



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Calcort (deflazakort) we wskazaniu:
zespół nerczycowy**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.7.2023

Data ukończenia: 29 czerwca 2023 r.

Wykaz skrótów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKI	Ostre uszkodzenie nerek (ang. <i>acute kidney injury</i>)
Cr	kreatynina
GKS	glikokortykosteroidy
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PDN	prednizon
SSNS	Steroidowrażliwy zespół nerczycowy (ang. <i>steroid-sensitive nephrotic syndrome</i>)
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 o refundacji
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.)
uPCR	wskaźnik białko/kreatynina w moczu (ang. <i>urine protein to creatinine ratio</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
ZN	Zespół nerczycowy

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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).

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 (nie dotyczy) 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).

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: (nie dotyczy).

Spis treści

Wykaz skrótów	2
1. Przedmiot i historia zlecenia	5
1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia	6
2. Rekomendacje kliniczne	7
3. Wskazanie dowodów naukowych	11
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	11
3.2. Opis badań włączonych do analizy	11
3.3. Ograniczenia badań i analizy	12
4. Opinie ekspertów klinicznych	13
5. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	20
6. Podsumowanie	22
7. Źródła.....	25
8. Załączniki.....	26
8.1. Strategia wyszukiwania publikacji	26

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. 2022 poz. 2561 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 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr Nr: OT.4311.4.2019. Zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji uznali za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Calcort (deflazakort), tabletki 6 mg i 30 mg, we wskazaniu zespół nerczycowy w 2013 roku (SRP nr 56/2013¹, RPA nr 37/2013²) oraz 2020 roku (SRP nr 23/2020³, RPA nr 23/2020⁴).

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

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

Poniżej zamieszczono krótki opis ww. problemu zdrowotnego wraz z omówieniem sposobu leczenia.

Zespół nerczycowy

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

Warunkiem rozpoznania ZN jest:

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

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

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

O steroidozależnym ZN mówimy, gdy wystąpią nawroty białkomoczu w trakcie zmniejszania dawki prednizonu lub w okresie krótszym niż 2 tygodnie po jego odstawieniu. Powikłaniami zespołu nerczycowego są: zakrzepica (10-40% chorych), zakażenia, hiperlipidemia i niewydolność nerek. Dobra odpowiedź białkomoczu na leczenie kortykosteroidami, a następnie dobra odpowiedź na leczenie nawrotów świadczy o dobrym rokowaniu. Niepowodzenie leczenia lub wczesny nawrót zwykle przepowiada długą serią nawrotów. To może sugerować nie tylko obecność poważniejszej nefropatii, ale stanowi także wyzwanie dotyczące wyboru przyszłej terapii.

Źródło: OT.422.38.2018

¹https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/020/SRP/U_8_121_130325_stanowisko_56_Calcort_deflazacort.pdf [data dostępu: 27.06.2023 r.]

² https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/020/REK/RP_37_2013_calcort.pdf [data dostępu: 27.06.2023 r.]

³https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/027/SRP/u_11_86_200316_s_23_calcort_deflazakort_import_zacz.pdf [data dostępu: 27.06.2023 r.]

⁴ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/027/REK/rp_23_2020_calcort-sig.pdf [data dostępu: 27.06.2023 r.]

1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia

Do pisma zlecającego MZ znak: PLD.45340.3408.2022.5.AB z dnia 03.04.2023 r. dołączono dane obejmujące liczbę wydanych zgód na refundację produktu leczniczego Calcort we wskazaniu zespół nerczycowy.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu szacunkowa cena netto sprzedaży produktu leczniczego Calcort do apteki, zawierająca marżę hurtową, wynosi 119,90 zł za opakowanie 6 mg, 100 tabletek (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu ZSMOPL z dnia 13.03.2023 r.).

W 2022 r. wydano zgody na refundację 10 opakowań po 100 tabletek produktu leczniczego Calcort, deflazakort, tabletki 6 mg. Zgody dotyczyły jednego pacjenta.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniach 16.06.2023 r. oraz 27.06.2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji dot. wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT dot. Calcortu z roku 2019 (nr: OT.4311.4.2019 we wskazaniu zespół nerczycowy).

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov/);
- National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG/>);
- <http://www.guidelinecentral.com/> ;
- strony towarzystw naukowych związanych z chorobami nerek
 - Polskie Towarzystwo Nefrologiczne, PTN (<https://ptnefro.pl/>);
 - Polskie Towarzystwo Nefrologii Dziecięcej, PTNFD (<http://ptnfd.org/>);
 - European Rare Kidney Disease Reference Network, ERKNET, (<https://www.erknet.org/index.php?id=home>)
 - European Society for Paediatric Nephrology, ESPN, (<https://espn-online.org/>)
 - International Society for Peritoneal Dialysis, ISPD (<https://ispd.org/>);
 - National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, NKF KDOQI, (https://www.kidney.org/professionals/guidelines/guidelines_commentaries);
 - International Society of Nephrology, ISN, (<https://www.theisn.org/>);
 - Kidney Disease Improving Global Outcome, KDIGO, (<https://kdigo.org/guidelines/>);
 - Leading European Nephrology, ERA, (<https://www.era-online.org/publications/erbp-european-renal-best-practice/>);
 - International Pediatric Nephrology Association, IPNA, (<https://theipna.org/resources/guidelines/>).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: nephrotic syndrome.

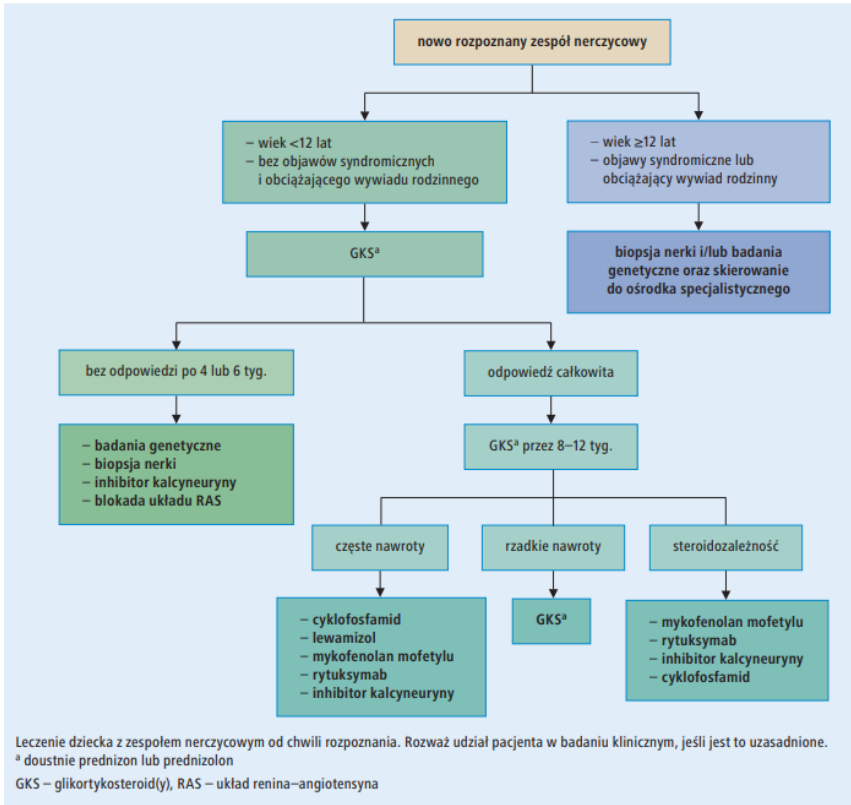
Odnaleziono międzynarodowe wytyczne kliniczne KDIGO 2021 oraz IPNA 2022, a także polskie PTNFD 2022. Wszystkie rekomendacje zalecają leczenie dzieci doustnym prednizonem/prednizolonem, zarówno w pierwotnym jak i nawracającym zespole nerczycowym. W leczeniu pierwszej linii zaleca się stosowanie prednizonu w dawce 60 mg/m²/dobę lub 2 mg/kg/dobę (maks. 60 mg/dobę) przez 4 tygodnie. Autorzy wytycznych IPNA wskazali, że obecnie nie ma wystarczających danych, aby zalecić stosowanie deflazakortu zamiast prednizonu w leczeniu zespołu nerczycowego.

Odnalezione rekomendacje są spójne z zaleceniami przedstawionymi w poprzednim opracowaniu Agencji, włoskimi SInePe z 2017 r. oraz polskimi PTNFD z 2015 r., które również zalecały stosowanie prednizonu lub prednizolonu w leczeniu zespołu nerczycowego u dzieci.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych rekomendacjach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd zaleceń wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w zespole nerczycowym u dzieci

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
KDIGO 2021 (Świat)	<p>Wytyczne dotyczące praktyki klinicznej zespołu nerczycowego u dzieci.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rokowanie w dziecięcym zespole nerczycowym najlepiej przewidzieć na podstawie odpowiedzi pacjenta na początkowe leczenie i częstości nawrotów w ciągu pierwszego roku po leczeniu. Z tego powodu biopsja nerki zwykle nie jest konieczna podczas pierwszej wizyty, chyba że pacjent wykazuje oporność na steroidy, ma nietypowy przebieg kliniczny lub ma więcej niż 12 lat w momencie zgłoszenia; • Początkowe leczenie zespołu nerczycowego doustnym prednizonem/prednizolonem u dzieci nie powinno być przedłużane powyżej 12 tygodni: nie ma wystarczających dowodów, aby wybrać między podawaniem pełnej dawki przez 4 tygodnie, a następnie 4 tygodnie podawania glikokortykosteroidów co drugi dzień (łącznie 8

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>tygodni) lub podawaniem 6 tygodni przy pełnej dawce, a następnie 6 tygodni dawkowania co drugi dzień (łącznie 12 tygodni);</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie nawrotu powinno obejmować prednizon w pojedynczej dawce dobowej 60 mg/m² lub 2 mg/kg (maksymalnie 60 mg/d) aż do całkowitego ustąpienia choroby przez co najmniej 3 dni. Po uzyskaniu całkowitej remisji należy zmniejszyć dawkę prednizonu do 40 mg/m² lub 1,5 mg/kg (maksymalnie 50 mg/d) co drugi dzień przez co najmniej 4 tygodni; • U dzieci z często nawracającym zespołem nerczycowym, u których występują poważne zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem glikokortykoidów, oraz dla wszystkich dzieci z zespołem nerczycowym steroidozależnym, zaleca się przepisywanie leków oszczędzających glikokortykoidy. • Wybór najbardziej odpowiedniego leku oszczędzającego steroidy między doustnym podawaniem cyklofosfamidu, lewamizolu, mykofenolanu mofetylu, rytuksymabu i inhibitorów kalcyneuryny zależy od poszczególnych kwestii związanych z pacjentem, takich jak zasoby, przestrzeganie zaleceń, potencjalne działania niepożądane i preferencje pacjenta; • Spośród leków oszczędzających glikokortykosteroidy w przypadku steroidowrażliwego zespołu nerczycowego, w przypadku często nawracających postaci choroby, preferowane mogą być doustne cyklofosfamid i lewamizol. Mykofenolan mofetylu, rytuksymab i inhibitory kalcyneuryny mogą być preferowane w postaciach chorób steroidozależnych; • W przypadku zespołu nerczycowego opornego na steroidy należy rozważyć możliwość przyczyny genetycznej, w której immunosupresja może nie być przydatna. Badania genetyczne wykonywane przez ekspertów powinny być szybko wdrażane, zwłaszcza w przypadku postaci wczesnodziecięcych, jeśli w rodzinie występuje choroba nerek i/lub u pacjenta występują objawy zespołu; • U dzieci ze steroidoopornym zespołem nerczycowym należy rozpocząć podawanie inhibitora układu renina-angiotensyna-aldosteron dokładnie oceniając utratę płynów w celu zminimalizowania ryzyka AKI (<i>ang. acute kidney injury</i>); • Zalecane jest stosowanie cyklosporyny lub takrolimusu jako wstępnej terapii drugiego rzutu u dzieci ze steroidoopornym zespołem nerczycowym.  <p>Leczenie dziecka z zespołem nerczycowym od chwili rozpoznania. Rozważ udział pacjenta w badaniu klinicznym, jeśli jest to uzasadnione. ^a doustnie prednizon lub prednizolon GKS – glikokortykosteroid(y), RAS – układ renina-angiotensyna</p>
<p>IPNA 2022 (Świat)</p>	<p>Siła dowodów: nie wskazano</p> <p>Pierwotne leczenie immunosupresyjne idiopatycznego zespołu nerczycowego (ZN). Dawka, czas trwania i strategia dawkowania prednizonu (PDN) w początkowym epizodzie ZN:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Po zakończeniu wstępnej diagnostyki dziecka z zespołem nerczycowym i podjęciu decyzji o rozpoczęciu leczenia PDN, zaleca się, aby niemowlęta w wieku powyżej 3 miesięcy oraz dzieci i młodzież (1–18 lat) z pierwszym epizodem idiopatycznego ZN otrzymywały codziennie: <ul style="list-style-type: none"> ○ przez 4 tygodnie w dawce 60 mg/m² lub 2 mg/kg (maksymalna dawka 60 mg/dobę), a następnie co drugi dzień PDN w dawce 40 mg/m² lub 1,5 mg/kg (maksymalna dawka 40 mg co drugi dzień) przez 4 tygodnie, <p>lub</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje												
	<ul style="list-style-type: none"> ○ przez 6 tygodni w dawce 60 mg/m² lub 2 mg/kg (maksymalna dawka 60 mg/dobę), a następnie co drugi dzień PDN w dawce 40 mg/m² lub 1,5 mg/kg (maksymalna dawka 40 mg co drugi dzień) przez 6 tygodni (poziom A, silna rekomendacja). • W leczeniu początkowego epizodu i kolejnych nawrotów zaleca się doustne podawanie PDN w pojedynczej dawce porannej (poziom B, umiarkowana rekomendacja). • Nie zaleca się stopniowego zmniejszania dawki podczas dawkowania co drugi dzień (poziom A, silna rekomendacja). • Sugeruje się, aby dawkę PDN obliczać na podstawie masy ciała lub powierzchni ciała w oparciu o szacowaną suchą masę (poziom B, słaba rekomendacja). <p>Skojarzone leczenie sterydami i lekiem niesteroidowym w początkowym epizodzie SSNS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie zaleca się dodawania innych leków immunomodulujących lub immunosupresyjnych do PDN w leczeniu początkowego epizodu ZN (poziom C, słaba rekomendacja). <p>Rodzaj sterydu do indukcji/utrzymania remisji u dzieci z SSNS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się stosowanie zamiennie prednizonu i prednizolonu w tej samej dawce, zarówno w początkowej fazie, jak i w nawrocie (poziom B, umiarkowana rekomendacja). <p>Deflazakort vs. prednizon/prednizolon</p> <p>Deflazakort jest syntetyczną glukokortykoidową pochodną oksazoliny prednizolonu. Sześć miligramów deflazakortu wykazuje w przybliżeniu taką samą aktywność przeciwzapalną jak 5 mg prednizolonu lub prednizonu. W dwóch małych RCT nie stwierdzono różnicy między deflazakortem a PDN w liczbie osób osiągających remisję w pierwszym epizodzie SSNS (Singhal 2015, Agarwal 2010). Jednak po leczeniu deflazakortem nawrót choroby wystąpił u mniejszej liczby dzieci w porównaniu z PDN (Singhal 2015, Broyer 1997). Istnieje doniesienie o toksycznej nekrolizie naskórka u dwójga dzieci z ZN, które otrzymywały deflazakort (Lee 2014). Obecnie nie ma wystarczających danych, aby zalecić stosowanie deflazakortu zamiast PDN w leczeniu ZN.</p> <p><i>Jakość dowodów i siła zaleceń</i></p> <table border="1" data-bbox="309 904 1445 1272"> <thead> <tr> <th data-bbox="309 904 687 965">Łączna jakość dowodów</th> <th data-bbox="687 904 1066 965">Dominująca korzyść lub szkoda</th> <th data-bbox="1066 904 1445 965">Zrównoważone korzyści i szkody</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="309 965 687 1055"><i>Poziom A: interwencja – dobrze zaprojektowane i przeprowadzone badania, metaanalizy na odpowiedniej populacji</i></td> <td data-bbox="687 965 1066 1055"><i>Silna rekomendacja</i></td> <td data-bbox="1066 965 1445 1055"><i>Słaba rekomendacja (bazująca na bilansie korzyści i szkód)</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="309 1055 687 1167"><i>Poziom B: Badania kliniczne lub badania diagnostyczne z niewielkimi ograniczeniami; spójne wyniki z wielu badań obserwacyjnych</i></td> <td data-bbox="687 1055 1066 1167"><i>Silna / umiarkowana rekomendacja</i></td> <td data-bbox="1066 1055 1445 1167">-</td> </tr> <tr> <td data-bbox="309 1167 687 1272"><i>Poziom C: pojedyncze lub kilka badań obserwacyjnych lub wiele badań z niespójnymi wynikami lub poważnymi ograniczeniami</i></td> <td data-bbox="687 1167 1066 1272"><i>Umiarkowana / słaba rekomendacja</i></td> <td data-bbox="1066 1167 1445 1272">-</td> </tr> </tbody> </table>	Łączna jakość dowodów	Dominująca korzyść lub szkoda	Zrównoważone korzyści i szkody	<i>Poziom A: interwencja – dobrze zaprojektowane i przeprowadzone badania, metaanalizy na odpowiedniej populacji</i>	<i>Silna rekomendacja</i>	<i>Słaba rekomendacja (bazująca na bilansie korzyści i szkód)</i>	<i>Poziom B: Badania kliniczne lub badania diagnostyczne z niewielkimi ograniczeniami; spójne wyniki z wielu badań obserwacyjnych</i>	<i>Silna / umiarkowana rekomendacja</i>	-	<i>Poziom C: pojedyncze lub kilka badań obserwacyjnych lub wiele badań z niespójnymi wynikami lub poważnymi ograniczeniami</i>	<i>Umiarkowana / słaba rekomendacja</i>	-
Łączna jakość dowodów	Dominująca korzyść lub szkoda	Zrównoważone korzyści i szkody											
<i>Poziom A: interwencja – dobrze zaprojektowane i przeprowadzone badania, metaanalizy na odpowiedniej populacji</i>	<i>Silna rekomendacja</i>	<i>Słaba rekomendacja (bazująca na bilansie korzyści i szkód)</i>											
<i>Poziom B: Badania kliniczne lub badania diagnostyczne z niewielkimi ograniczeniami; spójne wyniki z wielu badań obserwacyjnych</i>	<i>Silna / umiarkowana rekomendacja</i>	-											
<i>Poziom C: pojedyncze lub kilka badań obserwacyjnych lub wiele badań z niespójnymi wynikami lub poważnymi ograniczeniami</i>	<i>Umiarkowana / słaba rekomendacja</i>	-											
PTNFD 2022 (Polska)	<p><u>Leczenie pierwszego rzutu zespołu nerczycowego.</u></p> <p>W leczeniu pierwszego rzutu zespołu nerczycowego zaleca się zastosowanie prednizonu w dawce 60 mg/m²/dobę lub 2 mg/kg/dobę (maks. 60 mg/dobę) przez 4 tygodnie [1A].</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sugeruje się wydłużenie leczenia dawką 60 mg/m²/dobę lub 2 mg/kg/dobę (maks. 60 mg/dobę) do 6 tygodni, jeśli nie uzyskano remisji ZN w ciągu 14 dni od rozpoczęcia leczenia [2D]. • Zaleca się następujący sposób redukcji dawek prednizonu [1B]: <ul style="list-style-type: none"> – prednizon 40 mg/m²/48 godz. lub 1,5 mg/kg/48 godz. przez 4 tygodnie; – dalsza stopniowa redukcja prednizonu w ciągu 4 tygodni do całkowitego odstawienia [2D] (całkowity okres leczenia: 12 tygodni [1A]). • U młodszych dzieci (poniżej 4–6. roku życia) można rozważyć przedłużenie wstępnego leczenia kortykosteroidami do 16–24 tyg., zwłaszcza u tych, które osiągają późną remisję (po 7–10 dniach) [1B]; • Zaleca się podawanie prednizonu w jednej porannej dawce [1A]. • Sugeruje się ustalanie dawki prednizonu w przeliczeniu na powierzchnię ciała [2B]. <p><u>Leczenie rzadkich nawrotów steroidowrażliwego zespołu nerczycowego.</u></p> <p>Zaleca się stosowanie prednizonu w dawce 60 mg/m²/dobę lub 2 mg/kg/dobę (maks. 60 mg/dobę) nie krócej niż do uzyskania remisji trwającej 3 dni (3 ujemnych badań na obecność białka w moczu) [1B].</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się następujący sposób redukcji dawek prednizonu: <ul style="list-style-type: none"> – prednizon 40 mg/m²/48 godz. lub 1,5 mg/kg/48 godz. przez co najmniej 4 tygodnie [1B]; – stopniowa redukcja dawki prednizonu do całkowitego odstawienia w ciągu 4 tygodni [2D]. • W przypadku rozwijającej się infekcji u dziecka otrzymującego prednizon co drugi dzień, w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby, zaleca się podawanie aktualnej dawki prednizonu codziennie lub dawkę 0,5 mg/kg mc. przez okres infekcji [1B]. <p><u>Leczenie zespołu nerczycowego steroidozależnego i przebiegającego z częstymi nawrotami.</u></p> <p>W leczeniu zespołu nerczycowego steroidozależnego i przebiegającego z częstymi nawrotami zaleca się stosowanie prednizonu w dawce 60 mg/m²/dobę lub 2 mg/kg/dobę (maks. 60 mg/dobę) nie krócej niż do uzyskania remisji trwającej 3 dni [1B].</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się następujący sposób redukcji dawek prednizonu: <ul style="list-style-type: none"> – prednizon 40 mg/m²/48 godz. lub 1,5 mg/kg/48 godz. przez co najmniej 4 tygodnie [2B]; 												

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> – stopniowa redukcja dawki prednizonu w czasie 4 tygodni [2D]. • Sugeruje się stosowanie monoterapii steroidami, o ile nie występują objawy niepożądane leczenia [2D]. • W przypadkach nawrotu o ciężkim obrazie klinicznym leczenie można zacząć od podania dożylnie 3–6 uderzeniowych dawek metyloprednizolonu w dawce 10–15 mg/kg masy ciała na 24 lub 48 godz. ($\leq 1,0$ g/1,73 m² powierzchni ciała i $\leq 1,0$ g/dawkę) [2D]. • W przypadku rozwoju infekcji u dziecka otrzymującego prednizon co drugi dzień, w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby lub u dziecka nieotrzymującego sterydoterapii zaleca się podawanie aktualnej dawki prednizonu codziennie lub dawki 0,5 mg/kg przez cały okres infekcji [1B]. <p><i>Jakość dowodów i siła zaleceń:</i> <i>A – randomizowane badania kliniczne,</i> <i>B – nierandomizowane badania kliniczne,</i> <i>C – seria przypadków,</i> <i>D – opinia eksperta,</i> <i>Poziom 1 „zalecamy”: u większości pacjentów należy wdrożyć zalecane postępowanie,</i> <i>Poziom 2 „sugerujemy”: u różnych pacjentów mogą być właściwe różne opcje.</i></p>

AKI (*ang. acute kidney injury*) – ostre uszkodzenie nerek, GKS – glikokortykosteroidy, PDN – prednizon, ZN – zespół nerczycowy, SSNS (*ang. steroid-sensitive nephrotic syndrome*) – steroidowrażliwy zespół nerczycowy, RCT – randomizowane badania kliniczne.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu aktualizacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianej substancji czynnej przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 16.06.2023 r., a jako datę odcięcia dla wyszukiwania przyjęto dzień 6.03.2020 r.

Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 8.1.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Wyników wyszukiwania nie ograniczano względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwie osoby.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 2. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Pacjenci z zespołem nerczycowym.	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań.
Interwencja	Calcort, deflazakort.	Nie zdefiniowano.
Komparator	Nie ograniczono.	Nie zdefiniowano.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji dotyczące odpowiedzi na leczenie oraz objawów charakterystycznych dla analizowanych wskazań.	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez, randomizowane, kontrolowane badania kliniczne. W przypadku gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań RCT włączano następujące typy badań <ul style="list-style-type: none"> badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane, badania kliniczne jednoramienne, badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, serie przypadków i opisy przypadków. 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje pogładowe i przeglądy niesystematyczne, publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania, doniesienia konferencyjne, listy do redakcji.
Inne	Publikacje w języku polskim lub angielskim.	Nie zdefiniowano.

3.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno badanie spełniające kryteria włączenia do analizy tj. przegląd systematyczny Hahn 2020 – będący aktualizacją przeglądu systematycznego Hahn 2015 dotyczącego terapii kortykosteroidami w przebiegu zespołu nerczycowego u dzieci.

Odnaleziony przegląd obejmował 4 badania RCT dotyczące leczenia zespołu nerczycowego deflazakortem u łącznie 118 pacjentów:

- w badaniu Agarwal 2010 porównano deflazakort z prednizonem u dzieci z początkowym epizodem SSNS (zespół nerczycowy wrażliwy na kortykosteroidy, ang. *steroid-sensitive nephrotic syndrome*), jednak nie podano szczegółów dla stosowanych interwencji;
- w badaniu Broyer 1997 porównano deflazakort z równoważną dawką prednizonu, z następującą redukcją dawek przez 12 miesięcy, u dzieci ze steroidozależnym SSNS;
- w badaniu Liern 2008 porównano deflazakort z metyloprednizolonem w badaniu w układzie naprzemiennym: (ang. *cross over study*), w czasie 12 tygodni u dzieci z nawrotem SSNS;
- w badaniu Singhal 2015 porównano deflazakort z prednizonem w czasie 12 tygodni u dzieci z początkowym epizodem SSNS.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę badania wtórnego włączonego do przeglądu.

Tabela 4. Charakterystyka i wyniki włączonego przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Wyniki
<p>Hahn 2020 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji. <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Dzieci w wieku od 1 do 18 lat z SSNS (tj. wolne od obrzęków przy stężeniu białka w moczu $\leq 1+$ na teście paskowym, stosunku białka do kreatyniny w moczu ≤ 20 mg/mmol lub ≤ 4 mg/m²/godz. przez trzy kolejne dni podczas otrzymujących terapię kortykosteroidami). Do włączenia do badania nie było wymagane rozpoznanie choroby z minimalną zmianą na podstawie biopsji nerki. Dzieci z początkowym epizodem SSNS. Dzieci z nawracającymi SSNS. <u>Kryteria wykluczenia:</u> Dzieci ze steroidoopornym zespołem nerczycowym (nieosiągnięcie remisji po co najmniej czterech tygodniach stosowania prednizonu w dawce 60 mg/m²/dobę) lub wrodzonym lub niemowlęcym zespołem nerczycowym. Dzieci z innymi nerkowymi lub ogólnoustrojowymi postaciami zespołu nerczycowego określonymi na podstawie biopsji nerki, cech klinicznych lub badań serologicznych. <u>Przeszukane bazy:</u> CENTRAL, MEDLINE i EMBASE w oparciu o zakres Cochrane Kidney and Transplant. Data wyszukiwania: 30 maja 2020 r.</p>	<p>Włączono wszystkie RCT i quasi-RCT, w których porównano różne dawki, strategie dawkowania, drogi podania i czas trwania leczenia prednizonem, prednizolonem lub innym kortykosteroidem w leczeniu SSNS w dzieci. Odnaleziony przegląd obejmował 4 badania RCT dotyczące leczenia zespołu nerczycowego deflazakortem u łącznie 118 pacjentów.</p> <p>Skuteczność: Autorzy przeglądu wskazali, że deflazacort w porównaniu z prednizonem może mieć niewielki wpływ lub brak wpływu na liczbę pacjentów, u których wystąpiła remisja choroby (RR 1,08, 95% CI: 0,94; 1,24; N=67 uczestników, 2 badania; I² = 0%). Natomiast w badaniu w układzie naprzemiennym: przeprowadzonym przez Liem 2008 nie stwierdzono różnic w czasie do remisji lub do nawrotu choroby u 11 dzieci leczonych deflazakortem lub metyloprednizolonem.</p> <p>Bezpieczeństwo: W badaniu nie oceniono bezpieczeństwa stosowania deflazakortu.</p>

3.3. Ograniczenia badań i analizy

Istotnym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak aktualnych danych dotyczących skuteczności deflazakortu tj. odnaleziono przegląd systematyczny Hahn 2020 opierający się na badaniach z lat 1997-2015. W badaniach nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności deflazakortu względem prednizonu oraz metyloprednizonu, na co wskazują również wytyczne IPNA 2022. Należy również zaznaczyć, że odnalezione dowody dotyczą wyłącznie populacji pediatrycznej i pochodzą z badań przeprowadzonych na niewielkich grupach pacjentów.

4. Opinie ekspertów klinicznych

Do momentu zakończenia pracy nad raportem otrzymano opinie od trzech ekspertek klinicznych. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

W swoim stanowisku prof. dr hab. med. Magdalena Durlik, konsultant wojewódzki w dziedzinie nefrologii, wskazała że u żadnego pacjenta nie stosowała produktu leczniczego Calcort. KW wskazała, że czasami pediatrzy stosują go w zespołach nerczycowych u dzieci. *Zespoły nerczycowe występują u dzieci, są spowodowane submikroskopowym kłębuszkowym zapaleniem nerek i sporadycznie obserwujemy je u dorosłych. Ja nie mam żadnego doświadczenia z Calcortem i nie mam przekonania, że powinien być refundowany. Mamy inne preparaty glikokortykosteroidów, które stosujemy u dorosłych i nie potrzebujemy Calcortu, również dlatego, że u dorosłych dajemy lek krócej w dużych dawkach. Myślę, że obiektywnie wypowie się pediatra-nefrolog. Mi nawet trudno ocenić, ile osób ma zespół nerczycowy, bo to jest populacja pediatryczna.*

Zgodnie ze stanowiskiem prof. Danuty Zwolińskiej, Konsultanta Krajowego w dziedzinie nefrologii dziecięcej, aktualnie brak jest twardych dowodów na korzyści płynące z deflazakortu (DFZ) we wskazaniu: idiopatyczny zespół nerczycowy. W opinii KK nie ma zasadniczej różnicy pomiędzy deflazakortem a prednizonem w odniesieniu do przebiegu zespołu nerczycowego oraz brak jest twardych dowodów na wyższość deflazakortu względem działań niepożądanych w stosunku do prednizonu czy prednizolonu. Konsultant Krajowa nie rekomenduje refundacji produktu leczniczego Calcort. Jednocześnie w przypadku gdyby potwierdziły się korzystne działania leku na strukturę kośćca czy tytość posteroიდową, to z pewnością dzieci steroidozależne i nie odpowiadające na leczenie immunosupresyjne odniosłyby korzyść z jego stosowania.

Z kolei, prof. Maria Szczepańska, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii dziecięcej, wskazała na specyficzne działanie farmakologiczne deflazakortu *w tym znaczny brak działania zatrzymującego sód, silne działanie przeciwzapalne/immunosupresyjne oraz mniejszą interferencję z metabolizmem węglowodanów i metabolizmem fosforowo-wapniowym (a zatem na wzrost i obrót kostny) w porównaniu ze starszymi kortykosteroidami.* W opinii KW dzieci ze steroidozależnym i występującym z częstymi nawrotami zespołem nerczycowym są grupą pacjentów, która może bardziej skorzystać ze stosowania produktu leczniczego Calcort.

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 3. Liczebność populacji według stanowisk ekspertów klinicznych

Pytanie	Wskazanie	Prof. dr hab. n. med. Danuta Teresa Zwolińska Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Maria Szczepańska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii dziecięcej
Obecna liczba chorych w Polsce	Zespół nerczycowy	16/100000 dzieci < 15 r.ż.	16 przypadków na 100 000 dzieci
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce		2-7 nowych przypadków./100 000 dzieci < 15 r.ż.	2-7 nowych przypadków na 100 000 dzieci poniżej 15. roku życia
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w ramach importu docelowego		Nie rekomenduję	Poniżej 15% (dane szacunkowe)
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi		Zalecenia PTNefD dotyczące postępowania z dzieckiem z zespołem nerczycowym. Forum Nefrologiczne, 2021, 1, 1-22	Zalecenia Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej (PTNFD) dotyczące postępowania z dzieckiem z zespołem nerczycowym Maria Szczepańska, Irena Bałasz-Chmielewska, Ryszard Grenda, Kinga Musiał, Iwona Ogarek, Małgorzata Pańczyk-Tomaszewska, Jacek Zachwieja, Aleksandra Żurowska Forum Nefrol Edu 2022, vol 2, no 1, 39-60

Tabela 4. Stanowiska ekspertów klinicznych

Pytanie		Prof. dr hab. n. med. Danuta Teresa Zwolińska Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Maria Szczepańska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii dziecięcej
Aktualnie stosowane technologie medyczne, we wskazaniu – odsetek pacjentów aktualnie stosujących	Zespół nerczycowy	<ul style="list-style-type: none"> • Prednizon – Zdecydowana większość* • Prednizolon – Stosowany zamiennie jw. • Methylprednisolon- Stosowany głównie dożylnie w pulsach przy braku poprawy w standardowych dawkach i standardowej długości terapii prednizonem. 	<ul style="list-style-type: none"> • Prednizon, Prednizolon – 100% • Metylprednizolon – 20% • Cyklosporyna A (CsA) – ok. 30% • Cyklofosfamid (CYC) – ? • Mykofenolanmofetylu (MMF) – ok. 20-30% • Takrolimus -? • Chlorambucyl – ? • Rytuksymab – ?
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?		<p>Liczne działania niepożądane, wśród których należy wymienić: otyłość posteroïdową, niskorosłość, nadciśnienie tętnicze, hiperglikemię, zaćmę, zaburzenia mineralne kośćca, poliglobulię, podwyższona leukocytozę, hipokalcemię i hipokalemię, podrażnienie błony śluzowej żołądka.</p>	<p>Zespół nerczycowy powstaje w wyniku utraty białka, najczęściej albumin, z moczem, w ilości przekraczającej możliwości kompensacyjne organizmu. Zwiększone wydalanie białka z moczem spowodowane jest wzmożoną przepuszczalnością błony filtracyjnej kłębuszków nerkowych w wyniku działania różnych czynników patologicznych lub wady mikrostruktury kłębuszków.</p> <p>Warunki rozpoznania ZN są następujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> – utrata białka z moczem (oznaczana w pierwszej porannej porcji moczu lub 24-godzinnej zbiorce moczu) w ilości: wskaźnik białko/kreatynina w moczu (uPCR, urine protein to creatinine ratio) ≥ 2 mg białka/1 mg kreatyniny (≥ 200 mg białka/ 1 mmol kreatyniny) lub wynik $> 3+$ na obecność białka w teście paskowym; alternatywnie białkomocz w 24-godzinnej zbiorce moczu > 50 mg/kg/dobę; – obniżenie stężenia albumin w surowicy $< 3,0$ g/dl lub obecność obrzęków przy braku możliwości oznaczenia stężenia albumin w surowicy. Wymienionym zaburzeniom może towarzyszyć hiperlipidemia. <p>Lekiem podstawowym są glikokortykosteroidy – prednizon.</p> <p>Istnieją obecnie cztery dobrze zaprojektowane badania z randomizacją obejmujące 823 dzieci, które jasno wykazały, że nie ma korzyści z przedłużenia leczenia prednizonem ponad dwa do trzech miesięcy w pierwszym epizodzie steroidowrażliwego zespołu nerczycowego. Małe badania u dzieci z chorobą nawracającą nie wykazały różnic w czasie do remisji przy zastosowaniu połowy konwencjonalnej dawki indukującej wynoszącej 2 mg/kg lub 60 mg/m². Konieczne jest przeprowadzenie znacznie większych badań, aby potwierdzić te ustalenia.</p> <p>Terapia prednizonem w mniejszej dawce podawana codziennie podczas infekcji górnych dróg oddechowych lub innej infekcji zmniejsza ryzyko nawrotu w porównaniu z kontynuacją prednizonu co drugi dzień lub</p>

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Danuta Teresa Zwolińska Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Maria Szczepańska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii dziecięcej
		<p><i>brakiem prednizonu na podstawie czterech małych badań. Oczekuje się na wyniki znacznie większego RCT obejmującego ponad 300 dzieci, aby określić względną skuteczność i działania niepożądane stosowania prednizonu co drugi dzień w porównaniu z codziennym prednizonem w celu zapobiegania nawrotom u dzieci ze współistniejącymi infekcjami.</i></p> <p><i>Stosowanie kortykosteroidów zmniejszyło śmiertelność w dziecięcym zespole nerczycowym do około 3%, przy czym infekcja pozostaje najważniejszą przyczyną śmierci (ISKDC 1984). Spośród dzieci, które zgłaszają się z pierwszym epizodem zespołu nerczycowego, około 80% osiągnie remisję po leczeniu kortykosteroidami (Koskimies 1982).</i></p> <p><i>Osiągnięcie remisji podczas leczenia kortykosteroidami warunkuje długoterminowe rokowanie w zakresie funkcji nerek niezależnie od histologii nerek (Niaudet 2009). Jednak kortykosteroidy mają dobrze udokumentowane działania niepożądane u dzieci.</i></p> <p><i>Główne powikłania związane z długotrwałym stosowaniem kortykosteroidów w zespole nerczycowym obejmują upośledzenie wzrostu, szczególnie przy codziennej terapii sterydowej (Hyams 1988), zaćmę (Aydin 2019; Ng 2001), nadciśnienie tętnicze (Aydin 2019) oraz nadmierny przyrost masy ciała lub otyłość (Ruth 2005). Dwa badania (Mishra 2010; Neuhaus 2010) podkreślają wpływ zaburzeń psychicznych i behawioralnych związanych z terapią kortykosteroidami. Lęk, depresja, chwiejność emocjonalna, agresywne zachowanie i problemy z uwagą rozwinęły się już po zakończeniu 12 tygodni terapii (Mishra 2010). Neuhaus 2010 wykazał, że pochodzenie rodzinne, zwłaszcza cierpienie matki, obniża jakość życia i przystosowanie psychospołeczne. Pacjenci i rodziny zgłaszają wyzwania w życiu z chorobą, ponieważ stan jest słabo poznany, a przebieg kliniczny niepewny (Beanlands 2017). Działania niepożądane są szczególnie częste u tych dzieci, które często nawracają i wymagają wielu kursów kortykosteroidów.</i></p> <p><i>Chociaż działania niepożądane leków były bardziej szczegółowo zgłaszane w czterech ostatnich wysokiej jakości badaniach (PREDNOS 2019; Sinha 2015; Teeninga 2013; Yoshikawa 2015), ogólnie zgłaszano ograniczone działania niepożądane. Spośród 22 badań oceniających wydłużenie czasu trwania lub dawki w początkowym epizodzie steroidowrażliwego zespołu nerczycowego, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia okulistyczne i zespół Cushinga zgłoszono odpowiednio w 14, 11 i 12 badaniach.</i></p> <p><i>Wiadomo, że terapia prednizonem wiąże się ze znaczącymi behawioralnymi i psychologicznymi skutkami ubocznymi (Mishra 2010; Neuhaus 2010).</i></p> <p><i>Aktualne wytyczne zalecają, aby dzieci z częstymi nawrotami zespołu nerczycowego otrzymywały przedłużone leczenie prednizonem co drugi dzień, chociaż nie ma danych z RCT potwierdzających to zalecenie.</i></p>

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Danuta Teresa Zwolińska Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Maria Szczepańska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii dziecięcej
		<p>Istnieje obecnie RCT wykazujące, że codzienne przyjmowanie małych dawek prednizonu zmniejsza liczbę nawrotów w porównaniu z terapią co drugi dzień (Yadav 2019) podczas jednego roku obserwacji. Konieczne są dalsze RCT z dłuższymi okresami obserwacji w celu dalszej oceny względnej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania co drugi dzień w porównaniu z codziennym prednizonem w celu zapobiegania nawrotom.</p> <p>Hahn 2020**</p> <p>Stąd możliwość zastosowania deflazacortu zwłaszcza w steroidozależnym i występującym z częstymi nawrotami zespole nerczycowym.</p> <p>Deflazakort jest heterocyklicznym kortykosteroidem, pochodną oksazoliny-prednizonu, charakteryzującym się wysoką skutecznością i dobrą tolerancją, co potwierdzają wyniki kilku badań klinicznych oceniających jego aktywność terapeutyczną i bezpieczeństwo w stanach, w których wskazane jest leczenie kortykosteroidami.</p> <p>W szczególności cechy strukturalne deflazacortu mogą wyjaśniać niektóre z jego specyficznych działań farmakologicznych, w tym znaczny brak działania zatrzymującego sód, silne działanie przeciwzapalne/immunosupresyjne oraz mniejszą interferencję z metabolizmem węglowodanów i metabolizmem fosforowo-wapniowym (a zatem na wzrost i obrót kostny) w porównaniu ze starszymi kortykosteroidami.</p> <p>Ze względu na małą rozpuszczalność w tłuszczach tylko niewielka część 21-dezacytylo-deflazacortu (biologicznie aktywny metabolit deflazacortu) przenika przez barierę krew-mózg. Tak więc, w porównaniu ze starszymi kortykosteroidami, deflazakort ma mniejsze działanie supresyjne na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA), układ, który moduluje odpowiedź fizjologiczną na stresory i reguluje metabolizm glukozy i fosforowo-wapniowy oraz równowagę elektrolitową.</p> <p>Obecnie zgromadzono bogate doświadczenie kliniczne dotyczące skuteczności deflazacortu w chorobach reumatycznych dorosłych i dzieci, a także w chorobach układu oddechowego, nerek i hematologicznych.</p> <p>Deflazakort okazał się skuteczny w leczeniu różnych schorzeń reumatologicznych, w tym: sarkoidozy, młodzieńczego przewlekłego zapalenia stawów, stanu charakteryzującego się naprzemiennymi okresami remisji i zaostrzeń, gdzie zastosowanie deflazacortu spowodowało poprawę kliniczną w grupie dzieci z czynną chorobą; polimialgia reumatyczna, która występuje głównie u pacjentów w podeszłym wieku z bólem i sztywnością obręczy barkowej i miednicy, gdzie deflazakort był w stanie wywołać znaczną poprawę parametrów klinicznych (natężenia bólu i czasu trwania sztywności porannej) oraz parametrów laboratoryjnych, m.in. szybkość sedymentacji erytrocytów (ESR) i białko C-reaktywne (CRP); reumatoidalne zapalenie stawów (RZS).</p>

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Danuta Teresa Zwolińska Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Maria Szczepańska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii dziecięcej
		<p><i>Deflazakort jest wskazany w sterydowym leczeniu astmy oskrzelowej oraz w zaostrzeniach przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP), w celu opanowania stanu zapalnego i wzmożonej reaktywności oskrzeli, które są podstawą skurcz oskrzeli. Ponadto deflazakort jest użyteczny w leczeniu dzieci/młodzieży z astmą oskrzelową.</i></p> <p><i>Jednakże, zgodnie z naszą najlepszą wiedzą, w literaturze naukowej nie jest obecnie dostępna pełna tabela przeliczenia dawki, oparta na bezpośrednim porównaniu względnych mocy deflazakortu i innych powszechnie stosowanych kortykosteroidów.</i></p> <p><i>Po podaniu doustnym deflazakort jest szybko i całkowicie wchłaniany w przewodzie pokarmowym (maksymalne stężenie w osoczu osiąga w ciągu 1–2 godzin). Następnie deflazakort ulega deacetylacji w pozycji 21 do głównego aktywnego metabolitu, tj. 21-deacetylodeflazakort, który charakteryzuje się dużym powinowactwem do tkankowych receptorów glukokortykoidowych. Prawie całkowita eliminacja metabolitów deflazakortu następuje w ciągu 24 godzin, głównie przez nerki.</i></p> <p><i>Deflazakort jest słabszy niż prednizon i zwykle podaje się go w proporcjonalnie większych dawkach.</i></p> <p><i>Na podstawie wyników siedmiu badań klinicznych, w których wzięło udział łącznie 160 pacjentów, deflazakort jest o około 25% słabszy niż prednizon pod względem dawki bezwzględnej.</i></p> <p><i>Stosunek siły działania prednizonu do deflazakortu wynosi około 1:1,3; np. 8 mg deflazakortu wywołuje podobną odpowiedź biologiczną do 6 mg prednizonu.</i></p> <p><i>Singhal R, Pandit S, Dhawan N. Deflazacort Versus Prednisolone: Randomized Controlled Trial in Treatment of Children With Idiopathic Nephrotic Syndrome. Iran J Pediatr. 2015 Apr;25(2):e510. doi: 10.5812/ijp.510. Epub 2015 Apr 18. PMID: 26196009; PMCID: PMC4506013.</i></p> <p><i>Jat KR, Khairwa A. Deflazacort in comparison to other steroids for nephrotic syndrome. Indian J Nephrol. 2012 Jul;22(4):239-45. doi: 10.4103/0971-4065.101238. PMID: 23162265; PMCID: PMC3495343.</i></p> <p><i>Parente L. Deflazacort: therapeutic index, relative potency and equivalent doses versus other corticosteroids. BMC PharmacolToxicol. 2017 Jan 5;18(1):1. doi: 10.1186/s40360-016-0111-8. PMID: 28057083; PMCID: PMC5216559.</i></p>
<p>Proszę wskazać, jakie potencjalnie problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.</p>	<p><i>Na podstawie wyników dostępnych badań można stwierdzić, że nie ma twardych dowodów na wyższość DFZ nad prednizonem czy prednizolonem. Badań pediatrycznych jest niewiele.</i></p> <p><i>Broyer i wsp. badając grupę 40 dzieci ze steroidozależnym idopatycznym zespołem nerczycowym, z których 20 otrzymywało przez</i></p>	<p><i>Długi czas na sprowadzenie leku.</i></p>

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Danuta Teresa Zwolińska Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Maria Szczepańska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii dziecięcej
	<p>rok DFZ, a 20- prednizon, stwierdzili mniejszą liczbę nawrotów. Nie wykazali natomiast znaczącej różnicy w przyroście długości ciała, przyroście masy ciała, wyglądzie cushingoidalnym czy gęstości kośćca (kręgosłup), choć bezwzględne wartości były korzystniejsze w odniesieniu do DFZ. (Broker T et al. <i>Pediatr Nephrol</i>, 1997, 11,418-422)</p> <p>Z kolei Liern i wsp. badając dzieci z idiopatycznym zespołem nerczycowym z częstymi nawrotami, nie wykazali, by DFZ istotnie zmniejszał liczbę nawrotów oraz miał korzystny wpływ na działania niepożądane w odniesieniu do metylprednizolonu. (Liern M et al., <i>Nefrologia</i>. 2008, 28, 563). W pracy Shinghal i wsp. z 2015 roku badano zaledwie 25 dzieci z idiopatycznym zespołem nerczycowym; 13 z nich otrzymało prednisolon, a 12 DFZ przez 6 miesięcy. Nie wykazano różnic w częstości nawrotów, choć znacząco skrócił się czas do otrzymania remisji ($p < 0.012$). Stwierdzono istotną różnicę w odniesieniu do wzrostu (wyższe dzieci w grupie DFZ) choć podkreślić trzeba, że grupa dzieci otrzymujących DFZ była istotnie młodsza, co moim zdaniem mogło mieć wpływ na wynik (Singhal et al., <i>Iran J Pediatr.</i>, 2015, 25,e510).</p> <p>Metaanalizy, a w tym najnowsza z 2020 roku, dotycząca dzieci wskazuje na konieczność dalszych badań oceniających korzyści płynące ze stosowania DFZ w zespole nerczycowym. Aktualnie brak twardych dowodów na jego „wyższość”. Być może dalsze prace potwierdzą wstępne dane o redukcji liczby nawrotów (Hahn D. et al., <i>Cochrane Database Syst Rev</i>. https://doi.org/10.1002/14651858.CD001533.pub6).</p>	
<p>Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii w ramach importu docelowego?</p>	<p>Uleganie presji rodziców, by zapisać lek o potencjalnym korzystniejszym profilu w odniesieniu działań niepożądanych, nawet u tych, u których być może nie byłoby konieczności długiego stosowania prednizonu.</p>	<p>Nie dotyczy – mechanizm działania deflazacortu jest podobny do mechanizmu działania prednizonu</p>
<p>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?</p>	<p>Gdyby potwierdziły się korzystne działania w odniesieniu na strukturę kośćca czy otyłość posteroიდową, to z pewnością dzieci steroidozależne i nie odpowiadające na leczenie immunosupresyjne odniosłyby korzyść.</p>	<p>Dzieci ze steroidozależnym i występującym z częstymi nawrotami zespołem nerczycowym.</p>
<p>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?</p>	<p>nie</p>	<p>Dzieci z pojedynczym rzutem zespołu nerczycowego.</p>

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Danuta Teresa Zwolińska Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Maria Szczepańska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii dziecięcej
Inne uwagi	<i>Aktualnie brak twardych dowodów na korzyści płynące z DFZ we wskazaniu: Idiopatyczny zespół nerczycowy. Nie ma więc wskazań by wprowadzić refundację.</i>	brak

* Pierwszą opcją terapeutyczną jest prednizon, który jest skuteczny w 80-90% u dzieci z idiopatycznym zespołem nerczycowym, u podłoża którego leży submikroskopowe zapalenie kłębuszków nerkowych. Drugą linią terapii jest leczenie immunosupresyjne- cyklosporyna, takrolimus, mykofenolan mofetilu czy rituksymab. Ostatnie lata to badania zmierzające do eliminacji steroidów jako pierwszej opcji terapeutycznej. Obecnie prawie wszyscy pacjenci zaczynają terapię prednizonem lub prednizolonem. W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii Rodzice będą „wymuszać” taką zmianę, pomimo braku twardych dowodów lepszej skuteczności oraz mniejszych objawów ubocznych.

**Źródło: Hahn_D, SamueL_SM, Willis_NS, Craig_JC, Hodson_EM. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 8. Art. No.: CD001533. DOI: 10.1002/14651858.CD001533.pub6.

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

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu szacunkowa cena netto sprzedaży produktu leczniczego Calcort do apteki, zawierająca marżę hurtową, wynosi 119,90 zł za opakowanie 6 mg, 100 tabletek (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu ZSMOPL z dnia 13.03.2023 r.).

W 2022 r. wydano zgody na refundację 10 opakowań po 100 tabletek produktu leczniczego Calcort, deflazakort, tabletki 6 mg. Zgody dotyczyły jednego pacjenta.

Ze względu na to, że oceniany produkt leczniczy jest stosowany w różnym wieku i w populacji o różnej masie ciała oraz powierzchni, co bezpośrednio przekłada się na jego dawkowanie, ponadto czas stosowania jest indywidualny w zależności od stanu klinicznego pacjenta, przy czym brak jest ww. danych w polskiej populacji pacjentów pediatrycznych oraz dorosłych, nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie kosztu rocznej terapii.

Z uwagi na powyższe ograniczenia, w celu porównania kosztów obecnie refundowanych komparatorów z kosztami produktu leczniczego Calcort wyznaczono koszt na kilogram masy ciała w populacji pediatrycznej dla dawki wskazywanej w wytycznych klinicznych IPNA 2022 oraz KDIGO 2021 w leczeniu pierwszego rzutu zespołu nerczycowego.

Oszacowany koszt za dzienną dawkę leku przypadającą na 1 kg masy ciała wynosi:

- 0,52 zł dla produktu leczniczego Calcort, 6 mg,
- 0,15 zł dla refundowanych produktów leczniczych zawierających prednizon,
- 0,18 zł dla refundowanych produktów leczniczych zawierających prednizolon.

Biorąc pod uwagę powyższe, koszt produktu leczniczego Calcort jest około 3,6-krotnie wyższy względem prednizonu oraz 3-krotnie wyższy względem prednizolonu.

Dodatkowo postanowiono przedstawić oszacowania przedstawiające koszt produktu leczniczego Calcort na jednego pacjenta:

- dla dawki maksymalnej stosowanej w przypadku 12 tygodniowego leczenia pierwszego rzutu (możliwa jest terapia 8 tygodniowa) populacji pediatrycznej zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej KDIGO 2021 – 6 tygodni przy pełnej dawce, a następnie 6 tygodni dawkowania co drugi dzień. Oszacowany koszt wynosi 936,73 zł.
- dla wysokich dawek stosowanych w zaburzeniach ostrych w populacji dorosłych, gdzie początkowo może być konieczne podanie do 120 mg deflazakortu na dobę. Dawki podtrzymujące w większości przypadków mieszczą się w zakresie 3 – 18 mg/dobę. Jako czas terapii przyjęto rok (365,25 dni) – 7 dni dawka początkowa, pozostały okres czasu dawka podtrzymująca (założenie arbitralne). Oszacowany koszt wynosi 418,68-1593,69 zł.

Należy przy tym zaznaczyć, że powyższe oszacowania mają charakter wyłącznie poglądowy, dawkę deflazakortu dostosowuje się indywidualnie do potrzeb i tolerancji każdego pacjenta. Ponadto lek stosuje się przy wystąpieniu rzutu choroby, dawkę się stopniowo zmniejsza oraz stosuje się najniższą skuteczną dawkę.

Uwzględniając wskazany przez MZ koszt za opakowanie netto produktu Calcort i liczbę opakowań sprowadzonych w 2022 r., wpływ na wydatki płatnika publicznego wynosi 1311,95 zł brutto w skali roku.

Tabela 5. Koszt płatnika publicznego stosowania produktu leczniczego Calcort na 1 pacjenta przypadający na jedną dawkę leku.

Technologia medyczna	Koszt ponoszony przez płatnika [zł]		Komentarz/Źródło
	Koszt za dawkę leku na 1 kg	Koszt za maksymalną dzienną dawkę leku*	
Calcort, 6 mg	0,52	15,7	Koszt = 0,22 zł/mg Dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu ZSMOPL z dnia 13.03.2023 r., do ceny netto doliczono marżę detaliczną oraz odliczono opłatę ryczałtową. Zgodnie z wytycznymi IPNA 2022 przyjęto, że 6 miligramów deflazakortu wykazuje w przybliżeniu taką samą aktywność przeciwzapalną jak 5 mg prednizolonu lub prednizonu, zatem przyjęta dawka to 2,4 mg/kg/dobę
Prednizon	0,15	4,4	Koszt = 0,07 zł/mg Średni koszt za 1 mg zgodnie WLF z obwieszczenia MZ z dnia 20 czerwca 2023 r. Dawka: 2 mg/kg/dobę, Źródło: KDIGO 2021, IPNA 2022
Prednizolon	0,18	5,3	Koszt = 0,09 zł/mg Średni koszt za 1 mg zgodnie WLF z obwieszczenia MZ z dnia 20 czerwca 2023 r. Dawka: 2 mg/kg/dobę, Źródło: KDIGO 2021, IPNA 2022

*Zgodnie z zaleceniami prednizon jest stosowany w dawce maksymalnej 60 mg/dobę, dawkę deflazakortu oparto o informacje przedstawione w wytycznych klinicznych.

6. Podsumowanie

Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2022 poz. 2561 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 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr Nr: OT.4311.4.2019. Zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji uznali za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Calcort (deflazakort), tabletki 6 mg i 30 mg, we wskazaniu zespół nerczycowy w 2013 roku (SRP nr 56/2013⁵, RPA nr 37/2013⁶) oraz 2020 roku (SRP nr 23/2020⁷, RPA nr 23/2020⁸).

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

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

Do pisma zlecającego MZ znak: PLD.45340.3408.2022.5.AB z dnia 03.04.2023 r. dołączono dane obejmujące liczbę wydanych zgód na refundację produktu leczniczego Calcort we wskazaniu zespół nerczycowy.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu szacunkowa cena netto sprzedaży produktu leczniczego Calcort do apteki, zawierająca marżę hurtową, wynosi 119,90 zł za opakowanie 6 mg, 100 tabletek (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu ZSMOPL z dnia 13.03.2023 r.).

W 2022 r. wydano zgody na refundację 10 opakowań po 100 tabletek produktu leczniczego Calcort, deflazakort, tabletki 6 mg. Zgody dotyczyły jednego pacjenta.

Problem zdrowotny

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

Warunkiem rozpoznania ZN jest:

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

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

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

Rekomendacje kliniczne i technologie alternatywne

Odnaleziono międzynarodowe wytyczne kliniczne KDIGO 2021 oraz IPNA 2022, a także polskie PTFND 2022. Wszystkie rekomendacje zalecają leczenie dzieci doustnym prednizonem/prednizolonem, zarówno w pierwotnym jak i nawracającym zespole nerczycowym. W leczeniu pierwszej linii zaleca się stosowanie prednizonu w dawce

⁵https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/020/SRP/U_8_121_130325_stanowisko_56_Calcort_deflazacort.pdf [data dostępu: 27.06.2023 r.]

⁶https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/020/REK/RP_37_2013_calcort.pdf [data dostępu: 27.06.2023 r.]

⁷https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/027/SRP/u_11_86_200316_s_23_calcort_deflazakort_import_zacz.pdf [data dostępu: 27.06.2023 r.]

⁸https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/027/REK/rp_23_2020_calcort-sig.pdf [data dostępu: 27.06.2023 r.]

60 mg/m²/dobę lub 2 mg/kg/dobę (maks. 60 mg/dobę) przez 4 tygodnie. Autorzy wytycznych IPNA wskazali, że obecnie nie ma wystarczających danych, aby zalecić stosowanie deflazakortu zamiast prednizonu w leczeniu zespołu nerczycowego.

Odnalezione rekomendacje są spójne z zaleceniami przedstawionymi w poprzednim opracowaniu Agencji, włoskimi SInePe z 2017 r. oraz polskimi PTNFD z 2015 r., które również zalecały stosowanie prednizonu lub prednizolonu w leczeniu zespołu nerczycowego u dzieci.

Wskazanie dowodów naukowych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno badanie spełniające kryteria włączenia do analizy tj. przegląd systematyczny Hahn 2020 – dotyczący terapii kortykosteroidami w przebiegu zespołu nerczycowego u dzieci. Odnaleziony przegląd obejmował 4 badania RCT dotyczące leczenia zespołu nerczycowego deflazakortem u łącznie 118 pacjentów. Na podstawie przytoczonych badań, autorzy przeglądu Hahn 2020 wskazali, że deflazakort w porównaniu z prednizonem może mieć niewielki wpływ lub brak wpływu na liczbę pacjentów, u których wystąpiła remisja choroby (RR 1,08, 95% CI 0,94 do 1,24; 67 uczestników, 2 badania; I² = 0%). W badaniu w układzie naprzemiennym (ang crossover study) włączonym do przeglądu (Liern 2008) nie stwierdzono różnic w czasie do wystąpienia remisji lub do nawrotu choroby u 11 dzieci leczonych deflazakortem lub metyloprednizolonem. Odnaleziony przegląd systematyczny odnosił się głównie do stosowania prednizonu w terapii zespołu nerczycowego.

Konsultantka krajowa w dziedzinie nefrologii dziecięcej Danuta Zwolińska w swojej opinii również powołała się na dane z odnalezionego przez analityków przeglądu systematycznego Hahn 2020. Ekspertka wskazała, że *nie ma twardych dowodów na wyższość DFZ nad prednizonem czy prednizolonem. Badań pediatrycznych jest niewiele.* Badanie to zostało wskazane także w opinii otrzymanej od konsultantki wojewódzkiej Marii Szczepańskiej, jako dowód na *możliwość zastosowania deflazakortu zwłaszcza w steroidozależnym i występującym z częstymi nawrotami zespole nerczycowym.*

Istotnym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak aktualnych danych oraz nieliczne dowody kliniczne, pochodzące z badań przeprowadzonych na niewielkich grupach pacjentów. Najbardziej aktualne badanie RCT Singhal 2015 włączone do ww. przeglądu, przedstawiono w czasie opracowania wcześniejszego raportu Agencji dotyczącego leku Calcort. Należy również zaznaczyć, że odnalezione dowody dotyczą wyłącznie populacji pediatrycznej.

Opinie ekspertów klinicznych

Do momentu zakończenia pracy nad raportem otrzymano opinie od trzech ekspertek klinicznych.

W swoim stanowisku prof. dr hab. med. Magdalena Durlik, konsultant wojewódzki w dziedzinie nefrologii, wskazała że produkt leczniczy Calcort stosują czasami pediatrzy w zespołach u dzieci. Zespoły nerczycowe występują u dzieci, są spowodowane submikroskopowym kłębuszkowym zapaleniem nerek i sporadycznie obserwujemy je u dorosłych. Profesora zaznaczyła, że nie ma żadnego doświadczenia z Calcortem i nie jest przekonana co do jego refundacji. Zaznaczyła, że są dostępne inne preparaty glikokortykosteroidów, które stosowane są u dorosłych i nie potrzebny jest produkt leczniczy Calcort.

Zgodnie ze stanowiskiem prof. Danuty Zwolińskiej, Konsultanta Krajowego w dziedzinie nefrologii dziecięcej, aktualnie brak jest twardych dowodów na korzyści płynące z deflazakortu (DFZ) we wskazaniu: idiopatyczny zespół nerczycowy. W opinii KK nie ma zasadniczej różnicy pomiędzy deflazakortem a prednizonem w odniesieniu do przebiegu zespołu nerczycowego oraz brak jest twardych dowodów na wyższość deflazakortu względem działań niepożądanych w stosunku do prednizonu czy prednizolonu. Konsultant Krajowa nie rekomenduje refundacji produktu leczniczego Calcort. Jednocześnie w przypadku gdyby potwierdziły się korzystne działania leku na strukturę kośćca czy otyłość posterooidową, to z pewnością dzieci steroidozależne i nie odpowiadające na leczenie immunosupresyjne odniosłyby korzyść z jego stosowania.

Z kolei, prof. Maria Szczepańska, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii dziecięcej, wskazała na specyficzne działanie farmakologiczne deflazakortu w *tym znaczny brak działania zatrzymującego sód, silne działanie przeciwzapalne/immunosupresyjne oraz mniejszą interferencję z metabolizmem węglowodanów i metabolizmem fosforowo-wapniowym (a zatem na wzrost i obrót kostny) w porównaniu ze starszymi kortykosteroidami.* W opinii KW dzieci ze steroidozależnym i występującym z częstymi nawrotami zespołem nerczycowym są grupą pacjentów, która może bardziej skorzystać ze stosowania produktu leczniczego Calcort.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu szacunkowa cena netto sprzedaży produktu leczniczego Calcort do apteki, zawierająca marżę hurtową, wynosi 119,90 zł za opakowanie 6 mg, 100 tabletek (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu ZSMOPL z dnia 13.03.2023 r.).

W 2022 r. wydano zgody na refundację 10 opakowań po 100 tabletek produktu leczniczego Calcort, deflazakort, tabletki 6 mg. Zgody dotyczyły jednego pacjenta.

Ze względu na to, że oceniany produkt leczniczy jest stosowany w różnym wieku i w populacji o różnej masie ciała oraz powierzchni, co bezpośrednio przekłada się na jego dawkowanie, ponadto czas stosowania jest indywidualny w zależności od stanu klinicznego pacjenta, przy czym brak jest ww. danych w polskiej populacji pacjentów pediatrycznych oraz dorosłych, nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie kosztu rocznej terapii.

Oszacowany koszt za dzienną dawkę leku przypadającą na 1 kg masy ciała wynosi:

- 0,52 zł dla produktu leczniczego Calcort, 6 mg,
- 0,15 zł dla refundowanych produktów leczniczych zawierających prednizon,
- 0,18 zł dla refundowanych produktów leczniczych zawierających prednizolon.

Biorąc pod uwagę powyższe, koszt produktu leczniczego Calcort jest około 3,6-krotnie wyższy względem prednizonu oraz 3-krotnie wyższy względem prednizolonu.

Dodatkowo postanowiono przedstawić oszacowania przedstawiające koszt produktu leczniczego Calcort na jednego pacjenta:

- dla dawki maksymalnej stosowanej w przypadku 12 tygodniowego leczenia pierwszego rzutu (możliwa jest terapia 8 tygodniowa) populacji pediatrycznej zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej KDIGO 2021 – 6 tygodni przy pełnej dawce, a następnie 6 tygodni dawkowania co drugi dzień. Oszacowany koszt wynosi 936,73 zł.
- dla wysokich dawek stosowanych w zaburzeniach ostrych w populacji dorosłych, gdzie początkowo może być konieczne podanie do 120 mg deflazakortu na dobę. Dawki podtrzymujące w większości przypadków mieszczą się w zakresie 3 – 18 mg/dobę. Jako czas terapii przyjęto rok (365,25 dni) – 7 dni dawka początkowa, pozostały okres czasu dawka podtrzymująca (założenie arbitralne). Oszacowany koszt wynosi od 418,68-1593,69 zł.

Należy przy tym zaznaczyć, że powyższe oszacowania mają charakter wyłącznie poglądowy, dawkę deflazakortu dostosowuje się indywidualnie do potrzeb i tolerancji każdego pacjenta. Ponadto lek stosuje się przy wystąpieniu nawrotu choroby, dawkę się stopniowo zmniejsza oraz stosuje się najniższą skuteczną dawkę.

Uwzględniając wskazany przez MZ koszt za opakowanie netto produktu Calcort i liczbę opakowań sprowadzonych w 2022 r., wpływ na wydatki płatnika publicznego wynosi 1311,95 zł brutto w skali roku.

7. Źródła

Badania wtórne	
Hahn 2020	Hahn, Deirdre, et al. "Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children." <i>Cochrane database of systematic reviews</i> 8 (2020). https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001533.pub6/epdf/full [data dostępu: 20.06.2023 r.]
Rekomendacje kliniczne	
IPNA 2022	Trautmann, Agnes, et al. "IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome." <i>Pediatric Nephrology</i> (2022): 1-43. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9589698/pdf/467_2022_Article_5739.pdf [data dostępu: 26.06.2023 r.]
KDIGO 2021	Rovin, Brad H., et al. "KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases." <i>Kidney international</i> 100.4 (2021): S1-S276. https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(21)00562-7/fulltext [data dostępu: 27.06.2023 r.]
PTNFD 2022	Szczepańska, Maria, et al. "The Polish Society for Pediatric Nephrology (PTNFD) recommendations on the management of children with nephrotic syndrome." <i>Renal Disease and Transplantation Forum</i> . Vol. 15. No. 1. 2022. https://journals.viamedica.pl/renal_disease_and_transplant/article/view/RDTF.2022.0001 [data dostępu: 27.06.2023 r.]
Pozostałe publikacje	
Calcort ulotka	Ulotka Calcort (data aktualizacji: 13.04.2023 r.) https://www.medicines.org.uk/emc/product/13999/smpc/print [data dostępu: 29.06.2023 r.]
Lee 2014	Lee, Eun Chae, Geun A. Kim, and Ja Wook Koo. "Toxic epidermal necrolysis associated with deflazacort therapy with nephrotic syndrome." <i>Kidney Research and Clinical Practice</i> 33.4 (2014): 222-225. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4714260/ [data dostępu: 26.06.2023 r.]

8. Załączniki

8.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 9. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania 16.06.2023 r.) – zespół nerczycowy

Nr	Kwerenda	Liczba publikacji
#13	Search: #3 and #11 Filters: from 2020/3/6 – 2023/6/16	63
#12	Search #3 and #11	287
#11	Search #4 or #5 or #10	40601
#10	Search: glucocorticoids[Title/Abstract]	40059
#5	Search "deflazacort" [Supplementary Concept]	441
#4	Search deflazacort[Title/Abstract]	487
#3	Search #1 or #2	25141
#2	Search "Nephrotic Syndrome"[Mesh]	17173
#1	Search "Nephrotic Syndrome"[Title/Abstract]	21191

Tabela 10. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Embase (OvidSP) (data ostatniego wyszukiwania 16.06.2023 r.) – zespół nerczycowy

Nr	Kwerenda	Liczba publikacji
1	nephrotic syndrome.ab,kw,ti.	23606
2	exp nephrotic syndrome/	24149
3	1 or 2	29712
4	deflazacort.ab,kw,ti.	864
5	exp deflazacort/	2719
6	glucocorticoids ab.kw.ti.	3
7	4 or 5 or 6	2771
8	3 and 7	82
9	8	82
10	9 and 2020:2023.(sa_year).	8

Tabela 11. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania 16.06.2023 r.) – zespół nerczycowy

Nr	Kwerenda	Liczba publikacji
#1	(nephrotic syndrome):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1486
#2	MeSH descriptor: [Nephrotic Syndrome] explode all trees	500
#3	(deflazacort):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	200
#4	MeSH descriptor: [Glucocorticoids] explode all trees	5323
#5	#1 or #2	1486
#6	#3 or #4	5505
#7	#5 and #6	102
#8	#7 with Cochrane Library publication date from Mar 2020 to Jun 2023	14