia pSS, chociaż przerywane krótkie kursy doustnego lub domięśniowego steroidu są skuteczne w ogólnoustrojowych zaostrzeniach choroby, a sterydy mogą być stosowane w przypadku znacznych objawów narządowych z dodatkowym leczeniem immunosupresyjnym lub bez niego. (LoE III.C; SOA 9,2 (100%)) Niskie dawki prednizolonu są skuteczne w leczeniu utrzymujących się objawów konstytucyjnych u pacjentów, którzy nie zareagowali na HCQ lub inne leki immunosupresyjne. (LoE IIb.B; SOA 8,92 (100%)) U osób z chorobami skóry i stawów oraz zmęczeniem zaleca się stosowanie HCQ (LoE IIa/B; SOA 9,64 (100%)) Jako rutynowe leczenie nie są zalecane, ale można rozważyć u pacjentów z powikłaniami ogólnoustrojowymi, np. z chorobą płuc, mielopatią i cytopenią: azatypinę (LoE III/C; SOA 9,09 (100%)), mykofenolan (LoE III/C; SOA 9,1 (100%)), CYC (zwykle w połączeniu ze sterydami) (LoE III/C; SOA 9,09 (100%)) Metotreksat może być przydatny dla pacjentów z towarzyszącym zapaleniem stawów (LoE IV/D; SOA 9,54 (100%)), a cyklosporyna A u pacjentów ze znacznym zajęciem stawów (LoE III/C; SOA 8,58 (85,7%)) Inne leki, które można zastosować w leczeniu zespołu Sjogrena, ale nie zalecane rutynowo to: LEF (LoE III/C; SOA 9,8 (100%)); penicylamina (LoE III.C; SOA 10 (100%)), rytuksymab (LoE IIb/B; SOA 9,43 (100%)); IVIG (LoE III/C; SOA 9,43 (100%)); klochicyna (LoE III/C; SOA 8,45 (85,7%)); dapson (LoE III/C; SOA 8,8 (100%)); takrolimus stosowany miejscowo (LoE III/C; SOA 8,75 (100%)). <p>Brak informacji dotyczącej deflazakortu.</p> <p>Metodyka: przegląd literatury i panel ekspertów Źródło finansowania: brak Siła dowodów: wg standardów CEBM, https://ard.bmi.com/content/79/1/3 (dostęp: 06.04.2020 r.)</p> |
| SFF 2016 (USA) | <p style="text-align: center;"><u>Wytyczne dotyczą leczenia zespołu Sjogrena</u></p> <p><i>Suchość w jamie ustnej:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Fluor do stosowania miejscowego (rekomendacja silna), Stymulacja wydzielania śliny poprzez stosowanie pastylek do ssania bez cukru i/lub gumy do żucia, ksylitolu, mannitolu i leków na receptę – pol karpiny i cevimeline (rekomendacja słaba), Chloroksedyna w postaci lakieru, żelu lub płukanki można rozważyć u pacjentów z wysokim wskaźnikiem próchnicy korzeni (rekomendacja słaba) Bezfluorowe środki remineralizujące można uznać za leczenie wspomagające u pacjentów z wysokim wskaźnikiem próchnicy (rekomendacja umiarkowana) <p><i>Suchość oka:</i></p> <p>W przypadku choroby suchego oka zalecenia różnią się w zależności od tego czy występuje choroba gruczołu łojowego i od stopnia zajętości oka, co jest określone głównie przez obecność lub brak barwienia powierzchni oka i wzorca barwienia.</p> <p><u>Niedobór wody bez choroby gruczołu łojowego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Łagodne objawy – zaleca się stosowanie „sztucznych łez” w postaci kropli, żeli i maści. Należy unikać szkodliwych leków o działaniu ogólnoustrojowym. Umiarkowane objawy – zaleca się stosowanie: sterydów do stosowania miejscowego, cyklosporyny A, zatyczek punktowych, leków stymulujących wydzielanie łez, okularów z komorą wilgoci, kwasu omega 3. Ciężkie objawy – zaleca się stosowanie sztucznych łez z surowicy pacjenta, tymczasowe zatkanie kanalików łzowych, aby zwiększyć ilość łez, które pozostają w oczach, stosowanie szkieł kontaktowych. Bardzo ciężkie objawy – zaleca się stosowanie ogólnoustrojowej terapii przeciwzapalnej, operacji powieki. <p><u>Niedobór wody z chorobą gruczołu łojowego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Łagodne objawy – zaleca się stosowanie „sztucznych łez” ze składnikiem lipidowym, edukację i modyfikację diety, terapię powiek (ciepły kompres, masaż). Należy unikać szkodliwych leków o działaniu ogólnoustrojowym. Umiarkowane objawy – zaleca się stosowanie: sterydów do stosowania miejscowego, cyklosporyny A, zatyczek punktowych, leków stymulujących wydzielanie łez, okularów z komorą wilgoci, kwasu omega 3, miejscowo azytromycyny, areozolu liposomalnego, doustnej doksycyliny. Ciężkie objawy – zaleca się stosowanie sztucznych łez z surowicy pacjenta, trwale zatkanie kanalików łzowych, aby zwiększyć ilość łez, które pozostają w oczach, stosowanie szkieł kontaktowych, sondowanie gruczołu łojowego, pulsacyjnej kompresji LipFlow. Bardzo ciężkie objawy – zaleca się stosowanie ogólnoustrojowej terapii przeciwzapalnej, operacji powieki. <p><i>Zapalny ból mięśniowo-szkieletowy:</i></p> |

| | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> Następujące zalecenia są wymienione w kolejności leków preferowanych do stosowania: hydrokychlorochina (leczenie pierwszego rzutu), metotreksat, hydroksychlorochina+metoreksat, kortykosteroidy, leflunomid, sulfasalazyna, azatiopryna, cyklosporyna A. <p><i>Zmęczenie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Jedynym zdecydowanie zalecanym leczeniem zmęczenia są ćwiczenia. Można również rozważyć zastosowanie hydroksychlorochiny w szczególnych przypadkach. Należy unikać: Dehydroepiandrosterone (DHEA), Etanercept, Infliximab. <p><i>Terapia lekami biologicznymi:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Zaleca się stosowanie rytuksymabu. <p>Brak informacji dotyczącej deflazakortu.</p> <p>Metodyka: przegląd literatury i panel ekspertów Źródło finansowania: <i>nie wskazano</i> Siła dowodów: wg GRADE (rekomendacja – silna, słaba lub umiarkowana)</p> |
| Skróty: CYC – cyklofosfamid, HCQ – hydroksychlorochina, LEF – leflunomid, LoE – poziom dowodów | |

Tabela 9. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania w zespole Churga-Strauss.

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--|---|
| Medscape 2018 (USA) | <p style="text-align: center;"><u>Wytuczne dotyczą leczenia zespołu Churga-Strauss</u></p> <p>Wytuczne wskazują, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> Podstawą terapii są GSK (prednizon). Leki cytotoksyczne są konieczne u mniej niż 20% pacjentów. W przypadku oporności na sterydy zaleca się stosowanie rytuksymabu. W przypadku poważnego zagrażającego życiu zajęciu narządów zaleca się stosowanie GSK w skojarzeniu z lekami cytotoksycznymi, zazwyczaj cyklofosfamidu, następnie doustnego mykofenolanu, azatiopryny lub metotreksatu w celu leczenia podtrzymującego. Można również rozważyć zastosowanie: mepolizumabu, <p>Brak informacji dotyczącej deflazakortu.</p> <p>Metodyka: systematyczny przegląd literatury Źródło finansowania: <i>nie wskazano</i> Siła dowodów: <i>nie wskazano</i></p> |
| Konsensus ekspertów 2015 (międzynarodowe) | <p style="text-align: center;"><u>Wytuczne dotyczą leczenia zespołu Churga-Strauss (EGPA)</u></p> <p>Wytuczne wskazują m.in., że:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zaleca się stosowanie GSK (prednizon) w celu uzyskania remisji EGPA (LoE: A) W przypadku poważnego zagrażającego życiu zajęciu narządów zaleca się stosowanie GSK w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi (np. cyklofosfamidem) (LoE B) Terapia podtrzymująca powinna obejmować azatioprynę i metotreksat (LoE C) Same GSK mogą być odpowiednie dla pacjentów bez objawów zagrażających życiu i/lub narządom; dodatkową immunosupresję można rozważyć u wybranych pacjentów, u których dawka prednizonu nie może być zmniejszona do <7,5 mg/dobę po 3-4 miesiącach terapii lub u pacjentów z nawracającą chorobą (LoE C) Wymiana osocza na ogół nie jest skuteczna w EGPA, ale można ją rozważyć u wybranych pacjentów z ANCA i szybko postępującym kłębuszkowym zapaleniem nerek lub zespołem płucno-nerkowym (LoE D) Rytuksymab można rozważyć u wybranych pacjentów z podadnim wynikiem ANCA z zajęciem nerek lub chorobą oporną na leczenie (LoE C) IVIg można uznać za terapię II linii leczenia u pacjentów przyjmujących GSK (i/lub inne leki immunosupresyjne) z „płomieniami” EGPA opornymi na leczenie lub w czasie ciąży; w przypadku wywołanej lekami hipogammaglobulinemii z ciężkimi i/lub nawracającymi zakażeniami można rozważyć zastąpienie Ig (LoE C) Interferon alfa może być przydatny jako lek drugiej lub trzeciej linii dla wybranych pacjentów (LoE C) W razie potrzeby można zastosować LRA (LoE B) <p>Brak informacji dotyczącej deflazakortu.</p> <p>Metodyka: systematyczny przegląd literatury i panel ekspertów Źródło finansowania: <i>Foundation for the Development of Internal Medicine in Europe and the European Respiratory Society</i> Siła 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: GSK – glukokortykosteroidy, IVIG- immunoglobulina dożylna, LRA – antagoniści receptora leukotrienowego | |

Tabela 10. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania w zespole antyfosfolipidowym (APS).

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------|---|
| EULAR 2019 (europejskie) | <p style="text-align: center;">Wytyczne dotyczą leczenia dorosłych z APS</p> <p><i>Pierwotna profilaktyka przeciwzakrzepowa u osób z dodatnim wynikiem aPL:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • U bezobjawowych nosicieli aPL o profilu wysokiego ryzyka aPL z tradycyjnymi czynnikami ryzyka lub bez nich zaleca się profilaktyczne leczenie LDA (LoE 2a/GoR B, LoA 9,1 (1,5)) • U pacjentów ze SLE i bez historii zakrzepicy lub powikłań ciąży: przy profilu wysokiego ryzyka aPL zaleca się profilaktyczne leczenie LDA (LoE 2a/GoR B, LoA 9,5 (0,7)); przy profilu niskiego ryzyka aPL można rozważyć profilaktyczne leczenie LDA (LoE 2b. GoR C, LoA 8,9 (1,7)). • U kobiet niebędących w ciąży, u których w przeszłości występowała wyłącznie położnicza APS (z SLE lub bez SLE), zaleca się profilaktyczne leczenie LDA po odpowiedniej ocenie stosunku korzyści do ryzyka (LoE 2b/ GoR B, LoA 9,0 (1,3)). <p><i>Wtórna profilaktyka przeciwzakrzepowa w APS:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z potwierdzonym APS i pierwszą zakrzepicą żylną zaleca się stosowanie: <ul style="list-style-type: none"> - VKA przy docelowym INR 2-3 (LoE 1b/ GoR V, LoA 9,9 (0,3)). - Ponadto, nie należy stosować rywaroksabanu u pacjentów z potrójnym dodatnim wynikiem aPL ze względu na wysokie ryzyko nawrotów (LoE 1b / GoR B, LoA 9,9 (0,3)). - DOACs można rozważyć u pacjentów, którzy nie są w stanie osiągnąć docelowego INR pomimo dobrej zgodności VKA lub pacjentów z przeciwwskazaniami do VKA (np. alergią lub nietolerancją VKA) (LoE 5/ GoR D, LoA 9,1 (1,3)). - U pacjentów z niewywołaną pierwszą zakrzepicą żylną leczenie przeciwzakrzepowe należy kontynuować przez długi czas. (LoE 2b/ GoR B, LoA 9,9 (0,3)). - U pacjentów z wywołaną pierwszą zakrzepicą żylną leczenie należy kontynuować przez okres zalecany dla pacjentów bez APS zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi (LoE 5/ GoR D, LoA 8,9 (1,4)). Dłuższe leczenie przeciwzakrzepowe można rozważyć u pacjentów z profilem wysokiego ryzyka aPL w powtarzanych pomiarach lub innych czynnikach ryzyka nawrotu (LoE 5/ GoR D, LoA 8,9 (1,4)). • U pacjentów z potwierdzonym APS i nawracającą zakrzepicą żylną pomimo leczenia VKA z docelowym INR wynoszącym 2-3 należy rozważyć badanie i edukację na temat przestrzegania leczenia VKA, a także częste testy INR (LoE 5/ GoR D, LoA 9,6 (0,8)). Jeśli osiągnięto docelowy INR 2-3 można rozważyć dodanie LDA, a przy zwiększeniu docelowego INR do 3-4 zmianę na LMHW (LoE 4-5/ GoR D, LoA 9,4 (0,7)). • U pacjentów z potwierdzonym APS i pierwszą zakrzepicą tętniczą: <ul style="list-style-type: none"> - leczenie VKA zalecane jest przed leczeniem tyko LDA (LoE 2b / GoR C, LoA 9,4 (0,8)) - zaleca się leczenie VKA za pomocą INR 2–3 lub INR 3–4, biorąc pod uwagę ryzyko krwawienia i nawracającej zakrzepicy u danej osoby (LoE 1b /GoR B, LoA 9,0 (1,3)). Można również rozważyć leczenie VKA za pomocą INR 2–3 plus LDA (LoE 4 /GoR C, LoA 9,0 (1,3)) - Rywaroksabanu nie należy stosować u pacjentów z potrójną pozytywnością aPL i incydentami tętniczymi (LoE 1b /GoR B, LoA 9,4 (0,9)). Na podstawie aktualnych dowodów nie zalecamy stosowania DOAC u pacjentów z potwierdzonym APS i incydentami tętniczymi ze względu na wysokie ryzyko nawracającej zakrzepicy (LoE 5 /GoR D, LoA 9,4 (0,9)). • U pacjentów z nawracającą zakrzepicą tętniczą pomimo odpowiedniego leczenia VKA, po ocenie pod kątem innych potencjalnych przyczyn, można rozważyć zwiększenie wartości docelowej INR do 3–4, dodanie LDA lub przejście na LMWH (LoE 4–5 /GoR D, LoA 9,3 (1,1)). <p><i>Położniczy APS:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • U kobiet z profilem wysokiego ryzyka aPL, ale bez zakrzepicy lub powikłań ciąży (z TRU lub bez), należy rozważyć leczenie LDA (75–100 mg na dobę) podczas ciąży (LoE 5 /GoR D), LoA 9,3 (1,5)) • U kobiet tylko z historią położniczego APS (bez wcześniejszych zdarzeń zakrzepowych), z TRU lub bez: <ul style="list-style-type: none"> - Z historią ≥ 3 nawracających spontanicznych poronień w <10 tyg. ciąży oraz u osób z historią utraty płodu (≥ 10 tydzień ciąży), zaleca się skojarzone leczenie LDA i heparyną w dawkach profilaktycznych w czasie ciąży (LoE 2b /GoR B, LoA 9,6 (0,9)) - Z historią porodu <34 tyg. ciąży z powodu rzucawki lub ciężkiego stanu przedrzucawkowego lub z powodu rozpoznanych cech niewydolności łożyska, zaleca się leczenie LDA lub LDA i heparyną w dawkach profilaktycznych, biorąc pod uwagę profil ryzyka danej osoby (LoE 2b /GoR B, LoA 9,5 (0,8)) - Z klinicznymi „niekrytycznymi” APS położniczymi, takimi jak obecność dwóch nawracających spontanicznych poronień <10 tyg. ciąży lub poród ≥ 34 tyg. ciąży z powodu ciężkiego stanu przedrzucawkowego lub rzucawki, leczenie samym LDA lub w skojarzeniu z heparyną można rozważyć na podstawie profilu ryzyka danej osoby (LoE 4 /GoR D, LoA 8,9 (1,7)) - W przypadku położniczego APS lezonego heparyną w dawce profilaktycznej podczas ciąży należy rozważyć kontynuację heparyny w dawce profilaktycznej przez 6 tygodni po porodzie, aby zmniejszyć ryzyko zakrzepicy u matki (LoE 4 /GoR C, LoA 9,5 (0,9)) • U kobiet z „kryteriami” położniczego APS z nawracającymi powikłaniami ciąży pomimo leczenia skojarzonego LDA i heparyną w dawce profilaktycznej, zwiększania dawki heparyny do dawki terapeutycznej (LoE 5 /GoR D) lub dodawania HCQ (LoE 4 /GoR D) lub prednizolonu w niskiej dawce w pierwszym trymestrze ciąży (LoE 4 /GoR D) można rozważyć. zastosowanie dożylną immunoglobuliny w wybranych przypadkach (LoE 5 /GoR D). LoA 8,7 (1,7) • U kobiet z zakrzepowym APS w wywiadzie zaleca się skojarzone leczenie LDA i heparyną w dawkach terapeutycznych w czasie ciąży (LoE 4 /GoR C) LoA 9,8 (0,5) <p><i>Katastroficzny APS (CAPS):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się szybkie leczenie zakażeń poprzez wczesne stosowanie leków przeciwniebakteryjnych u wszystkich osób z dodatnim wynikiem aPL i minimalizację przerw w antykoagulacji lub niski poziom INR u pacjentów z zakrzepowym APS, aby zapobiec rozwojowi CAPS (LoE 4 /GoR D). LoA 9,6 (0,7) |

| | |
|-----------------------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> W leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z CAPS zaleca się leczenie skojarzone glukokortykoidami, heparyną i wymianą osocza lub dożylnymi immunoglobulinami zamiast pojedynczych środków lub innych kombinacji terapii. Ponadto każdy czynnik wyzwalający (np. Infekcje, zgorzel lub nowotwór złośliwy) należy odpowiednio leczyć (LoE 5 /GoR D). LoA 9,7 (0,6) U pacjentów z opornym na leczenie CAPS można rozważyć zmniejszenie liczby komórek B (np. Rytuksymabem) lub hamowanie dopełniacza (np. Eculizumabem) (LoE 4 /GoR D). LoA 9,2 (1,0) <p>Brak informacji dotyczącej deflazakortu.</p> |
| | <p>Metodyka: systematyczny przegląd literatury i panel ekspertów Źródło finansowania: the European League Against Rheumatism Siła dowodów: wg standardów CEBM, https://ard.bmj.com/content/79/1/3 (dostęp: 06.04.2020 r.)</p> |
| <p>Medscape 2018 (USA)</p> | <p>Wytyczne dotyczą leczenia zespołu antyfosfolipidowego</p> <p>Zasadniczo schematy leczenia APS muszą być zindywidualizowane zgodnie z aktualnym stanem klinicznym pacjenta i historią zdarzeń zakrzepowych. Osoby bezobjawowe, u których wyniki badań krwi są w normie, nie wymagają specjalnego leczenia.</p> <p><i>Profilaktyka</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Wytyczne wskazują, że należy wyeliminować inne czynniki ryzyka, takie jak doustne środki antykoncepcyjne, palenie tytoniu, nadciśnienie lub hiperlipidemię. Konieczna jest profilaktyka podczas operacji lub hospitalizacji, a także postępowanie w przypadku każdej powiązanej choroby autoimmunologicznej. Należy stosować aspirynę w niskich dawkach, a u pacjentów z uczuleniem na aspirynę można rozważyć kłpidogrel. U pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym (SLE), można rozważyć hydroksychlorochinę. Można rozważyć stosowanie statyn, szczególnie u pacjentów z hiperlipidemią. <p><i>Leczenie zakrzepicy</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Zaleca się pełną antykoagulację heparyną dożylną lub podskórną, a następnie terapię warfaryną. W ciężkich przypadkach można zastosować połączenie warfaryny i aspiryny. Bezpośrednie inhibitory trombiny i inhibitory czynnika Xa można rozważyć u pacjentów nietolerujących lub uczulonych na warfarynę (np. rywaroksaban) W przypadku nawracającej zakrzepicy pomimo odpowiedniego leczenia można rozważyć zastosowanie rytuksymabu W przypadku katastroficznego APS (CAPS) można zastosować: wymianę osocza, cyklofosamid, rytuksymab i prawdopodobnie eculizumab. <p>Brak informacji dotyczącej deflazakortu.</p> |
| | <p>Metodyka: systematyczny przegląd literatury Źródło finansowania: nie wskazano Siła dowodów: nie wskazano</p> |
| <p>Corban 2017 (USA)</p> | <p>Wytyczne dotyczą leczenia zespołu antyfosfolipidowego</p> <p><i>Pierwotna profilaktyka przeciwzakrzepowa w APS:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> W sytuacjach wysokiego ryzyka (połóg, operacja, przedłużone unieruchomienie) należy stosować zwykłe dawki LMWH W przypadku pacjentów z APS bez SLE (położniczy APS i bezobjawowi nosiciele) należy stosować niskie dawki aspiryny, szczególnie w obecności innych zakrzepowych czynników ryzyka W przypadku pacjentów z APS i z SLE należy stosować hydroksychlorochinę w skojarzeniu z niskimi dawkami aspiryny <p><i>Wtórna profilaktyka przeciwzakrzepowa w APS:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku pacjentów z potwierdzonym APS i pierwszym zdarzeniem zakrzepicy żyłnej należy stosować doustną terapię antykoagulacyjną do uzyskania INR 2-3, W przypadku pacjentów z potwierdzonym APS i zakrzepicą tętniczą należy zastosować nieokreśloną doustną terapię przeciwzakrzepową do docelowego INR>3 lub skojarzoną terapię przeciwagregacyjno-przeciwzakrzepową (INR 2-3) W przypadku pacjentów z zakrzepicą żylną lub tętniczą, którzy nie spełniają kryteriów APS należy postępować zgodnie z zaleceniami w przypadku leczenia zakrzepicy tętniczej lub żyłnej <p><i>Alternatywne i wspomagające opcje terapeutyczne w APS:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> U pacjentów z alergią na warfarynę, bądź nie tolerujących jej lub ze słabą kontrolą antykoagulantu warfaryny pomimo celu terapeutycznego zaleca się leczenie lub dodanie do leczenia standardowego: bezpośredniego inhibitora trombiny dabigatranu lub bezpośrednich inhibitorów czynnika Xa (rywaroksabanu, ap ksabanu lub edoksabanu) W przypadku trombocytopenii indukowanej heparyną można rozważyć stosowanie statyn, dodanie do leczenia standardowego rytuksymabu lub GSK i IVIG + wymianę osocza W przypadku katastroficznego APS można zastosować: antykoagulację heparyną + GSK + IVIG i/lub wymianę osocza; eculizumab. W przypadku pacjentów z APS po transplantacji nerek można zastosować: sirolimus lub eculizumab W przypadku położniczego APS można zastosować: heparynę (niefrakcjonowaną lub LMWH) + aspirynę w niskiej dawce. <p>Brak informacji dotyczącej deflazakortu.</p> |
| | <p>Metodyka: przegląd literatury Źródło finansowania: nie wskazano</p> |

| | |
|---|---|
| | Siła dowodów: <i>nie wskazano</i> |
| Danowski 2013 (Brazylia) | <p style="text-align: center;"><u>Wytyczne dotyczą leczenia zespołu antyfosfolipidowego</u></p> <p>Wytyczne wskazują, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ze względu na kontrowersyjne wyniki, w ramach pierwotnej profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów z dodatnimi aPL, nie można zalecać ciągłego podawania aspiryny i/lub kumaryn, ich stosowanie jest zastrzeżone dla sytuacji o podwyższonym ryzyku zakrzepicy (poziom dowodów A/B) • Pacjenci z APS i wcześniejszą zakrzepicą żylną powinni przyjmować leki przeciwzakrzepowe przez czas nieokreślony, dążąc do INR między 2,0 a 3,0. (poziom dowodów A/B) • W przypadku pacjentów z APS i zakrzepicą tętnic należy zastosować długotrwałe leczenie warfaryną (INR 2-3 lub INR \geq3). (poziom dowodów A/B) • Pacjenci ze zdiagnozowanym APS i wyłączną obecnością zdarzeń położniczych powinni przejść długoterminową profilaktykę przeciwzakrzepową niskimi dawkami aspiryny w celu zmniejszenia zdarzeń zakrzepowych, zwłaszcza tętniczych. (poziom dowodów B/C) • Kobiety w ciąży z APS i bez zdarzeń zakrzepowych nie powinny otrzymywać leczenia farmakologicznego. (poziom dowodów B) • Kobiety w ciąży z APS i występującymi w wywiadzie zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi nie powinny otrzymywać doustnych leków przeciwzakrzepowych, ponieważ ich stosowanie w tej populacji nie zostało odpowiednio zbadane. (poziom dowodów B/D) • Stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej podskórnie związane z aspiryną podczas ciąży i po porodzie zmniejsza występowanie zakrzepicy u matki i możliwość utraty płodu. Warfaryna jest opcją po 13. tygodniu ciąży. (poziom dowodów B/D) • Pacjentki w ciąży z APS i wczesnym lub późnym poronieniem w wywiadzie należy leczyć heparyną (niefrakcjonowaną lub o niskiej masie cząsteczkowej) i aspiryną. (poziom dowodów A/B) • W leczeniu pacjentów z katastroficznym APS zaleca się skojarzenie GSK, plazmaferez i / lub rytuksymabu z terapią przeciwzakrzepową. (poziom dowodów B) <p>Brak informacji dotyczącej deflazakortu.</p> |
| | <p>Metodyka: systematyczny przegląd literatury Źródło finansowania: <i>nie wskazano</i> Siła dowodów: A – dane pochodzące ze spójnych badań eksperymentalnych i obserwacyjnych, B – dane uzyskane z mniej spójnych badań eksperymentalnych i obserwacyjnych, C – opisy przypadków (niekontrolowane badania), D – opinie ekspertów bez wyraźnej oceny krytycznej lub oparte na konsensusie, badaniach fizjologicznych lub modelach zwierzęcych.</p> |
| BSH 2012 (Wielka Brytania) | <p style="text-align: center;"><u>Wytyczne dotyczą badania i leczenia zespołu antyfosfolipidowego</u></p> <p>Wytyczne m. in. wskazują, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z niewywołaną proksymalną DVT lub PE po odstawieniu antykoagulacji (przez co najmniej 7 dni) zaleca się badanie pod kątem aPL, gdyż obecność sPL wpłynie na równowagę ryzyka i korzyści oraz będzie wspierała długoterminowe leczenie przeciwzakrzepowe (poziom dowodów 2B) • Pierwotna profilaktyka przeciwzakrzepowa nie jest zalecana u osób, u których okazjonalnie stwierdzono aPL (poziom dowodów 2B) • W przypadku niewyselekcjonowanych pacjentów z udarem mózgu z jednym dodatnim wynikiem testu aPL terapia przeciwplątkowa i warfaryna są równie skuteczne w zapobieganiu nawrotowi udaru (poziom dowodów 1B), a terapia przeciwplątkowa jest preferowana ze względu na wygodę. • Młodzi dorośli (<50 lat) z udarem niedokrwinnym i APS mogą być narażeni na wysokie ryzyko nawrotu, a badania kohortowe sugerują, że należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe warfaryną, ale nie ma mocnych dowodów na to, że jest ona lepsza niż leczenie przeciwplątkowe (poziom dowodów 2C) • Docelowy INR dla terapii VKA w APS powinien zwykle wynosić 2,5 · 5 (zakres docelowy 2–3) (poziom dowodów 1A) • Jeśli występują problemy z identyfikacją odpowiedniego układu PT do kontroli VKA, można rozważyć zastosowanie testu amidolitycznego FX (poziom dowodów 2C) • U kobiet z APS z nawracającymi (3) poronieniami zaleca się przedporodowe podawanie heparyny w połączeniu z niską dawką aspiryny przez cały okres ciąży (poziom dowodów 1B). W przypadku kobiet z APS i przebyłym stanem przedzucawkowym lub FGR zaleca się stosowanie małej dawki aspiryny. • U kobiet z APS należy rozważyć porodową profilaktykę przeciwzakrzepową (poziom dowodów 1B). <p>Brak informacji dotyczącej deflazakortu.</p> |
| | <p>Metodyka: systematyczny przegląd literatury Źródło finansowania: <i>nie wskazano</i> Siła dowodów: wg metodologii GRADE</p> |
| <p>Skróty: aPL – przeciwciała antyfosfolipidowe, DOACs – bezpośrednie doustne leki przeciwzakrzepowe, HCQ – hydroksychlorochina, LDA - aspiryna w niskiej dawce, LMWH – heparyna drobnocząsteczkowa, VKA – antagoniści witaminy K, LoE – poziom dowodów, GoR – stopień rekomendacji; LoA – poziom zgody ekspertów, GSK – glikokortykosteroidy, IVIG – dożylna immunoglobulina</p> | |

6.1. Opinie ekspertów klinicznych

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

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

| Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce | Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez wnioskowaną | Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu | Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu | Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu |
|--|---|--|--|---|
| Zespół Ormonda, zespół Sjogrena, zespół Churga-Strauss, zespół antyfosfolipidowy | | | | |
| Prof. M. Brzasko – Konsultant Krajowy ds. reumatologii | | | | |
| „Prednizon, prednizolon, metyloprednizon Stosowane są także: metotreksat, cyklofosfamid, mykofenolan mofetilu, azatiopina, arechin, leki biologiczne” | „Prednizon, metypred” | „Prednizon” | „Metyloprednizon dożylnie i prednizon lub metypred doustnie” | „W Polsce zazwyczaj stosujemy doustnie prednizon lub metyloprednizon doustnie. Natomiast dożylnie stosujemy metyloprednizon w pulsach.” – „Taki sposób leczenia jest rekomendowany przez EULAR i ACR” |
| Prof. M. Majdan – Konsultant Wojewódzki w dz. reumatologii | | | | |
| „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 zamianę dostępnych GKS na ten lek.” | „Patrz kolumna 1. – Wnioskowana technologia może w dużym stopniu zastąpić doustne formy prednizonu i metyloprednizonu.” | „Do najtańszej technologii należy prednizon, prednizolon, metyloprednizon” | „Wszystkie wymienione wskazania należą do chorób przewlekłych. W niektórych z nich nie ma pewnego skutecznego leczenia – można tyko chorobę zaleczyć. (...) Glikokortykosteroidy są zwykle stosowane dłużej w połączeniu z różnego typu (zależnie od choroby) immunosupresją.” | „We wszystkich wymienionych niżej schorzeniach wg wytycznych EULAR/ACR/krajowych towarzystw naukowych stosuje się w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym remisję glikokortykosteroidy. W leczeniu indukcyjnym stosowane są duże dawki i wtedy przydatna byłaby dawka 30 mg; w leczeniu podtrzymującym remisję dawki małe- 6 mg tu znajdują zastosowanie. Rekomendacje mówią o konieczności uzupełniania leczenia aktywnych chorób immunosupresją by długotrwale unikać 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 (...): zespół antyfosfolipidowy, zespół Churga-Strauss, zespół Ormonda, zespół Sjogrena.” |

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 19.03.2020 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego: *calcort*, *deflazacort*.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczącej finansowania deflazakortu w leczeniu dystrofii mięśniowej typu Beckera, neuropatii nerwów obwodowych, zespole Ormonda, zespole Sjogrena, zespole Churga-Strauss oraz zespole antyfosfolipidowym.

6.3. Alternatywne technologie medyczne

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Calcort (deflazacort) we wskazaniach: dystrofia mięśniowa typu Beckera, neuropatia nerwów obwodowych, zespół Ormonda, zespół Sjogrena, zespół Churga-Strauss oraz zespół antyfosfolipidowy.

W opinii eksperta prof. dr hab. n. med. Marka Brzosko, Konsultanta Krajowego w dz. Reumatologii, dotyczącej zespołu Ormonda, zespołu Sjogrena, zespołu Churga-Strauss oraz zespołu antyfosfolipidowego „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.”

Zdaniem prof. dr hab. n. med. Marii Majdan, Konsultanta Wojewódzkiego w dz. Reumatologii, dotyczącej zespołu Ormonda, zespołu Sjogrena, zespołu Churga-Strauss oraz zespołu antyfosfolipidowego „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.”

Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia dystrofii mięśniowej typu Beckera wskazują, że brak dowodów na to, że GSK mogą być skuteczne w leczeniu tej jednostki chorobowej.

Wytyczne dotyczące leczenia neuropatii nerwów obwodowych, tylko odnośnie neuropatii indukowanej chemioterapią wspominają o możliwości zastosowania GSK.

Natomiast zgodnie z wytycznymi klinicznymi, we wskazaniu zespół Ormonda, zespół Sjogrena, zespół Churga-Strauss i zespół antyfosfolipidowy, jako możliwy do zastosowania wskazano prednizon bądź prednizonon.

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

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: 19.03.2020 r. i 23.03.2020 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 z dystrofią mięśniową typu Beckera, neuropatią nerwów obwodowych, zespołem Ormonda, zespołem Sjogrena, zespołem Churga-Strauss oraz zespołem antyfosfolipidowym |
| Interwencja | Deflazacort |
| 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 |

7.2. Opis włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono:

- we wskazaniu „dystrofia mięśniowa typu Beckera”: serię przypadków *Angelini 2019*.

Nie odnaleziono żadnych badań spełniających kryteria włączenia dotyczących stosowania deflazakortu we wskazaniach: neuropatia nerwów obwodowych, zespół Ormonda, zespół Sjogrena, zespół Churga-Strauss, zespół antyfosfolipidowy.

7.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Opis odnalezionej serii przypadków *Angelini 2019* przedstawiono w rozdziale 7.3.1.1.

7.3. Wyniki

7.3.1.1. Analiza skuteczności

Dystrofia mięśniowa typu Beckera (BMD)

❖ *Angelini 2019*

Tabela 13. Charakterystyka serii przypadków dotycząca leczenia dystrofii mięśniowej typu Beckera (BMD)

| Nazwa badania | Populacja | Wyniki |
|---|--|---|
| <p><i>Angelini 2019</i></p> <p>Źródło finansowania: Brak informacji</p> | <p>Typ badania: seria przypadków</p> <p>Populacja: 7 pacjentów z dystrofią mięśniową typu Beckera</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci nr 6 i 7 otrzymali długoterminowe leczenie deflazakortem, • Pacjenci nr 1 i 2 otrzymali leczenie prednizonem • Brak leczenia sterydami dla pacjentów nr 3,4 i 5 <p>Okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjent nr 1 – 10 lat (prednizon) - pacjent nr 2 – 5 miesięcy (prednizon) - pacjent nr 6 – 26 lat (deflazakort) - pacjent nr 7 – 20 lat (deflazakort) | <ul style="list-style-type: none"> • Pacjent nr 1 (PRD): po 10 latach obserwacji mógł stać, ale przechodził tyko kilka kroków, • Pacjent nr 2 (PRD): po 5 miesiącach terapii przerwał leczenie prednizonem, był w stanie chodzić, ale wykazywał wyraźne pogorszenie, pacjent był słaby, miał uporczywe skurcze i trudności z chodzeniem. • Pacjent nr 6 (DFL): po 26 latach leczenia sterydami był w stanie podnieść się z podłogi kładąc ręce na stole, miał proksymalne osłabienie mięśni, a jego ogólne funkcje mięśniowe były stabilne, zdolność chodzenia została zachowana. Badanie MRI wykazało włókniste zapalenie mięśni tylnych ud i łydek. • Pacjent nr 7 (DFL): po 20 latach leczenia sterydami chodził chwiejnym krokiem z postawą lordotyczną, był w stanie podnieść się z krzesła jedną ręką, był w stanie podnieść się z podłogi w 5-8 sekund, siła mięśni bioder i mięśnia czworogłowego wynosiła 4/5. <p>Zdaniem autorów publikacji <i>Angelini 2019</i> sterydy są najbardziej odpowiednim dostępnym leczeniem dystrofii mięśniowej typu Beckera. Z treści publikacji wynika, że długotrwałe leczenie deflazakortem (w trybie „przerwywanym”) zastosowano u 2 pacjentów (pacjent nr 6 i 7), u których uzyskano wstępną poprawę, a następnie stabilizację stanu pacjenta, z zachowaniem funkcji mięśni i przedłużeniem zdolności chodzenia. Ponadto, oczekuje się, że terapia ta utrzyma siłę mięśni kończyn górnych i opóźni pogorszenie czynności układu oddechowego i serca. W przypadku leczenia prednizonem wskazano, że był mniej skuteczny, ponieważ u obu pacjentów (pacjent nr 1 i 2) wystąpiło pogorszenie siły mięśni.</p> |
| Skróty: DFL – deflazakort; PRD - prednizon | | |

Neuropatia nerwów obwodowych, zespół Ormonda, zespół Sjogrena, zespół Churga-Strauss oraz zespół anstyfosfolipidowy

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia.

7.3.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Dystrofia mięśniowa typu Beckera

Z treści publikacji *Angelini 2019* wynika, że oba leki (deflazakort i prednizon) wywoływały różne skutki kardiologiczne i działania niepożądane (takie jak zwiększenie masy ciała, zwiększone ryzyko złamań kości, zaćmę, zmiany behawioralne). Jednak leczenie sterydami można kontynuować przez długi czas, jeśli te działania niepożądane nie są poważne. Dawkę leczenia należy w razie potrzeby zmienić i spersonalizować.

Neuropatia nerwów obwodowych, zespół Ormonda, zespół Sjogrena, zespół Churga-Strauss oraz zespół anstyfosfolipidowy

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa:

Do zdarzeń niepożądanych wymienionych w podsumowaniu charakterystyki produktu (SPCs)³ należą: zahamowanie wzrostu u niemowląt, dzieci i młodzieży w okresie dojrzewania, zaburzenia miesiączkowania, brak miesiączkowania, objawy zespołu Cushinga, hirsutyzm, zwiększenie masy ciała, zaburzenia tolerancji wchłaniania węglowodanów, negatywny bilans białka i wapnia, zwiększony apetyt, zwiększona podatność na infekcje z równoczesnym maskowaniem objawów klinicznych osteoporoza, złamania kości długich i kręgow, jałowa martwica kości, zerwanie ścięgna, zanik mięśni, miopatia, ujemny bilans azotu, zatrzymanie sodu i wody z nadciśnieniem, obrzęk i niewydolność serca, utrata potasu, zasadowica hipokaliemiczna. Ponadto, nie odnaleziono informacji ostrzeżeń/komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla ocenianej technologii na stronach URPL, EMA i FDA.

7.3.2. Ograniczenia analizy klinicznej

- Nie odnaleziono żadnych badań spełniających kryteria włączenia dotyczących stosowania deflazakortu we wskazaniu: neuropatia nerwów obwodowych, zespół Ormonda, zespół Sjogrena, zespół Churga-Strauss, zespół antyfosfolipidowy.
- Dla wskazania dystrofia mięśniowa typu Beckera odnaleziono dowód o niskiej jakości (seria przypadków), gdzie tylko 2 pacjentów otrzymywało deflazakort.

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

- 9 opakowań produktu leczniczego Calcort (dawka 6 mg) dla 1 pacjenta zespół Ormonda na łączną kwotę 990,00 zł netto;
- 18 opakowań produktu leczniczego Calcort (dawka 30 mg) dla 1 pacjenta z zespołem Sjogrena na łączną kwotę 1 852,20 zł netto;

Łącznie w okresie lipiec 2016 – styczeń 2019 w ww. wskazaniach sprowadzono 27 opakowań produktu leczniczego Calcort na łączną kwotę 2 842,20 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.

W pozostałych wskazaniach, tj. dystrofia mięśniowa typu Beckera neuropatia nerwów obwodowych, zespół Churga-Strauss oraz zespół antyfosfolipidowy nie wydano żadnej zgody na refundację wnioskowanego leku.

Do MZ we wskazaniu dystrofia mięśniowa typu Beckera, neuropatia nerwów obwodowych, zespół Churga-Strauss zespół antyfosfolipidowy wpłynęło po 1 wniosku dla 1 pacjenta w każdym z ww. wskazań.

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

Tabela 14. 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]* |
|----------------------------------|---|----------|----------------------------|---------------------------------------|---|-------------------------------|---|
| Dystrofia mięśniowa typu Beckera | Calcort (deflazacort) | tabletki | 6 mg, 100 tabl. | 1 | 0 | 3 | 0,00 |
| Neuropatia nerwów obwodowych | | | | 1 | 0 | 3 | 0,00 |
| Zespół Ormonda | | | | 1 | 3 | 9 | 990,00 |
| Zespół Sjogrena | | | 30 mg 30 tabl. | 1 | 3 | 18 | 1 852,20 |
| Zespół Churga-Strauss | | | 6 mg, 100 tabl. | 1 | 0 | 3 | 0,00 |
| Zespół antyfosfolipidowy | | | 1 | 0 | 1 | 0,00 | |
| SUMA | | | | | | | 2 842,20 |

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: neuropatia nerwów obwodowych, zespół antyfosfolipidowy, zespół Churga-Strauss oraz zespół Ormonda.

Natomiast w pozostałych wskazaniach, tj. dystrofia mięśniowa typu Beckera oraz zespół Sjogrena w okresie lipiec 2016- lipiec 2019 Minister Zdrowia wydał zgodę na refundację:

- we wskazaniu dystrofia mięśniowa typu Beckera nw. produktu:
 - Mexiletine
- we wskazaniu zespół Sjogrena nw. produktu:
 - Restasis

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 15. Produkty lecznicze sprowadzane w ramach importu docelowego w okresie lipiec 2016 - lipiec 2019 w ocenianych wskazaniach.

| Nazwa produktu leczniczego | Liczba wniosków – refundacja (rozpatrzonych pozytywnie) | Liczba unikalnych PESELI we wnioskach pozytywnie rozpatrzonych | Liczba sprowadzonych opakowań na podstawie wniosków o refundację | Łączna kwota zgód na refundację [zł netto] |
|---|---|--|--|--|
| Dystrofia mięśniowa typu Beckera | | | | |
| Mexiletine | 44 | 11 | 245,5 | 166 449,00* |
| Zespół Sjogrena | | | | |
| Restasis | 4 | 4 | 23 | 30 360,00** |
| *cena – maj 2018 r. **cena – 2017 r. | | | | |

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

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

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

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

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

we wskazaniach:

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

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

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

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

Problem zdrowotny

Dystrofia mięśniowa typu Beckera (BMD)

Dystrofie mięśniowe Duchenne'a (DMD) i **Beckera** (BMD) wykazują dziedziczenie sprzężone z chromosomem X i są uwarunkowane mutacjami genu DMD kodującego dystrofinę (jedno z białek odpowiedzialnych za prawidłową kurczliwość włókien mięśniowych). W dystrofii Beckera komórki mięśniowe wytwarzają dystrofinę, ale jest ona nieprawidłowa (najczęstszą przyczyną są delecje powodujące utratę fragmentu białka, ale bez przesunięcia ramki odczytu). **Dystrofia Beckera** ujawnia się później (5-15 rż.) i przebiega znacznie łagodniej niż dystrofia mięśniowa Duchenne'a; chorzy pozostają dość długo sprawni i mogą mieć potomstwo.

Częstość dystrofii Beckera to ~1/18000 żywych urodzeń noworodków płci męskiej.

DMD przeważnie rozpoznawana jest pomiędzy 2. a 7. rokiem życia i charakteryzuje się postępującym osłabieniem mięśni szkieletowych, wynikającym z przerostu, zaniku i postępującego włóknienia miocytów z utratą zdolności do wykonywania wysiłku pomiędzy 7. a 13. rokiem życia. Choroba serca zarówno u chorych z DMD, jak i BMD ma postać kardiomiopatii rozstrzeniowej i/lub towarzyszących zaburzeń rytmu serca. Często zaburzenia rytmu serca mają wpływ na śmiertelność zarówno u chorych z DMD, jak i z BMD. Patologiczne zmiany w zakresie EKG obserwuje się u 26% chorych do 6. roku życia, nawet już we wczesnym okresie choroby. W publikacjach zwraca się zwłaszcza uwagę na zaburzenia funkcji układu autonomicznego w postaci spoczynkowej tachykardii zatokowej i obniżonej zmienności rytmu (HRV). Pewne nadzieje, zwłaszcza we wczesnym wykrywaniu bezobjawowej dysfunkcji lewej komory i prognozowaniu rozwoju choroby, wiąże się z nowszymi technikami echokardiograficznymi, jak ocena prędkości mięśnia (ang. tissue Doppler echocardiography), ocena odkształcania i szybkości odkształcania miokardium (ang. strain oraz strain rate) oraz analiza przemieszczania mięśnia (ang. speckle tracking). Coraz więcej danych wskazuje na dużą wartość diagnostyczną, a także rokowniczą osoczowych stężeń peptydów natriuretycznych (w tym BNP i ANP), w grupie pacjentów pediatrycznych z DMD.

Neuropatia nerwów obwodowych

Neuropatia obwodowa (polineuropatia) to stan uogólnionego wieloogniskowego uszkodzenia neuronu obwodowego przejawiającego się ubytkowymi zespołami czuciowymi i ruchowymi.

Polineuropatia może wystąpić w każdym wieku chociaż pewne określone typy neuropatii głównie genetycznie uwarunkowanych występują w konkretnych grupach wiekowych.

W zależności od rodzaju uszkodzenia włókna nerwowego polineuropatie można podzielić na aksonalne, demielinizacyjne i mieszane aksonalno-demielinizacyjne.

Większość neuropatii zwłaszcza pierwotnie demielinizacyjnych powoduje zespoły ubytkowe zarówno ruchowe jak i czuciowe. Polineuropatia (neuropatia) z przewagą objawów ruchowych występuje w: zatruciu ołowiem, dapsonem, hexanami, boreliozie, porfirii, niekiedy GBS oraz wieloogniskowej neuropatii z blokiem przewodzenia. Polineuropatie czuciowe są spowodowane: zatruciem talem, niedoborem wit. B6, cukrzycą, amyloidozą, nowotworami.

Polineuropatia jest częstym zespołem i występuje u ok. 2,4-8% populacji.

Postępowanie w polineuropatiach obejmuje leczenie ukierunkowane na zwalczanie przyczyny tego zespołu tam, gdzie to możliwe (leczenie przyczynowe) lub samych objawów (leczenie objawowe).

Leczenie przyczynowe w polineuropatiach o podłożu immunologicznym obejmuje podawanie glikokortykosteroidów, immunoglobulin, leków immunosupresyjnych lub niekiedy przeprowadzanie plazmaferez (zabiegów oczyszczania osocza krwi z patologicznych białek). Leczenie polineuropatii występujących w przebiegu chorób metabolicznych (cukrzyca) lub endokrynologicznych polega przede wszystkim na leczeniu choroby podstawowej. W przypadku polineuropatii toksycznych lub polekowych postępowaniem przyczynowym jest przerwanie narażenia na związek toksyczny lub przyjmowania toksycznego leku.

Leczenie objawowe polineuropatii polega na fizjoterapii (obejmującej takie zabiegi, jak masaż klasyczny, masaż wirowy, ćwiczenia na poduszkach sensomotorycznych, ćwiczenia z różnymi fakturami, ćwiczenia wzmacniające i neuromobilizujące) i leczeniu bólu. Istotne jest także przestrzeganie zaleceń dotyczących stylu życia: noszenie nieuciskającego obuwia, bawełnianych skarpet, pantofli z miękką podkładką, spacerować o umiarkowanej intensywności.

Zespół Ormonda

Włóknienie zaotrzewnowe, nazywane chorobą Ormonda, należy do grupy bardzo rzadkich chorób zapalnych. Charakteryzuje się tworzeniem włóknisto-zapalnej masy tkankowej w przestrzeni zaotrzewnowej¹. Zmiany typowo zajmują okolice przestrzeni zaotrzewnowej aorty brzusznej, tętnic biodrowych oraz moczowodów, niekiedy dwunastnicy czy nerek. W większości przypadków choroba ma charakter pierwotny (idiopatyczne

włóknienie zaotrzewnowe [idiopathic retroperitoneal fibrosis – IRPF]), rzadziej wtórny (polekowy, w przebiegu chorób nowotworowych, radioterapii, zakażeń).

Włóknienie zaotrzewnowe jest chorobą rzadką, występującą z częstością 1,38/100 000, jednak ze względu na jej bardzo częsty bezobjawowy przebieg dane te mogą być zaniżone. RPF najczęściej dotyczy osób około 5. dekady życia; częściej chorują mężczyźni³. Aktualnie nie istnieją wytyczne leczenia RPF.

Leczenie opiera się przede wszystkim na immunosupresji. W tym celu stosuje się glikokortykosteroidy, azatioprynę, cyklofosfamid, mykofenolan mofetylu oraz leki antyestrogenowe. Jako lek pierwszego wyboru w terapii choroby Ormonda uznaje się glikokortykosteroidy. Zaleca się, aby czas ich podawania wynosił średnio 1–3 lat. Często farmakoterapię uzupełnia się leczeniem operacyjnym oraz przezcewkowymi interwencjami urologicznymi. W piśmiennictwie istnieją także doniesienia o nielicznych przypadkach samoistnego wyleczenia.

Zespół Sjögrena

Zespół Sjögrena to przewlekła zapalna choroba autoimmunologiczna o nieznannej etiologii, w której dochodzi do powstawania nacieków z limfocytów w gruczołach wydzielania zewnętrznego i upośledzenia ich czynności oraz do zmian zapalnych w wielu układach i narządach. Wyróżnia się zespół pierwotny (40% przypadków) i wtórny (w przebiegu innych chorób, najczęściej RZS).

Ponad 90% chorych to kobiety. Szczyt zachorowań ~50. r.ż.

Leczenie

1. Ochraniaj narząd wzroku, stosując „**sztuczne łzy**” w płynie lub żelu, miękkie soczewki kontaktowe (ew. rozważ cyklosporynę w kroplach). W objawach suchości jamy ustnej stosuj preparaty „sztucznej śliny” i bezcukrowe gumy do żucia, u chorych z zachowaną resztkową funkcją ślinianek możesz rozważyć leki stymulujące wydzielanie (np. pilokarpina(i) 5 mg co 6 h, ew. acetylocysteina w razie nietolerancji lub przeciwwskazań do agonistów receptora muskarynowego). Zaleć unikanie alkoholu i palenia tytoniu oraz staranną higienę jamy ustnej.

2. Spośród leków modyfikujących proces zapalny najczęściej stosuje się hydroksychlorochinę 200 mg/d (preparaty →tab. 16.1-6). Można ją zastąpić metotreksatem lub stosować te leki równocześnie, ew. przez krótki czas dołączyć GKS. W razie nieskuteczności można rozważyć zastosowanie leflunomidu, sulfasalazyny, azatiopryny lub cyklosporyny, gdy dominują objawy układowe. Spośród leków biologicznych najbardziej przydatny jest rytuksymab. Nie zaleca się stosowania inhibitorów TNF- α . W zespole wtórnym leczenie właściwe dla choroby podstawowej.

Zespół Churga-Strauss

Zespół Churga-Strauss (eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, EGPA) to martwicze zapalenie ziarniniakowe z obfitym naciekiem eozynofilowym w różnych tkankach i narządach, często zajmujące drogi oddechowe, oraz martwicze zapalenie głównie małych i średnich naczyń z astmą i eozynofilią. Często występują polipy nosa oraz ziarniniakowe lub nieziarniniakowe zapalenie poza naczyniami krwionośnymi, takie jak nieziarniniakowe eozynofilowe zapalenie płuc, mięśnia sercowego i przewodu pokarmowego.

Przebieg naturalny:

1) faza prodromalna – u osób w wieku 20–40 lat typowo występuje alergiczny nieżyt nosa, czasem z powstawaniem polipów oraz astma (zwykle po 30. rż.)

2) faza eozynofilii – objawy związane z naciekami w tkankach, np. w płucach lub przewodzie pokarmowym

3) faza zapalenia naczyń – przeciętnie po 3 latach (ale nawet po 30) od pierwszych objawów. Po pewnym czasie zapalenie naczyń może ustępować, a dolegliwości alergiczne mogą nawracać. Występują też postaci skąpoobjawowe i niepełne. Przyczyny zgonu: najczęściej powikłania sercowe (niewydolność lub zawał serca, nagłe zatrzymanie krążenia), rzadziej krwotok, niewydolność nerek, powikłania ze strony przewodu pokarmowego (perforacja lub krwotok), niewydolność oddechowa.

GKS w monoterapii (w postaciach łagodnych) lub w skojarzeniu z cyklofosfamidem (w postaciach cięższych), wg zasad przyjętych dla ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (Wegenera). Obiecującym lekiem jest mepolizumab (przeciwciało przeciwko IL-5). 5 lat przeżywa ~80% chorych.

Zespół antyfosfolipidowy

Zespół antyfosfolipidowy (*antiphospholipid syndrome – APS*) jest nabytą chorobą autoimmunologiczną charakteryzującą się występowaniem powikłań zakrzepowych (głównie tętniczych lub żylnych) i/lub utrat cięż, przy współistnieniu obecności przeciwciał antyfosfolipidowych (*antiphospholipid antibodies – aPL*).

Może występować samoistnie, jako pierwotny zespół antyfosfolipidowy (*primary APS – PAPS*), może towarzyszyć innym chorobom jako tzw. wtórny zespół antyfosfolipidowy (*secondary APS – SAPS*), najczęściej w chorobach układowych tkanki łącznej (głównie w toczeniu rumieniowatym układowym – TRU), nowotworach, infekcjach.

Nie ma danych epidemiologicznych dotyczących APS, natomiast wiadomo, że przeciwciała antyfosfolipidowe są czynnikiem ryzyka nawracającej zakrzepicy żyłnej (14%), udaru mózgu (10%, a u osób młodych do 29%) oraz powtarzających się niepowodzeń położniczych (20%).

Zgodnie z opinią prof. dr hab. n. med. Marka Brzosko (Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii), w czasie 20-letniej obserwacji APS rozwija się u 50-70% chorych w przebiegu toczenia rumieniowatego, u którego występują przeciwciała antykardiolipinowe. U 1% chorych na APS występuje katastrofalny zespół antyfosfolipidowy. Śmiertelność w tym zespole wynosi 50%, natomiast w przypadku uzyskania remisji u chorych na CAPS większość chorych pozostaje w remisji. Nawroty choroby są rzadkie.

Zależy od umiejscowienia, rozległości i częstości występowania zmian zakrzepowych oraz ich powikłań. Bezpośrednio zagrożenie życia wiąże się głównie z katastrofalnym APS. We wtórnym APS rokowanie zależy też od choroby podstawowej. Wpływ na rokowanie ma wczesne podjęcie właściwego leczenia.

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.

Rekomendacje kliniczne

Dystrofia mięśniowa typu Beckera

Odnaleziono 1 wytyczne amerykańskie Medscape 2019. Wytyczne wskazują, że leczenie sterydami wykazało korzyści u pacjentów z dystrofią mięśniową typu Duchenne'a, ale brak dowodów na to, że mogą być one również skuteczne w leczeniu dystrofii mięśniowej typu Beckera.

Neuropatia nerwów obwodowych

Odnaleziono 7 wytycznych (wyszukiwanie ograniczono do ostatnich 5 lat): polskie PTD 2019, kanadyjskie Konsensus Ekspertów 2018, AHS 2019 i BC Cancer 2019, amerykańskie ADA 2017 i ASCO 2014 oraz amerykańsko-koreańskie Hou 2018. Tylko wytyczne kanadyjskie BC Cancer 2019 wspominają o możliwości stosowania sterydów w leczeniu od umiarkowanych do ciężkich objawów neuropatii wywołanej chemioterapią. W pozostałych wytycznych brak jest informacji nt. stosowania jakichkolwiek GSK, w tym deflazakortu.

Zespół Ormonda

Odnaleziono 3 wytyczne: amerykańskie Medscape 2019, włoskie Vaglio 2016, amerykańskie Swartz 2009. Jako podstawę terapii wytyczne wskazują prednizon lub prednizolon. Brak informacji dotyczącej stosowania deflazakortu w zespole Ormonda.

Zespół Sjogrena

Odnaleziono 4 wytyczne: międzynarodowe EULAR 2020, amerykańskie Medscape 2020, brytyjskie BSR 2017 i amerykańskie SFF 2016. Wytyczne wskazują leczenie GSK jako z jedną opcji terapeutycznych szczególnie w przypadku bólu szkieletowo-kostnego. Brak informacji dotyczącej stosowania deflazakortu.

Zespół Churga-Strauss

Odnaleziono 2 wytyczne: amerykańskie Medscape 2018 i międzynarodowy Konsensus ekspertów 2015. Wytyczne wskazują jako podstawę terapii GSK (prednizon). Brak informacji dotyczącej stosowania deflazakortu.

Zespół antyfosfolipidowy

Odnaleziono 5 wytycznych: europejskie EULAR 2019, amerykańskie Medscape 2018 i Corban 2017, brazylijskie Danowski 2013 i brytyjskie BSH 2012. Wytyczne wskazują leczenie GSK jako jedną z opcji terapeutycznych w przypadku CAPS (katastroficznego zespołu antyfosfolipidowego). Brak informacji dotyczącej stosowania deflazakortu.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczącej finansowania deflazakortu w leczeniu dystrofii mięśniowej typu Beckera, neuropatii nerwów obwodowych, zespole Ormonda, zespole Sjogrena, zespole Churga-Strauss oraz zespole antyfosfolipidowym.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Skuteczność kliniczna

Dystrofia mięśniowa typu Beckera (BMD)

Do niniejszej analizy włączono serię przypadków *Angelini 2019*.

Zdaniem autorów publikacji *Angelini 2019* sterydy są najbardziej odpowiednim dostępnym leczeniem dystrofii mięśniowej typu Beckera. Z treści publikacji wynika, że długotrwałe leczenie deflazakortem (w trybie „przerywanym”) zastosowano u 2 pacjentów (pacjent nr 6 i 7), u których uzyskano wstępną poprawę, a następnie stabilizację stanu pacjenta, z zachowaniem funkcji mięśni i przedłużeniem zdolności chodzenia.

Ponadto, oczekuje się, że terapia deflazakortem utrzyma siłę mięśni kończyn górnych i opóźni pogorszenie czynności układu oddechowego i serca. W przypadku leczenia prednizonem wskazano, że był mniej skuteczny, ponieważ u obu pacjentów (pacjent nr 1 i 2) wystąpiło pogorszenie siły mięśni.

Neuropatia nerwów obwodowych, zespół Ormonda, zespół Sjogrena, zespół Churga-Strauss, zespół antyfosfolipidowy

Nie odnaleziono badań w przedmiotowym wskazaniu.

Bezpieczeństwo

Dystrofia mięśniowa typu Beckera

Z treści publikacji *Angelini 2019* wynika, że oba leki (deflazakort i prednizon) wywoływały różne skutki kardiologiczne i działania niepożądane (takie jak zwiększenie masy ciała, zwiększone ryzyko złamań kości, zaćmę, zmiany behawioralne). Jednak leczenie sterydami można kontynuować przez długi czas, jeśli te działania niepożądane nie są poważne. Dawkę leczenia należy w razie potrzeby zmienić i spersonalizować.

Neuropatia nerwów obwodowych, zespół Ormonda, zespół Sjogrena, zespół Churga-Strauss oraz zespół anstyfosfolipidowy

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa:

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

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

Opinie ekspertów

Zespół Ormonda, zespół Sjogrena, zespół Churga-Strauss, zespół antyfosfolipidowy

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, gospodarkę 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.”

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

10. Źródła

| Rekomendacje kliniczne | |
|---|--|
| Dystrofia mięśniowa typu Beckera (BMD) | |
| Medscape 2019 | Becker Muscular Dystrophy. Updated: Jun 19, 2019 Author: Benjamin R Mandac, MD; Chief Editor: Stephen Kishner, MD, MHA https://emedicine.medscape.com/article/313417-print (dostęp: 07.04.2020 r.) |
| Neuropatia nerwów obwodowych | |
| ADA 2017 | Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association Diabetes Care 2017;40:136–154 DOI: 10.2337/dc16-2042 |
| AHS 2019 | Alberta Health Services. Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy Effective Date: December, 2019. Clinical Practice Guideline SUPP-010 – Version 1 www.ahs.ca/guru |
| ASCO 2014 | Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 32:1941-1967. © 2014 by American Society of Clinical Oncology DOI: 10.1200/JCO.2013.54.0914 |
| BC Cancer 2019 | BC Cancer. Symptom Management Guidelines: Chemotherapy – Induced Peripheral Neuropathy (CIPN) http://www.bccancer.bc.ca/nursing-site/Documents/15.%20Peripheral%20Neuropathy.pdf (dostęp: 30.03.20 r.) |
| Hou 2018 | Hou S. et al. Treatment of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Systematic Review and Recommendations. Pain Physician 2018; 21:571-592 • ISSN 1533-3159 |
| Konsensus ekspertów 2018 | 2018 Clinical Practice Guidelines. Neuropathy. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Can J Diabetes 42 (2018) S217–S221. https://doi.org/10.1016/j.icjd.2017.10.028 |
| PTD 2019 | Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2019. 2019, tom 5, nr 1 ISSN 2451-0971 |
| Zespół Ormonda | |
| Medscape 2019 | Retroperitoneal Fibrosis. Updated: Oct 08, 2019 Author: Chandra Shekhar Biyani, MS, MBBS, DUrol, FRCS(Urol), FEBU; Chief Editor: Bradley Fields Schwartz, DO, FACS. https://emedicine.medscape.com/article/458501-print (dostęp: 07.04.2020 r.) |
| Swartz 2009 | Swartz RD. Idiopathic Retroperitoneal Fibrosis: A Review of the Pathogenesis and Approaches to Treatment. Am J Kidney Dis 54:546-553. © 2009 by the National Kidney Foundation, Inc. doi:10.1053/j.ajkd.2009.04.019 |
| Vaglio 2016 | Vaglio A. et al. Idiopathic Retroperitoneal Fibrosis. J Am Soc Nephrol 27: 1880–1889, 2016. doi: 10.1681/ASN.2015101110 |
| Zespół Sjogrena | |
| BSR 2017 | The British Society for Rheumatology guideline for the management of adults with primary Sjögren's Syndrome. Rheumatology 2017;56:e24–e48 doi:10.1093/rheumatology/kex166 |
| EULAR 2020 | EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. Ramos-Casals M, et al. Ann Rheum Dis 2020;79:3–18. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216114 |
| Medscape 2020 | Sjogren Syndrome. Updated: Mar 19, 2020 Author: Sriya K Ranatunga, MD, MPH; Chief Editor: Herbert S Diamond, MD. https://emedicine.medscape.com/article/332125-print (dostęp: 07.04.2020 r.) |
| SFF 2016 | The Sjögren's Syndrome Foundation. New Treatment Guidelines for Sjögren's Disease. Rheum Dis Clin N Am 42 (2016) 531–551 http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2016.03.010 |
| Zespół Churga-Strauss | |
| Konsensus ekspertów 2015 | Groh M. et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. European Journal of Internal Medicine 26 (2015) 545–553 |
| Medscape 2018 | Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (Churg-Strauss Syndrome). Updated: Dec 24, 2018 Author: Spencer T Lowe, MD; Chief Editor: Herbert S Diamond, MD. https://emedicine.medscape.com/article/333492 (dostęp: 07.04.2020 r.) |
| Zespół antyfosfolipidowy | |
| BSH 2012 | Keeling D. et al. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. British Journal of Haematology, 2012, 157, 47–58 doi:10.1111/j.1365-2141.2012.09037.x |
| Corban 2017 | Corban MT. et al. Antiphospholipid Syndrome Role of Vascular Endothelial Cells and Implications for Risk Stratification and Targeted Therapeutics. Journal of the American College of Cardiology vol. 69, no. 18, 2017 by the American College of Cardiology Foundation published by Elsevier ISSN 0735-1097/\$36.00 http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.02.058 |
| Danowski 2013 | Danowski A et al. Guidelines for the treatment of antiphospholipid syndrome. R E V B R A S R E U M A T O L . 2 0 1 3 ; 5 3 (2) : 1 8 4 – 1 9 2 |
| Eular 2019 | EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. Tektonidou MG, et al. Ann Rheum Dis 2019;78:1296–1304. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215213 |
| Medscape 2018 | Antiphospholipid Syndrome. Updated: Sep 30, 2018 Author: Suneel Movva, MD; Chief Editor: Herbert S Diamond, MD. https://emedicine.medscape.com/article/333221 (dostęp: 07.04.2020 r.) |
| Badania | |
| Dystrofia mięśniowa typu Beckera (BMD) | |
| Angelini 2019 | Angelini C. et al. Current and emerging therapies in Becker muscular dystrophy (BMD). Acta Myologica • 2019; XXXVIII: p. 172-179 |
| 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.4311.8.2017 | Produkty lecznicze zawierające substancję czynną meksyletyna we wskazaniach: dystrofia mięśniowa Beckera; dystrofia miotoniczna typu 1 i 2; miotonia wrodzona Thomsena; paramiotonia wrodzona – choroba Eulenburga; porażenie okresowe hiperkaliemiczne; zespół Schwartz-Jampela; komorowe zaburzenia rytmu serca; napadowe migotanie przedsionków; zespół wydłużonego QT. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr OT.4311.8.2017, Data ukończenia: 14 luty 2018 r. |
| OT.422.20.2018 | Kiovig (immunoglobulina ludzka) we wskazaniu: zespół antyfosfolipidowy (ICD-10: D89.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Nr OT.422.20.2018, Data ukończenia: 11.07.2018 http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/110/RPT/110_OT.422.20.2018_opracowanie_RDTL_Kiovig_APS.PDF (dostęp: 30.03.2020 r.) |
| SPCs Calcort | Podsumowanie Charakterystyki Produktu Calcort https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20915 [dostęp: 19.03.2020 r.] |
| Przetacznik 2019 | Przetacznik P. Włóknienie zaotrzewnowe jako rzadka choroba układu przysparzająca wielu trudności diagnostycznych — opis przypadku i przegląd piśmiennictwa. Retroperitoneal fibrosis as a rare systemic disease according to many diagnostic difficulties — case description and references. Forum Reumatol. 2019, tom 5, nr 3, 144–148 Copyright © 2019 Via Medica ISSN 2450–3088 DOI: 10.5603/FR.2019.0016 |
| Koblowski 2018 | Koblowski J. et al. Choroba Ormonda – opis przypadku. Lek. Wojsk., 2018; 96 (3): 241–244 Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny |
| | https://emg-neurolog.pl/polineuropatia/ (dostęp: 19.03.2020 r.) |
| | https://www.mp.pl/pacjent/neurologia/choroby/165485,polineuropatie (dostęp: 03.04.2020 r.) |
| | https://emg-neurolog.pl/polineuropatia/ (dostęp: 19.03.2020 r.) |
| | https://www.mp.pl/pacjent/neurologia/choroby/165485,polineuropatie (dostęp: 03.04.2020 r.) |
| | https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.11. (dostęp: 26.03.2020 r.) |
| | https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.9.4. (dostęp: 26.03.2020 r.) |
| | https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.4. (dostęp: 26.03.2020 r.) |

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 16. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Pubmed (data wyszukiwania: 19.03.2020 r.) – dystrofia mięśniowa typu Beckera (BMD)

| Nr | Kwerenda | Liczba publikacji |
|-----|--|-------------------|
| #13 | Search #5 and #10 Filters: Humans; English | 82 |
| #12 | Search #5 and #10 Filters: Humans | 83 |
| #11 | Search #5 and #10 | 94 |
| #10 | Search #6 or #9 | 6259 |
| #9 | Search "Muscular Dystrophy, Duchenne"[Mesh] | 5298 |
| #6 | Search ("Becker* muscular dystroph*" [Title/Abstract] OR becker muscular dystrophy [Title/Abstract] OR becker's muscular dystrophy [Title/Abstract]) | 1631 |
| #5 | Search #1 or #4 | 571 |
| #4 | Search "deflazacort" [Supplementary Concept] | 416 |
| #1 | Search (calcort [Title/Abstract] OR deflazacort [Title/Abstract]) | 435 |

Tabela 17. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 19.03.2020 r.) – dystrofia mięśniowa typu Beckera (BMD)

| Nr | Kwerenda | Liczba publikacji |
|----|---|-------------------|
| 1 | (deflazacort or calcort).ab,kw,ti. | 749 |
| 2 | exp deflazacort/ | 2322 |
| 3 | 1 or 2 | 2363 |
| 4 | becker muscular dystrophy.ab,kw,ti. | 2103 |
| 5 | becker's muscular dystrophy.ab,kw,ti. | 161 |
| 6 | "becker* muscular dystroph*".ab,kw,ti. | 2503 |
| 7 | 4 or 5 or 6 | 2503 |
| 8 | 3 and 7 | 37 |
| 9 | limit 8 to (human and english language) | 36 |

Tabela 18. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 19.03.2020 r.) – dystrofia mięśniowa typu Beckera (BMD)

| Nr | Kwerenda | Liczba publikacji |
|----|---|-------------------|
| #1 | (calcort or deflazacort):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 183 |
| #2 | MeSH descriptor: [] explode all trees | 0 |
| #3 | ("Becker muscular dystrophy" or "bcker's muscular dystrophy" or "becker* muscular dystroph*"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 70 |
| #4 | MeSH descriptor: [Muscular Dystrophies] explode all trees | 435 |
| #5 | #3 and #4 | 30 |
| #6 | #1 and #5 | 0 |

Tabela 19. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania: 23.03.2020 r.) – neuropatia nerwów obwodowych

| Nr | Kwerenda | Liczba publikacji |
|-----|--|-------------------|
| #24 | Search #18 and #21 Filters: Humans; English | 4 |
| #23 | Search #18 and #21 Filters: English | 4 |
| #22 | Search #18 and #21 | 5 |
| #21 | Search #19 or #20 | 572 |
| #20 | Search "deflazacort" [Supplementary Concept] | 416 |
| #19 | Search (deflazacort[Title/Abstract] OR calcort[Title/Abstract]) | 436 |
| #18 | Search #14 or #17 | 235181 |
| #17 | Search "Peripheral Nervous System Diseases"[Mesh] | 145912 |
| #14 | Search (Peripheral neuropat*[Title/Abstract] OR neuropat*[Title/Abstract]) | 131368 |

Tabela 20. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 23.03.2020 r.) – neuropatia nerwów obwodowych

| Nr | Kwerenda | Liczba publikacji |
|----|---|-------------------|
| 1 | (deflazacort or calcort).ab,kw,ti. | 750 |
| 2 | exp deflazacort/ | 2325 |
| 3 | 1 or 2 | 2366 |
| 4 | (Peripheral neuropat* or neuropat*).ab,kw,ti. | 189807 |
| 5 | exp peripheral neuropathy/ | 67597 |
| 6 | 4 or 5 | 218432 |
| 7 | 3 and 6 | 36 |
| 8 | limit 7 to (human and english language) | 32 |

Tabela 21. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania 23.03.2020 r.) – neuropatia nerwów obwodowych

| Nr | Kwerenda | Liczba publikacji |
|----|---|-------------------|
| #1 | (calcort or deflazacort):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 182 |
| #2 | MeSH descriptor: [] explode all trees | 0 |
| #3 | (Peripheral neuropathy or neuropathy):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 10008 |
| #4 | MeSH descriptor: [Peripheral Nervous System Diseases] explode all trees | 5242 |
| #5 | #3 or #4 | 13246 |
| #6 | #1 and #5 | 0 |

Tabela 22. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania 23.03.2020 r.) – zespół Ormonda, zespół Sjögrena, zespół Churga-Strauss, zespół antyfosfolipidowy

| Nr | Kwerenda | Liczba publikacji |
|-----|--|-------------------|
| #20 | Search #15 and #17 Filters: Humans; English | 10 |
| #19 | Search #15 and #17 Filters: English | 10 |
| #18 | Search #15 and #17 | 10 |
| #17 | Search #3 or #5 or #7 or #9 or #16 | 82439 |
| #16 | Search (idiopathic retroperitoneal fibrosis[Title/Abstract] OR IRF[Title/Abstract] OR Ormond disease[Title/Abstract] OR Sjögren syndrome[Title/Abstract] OR Sjogren's syndrome[Title/Abstract] OR Sjs[Title/Abstract] OR SS[Title/Abstract] OR eosinophilic granulomatosis with polyangiitis[Title/Abstract] OR EGPA[Title/Abstract] OR allergic granulomatosis[Title/Abstract] OR Churg-Strauss syndrome[Title/Abstract] OR Antiphospholipid syndrome[Title/Abstract] OR antiphospholipid antibody syndrome[Title/Abstract] OR APS[Title/Abstract] OR APLS[Title/Abstract]) | 73506 |

| Nr | Kwerenda | Liczba publikacji |
|-----|---|-------------------|
| #15 | Search #11 or #14 | 572 |
| #14 | Search "deflazacort" [Supplementary Concept] | 416 |
| #11 | Search (calcort[Title/Abstract] OR deflazacort[Title/Abstract]) | 436 |
| #9 | Search "Antiphospholipid Syndrome"[Mesh] | 7993 |
| #7 | Search "Churg-Strauss Syndrome"[Mesh] | 2086 |
| #5 | Search "Sjogren's Syndrome"[Mesh] | 12620 |
| #3 | Search "Retroperitoneal Fibrosis"[Mesh] | 2434 |

Tabela 23. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Embase (OvidSP) (data ostatniego wyszukiwania 23.03.2020 r.) - zespół Ormonda, zespół Sjogrena, zespół Churga-Strauss, zespół antyfosfolipidowy

| Nr | Kwerenda | Liczba publikacji |
|----|--|-------------------|
| 1 | (idiopathic retroperitoneal fibrosis or IRF or Ormond disease).ab,kw,ti. | 6698 |
| 2 | (Sjogren's syndrome or SjS or SS).ab,kw,ti. | 66185 |
| 3 | sjogren syndrome.ab,kw,ti. | 4007 |
| 4 | (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis or EGPA or allergic granulomatosis or Churg-Strauss syndrome).ab,kw,ti. | 4202 |
| 5 | (Antiphospholipid syndrome or antiphospholipid ant body syndrome or APS or APLS).ab,kw,ti. | 26098 |
| 6 | exp retroperitoneal fibrosis/ | 3327 |
| 7 | exp Sjogren syndrome/ | 21552 |
| 8 | exp Churg Strauss syndrome/ | 4922 |
| 9 | exp antiphospholipid syndrome/ | 16407 |
| 10 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 | 119820 |
| 11 | (deflazacort or calcort).ab,kw,ti. | 750 |
| 12 | exp deflazacort/ | 2325 |
| 13 | 11 or 12 | 2366 |
| 14 | 10 and 13 | 55 |
| 15 | limit 14 to (human and english language) | 45 |

Tabela 24. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania 23.03.2020 r.) - zespół Ormonda, zespół Sjogrena, zespół Churga-Strauss, zespół antyfosfolipidowy

| Nr | Kwerenda | Liczba publikacji |
|----|---|-------------------|
| #1 | (idiopathic retroperitoneal fibrosis or IRF or Ormond disease or Sjogren syndrome or Sjogren's syndrome or SjS or SS or eosinophilic granulomatosis with polyangiitis or EGPA or allergic granulomatosis or Churg-Strauss syndrome or Antiphospholipid syndrome or antiphospholipid ant body syndrome or APS or APLS):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 10075 |
| #2 | MeSH descriptor: [Retroperitoneal Fibrosis] explode all trees | 7 |
| #3 | MeSH descriptor: [Sjogren's Syndrome] explode all trees | 278 |
| #4 | MeSH descriptor: [Churg-Strauss Syndrome] explode all trees | 27 |
| #5 | MeSH descriptor: [Antiphospholipid Syndrome] explode all trees | 86 |
| #6 | #1 or #2 or #3 or #4 or #5 | 10078 |
| #7 | (calcort or deflazacort):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 182 |
| #8 | MeSH descriptor: [] explode all trees | 0 |
| #9 | #6 and #7 | 1 |

11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań

Diagram selekcji badań PRISMA dla dystrofii mięśniowej typu Beckera (BMD)

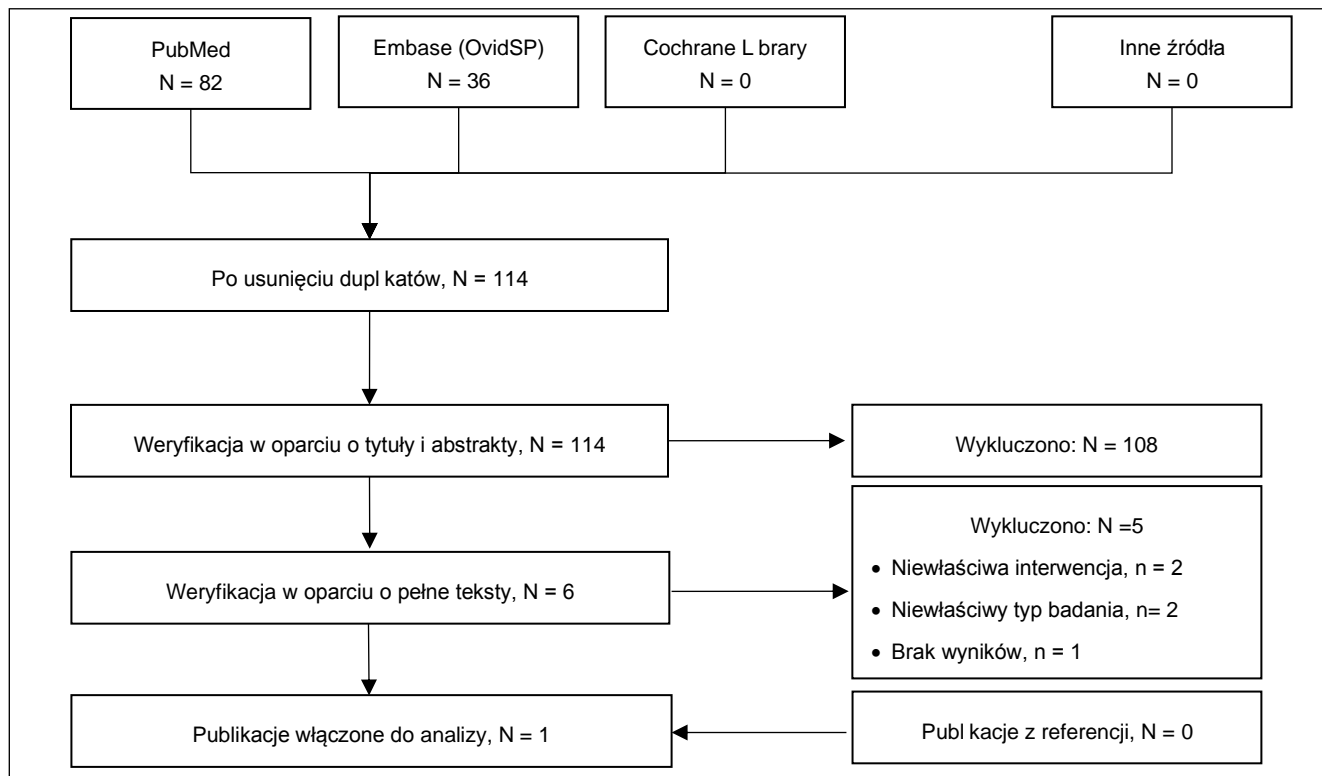


Diagram selekcji badań PRISMA dla neuropatii nerwów obwodowych

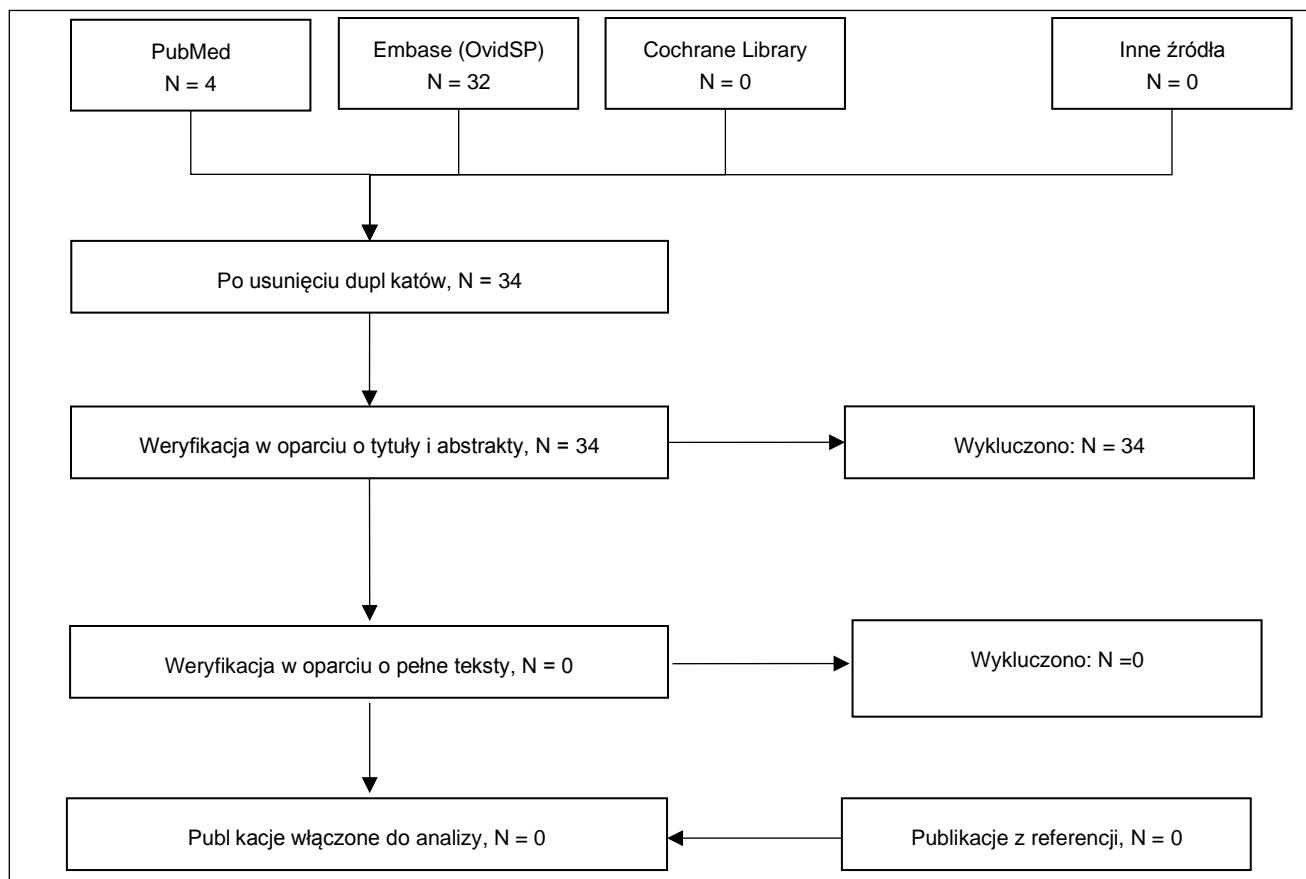
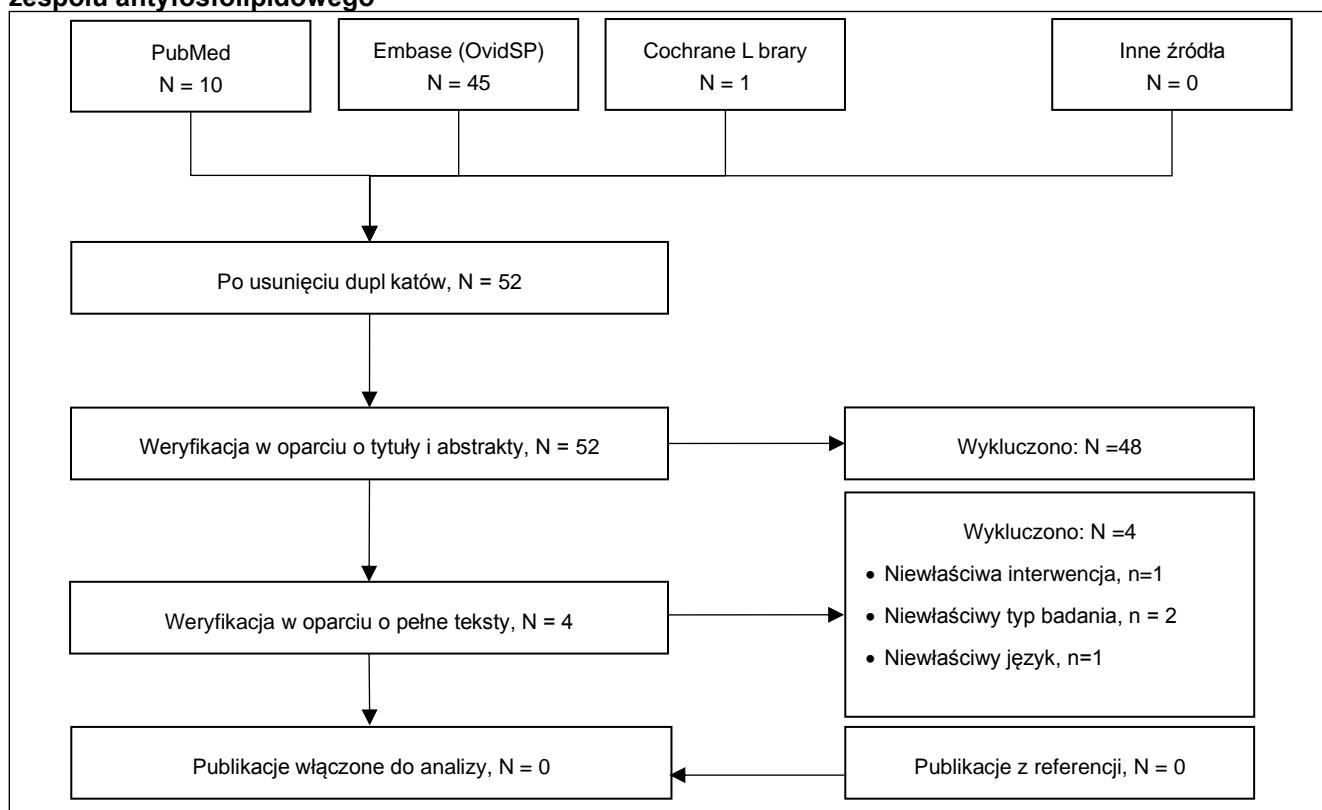


Diagram selekcji badań PRISMA dla zespołu Ormonda, zespołu Sjogrena, zespołu Churga-Strauss, zespołu antyfosfolipidowego

11.3. Leki refundowane w ocenianych wskazaniach

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

| Nazwa postać i dawka | Zawartość opakowania | Grupa limitowa | UCZ | CHB | CD | WLF | Zakres wskazań objętych refundacją | Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją | PO | WDŚ |
|---|------------------------------------|--|--------|--------|--------|--------|---|--|-----|-------|
| 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 fioł.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 fioł. + 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 |
| Metylpred, tabl., 16 mg | 30 szt. | | 24,51 | 25,74 | 32,10 | 32,10 | | | R | 6,83 |
| Metylpred, 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 fioł. z prosz. + 1 fioł. 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. roztw. do wstrzyk., 500 mg | 1 fioł. z prosz. + 1 fioł. z rozp. | | 35,05 | 36,80 | 43,44 | 32,61 | | | R | 14,03 |
| Prednisolonum | | | | | | | | | | |
| Encortolon, tabl., 5 mg | 20 szt. | 82.4, Kortykosteroidy do stosowania | 9,71 | 10,20 | 12,83 | 8,78 | We wszystkich zarejestrowanych | autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u | R | 7,25 |

| | | | | | | | | | | |
|---------------------------|----------|---|-------|-------|-------|-------|---|--|---|-------|
| Predasol, tabletki, 20 mg | 20 tabl. | ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon | 27,00 | 28,35 | 35,10 | 35,10 | wskazaniach na dzień wydania decyzji | dzieci do 18 rż; autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18 rż; eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 rż; stan po przeszczepie nerki u dzieci do 18 rż | R | 4,27 |
| Prednisonum | | | | | | | | | | |
| Encorton, tabl., 1 mg | 20 szt. | 82.5. Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison | 7,56 | 7,94 | 8,32 | 1,18 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | <1>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, WDŚ - Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, WLF - Wysokość limitu finansowania | | | | | | | | | | |