



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Calcort (deflazakort)

we wskazaniach:

**zespół nerczycowy,
autoimmunologiczne zapalenie wątroby**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego
wydawania zgody na refundację

Raport nr: OT.4211.3.2024

Data ukończenia: 25 marca 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Spis treści

| | |
|---|-----------|
| 1. Przedmiot i historia zlecenia | 4 |
| 2. Rekomendacje kliniczne | 5 |
| 3. Wskazanie dowodów naukowych | 9 |
| 3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych | 9 |
| 3.2. Opis badań włączonych do analizy | 9 |
| 3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu | 9 |
| 3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa | 9 |
| 3.5. Podsumowanie | 9 |
| 4. Opinie ekspertów klinicznych | 10 |
| 5. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 11 | |
| 5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce | 11 |
| 5.2. Kosztochłonność technologii w analizowanych wskazaniach | 11 |
| 6. Podsumowanie | 14 |
| 7. Źródła | 15 |
| 8. Załączniki | 16 |
| 8.1. Strategia wyszukiwania publikacji | 16 |
| 8.2. Diagram selekcji badań PRISMA | 17 |

1. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowań nr OT.4211.7.2023¹ (zespół nerczycowy) i OT.4311.4.2019a² (autoimmunologiczne zapalenie wątroby).

Na podstawie ww. opracowań wydano negatywne Stanowiska Rady Przejrzystości nr 74/2023³ (BIP 29/2023) i 23/2020⁴ (BIP 27/2019) oraz negatywne Rekomendacje Prezesa nr 75/2023⁵ (BIP 29/2023) i 23/2020⁶ (BIP 27/2019) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego substancji czynnej deflazakort we wskazaniach: zespół nerczycowy i autoimmunologiczne zapalenie wątroby.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

¹ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/029/RPT/OT.4211.7.2023_Calcort_BIP.pdf

²

[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/027/RPT/27_ot4311.4.2019_calcort_\[deflazakort\]_stan_po_przeszczepie_aih_zespol_nerczycowy_ild_bip.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/027/RPT/27_ot4311.4.2019_calcort_[deflazakort]_stan_po_przeszczepie_aih_zespol_nerczycowy_ild_bip.pdf)

³

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/029/SRP/U_26_190_03072023_s_74_Calcort_deflazakort_import%20docelowy_zacz.pdf

⁴ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/027/SRP/u_11_86_200316_s_23_calcort_deflazakort_import_zacz.pdf

⁵ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/029/REK/RP_nr_75_2023_Calcort_BIP.pdf

⁶ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/027/REK/rp_23_2020_calcort-sig.pdf

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 05.03.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniach AOTMiT z 2019 r. (dla wskazania: autoimmunologiczne zapalenie wątroby) i 2023 r. (dla wskazania: zespół nerczycowy).

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Hepatologiczne - www.pasl.pl
 - Polskie Towarzystwo Nefrologiczne – www.ptnefro.pl
 - Polskie Towarzystwo Nefrologii Dziecięcej – www.ptnfd.org
- ogólnoeuropejskie:
 - European Association of Urology - www.uroweb.org
 - European Renal Association - www.era-online.org
 - European Rare Kidney Disease Reference Network - www.erknet.org
 - European Society for Paediatric Nephrology – www.espn-online.org
 - European Association for the Study of the Liver – www.easl.eu
- światowe:
 - Kidney Disease: Improving Global Outcomes - www.kdigo.org
 - International Society of Nephrology - www.theisn.org
 - International Pediatric Nephrology Association - www.theipna.org
 - International Hepato-Pancreato-Biliary Association - www.ihpba.org
- inne:
 - American Society of Nephrology - www.asn-online.org
 - National Institute for Health and Care Excellence - www.nice.org.uk
 - Guidelines International Network - www.g-i-n.net
 - British Society of Gastroenterology - www.bsg.org.uk
 - National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative - www.kidney.org
 - Medycyna Praktyczna – www.mp.pl
 - Pubmed – www.pubmed.gov

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: zespół nerczycowy, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, nephrotic syndrome i autoimmune hepatitis.

Odnaleziono 3 dokumenty dla wskazania autoimmunologiczne zapalenie wątroby (południowokoreańskie KASL z 2022 r., francuskie HAS z 2022 r. i amerykańskie AASLD z 2019 r.) oraz 1 dokument dla wskazania zespół nerczycowy (amerykańskie KDOQI z 2023 r., stanowiące komentarz do wytycznych KDIGO z 2021 r.).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

| Organizacja, rok (kraj/region) | Opis zaleceń klinicznych |
|---|---|
| Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AIH) | |
| KASL 2022 (Korea Południowa) | <p><u>Leczenie pacjentów z AIH</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jako leczenie 1. rzutu w AIH zaleca się prednizolon w skojarzeniu z AZA (A1) lub sam prednizolon (A2). • Po uzyskaniu całkowitej odpowiedzi biochemicznej u chorych na AIH jako leczenie podtrzymujące zaleca się stosowanie monoterapii AZA lub AZA z prednizolonem w najmniejszej dawce umożliwiającej utrzymanie remisji (A1) • U pacjentów z ostrym, ciężkim AIH można stosować sam prednizolon (0,5–1 mg/kg/d) (C2), przeszczep wątroby rozważa się w przypadku braku odpowiedzi na leczenie lub w przypadku wystąpienia niewydolności wątroby z towarzyszącą encefalopatią wątrobową (C1) • Zaprzestanie leczenia rozważa się u pacjentów z AIH wykazujących całkowitą remisję biochemiczną przez co najmniej 2 lata (C1). Jeśli jest to klinicznie konieczne, można rozważyć biopsję wątroby przed przerwaniem leczenia (C2). • Nawrót choroby po odstawieniu leczenia wymaga szybkiego wznowienia początkowej terapii indukcyjnej u pacjentów z AIH (C1). Po uzyskaniu całkowitej odpowiedzi biochemicznej można rozważyć przejście na długotrwałe leczenie podtrzymujące (C2). |

| | |
|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • U chorych na AIH, u których leczenie 1. rzutu zakończyło się niepowodzeniem, należy ponownie potwierdzić rozpoznanie AIH i ocenić przestrzeganie zaleceń lekarskich. Następnie należy rozważyć leczenie 2. linii w przypadku nietolerancji leczenia, braku odpowiedzi lub niewystarczającej odpowiedzi (C1) • Jako leczenie 2. rzutu preferuje się MMF lub takrolimus (C1), a u pacjentów z AIH można także stosować cyklosporynę, 6-MP i 6-TG (C2) <p>Leczenie dzieci</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jako leczenie 1. rzutu u dzieci i młodzieży z AIH zaleca się terapię skojarzoną prednizolonem i AZA (B1) • Po uzyskaniu całkowitej odpowiedzi biochemicznej, dzieci i młodzież z AIH powinny być leczone monoterapią AZA lub terapią AZA skojarzoną z prednizolonem w najniższej dawce umożliwiającej utrzymanie remisji (B1) • MMF (C1), cyklosporyna (B2) lub takrolimus (C2) mogą być stosowane jako leki 2. rzutu u dzieci i młodzieży z AIH, które nie wykazują odpowiedzi lub pełnej odpowiedzi lub wykazują nietolerancję na leczenie 1. rzutu. • Zaprzeszanie leczenia rozważa się, jeśli całkowita odpowiedź biochemiczna utrzymuje się przez co najmniej 2–3 lata (C1), a u dzieci i młodzieży z AIH przed przerwaniem leczenia można wykonać biopsję wątroby (C2). <p>! Brak informacji o stosowaniu deflazakortu.</p> |
| | <p><i>Jakość dowodów:</i></p> <p>A – wysoka – mało prawdopodobne, aby przyszłe badania zmieniły naszą pewność co do oszacowanego efektu – badania RCT bez istotnych ograniczeń</p> <p>B – umiarkowana – dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na pewność co do oszacowanego efektu i mogą zmienić to oszacowanie – badania RCT z istotnymi ograniczeniami lub badania obserwacyjne z mocnymi stronami</p> <p>C – niska – dalsze badania najprawdopodobniej będą miały istotny wpływ na pewność co do oszacowanego efektu i prawdopodobnie zmienią oszacowanie – badania obserwacyjne bez mocnych stron lub z istotnymi ograniczeniami</p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p>1 – Mocna – czynnikami wpływającymi na siłę zalecenia była jakość dowodów, spodziewane wyniki istotne dla pacjenta i koszty.</p> <p>2 – Słaba – zmienność preferencji i wartości lub większa niepewność. Zalecenie jest formułowane z mniejszą pewnością, wyższymi kosztami lub zużycia zasobów.</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> Korean Association for the Study of the Liver</p> <p><i>Metodyka:</i> opinie ekspertów, przegląd systematyczny</p> |
| <p>HAS 2022 (Francja)</p> | <p>I linia</p> <p>Terapia indukcyjna opiera się na kortykosteroidach, stosowanych w monoterapii lub w skojarzeniu z AZA. Kortykosteroidy są leczeniem z wyboru w celu uzyskania remisji, a azatiopryna w celu utrzymania remisji. Początkowa dawka kortykosteroidów wynosi zwykle 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę prednizo(lo)nu, a następnie stopniowo zmniejsza się dawkę, umożliwiając przerwanie leczenia w ciągu sześciu miesięcy. Nadal toczy się dyskusja na temat dawki początkowej, ale wydaje się, że w umiarkowanych postaciach wystarczająca jest dawka początkowa 0,5 mg/kg. W przypadku braku odpowiedzi terapeutycznej (lub niepełnej odpowiedzi terapeutycznej) należy rozważyć możliwość zwiększenia dawki kortykosteroidów. Główną alternatywą dla ogólnoustrojowej terapii kortykosteroidami jest budezonid w monoterapii lub w połączeniu z AZA.</p> <p>Zaletą budezonidu jest przede wszystkim mniejsza częstość występowania działań niepożądanych (terapii nie należy stosować u pacjentów z marskością wątroby).</p> <p>Po osiągnięciu remisji biochemicznej ryzyko nawrotu choroby jest wysokie, jeśli leczenie zostanie przerwane. Sugeruje się zatem, aby zdecydować się na leczenie podtrzymujące przez minimum trzy lata (lub co najmniej dwa lata po remisji biochemicznej). W przypadku nawrotu leczenie indukcyjne wznawia się według stanu początkowego w chwili rozpoznania choroby.</p> <p>Leczenie podtrzymujące opiera się głównie na AZA w dawce 1 mg/kg/dobę do 2 mg/kg/dzień. Możliwe jest również zmniejszenie dawki do minimum wymaganego do utrzymania transaminaz na prawidłowym poziomie.</p> <p>II linia</p> <p>Leczenie 2. rzutu może być wskazane w przypadku poważnych działań niepożądanych lub słabej odpowiedzi na leczenie początkowe/pierwszego rzutu. Słabą odpowiedź można zdefiniować jako brak całkowitej remisji biochemicznej po sześciu miesiącach leczenia. W takich przypadkach zaleca się oznaczenie metabolitów AZA.</p> <p>Jeżeli poziom 6-TGN (nukleotyd 6-tioguaniny) jest niski, dawkę AZA można zwiększyć do 2,5 mg/kg. Przed rozpoczęciem leczenia drugiej linii należy ponownie omówić wstępne rozpoznanie AIH, aby wykluczyć inne rozpoznanie różnicowe, takie jak zespół nakładania lub polekowe zapalenie wątroby, które może wymagać biopsji wątroby.</p> <p>W przypadku nietolerancji AZA lub nieskuteczności leczenia 1. rzutu, można zastosować 6-merkaptopurynę (6-MP) w dawce 0,5-1 mg/kg/dobę lub mykofenolan mofetylu (MMF) (500 mg x 2/d - 1 g x 2/d), w połączeniu z długoterminową terapią kortykosteroidami w minimalnej skutecznej dawce.</p> <p>III linia</p> <p>W przypadku nietolerancji lub nieskuteczności MMF można zastosować inne leki immunosupresyjne, takie jak takrolimus, cyklosporyna, rytuksymab czy infliksymab. Takrolimus jest leczeniem z wyboru.</p> <p>AIH u dzieci</p> <p>I linia</p> |

| | |
|--------------------------------|--|
| | <p>Konwencjonalne leczenie opiera się na prednizonie (lub prednizolonie) w dawce 2 mg/kg/dobę (maksymalnie 60 mg). Gdy tylko stężenie transaminaz się zmniejszy, dawkę kortykosteroidu można stopniowo zmniejszać w ciągu 4 do 8 tygodni do dawki podtrzymującej wynoszącej 2,5 do 5 mg/dobę przez okres co najmniej trzech lat. Przez pierwsze 6-8 tygodni leczenia należy raz w tygodniu monitorować aktywność aminotransferaz w surowicy w celu dostosowania dawki kortykosteroidu.</p> <p>Początkowe skojarzenie azatiopryny (1,5 do 2 mg/kg/dobę) z terapią kortykosteroidami różni się w zależności od ośrodka. Można je stosować systematycznie lub wprowadzać w przypadku niepełnej odpowiedzi na kortykosteroidy.</p> <p>Oprócz przypadków ostrej niewydolności wątroby z encefalopatią wątrobową (piorunująca niewydolność wątroby), które wymagają pilnego przeszczepienia wątroby AIH zwykle dobrze reaguje na leczenie immunosupresyjne niezależnie od stopnia zwłóknienia wątroby, a remisję obserwuje się w 90% przypadków.</p> <p>II linia</p> <p>W rzadkich przypadkach oporności na kortykosteroidy lub uzależnienia od kortykosteroidów albo działań niepożądanych leczenia kortykosteroidami zaproponowano inne metody leczenia w skojarzeniu z kortykosteroidami lub bez: inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna lub takrolimus), mykofenolan mofetylu (zamiast azatiopryny). Inhibitory kinazy mTOR proponowano w niektórych postaciach opornych na leczenie.</p> <p>! Brak informacji o stosowaniu deflazakortu.</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i> <i>Metodyka: opinie ekspertów</i> <i>Kategoryzacja rekomendacji: brak</i></p> |
| <p>AASLD 2019 (USA)</p> | <p>Leczenie AIH u dzieci i dorosłych</p> <p>Dzieci i dorośli z AIH, bez marskości wątroby ani ostrego, ciężkiego AIH – sugerowane jako leczenie I rzutu budezonid i AZA lub prednizon/prednizolon i AZA [brak siły zalecenia]</p> <p>Dzieci i dorośli z AIH i marskością wątroby lub z ostrym, ciężkim AIH – sugerowane niestosowanie budezonidu [rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność].</p> <p>Nawrót wymaga szybkiego powrotu do pierwotnego leczenia aż do remisji biochemicznej i późniejszego przejścia na długoterminową terapię podtrzymującą [„guidance statement” – nie określano siły]</p> <p>U dzieci i dorosłych chorych na AIH, po niepowodzeniu, niepełnej odpowiedzi lub z nietolerancją leczenia I rzutu, sugeruje się wykorzystanie MMF lub TAC do osiągnięcia i utrzymania remisji biochemicznej [rekomendacja warunkowa, mała pewność].</p> <p>W oparciu o łatwość użycia i korzystny profil bezpieczeństwa MMF, sugeruje się udział w badaniu klinicznym z wykorzystaniem MMF (preferowany w stosunku do TAC) jako pierwszego leku II rzutu u pacjentów z AIH [rekomendacja warunkowa, bardzo niska pewność]</p> <p>! Brak informacji o stosowaniu deflazakortu.</p> <p><i>Źródło finansowania: American Association for the Study of Liver Diseases</i> <i>Metodyka: opinie ekspertów, przegląd literatury</i> <i>Kategoryzacja rekomendacji na podstawie systemu GRADE</i></p> |
| Zespół nerczycowy | |
| <p>KDOQI 2023 (USA)</p> | <p>Leczenie zespołu nerczycowego u dzieci</p> <p>Tekst kursywą stanowi komentarz KDOQI do wytycznych KDIGO z 2021 r.</p> <p>KDIGO: Zaleca się podawanie doustnych glikokortykosteroidów przez 8 tygodni (4 tygodnie glikokortykosteroidy codziennie, a następnie 4 tygodnie glikokortykosteroidy co drugi dzień) lub 12 tygodni (6 tygodni glikokortykosteroidy codziennie, a następnie 6 tygodni glikokortykosteroidy co drugi dzień) (1B).</p> <p><i>KDOQI: Biorąc pod uwagę ograniczenia dostępnych dowodów, KDOQI zgadza się z zaleceniami dotyczącymi początkowego leczenia glikokortykosteroidami trwającymi 8 lub 12 tygodni.</i></p> <p>KDIGO: W przypadku dzieci z często nawracającym i steroidozależnym zespołem nerczycowym, które obecnie przyjmują glikokortykosteroidy co drugi dzień lub nie stosują glikokortykosteroidów, zaleca się codzienne podawanie glikokortykosteroidów w dawce 0,5 mg/kg mc./dobę podczas epizodów w górnych drogach oddechowych i innych infekcji przez 5–7 dni, aby zmniejszyć ryzyko nawrotu choroby (1C).</p> <p><i>KDOQI: Biorąc pod uwagę zaktualizowane dane z badań RCT, KDOQI nie popiera zalecenia stosowania kortykosteroidów na początkowym etapie infekcji górnych dróg oddechowych w celu zapobiegania nawrotom zespołu nerczycowego.</i></p> <p>KDIGO: W przypadku dzieci z często nawracającym zespołem nerczycowym, u których występują poważne działania niepożądane związane ze stosowaniem glikokortykosteroidów oraz u wszystkich dzieci z zespołem nerczycowym steroidozależnym zalecamy przepisywanie leków oszczędzających glikokortykosteroidy, a nie rezygnację z leczenia lub kontynuację leczenia wyłącznie glikokortykosteroidami (1B).</p> <p><i>KDOQI: Od czasu opublikowania wytycznych z 2012 r. w kilku dużych badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży wykazano korzystną reakcję na wlew rytuksymabu u dzieci z często nawracającym lub steroidozależnym zespołem nerczycowym. Dlatego właściwe jest dodanie go do zalecanej listy potencjalnych terapii oszczędzających kortykosteroidy (cyklofosfamid, chlorambucyl, inhibitory kalcyneuryny, lewamizol lub mykofenolan)</i></p> |

| | |
|---|---|
| | <p>! Brak informacji o stosowaniu deflazakortu.</p> <p><i>Źródło finansowania: brak zewnętrznego finansowania, publikacja wydana przez National Kidney Foundation</i></p> <p><i>Metodyka: komentarz grupy roboczej KDOQI na postawie przeglądu literatury</i></p> <p><i>Kategoryzacja rekomendacji: nie dotyczy (tekst stanowi komentarz do wytycznych KDIGO)</i></p> |
| <p>AASLD - American Association for the Study of Liver Diseases; HAS – Haute Autorité de Santé; KASL - The Korean Association for the Study of the Liver; KDOQI - National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</p> | |

W odnalezionych wytycznych brak jest odniesienia do stosowania deflazakortu w analizowanych wskazaniach. Wytyczne rekomendują zastosowanie w obu jednostkach chorobowych prednizonu/prednizolonu lub ogólnie kortykosteroidów bez wskazywania konkretnej substancji czynnej.

W przypadku wytycznych leczenia AIH odnalezionych w poprzednim raporcie Agencji z 2020 r. większość dokumentów nie odniosła się do stosowania deflazakortu w ramach terapii GKS, jedynie brytyjskie wytyczne BSG z 2010 r. wskazują, że „u pacjentów, u których nie uzyskano całkowitej biochemicznej lub histologicznej remisji po zastosowaniu prednizolonu i azatiopryny można również wypróbować cyklosporynę, budezonid, deflazakort, takrolimus lub cyklofosfamid, chociaż ich skuteczność jest słabo udokumentowana (II-3/C2).”

Natomiast w odniesieniu do wytycznych leczenia zespołu nerczycowego odnalezionych na potrzeby oceny Agencji w 2023 r., wszystkie rekomendacje zalecały leczenie dzieci doustnym prednizonem/prednizolonem, zarówno w pierwotnym jak i nawracającym zespole nerczycowym. Jedynie autorzy wytycznych IPNA 2022 wskazali, że obecnie nie ma wystarczających danych, aby zalecić stosowanie deflazakortu zamiast prednizonu w leczeniu zespołu nerczycowego.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2023 r. (zespół nerczycowy - NS) i 2019 r. (autoimmunologiczne zapalenie w wątroby - AIH) w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających deflazakort w ww. wskazaniach. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 05.03.2024 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE (via Ovid) oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 21.02.2020 r. dla wskazania AIH i dzień 16.06.2023 r. dla wskazania NS tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniach OT.4211.7.2023 i OT.4311.4.2019a.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: zespół nerczycowy, autoimmunologiczne zapalenie w wątroby

Interwencja: deflazakort (tabletki)

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: istotne klinicznie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania deflazakortu w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

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

3.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania nie włączono nowych badań spełniających kryteria włączenia.

3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Nie dotyczy.

3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ChPL⁷

Do najczęstszych działań niepożądanych wymienionych w brytyjskiej ChPL Calcort (częstotliwość – często [$\geq 1/100$ - $< 1/10$]) należał wzrost masy ciała. Natomiast w niemieckiej ChPL najczęstsza kategoria działań niepożądanych to „niezbyt często” [$\geq 1/1000$ do $< 1/100$], wśród nich wymienia się m.in.: przyrost masy ciała.

3.5. Podsumowanie

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono nowych dowodów naukowych opublikowanych po dacie ostatnich ocen przeprowadzonych w Agencji.

W poprzednim opracowaniu Agencji z 2023 roku, dotyczącym wskazania „zespół nerczycowy” odnaleziono 1 przegląd systematyczny Hahn 2020. Autorzy przeglądu wskazali, że deflazakort w porównaniu z prednizonem może mieć niewielki wpływ lub brak wpływu na liczbę pacjentów, u których wystąpiła remisja choroby.

W poprzednim opracowaniu Agencji z 2020 roku, dotyczącym wskazania „autoimmunologiczne zapalenie w wątroby” odnaleziono 1 badanie kliniczne, otwarte (Rebollo-Bernardez 1999), w którym stwierdzono podobny wpływ prednizonu i deflazakortu na utrzymanie remisji.

⁷ SPC Calcort <https://mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/14a18ec397ea6e610d44c4471b8b8460156281c8> [dostęp: 12.03.2024]

4. Opinie ekspertów klinicznych

Nie dotyczy. Niniejszy rozdział dotyczy wyłącznie sytuacji zmiany (np. rozszerzenia/zawężenia) wskazania względem wskazania, którego dotyczyło wcześniejsze opracowanie.

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

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w zleceniu MZ cena produktu leczniczego Calcort, deflazacort, tabletki 6 mg wynosi 110,36 zł za 100 tabletek, która jest szacunkową ceną netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową. Lek wydawany jest pacjentom po uiszczeniu opłaty ryczałtowej w wysokości 3,20 zł/opak (art. 6 ust. 6 ustawy o refundacji).

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie wielkości refundacji analizowanego leku w okresie 01.2023-02.2024.

Tabela 2. Zestawienie informacji o refundacji ocenianego leku (Zlecenie MZ)

| Wyszczególnienie | Liczba populacji* | Ilość zrefundowanych opakowań | Kwota, na jaką wydano zgody na refundację (zł) |
|--------------------------------------|-------------------|-------------------------------|--|
| Zespół nerczycowy | A=3 B=2 | 8 | 882,88 |
| Autoimmunologiczne zapalenie wątroby | A=1 B=1 | 15 | 1 655,40 |

* A – liczba unikalnych numerów PESEL we wnioskach, B – liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków

5.2. Kosztochłonność technologii w analizowanych wskazaniach

W poniższym rozdziale przedstawiono oszacowanie kosztochłonności technologii dla ocenianych wskazań w przeliczeniu na pacjenta w horyzoncie miesięcznym.

Założenia

- Zużycie określono na podstawie zaleceń KDOQI (zespół nerczycowy) oraz zaleceń HAS (autoimmunologiczne zapalenie wątroby).
- Celem oszacowania zużycia przyjęto, że deflazakort stosowany jest, zgodnie z równoważnikiem prednizolonu 5 mg wynoszącym 1:1,2, w dawce 6 mg (BNF 2021, str. 442). Jest to dawkowanie równoważące działanie przeciwzapalne, natomiast w literaturze przedmiotu prowadzona jest dyskusja w zakresie wielkości dawki równoważnej dla różnych wskazań terapeutycznych – przyjmuje się zakres 1,2-1,5 (Parente 2017).
- Koszt technologii określono na podstawie danych przedstawionych w zleceniu MZ. Dodatkowo zweryfikowano dostępność alternatywnych produktów zawierających deflazakort w systemie EURIPID (<https://database.euripid.eu/> [dostęp: 14.03.2024 r.]).

Zużycie leków dla ocenianych wskazań

Zespół nerczycowy

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w wytycznych KDOQI u dzieci stosuje się dawkę początkową 60 mg/m²/dzień przez 4/6 tygodni a następnie 40 mg/m² co drugi dzień przez kolejne 4/6 tygodni. W cytowanych przez wytyczne publikacjach wskazuje się również na dawkowanie alternatywne w przeliczeniu na masę ciała (mc) pacjenta w wymiarze odpowiednio 2 mg/kg mc oraz 1,5 mg/kg mc (Sinha 2015). W kolejnych miesiącach następowała stopniowa redukcja dawki do 0,5 mg/kg co drugi dzień – przyjęto średnią dawkę 0,75 mg/kg.

Przyjęto na podstawie badania Sinha 2015, że średni wiek dziecka z rozpoznaniem NS wynosi ok. 4 lat. Na podstawie siatek centylowych określono dla dzieci znajdujących się między 25. a 50. percentylem masę ciała ok. 15 kg niezależnie od płci dziecka (Kaługa 2013).

Powyższe determinuje następujące dawkowanie:

- w pierwszym miesiącu (4/6 tyg.) – 1,2 x 15 kg x 2 mg/kg
- w kolejnych miesiącach – 1,2 x 15 kg x 1,5 mg/kg
- dawka podtrzymująca – 1,2 x 15 kg x 0,75 mg/kg

Podano dodatkowo oszacowanie średniego kosztu jednostkowej terapii w przypadku stosowania leku wyłącznie w okresie 8/12 tygodni.

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby

Zgodnie z wytycznymi HAS u dorosłych w leczeniu AIH bez i z zwłóknieniem wątroby dawkowanie wynosi 20-40 mg prednizonu dziennie, u dzieci w dawkach 1-2 mg/kg/dzień. U chorych dorosłych z ostrą AIH dawka powinna wynosić 30-60 mg dziennie – przyjęto maksymalną dawkę 40 mg/dzień. Następnie, po uzyskaniu odpowiedzi, dawkowanie powinno być stopniowo zmniejszane do 5-10 mg prednizonu dziennie przez kolejne 6 miesięcy a sama immunosupresja powinna być stosowana przez minimum 24 miesiące z założeniem zakończenia terapii – przyjęto maksymalną dawkę 10 mg/dzień. W przypadku ostrej AIH zakończenie terapii GSK jest niezalecane. Przyjęto, że w przypadku dzieci dawka średnia dawka początkowa wynosi 10 mg prednizonu a minimalna dawka podtrzymująca wyniesie 5 mg/dzień.

Koszt miesięczny terapii

Średni dzienny koszt stosowania deflazakortu w dawce równoważnej prednizonu wynoszącej 20 mg/dzień (24 mg deflazakortu) wynosi 4,41 zł.

W poniższej tabeli przedstawiono koszt miesięczny (za 28 dni) terapii z zastosowaniem deflazakortu w ocenianych wskazaniach. Wartość średnia dla NS przedstawia koszt terapii trwającej 8/12 tygodni, dla wskazania AIH – wartość pierwszego roku terapii (52 tyg., przyjmując stosowanie przez pierwsze pół roku dawki podtrzymującej)

Tabela 3. Zestawienie miesięcznego kosztu stosowania technologii w ocenianych wskazaniach (oszacowania Agencji)

| Wskazanie | Dawka | | Koszt terapii trwającej 28 dni | Wartość średnia |
|--|---------------------|------------------------|--------------------------------|-------------------------|
| Zespół nerczycowy u dzieci | I miesiąc | 36 mg co dzień | 185,40 zł | 254,93 zł/ 382,40 zł |
| | Kolejne miesiące | 27 mg co drugi dzień | 69,53 zł | |
| | Dawka podtrzymująca | 13,5 mg co drugi dzień | 34,76 zł | - |
| Autoimmunologiczne zapalenie wątroby - dorośli | Leczenie początkowe | 40 mg dziennie | 247,21 zł | 2 003,03 zł |
| | Dawka podtrzymująca | 10 mg dziennie | 61,80 zł | |
| AIH - dzieci | Leczenie początkowe | 10 mg dziennie | 61,80 zł | 600,91 zł |
| | Dawka podtrzymująca | 5 mg dziennie | 30,90 zł | |

Komentarz Agencji

Zgodnie z przeprowadzonym przeglądem technologii zawierających deflazakort w bazie EURIPID należy wskazać, iż oceniana substancja czynna dostępna jest w różnych krajach pod różnymi nazwami handlowymi, w szczególności w Hiszpanii (Delazacort Alter, Deflazacort Cinfa, Deflazacort Kern, Deflazacort Normon, Deflazacort Pensa, Deflazacort Tarbis, Deflazacort Vir, Dezacor, Zamene) oraz Portugalii (Deflazacorte Acizan, Deflazacorte Almus, Deflazacorte Alter, Deflazacorte Vitória, Deflazacorte Tolife, Deflazacorte Farnoz, Deflazacorte Generis, Deflazacorte GP, Deflazacorte Jaba, Deflazacorte Ratiopharm, Rosilan)^{8,9}.

Należy wskazać, iż w przypadku braku dostępności do technologii na rynku polskim możliwe jest pozyskanie jej z rynków zagranicznych na podstawie art. 4 ust. 1-2 Ustawy Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2022 r. poz. 2301, z późn. zm.) natomiast jej refundacja – na podstawie art. 39 ustawy o refundacji (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.).

Zgodnie z zasadami optymalizacji wydatkowania środków publicznych gromadzonych przez płatnika (NFZ) pozyskiwana technologia, o ile spełnia określone parametry i wymagania prawne, powinna pochodzić z rynku o najkorzystniejszym współczynniku kosztu do ilości zakupionego produktu (zł/1 mg substancji), uwzględniając dodatkowo koszt transportu ocenianej technologii do hurtowni lokalnej.

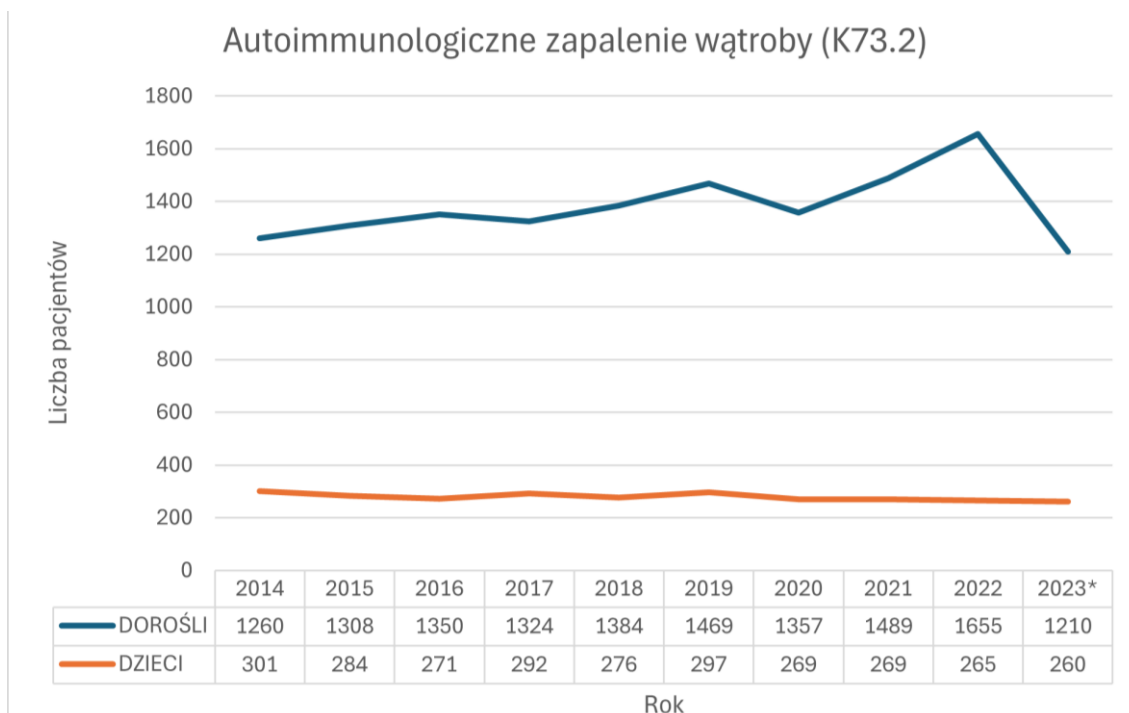
Należy również ocenić zasadność przeprowadzenia zakupu grupowego dla pacjentów z różnymi wskazaniami medycznymi (głównie chorzy z przewidywaną lub w trakcie długoterminowej, przewlekłej terapii GSK), u których zasadne jest stosowanie produktów zawierających deflazakort, w celu obniżenia kosztu jednostkowego pozyskania leku z rynków zagranicznych.

⁸ Przykładowo: w Portugalii opakowanie 6 mg x 60 tabl. kosztuje ok. 11 euro <https://www.afarmaciaonline.pt/deflazacorte-tolife-mg-6-mg-x-60-comp.html> [dostęp: 14.03.2024 r.] natomiast w Hiszpanii opakowanie 6 mg x 20 tabl. kosztuje ok. 2,50 euro <https://www.vademecum.es/espana/ficha-tecnica/26185/deflazacort-vir-6-mg-comprimidos-efg> [dostęp: po zalogowaniu 14.03.2024 r.]

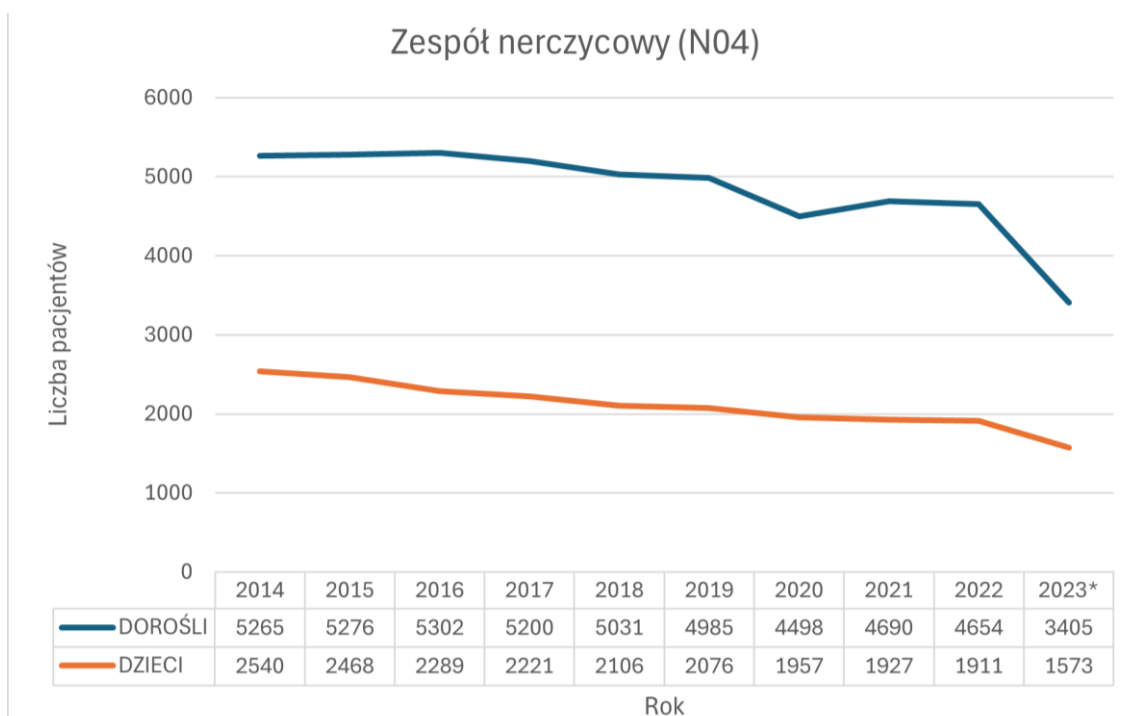
⁹ Kurs na dzień 14.03.2024 r. za NBP: 4,287 PLN/EUR, źródło: Tabela nr 053/A/NBP/2024 z dnia 2024-03-14 <https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/> [dostęp: 14.03.2024 r.]

Potencjał rynku dla ocenianej technologii

Poniżej zamieszczono wykresy prezentujące liczbę pacjentów w analizowanych wskazaniach w podziale na dzieci i dorosłych w latach 2014 – 2023. W autoimmunologicznym zapaleniu wątroby liczba pacjentów dorosłych wyniosła 1 260 w 2014 r. i w ostatnich latach wzrosła do 1 655 pacjentów w 2022 r. (dane dla 2023 obejmują co prawda tylko 1. półrocze, jednak liczba pacjentów osiągnęła wartość 1 210). Liczba pacjentów pediatrycznych wyniosła w 2014 r. 301, a w 2022 r. 265 (260 dla 1. półrocza 2023 r.). W przypadku zespołu nerczycowego można zauważyć trend spadkowy zarówno w przypadku pacjentów dorosłych (od 5 265 pacjentów w 2014 r. do 3 405 pacjentów w 2023 r.) jak i dzieci (od 2 540 pacjentów w 2014 r. do 1 573 pacjentów w 2023 r.).



Rysunek 1. Liczba pacjentów we wskazaniu autoimmunologiczne zapalenie wątroby. Dane dla 2023 r. obejmują I półrocze. Źródło: baza NFZ SWIAD [data pozyskania danych 21.03.2024]



Rysunek 2. Liczba pacjentów we wskazaniu zespół nerczycowy. Dane dla 2023 r. obejmują I półrocze. Źródło: baza NFZ SWIAD [data pozyskania danych 21.03.2024]

6. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowań nr OT.4211.7.2023¹⁰ (zespół nerczycowy) i OT.4311.4.2019a¹¹ (autoimmunologiczne zapalenie wątroby).

Na podstawie ww. opracowań wydano negatywne Stanowiska Rady Przejrzystości nr 74/2023¹² (BIP 29/2023) i 23/2020¹³ (BIP 27/2019) oraz negatywne Rekomendacje Prezesa nr 75/2023¹⁴ (BIP 29/2023) i 23/2020¹⁵ (BIP 27/2019) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego substancji czynnej deflazakort we wskazaniach: zespół nerczycowy i autoimmunologiczne zapalenie wątroby.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 3 wytyczne dla wskazania autoimmunologiczne zapalenie wątroby (południowokoreańskie KASL z 2022 r., francuskie HAS z 2022 r. i amerykańskie AASLD z 2019 r.) oraz 1 wytyczne dla wskazania zespół nerczycowy (amerykańskie z 2023 r.).

W odnalezionych wytycznych brak jest odniesienia do stosowania deflazakortu w analizowanych wskazaniach. Wytyczne rekomendują zastosowanie w obu jednostkach chorobowych prednizonu/prednizolonu lub ogólnie kortykosteroidów bez wskazywania konkretnej substancji czynnej.

W przypadku wytycznych leczenia AIH odnalezionych w poprzednim raporcie Agencji z 2020 r. większość dokumentów nie odniosła się do stosowania deflazakortu w ramach terapii GKS, jedynie brytyjskie wytyczne BSG z 2010 r. wskazują, że „u pacjentów, u których nie uzyskano całkowitej biochemicznej lub histologicznej remisji po zastosowaniu prednizolonu i azatiopryny można również wypróbować cyklosporynę, budesonid, deflazakort, takrolimus lub cyklofosfamid, chociaż ich skuteczność jest słabo udokumentowana (II-3/C2).”

Natomiast w odniesieniu do wytycznych leczenia zespołu nerczycowego odnalezionych na potrzeby oceny Agencji w 2023 r., wszystkie rekomendacje zalecały leczenie dzieci doustnym prednizonem/prednizolonem, zarówno w pierwotnym jak i nawracającym zespole nerczycowym. Jedynie autorzy wytycznych IPNA 2022 wskazali, że obecnie nie ma wystarczających danych, aby zalecić stosowanie deflazakortu zamiast prednizonu w leczeniu zespołu nerczycowego.

Wskazanie dowodów naukowych

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono nowych dowodów naukowych opublikowanych po dacie ostatnich ocen przeprowadzonych w Agencji.

Wpływ na wydatki z budżetu płatnika

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami kosztochłonność terapii, zależnie od wskazania, wynosi 247,21 zł za miesiąc terapii dawką 40 mg deflazacortu. W analizowanych wskazaniach wynikających ze zlecenia koszt miesięczny terapii w ZN wynosi 255-382 zł za cykl terapii (8-12 tygodni) natomiast w przypadku AIH – 600-2000 zł, w zależności od populacji (odpowiednio dzieci i dorośli).

¹⁰ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/029/RPT/OT.4211.7.2023_Calcort_BIP.pdf

¹¹ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/027/RPT/27_ot.4311.4.2019_calcort_deflazakort_stan_po_przeszczepie_aih_zespol_nerczycowy_ild_bip.pdf

¹² https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/029/SRP/U_26_190_03072023_s_74_Calcort_deflazakort_import%20docelowy_za_cz.pdf

¹³ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/027/SRP/u_11_86_200316_s_23_calcort_deflazakort_import_zacz.pdf

¹⁴ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/029/REK/RP_nr_75_2023_Calcort_BIP.pdf

¹⁵ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/027/REK/rp_23_2020_calcort-sig.pdf

7. Źródła

Rekomendacje kliniczne

- AASLD 2019 Mack CL, Adams D i in. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2020 Aug;72(2):671-722. doi: 10.1002/hep.31065. Epub 2020 May 12.
- HAS 2022 Duclos-Vallée J-C, Debray D i in. Best practice guidelines for France regarding the diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2022 Apr;46(4):101871. doi: 10.1016/j.clinre.2022.101871. Epub 2022 Jan 31
- KASL 2022 Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines for management of autoimmune hepatitis 2022. *Clin Mol Hepatol*. 2023 Jul;29(3):542-592. doi: 10.3350/cmh.2023.0087. Epub 2023 May 3.
- KDOQI 2023 Beck Jr LH, Ayoub I i in. KDOQI US Commentary on the 2021 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Am J Kidney Dis*. 2023 Aug;82(2):121-175. doi: 10.1053/j.ajkd.2023.02.003. Epub 2023 Jun 21.

Pozostałe publikacje

- BNF 2011 British National Formulary Nr 61. John Martin (red.). Londyn: BJM Group/Pharmaceutical Press, 2011. ISBN 978-0-85369-962-0.
- ChPL Calcort BfArM Charakterystyka Produktu Leczniczego Calcort (data ostatniej aktualizacji przez Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte - 10.2023)
<https://portal.dimdi.de/amquifree/am/docoutput/additionalDocDownload.xhtml?dntObjId=879c2a82-fd2f-42d1-9d4a-731d5d8d300c> [dostęp: 14.03.2024]
- ChPL Calcort MHRA Charakterystyka Produktu Leczniczego Calcort (data ostatniej aktualizacji przez Medicines and Healthcare products Regulatory Agency – 18.09.2023)
<https://mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/14a18ec397ea6e610d44c4471b8b8460156281c8> [dostęp: 12.03.2024]
- Parente 2017 Parente L. Deflazacort: Therapeutic index, relative potency and equivalent doses versus other corticosteroids. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2017;18(1).
- Sinha 2015 Sinha A, Saha A, Kumar M, Sharma S, Afzal K, et al. Extending initial prednisolone treatment in a randomized control trial from 3 to 6 months did not significantly influence the course of illness in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Kidney International*. 2015;87(1):217-24
- Kaługa 2013 Kaługa Z, Grajda A, Gurzkowska B, Góźdź M, Wojtyło M, et al. Polish 2012 growth references for preschool children. *European Journal of Pediatrics*. 2013;172(6):753-61

8. Załączniki

8.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 05.03.2024 r., data odcięcia - data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu: 01.01.2020 r. – AIH, 01.01.2023 r. – NS)

| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----|--|-----------------|
| #1 | calcort[Title/Abstract] OR deflazacort[Title/Abstract] | 504 |
| #2 | "deflazacort"[Supplementary Concept] | 444 |
| #3 | #1 or #2 | 649 |
| #4 | "nephrotic syndrome"[Title/Abstract] OR "Autoimmune hepatitis"[Title/Abstract] OR "lupoid hepatitis"[Title/Abstract] OR "plasma cell hepatitis"[Title/Abstract] OR "autoimmune chronic active hepatitis"[Title/Abstract] | 29 392 |
| #5 | "nephrotic syndrome"[MeSH Terms] | 17 429 |
| #6 | "hepatitis, autoimmune"[MeSH Terms] | 4 476 |
| #7 | #4 or #5 or #6 | 34 022 |
| #8 | #3 and #7 | 24 |
| #9 | #3 and #7 Filters: English | 23 |
| #10 | #3 and #7 Filters: English, Polish | 23 |
| #11 | #3 and #7 Filters: English, Polish, from 2019 - 2024 | 2 |

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 05.03.2024 r., data odcięcia - data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu: 01.01.2020 r. – AIH, 01.01.2023 r. – NS)

| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|----|---|-----------------|
| #1 | (deflazacort or calcort).ab,kf,kw,ti | 764 |
| #2 | exp deflazacort/ | 2 486 |
| #3 | 1 or 2 | 2 530 |
| #4 | ("nephrotic syndrome" or "Autoimmune hepatitis" or "lupoid hepatitis" or "plasma cell hepatitis" or "autoimmune chronic active hepatitis").ab,kf,kw,ti. | 34 519 |
| #5 | exp nephrotic syndrome/ | 22 255 |
| #6 | exp autoimmune hepatitis/ | 16 642 |
| #7 | 4 or 5 or 6 | 45 251 |
| #8 | 3 and 7 | 116 |
| #9 | limit 8 to ((english or polish) and yr="2019 - 2024") | 20 |

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 05.03.2024 r., data odcięcia - data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu: 01.01.2020 r. – AIH, 01.01.2023 r. – NS)

| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|----|--|-----------------|
| #1 | (deflazacort or calcort):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 207 |
| #2 | MeSH descriptor: [] explode all trees | 0 |
| #3 | ("nephrotic syndrome" OR "Autoimmune hepatitis" OR "lupoid hepatitis" OR "plasma cell hepatitis" OR "autoimmune chronic active hepatitis"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 1 832 |
| #4 | MeSH descriptor: [Nephrotic Syndrome] explode all trees | 508 |
| #5 | MeSH descriptor: [Hepatitis, Autoimmune] explode all trees | 45 |
| #6 | #3 or #4 or #5 | 1 835 |
| #7 | #1 and #6 with Cochrane Library publication date Between Jan 2019 and Mar 2024 | 3 |

8.2. Diagram selekcji badań PRISMA

