



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Prednisolonum we wskazaniach: autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u dzieci do 18 r.ż., autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18 r.ż., eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 r.ż., stan po przeszczepie nerki u dzieci do 18 r.ż.

oraz

Prednisonum we wskazaniu: eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 r.ż.

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Aneks do raportu nr: OT.4321.32.2018

Data ukończenia: 12 grudnia 2018 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	4
3. Wskazanie dowodów naukowych	7
3.1. Prednisonum	7
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	7
3.2. Prednisolonum	7
3.2.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	7
3.2.2. Opis badań włączonych do analizy	8
3.2.3. Przegląd systematyczny	8
3.2.4. Badania pierwotne	9
3.2.4.1. Badanie Karakoyun 2016	10
a. Wyniki analizy skuteczności klinicznej	10
b. Wyniki analizy bezpieczeństwa	11
3.2.4.2. Badanie Purnak 2017	11
a. Wyniki analizy skuteczności klinicznej	11
b. Wyniki analizy bezpieczeństwa	12
3.3. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	12
4. Źródła	14
5. Załączniki	15
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	15
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	15

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr AOTMiT-OT-434-40/2015 [Zal 1], na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 34/2016 z dnia 25 stycznia 2016 r. [Zal 2] w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną Prednisolonum we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego tj.: autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u dzieci do 18 r.ż., autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18 r.ż., eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 r.ż., stan po przeszczepie nerki u dzieci do 18 r.ż. oraz substancję czynną Prednisonum we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego tj.: eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 r.ż., zgodnie z poniższą tabelą.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie
prednisolonum	Encortolon tabl. 5 mg 20 szt., 5909990170715	autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u dzieci do 18 roku życia; autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18 roku życia; eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; stan po przeszczepie nerki u dzieci do 18 roku życia
prednisonum	Encorton tabl. 1 mg 20 szt., 5909990170616	eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia
	Encorton tabl. 10 mg 20 szt., 5909990405329	
	Encorton tabl. 20 mg 20 szt., 5909990405428	
	Encorton tabl. 5 mg 20 szt., 5909990297016	
	Encorton tabl. 5 mg 100 szt., 5909990641192	

Uzasadnienie opinii: „Wymienione substancje czynne były wielokrotnie pozytywnie opiniowane przez Radę Przejrzystości, a opinie Rady pozostają spójne w tym zakresie i jednoznacznie rekomendują finansowanie ww. produktów leczniczych. Aktualne dowody naukowe oraz wytyczne międzynarodowych organizacji medycznych wskazują na istotne zastosowanie kliniczne produktów leczniczych zawierających ww. substancje czynne w zakresie wskazań do stosowania, sposobu podawania odmiennych niż te określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego”.

Niniejszy raport 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.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 26.11.2018 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2016 roku. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnej rekomendacji korelującej z tematem niniejszego opracowania.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie: *Polskie Towarzystwo Nefrologii Dziecięcej (PTND)*, *Polskie Towarzystwo Transplantacyjne (PTT)*;
- europejskie i/lub międzynarodowe: *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)*, *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)*, *American College of Gastroenterology (ACG)*, *Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE)*, *European Association for the Study of the Liver (EASL)*, *Guidelines International Network (G-I-N)*, *National Health and Medical Research Council (NHMRC)*, *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*, *New Zealand Guidelines Group (NZGG)*, *Prescrire International*, *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*, *TRIP Database*;

W toku dodatkowego wyszukiwania odnaleziono dwie rekomendacje stanowiące aktualizację wytycznych przedstawionych w poprzedniej wersji raportu (PTT 2016 – Polska oraz NICE 2017 – Wielka Brytania). Wnioski z nich płynące są spójne z tymi przedstawionymi w raporcie AOTMiT 2016:

- PTT 2016 - w odnalezionej rekomendacji nie uwzględnia się stosowania prednisolonum w stanie po przeszczepie nerki u dzieci do 18 r.ż.;
- NICE 2017 - obecnie nie odnajduje się informacji na temat stosowania prednisolonum w leczeniu immunosupresyjnym dzieci/młodzieży po przeszczepie nerek;

W odniesieniu do kluczowych wniosków wynikających z odnalezionych rekomendacji należy zaznaczyć, że PTT 2016 wskazuje, iż obecnie w wielu krajach (w tym i w Polsce) standardem podstawowej immunosupresji jest skojarzenie takrolimusu z mykofenolanem mofetylu i prednizonem (TAC+MMF+Pred). W przypadkach podwyższonego ryzyka nawrotu kłębuszkowego zapalenia nerek (u dzieci głównie zespołu nerczykowego), podstawą immunosupresji jest cyklosporyna A (CsA+MMF+Pred). W przypadkach szczególnie wysokiego ryzyka takich jak retransplantacja i/lub wysokie miano przeciwciał specyficznych dla dawcy (DSA – *donor specific antibodies*) dodatkowo stosuje się deplecyjną indukcję poliklonalną (tymoglobuliną) lub monoklonalną indukcję blokującą receptor dla interleukiny 2 (IL2R α) (bazyliksymab).

Odnaleziona rekomendacja NICE 2017 odnosi się natomiast do stosowania bazyliksimabu, immunoglobuliny przeciw ludzkim tymocytom (królicza), takrolimusu (o natychmiastowym lub przedłużonym uwalnianiu), mykofenolanu mofetylu, mykofenolanu sodu, sirolimusu, ewerolimusu oraz belataceptu po przeszczepie nerek u dzieci i młodzieży.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 1).

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Kraj	Organizacja, rok/ Źródło finansowania	Rekomendowane interwencje
Prednisolonum we wskazaniu pozarejestrycyjnym: stan po przeszczepie nerki u dzieci do 18 r.ż.		
1.Polska	Polskie Towarzystwo Transplantacyjne – PTT 2016 ¹ Źródło	Uwaga analityka: Odnalezione zalecenia dotyczą ogólnie leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych, w tym immunosupresji po transplantacji nerek u dzieci. Wnioski z odnalezionej rekomendacji: Immunosupresja u dzieci po transplantacji nerki, podobnie jak u chorych dorosłych, jest dobierana do wskazań i czynników ryzyka, niemniej także do swoistych dla wieku odrębności. Wyniki prowadzonych u dzieci randomizowanych badań klinicznych, rozszerzenie kwalifikacji o chorych wysoko immunizowanych, a także coraz szersze stosowanie bezsteroidowej immunosupresji –

¹ Durlik, M., Zienkiewicz, K. (2016). Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. Opracowane przez Polskie Towarzystwo Transplantacyjne. Wyd. Fundacja Zjednoczeni dla Transplantacji, Warszawa. Pozyskano z: <https://p-t.org/index.php/lekarze/zalecenia>, dostęp z 04.12.2018.

finansowania:
brak informacji

zmieniły dawniejsze zasady leczenia. Obecnie w wielu krajach (w tym i w Polsce) standardem podstawowej immunosupresji jest skojarzenie takrolimusu z mykofenolanem mofetylu i prednizonem (TAC+MMF+Pred). W przypadkach podwyższonego ryzyka nawrotu kłębuszkowego zapalenia nerek (u dzieci głównie zespołu nerczycowego), podstawą immunosupresji jest cyklosporyna A (CsA+MMF+Pred). W przypadkach szczególnie wysokiego ryzyka takich jak retransplantacja i/lub wysokie miano przeciwciał specyficznych dla dawcy (DSA – *donor specific antibodies*) dodatkowo stosuje się deplecyjną indukcję poliklonalną (tymoglobulina) lub monoklonalną indukcję blokującą receptor dla interleukiny 2 (IL2R α) (bazyliksymab). W USA u dzieci stosowane bywa inne przeciwciało monoklonalne – alemtuzumab (anty-CD52), którego podanie umożliwia ograniczenie immunosupresji podtrzymującej do monoterapii niskimi dawkami takrolimusu. Inhibitory mTOR są rzadko stosowane u dzieci. Sirolimus jest wybierany „wtórną”, celem zmniejszenia ekspozycji na inhibitory w przypadkach nefrotoksyczności CNI lub u chorych zagrożonych innymi swoistymi powikłaniami tych leków (np. neurotoksycznością).

W odnalezionej rekomendacji nie uwzględnia się stosowania prednisolonum w stanie po przeszczepie nerki u dzieci do 18 r.ż.

Poniżej przedstawiono zalecane dawki leków immunosupresyjnych oraz ich stężenie terapeutyczne u dzieci po transplantacji nerek. Pozostałe szczegółowe informacje dotyczące leczenia dzieci po przeszczepieniu nerki znajdują się w odnalezionej rekomendacji.

Tabela 2. Rutynowe dawki leków immunosupresyjnych oraz ich stężenie terapeutyczne u dzieci po transplantacji nerki

Lek	Dawkowanie	Stężenie we krwi przed kolejną dawką (C ₀)
Cyklosporyna A	Doustnie: początkowo 300 mg/m ² w dwóch-trzech dawkach/dobę; następne dawki pod kontrolą poziomu; średnio 4–5 mg/kg mc./dobę	<ul style="list-style-type: none"> • w pierwszym miesiącu po Tx: 200–250 ng/ml • 2–6 miesiąc po Tx: 175–250 ng/ml • 6–12 miesiąc po Tx: 175–200 ng/ml • > 1 roku po Tx: 150–175 ng/ml *
Takrolimus	Doustnie: początkowo 0,3 mg/kg w dwóch dawkach/dobę następne dawki pod kontrolą poziomu	<ul style="list-style-type: none"> • w pierwszym miesiącu po Tx: 10-15 ng/ml • 1-6 miesiąc po Tx: 5-10-12 ng/ml ** • > 6 mies. po Tx: 5-10 ng/ml *
Azatiopryna	Doustnie: do 2 mg/kg/dobę	Nie stosuje się rutynowo oznaczeń stężenia metabolitów leku
Mykofenolan mofetylu	Doustnie: do 1,2 g/m ² w dwóch dawkach, w podstawowej immunosupresji ***	Nie stosuje się rutynowo oznaczeń stężenia kwasu mykofenolowego przed kolejną dawką (C⁰) W wybranych przypadkach oznaczenia zakres: 1–3 µg/ml
Sól sodowa mykofenolanu	****	****
Prednizon	Doustnie: początkowo 60 mg/m ² w czterech dawkach; potem co tydzień: 30–15–9–6 mg/m ² w dwóch, potem jednej dawce; docelowo dawka < 0,1 mg/kg *****	Nie stosuje się rutynowo oznaczeń stężenia leku
Basiliximab	Dożylnie w dobie 0 i dobie 4: <ul style="list-style-type: none"> • 10 mg/dawkę < 40 kg masy ciała • 20 mg/dawkę > 40 kg masy ciała • łącznie 2 dawki 	Nie ocenia się rutynowo stężenia leku ani wysycenia receptorów
Sirolimus	Doustnie: dawka nasycająca 6 mg/m ² /dobę (≤ 6 mg/dawkę), podtrzymująca 2 mg/m ² /dobę; następnie dobierana pod kontrolą stężenia leku we krwi	Zakres: 4–12 ng/ml
Ewerolimus	Doustnie: dawka nasycająca 2 mg/m ² /dobę, następnie dobierana do stężenia	Zakres: 3–6 ng/ml *****

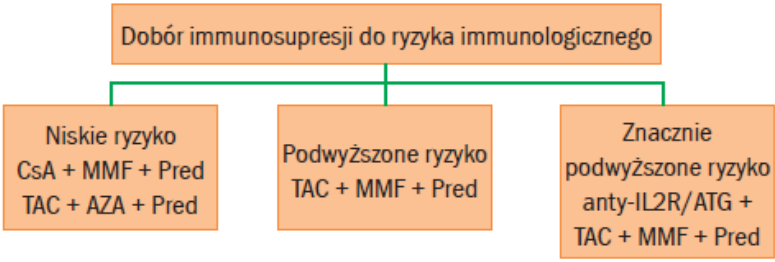
* przy przewlekłej nefrotoksyczności inhibitora kalcyneuryny docelowe stężenie leku może być niższe (w skojarzeniu z innymi lekami)

** wysokość pożądanego stężenia zależy m.in. od indywidualnej tolerancji leku

*** przy kojarzeniu MMF i TAC, dawka MMF powinna być obniżona; wielkość dawki powinna być ustalona na podstawie oznaczenia stężenia kwasu mykofenolowego we krwi.

**** myfortic® nie jest zarejestrowany do stosowania u dzieci (stan na rok 2016)

***** nie dotyczy schematu eliminującego steroidy

		<p>***** przy terapii skojarzonej z inhibitorem kalcyneuryny</p> <div style="text-align: center;">  <pre> graph TD A[Dobór immunosupresji do ryzyka immunologicznego] --> B[Niskie ryzyko CsA + MMF + Pred TAC + AZA + Pred] A --> C[Podwyższone ryzyko TAC + MMF + Pred] A --> D[Znacznie podwyższone ryzyko anty-IL2R/ATG + TAC + MMF + Pred] </pre> </div> <p>Rysunek 1. Dobór immunosupresji do ryzyka immunologicznego</p> <p>Tabela 3. Czynniki ryzyka, wpływające na indywidualizację immunosupresji u dzieci</p> <table border="1" data-bbox="485 622 1437 1120"> <thead> <tr> <th>Czynniki zmniejszające ryzyko</th> <th>Czynniki nieco podwyższonego ryzyka</th> <th>Czynniki wysokiego ryzyka</th> <th>Dodatkowe czynniki</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> – dobry dobór tkankowy; – przeszczepienie od żywego dawcy; – dobra jakość narządu; – krótki czas niedokrwienia; – dobry stan ogólny biorcy (nieobecność schorzeń towarzyszących); </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> – słaby dobór tkankowy; – ostra martwica cewek; – nieregularne przyjmowanie leków; – nietypowy metabolizm Leków; – zła tolerancja leków (działania niepożądane ograniczają możliwość optymalnego dawkowania) </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> PRA > 50% – utrata poprzedniego przeszczepu wskutek ostrego odrzucania; – MFI DSA > 3000; </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Choroba podstawowa o wysokiej skłonności do nawrotu po transplantacji: – zespół nerczycowy; – atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (aHUS); Wysoka częstość seronegatywności w zakresie EBV < 10 roku życia. Wysoka częstość nie przestrzegania zaleceń u młodocianych. </td> </tr> </tbody> </table> <p>PRA – panel reactive antibodies MFI DSA – mean fluorescent intensity (of) donor specific antibodies</p>	Czynniki zmniejszające ryzyko	Czynniki nieco podwyższonego ryzyka	Czynniki wysokiego ryzyka	Dodatkowe czynniki	<ul style="list-style-type: none"> – dobry dobór tkankowy; – przeszczepienie od żywego dawcy; – dobra jakość narządu; – krótki czas niedokrwienia; – dobry stan ogólny biorcy (nieobecność schorzeń towarzyszących); 	<ul style="list-style-type: none"> – słaby dobór tkankowy; – ostra martwica cewek; – nieregularne przyjmowanie leków; – nietypowy metabolizm Leków; – zła tolerancja leków (działania niepożądane ograniczają możliwość optymalnego dawkowania) 	<ul style="list-style-type: none"> PRA > 50% – utrata poprzedniego przeszczepu wskutek ostrego odrzucania; – MFI DSA > 3000; 	<ul style="list-style-type: none"> Choroba podstawowa o wysokiej skłonności do nawrotu po transplantacji: – zespół nerczycowy; – atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (aHUS); Wysoka częstość seronegatywności w zakresie EBV < 10 roku życia. Wysoka częstość nie przestrzegania zaleceń u młodocianych.
Czynniki zmniejszające ryzyko	Czynniki nieco podwyższonego ryzyka	Czynniki wysokiego ryzyka	Dodatkowe czynniki							
<ul style="list-style-type: none"> – dobry dobór tkankowy; – przeszczepienie od żywego dawcy; – dobra jakość narządu; – krótki czas niedokrwienia; – dobry stan ogólny biorcy (nieobecność schorzeń towarzyszących); 	<ul style="list-style-type: none"> – słaby dobór tkankowy; – ostra martwica cewek; – nieregularne przyjmowanie leków; – nietypowy metabolizm Leków; – zła tolerancja leków (działania niepożądane ograniczają możliwość optymalnego dawkowania) 	<ul style="list-style-type: none"> PRA > 50% – utrata poprzedniego przeszczepu wskutek ostrego odrzucania; – MFI DSA > 3000; 	<ul style="list-style-type: none"> Choroba podstawowa o wysokiej skłonności do nawrotu po transplantacji: – zespół nerczycowy; – atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (aHUS); Wysoka częstość seronegatywności w zakresie EBV < 10 roku życia. Wysoka częstość nie przestrzegania zaleceń u młodocianych. 							
2.Wielka Brytania	National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE 2017 ² Źródło finansowania: brak informacji	<p>Uwaga analityka: Odnaleziona rekomendacja dotyczy stosowania terapii immunosupresyjnej u dzieci/młodzieży poddawanych przeszczepowi nerki. Odnosi się ona wyłącznie do początkowej terapii immunosupresyjnej (indukcyjnej i podtrzymującej) rozpoczętej w okolicach ww. zabiegu.</p> <p><u>Obecnie nie odnajduje się informacji na temat stosowania prednisolonum w leczeniu immunosupresyjnym dzieci/młodzieży po przeszczepie nerek.</u></p> <p>Odnaleziona rekomendacja zawiera natomiast zalecenia dotyczące stosowania bazyliksimabu, immunoglobuliny przeciw ludzkim tymocytom (królicza), takrolimusu (o natychmiastowym lub przedłużonym uwalnianiu), mykofenolanu mofetylu, mykofenolanu sodu, sirolimusu, ewerolimusu, belataceptu po przeszczepie nerek u dzieci i młodzieży.</p>								

² NICE (2017). Immunosuppressive therapy for kidney transplant in children and young people. Pozyskano z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta482/chapter/1-Recommendations>, dostęp z 04.12.2018.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Prednisonum

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających prednisonum we wskazaniu eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 r.ż. oraz prednisolonum we wskazaniach autoimmunizacyjne zapalenie wątroby, autoimmunizacyjne zapalenie trzustki, eozynofilowe zapalenie jelit i stany po przeszczepie nerki u dzieci do 18 r.ż. Należy zaznaczyć, że w ww. celu przygotowana została jedna strategia wyszukiwania. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 26.11.2018 r. w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 06.01.2016 r., tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie AOTMiT-OT-434-40/2015.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: dzieci do 18 r.ż.

Interwencja: leczenie prednisonem w eozynofilowym zapaleniu jelit; leczenie prednisolonem w eozynofilowym zapaleniu jelit, autoimmunizacyjnym zapaleniu wątroby/trzustki, stanie po przeszczepie nerki

Komparator: nie ograniczono

Punkty końcowe: nie ograniczono

Typ badań: nie ograniczono

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji; wykluczano postery i abstrakty konferencyjne oraz odnalezione rekordy, dla których nie było dostępnego abstraktu.

Żadne badanie nie spełniło kryteriów włączenia do niniejszego raportu, stąd aktualne są wnioski dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa prednisonu przedstawione w raporcie nr AOTMiT-OT-434-40/2015.

3.2. Prednisolonum

3.2.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Na potrzeby odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających prednisolonum (wskazania: autoimmunizacyjne zapalenie wątroby, autoimmunizacyjne zapalenie trzustki, eozynofilowe zapalenie jelit i stany po przeszczepie nerki u dzieci do 18 r.ż.) dokonano aktualizacji przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2016 r. zgodną z kryteriami opisanymi powyżej (patrz – rozdział 3.1.1).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono:

- jeden przegląd systematyczny randomizowanych badań z grupą kontrolną (RCT) korelujący z zagadnieniem stosowania prednizolonu we wskazaniu stany po przeszczepie nerki u dzieci do 18 r.ż.;
- dwa badania retrospektywne korelujące z zagadnieniem stosowania prednizolonu we wskazaniu autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u dzieci do 18 r.ż.

Ww. publikacje opisane zostały w rozdziałach poniżej.

3.2.2. Opis badań włączonych do analizy

Do analizy skuteczności klinicznej wykorzystano wyłącznie dowody naukowe o najwyższej wiarygodności spośród wszystkich zidentyfikowanych opracowań dla danego problemu zdrowotnego.

Do niniejszego opracowania włączono jeden przegląd systematyczny randomizowanych badań z grupą kontrolną (RCT). Dotyczył on oceny korzyści i ryzyka wynikającego ze stosowania różnych interwencji u dzieci z idiopatycznym zespołem nerczycowym.

Charakterystykę ww. przeglądu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej. Wyniki i wnioski ograniczono do ocenianej interwencji (prednizolon, przy czym uwzględniono także prednizon).

3.2.3. Przegląd systematyczny

Tabela 4. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Autor	Metodyka	
<p>Hodson, 2016³</p>	<p>Cel: ocena korzyści oraz ryzyka różnych interwencji stosowanych u dzieci z idiopatycznym zespołem nerczycowym (IZN), u których nie osiągnięto remisji po ≥ 4 tygodniach codziennej terapii GKS</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do marca 2016 r. (z wykorzystaniem Cochrane Kidney and Transplant's Specialised Register)</p> <p>Populacja: dzieci od 3 miesiąca życia do 18 roku życia z idiopatycznym sterydoopornym zespołem nerczycowym</p> <p>Interwencja: terapia immunosupresyjna lub nieimmunosupresyjna</p> <p>Komparatory: placebo, prednizon, inne środki podawane doustnie lub pozajelitowo</p> <p>Punkty końcowe: pierwszorzędowe: liczba remisji całkowitych następujących w trakcie lub po terapii, liczba remisji częściowych powodujących zmniejszenie białkomoczu, liczba przypadków schyłkowej niewydolności nerek drugorzędowe: zmiany czynności nerek [(SCr, CrCl, eGFR)], niekorzystne skutki terapii, czas trwania remisji/ remisji częściowej, zmniejszenie białkomoczu</p> <p>Metodyka: przegląd systematyczny RCT, quasi-RCT</p>	<p>Włączone badania: RCTs, quasi-RCTs</p> <p>Przeszukano bazę Cochrane Kidney and Transplant Specialised Register (która zawiera publikacje ze źródeł takich jak: CENTRAL, MEDLINE, EBASE). Weryfikacja odnalezionych publikacji dokonana została przez dwóch badaczy (ewentualny brak zgody co do włączenia danego abstraktu skutkowało konsultacją z trzecim badaczem). Za ekstrakcję danych odpowiadali ci sami badacze.</p> <p>Do analizy włączane były RCT oraz quasi-RCT, w których zastosowano różne środki w leczeniu dzieci (wiek od 3. m.ż do 18. r.ż.) z idiopatycznym sterydoopornym zespołem nerczycowym. Sprecyzowano, że w przypadku przeprowadzenia biopsji nerki wyłącznie dzieci ze zdiagnozowaną zmianą minimalną (MCD), mezangialno-rozplamowym kłębuszkowym zapaleniem nerek (MesPGN) czy ogniskowym segmentalnym skłiewieniem kłębuszków (FSGS) były włączane.</p> <p>Wykluczeniu podlegały dzieci z/ze:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) steroidowrażliwym zespołem nerczycowym, (2) wrodzonym zespołem nerczycowym, (3) układowymi postaciami zespołu nerczycowego stwierdzonymi w biopsji nerek, objawach klinicznych lub serologii. <p>Zastosowano model efektów losowych (lecz model z efektami stałymi również został przeanalizowany).</p> <p>Do oceny jakości RCT stosowano skalę GRADE.</p> <p>Ostatecznie do przeglądu włączono 19 RCT (820 dzieci włączonych; 773 poddanych ewaluacji). Były to następujące badania: Garin 1988; Lieberman 1996; Ponticelli 1993a; APN 2008; Choudhry 2009; FSGS Study 2011; Wu 2015; Sinha 2015; ISKDC 1974; ISKDC 1996; Elhence 1994; Mantan 2008; Magnasco 2012; Kleinknecht 1980; ISKDC 1970; Bagga 2004; Yi 2006; Chongviriyaphan 1999.</p> <p>Mając na uwadze przedmiot niniejszego opracowania należy wyszczególnić:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 badanie porównujące mykofenolan mofetylu (MMF), cyklofosfamid (CYC, i.v – podanie dożylnie) lub leflunomid w 3 grupach przyjmujących już prednizon i takrolimus (TAC). Badanie uwzględniało dzieci z MCD, FSGS, MesPGN oraz nefropatią IgM – Wu 2015 (18/22 dzieci poddanych ewaluacji); • 2 badania porównujące CYC (podawany doustnie) i prednizon z samym prednizonem wśród dzieci z początkową sterydoopornością (ISKDC 1974; ISKDC 1996; 91/93 dzieci poddanych ewaluacji). Przy czym ISKDC 1974 uwzględniało dzieci z MCD, FSGS i MesPGN, natomiast ISKDC 1996 uwzględniało wyłącznie dzieci z FSGS; • 1 badanie porównujące rytuksymab i standardową opiekę (prednizolon i cyklosporyna) z samą standardową opieką

³ Hodson, E. M., Wong, S. C., Willis, N. S., & Craig, J. C. (2016). Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. Cochrane Database of Systematic Reviews.

		<p>w przypadku dzieci z MCD, FSGS i nieznaną histologią oraz z początkową lub opóźnioną sterydoopornością (Magnasco 2012; 31 dzieci);</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 badanie porównujące azatyporynę i prednizon z placebo i prednizonem u dzieci z MCD, FSGS lub MesPGN, które miały początkową sterydooporność (ISKDC 1970; 31 dzieci); <p>Kluczowe wyniki i wnioski:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do liczby całkowitych remisji pomiędzy CYC (podawany doustnie) i prednizonem a samym prednizonem (2 badania; 91 dzieci: RR [95% CI] = 1,06 [0,61; 1,87]) oraz azatyporyny i prednizonu z samym prednizonem (1 badanie; 31 dzieci: RR [95% CI] = 0,94 [0,15; 5,84]); • Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w szybkim osiągnięciu remisji (remisja całkowita) i w efektach długookresowych (utrzymanie remisji po okresie 12 miesięcy) w odniesieniu do CYC, MMF lub leflunomidu skojarzonych z TAC i prednizonem. Jednakże ze względu na niewielką liczbę pacjentów oraz zdarzeń (1 badanie; 18/22 dzieci poddanych ewaluacji) pozostaje niejasnym czy istnieją jakiegokolwiek różnice w efektywności eksperymentalnej pomiędzy interwencjami. Działania niepożądane były zgłaszane w niewielkim stopniu, ale nie różniły się między grupami; • Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w procentowej redukcji występowania białkomoczu (1 badanie; 31 dzieci: [95% CI] = -12 [-73; 110]) pomiędzy rytuksymabem z cyklosporyną/prednizonem oraz samą cyklosporyną/prednizonem; <p>Podsumowanie:</p> <p>Odnalezione RCT wykazały, że inhibitory kalcyneuryny zwiększają prawdopodobieństwo całkowitej lub częściowej remisji w porównaniu do placebo/braku leczenia lub CYC. W przypadku innych schematów poddanych ocenie, pozostaje niejasnym czy interwencje wpłynęły na zmianę punktów końcowych, ponieważ wiarygodność dowodów jest niska. Istnieje potrzeba prowadzenia dalszych, dobrze zaprojektowanych RCT służących ocenie innych schematów stosowanych w populacji dzieci ze sterydoopornym zespołem nerczycowym. Ponieważ ww. zespół reprezentuje spektrum chorób, przyszłe badania powinny obejmować dzieci z lepiej zdefiniowanych grup pacjentów ze sterydoopornym zespołem nerczycowym.</p>
--	--	--

3.2.4. Badania pierwotne

Do raportu włączono 2 badania pierwotne opisane w tabeli poniżej.

Tabela 5. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do raportu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Karakoyun 2016	<ul style="list-style-type: none"> - liczba ośrodków: jednoośrodkowe, - liczba ramion: 1, - randomizacja: brak, - zaślepienie: brak, - typ hipotezy: b.d. - okres obserwacji: średni okres obserwacji 4 lata (1-15 lat) – co tydzień w pierwszym miesiącu, następnie co 3 miesiące po uzyskaniu remisji, - interwencja: prednizon w dawce 2mg/kg/doba, maksimum 60mg/kg Budezonid w dawce 9 mg/doba 	<p>Kryteria włączenia:</p> <p>Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AIH) zgodnie z kryteriami International Autoimmune Hepatitis Group; pacjenci, u których poziomy autoprzeciwił były ujemne lub ANA (przeciwciała przeciwjądrowe – anti-nuclear antibodies) lub SMA (przeciwciała przeciw mięśniom gładkim – smooth muscle antibodies) były dodatnie, klasyfikowano do AIH typu 1, a pacjenci, u których poziomy autoprzeciwił LKM (przeciwciała anty-LKM – antibodies to liver/kidney microsome) były dodatnie, klasyfikowano do typu 2 AIH; pacjenci z inną chorobą autoimmunologiczną byli wykluczeni z badania.</p> <p>Liczba pacjentów</p> <p>47 pacjentów w tym 26 dziewcząt (średnia wieku 14,8 ± 5,6) i 21 chłopców (średnia wieku 15,3 ± 7,4); 40 pacjentów miało AIH</p>	<p>Całkowita odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako normalizacja ALT, AST, IgG i autoprzeciwił w surowicy w ciągu 6-24 miesięcy leczenia</p> <p>Brak odpowiedzi na leczenie, częściowa odpowiedź na leczenie zdefiniowane jako brak spadku, lub częściowa poprawa w porównaniu z początkowymi poziomami bez osiągnięcia normy wartości poziomów ALT, AST, IgG i autoprzeciwił w okresie 2 lat.</p>

		typu 1 i 7 AIH typu 2.	
<i>Purnak 2017</i>	<ul style="list-style-type: none"> - liczba ośrodków: dwuośrodkowe, - liczba ramion: 2, - randomizacja: brak, - zaślepienie: brak, - typ hipotezy: b.d. - okres obserwacji: co 2 tygodnie w ciągu pierwszych 6 tygodni leczenia i po 3 miesiącach leczenia; odpowiedź na leczenie weryfikowana była po 3, 6 i 12 miesiącach leczenia; wszyscy pacjenci byli obserwowani do momentu zgonu, do przeszczepu wątroby lub do końca badania. - interwencja: prednizolon w dawce 30 mg/doba i prednizolon w dawce 40 mg/doba. W obydwu ramionach podawana była dodatkowo azatiopryn – AZA 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1) spełnianie kryteriów IAIHG dla AIH, 2) posiadanie pełnych podstawowych cech diagnostycznych (laboratoryjnych i histologicznych), 3) leczenie prednizolonem w dawce 30 mg/doba lub 40 mg/doba (pacjenci otrzymujący leczenie w dawce 20 lub 60 mg/doba byli wykluczani), i 4) pacjenci byli obserwowani przez co najmniej 6 miesięcy terapii w klinicach, w których prowadzono badanie. Pacjenci z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (PBC) lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych (PSC) i ostrym ciężkim AIH zgodnie z definicją wg proponowanych kryteriów, byli wykluczani z badania.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 71 pacjentów: I grupa n=32 otrzymująca prednizolon w dawce 30 mg/doba, II grupa n=39 otrzymująca prednizolon w dawce 40 mg/doba. Średnia wieku pacjentów wynosiła 39 lat (15–73).</p>	<p>Odpowiedź na leczenie badana za pomocą ALT, AST, IgG</p> <p>Całkowitą odpowiedź zdefiniowano jako normalizację aminotransferaz w surowicy i poziomów IgG.</p> <p>Brak odpowiedzi zdefiniowano jako niepowodzenie w uzyskaniu normalizacji aminotransferaz i poziomów IgG lub przerwanie podawania prednizolonu z powodu efektów ubocznych.</p> <p>Nawrót został zdefiniowany jako wzrost poziomu aminotransferaz powyżej normy po pełnej odpowiedzi biochemicznej w trakcie leczenia immunosupresyjnego</p>

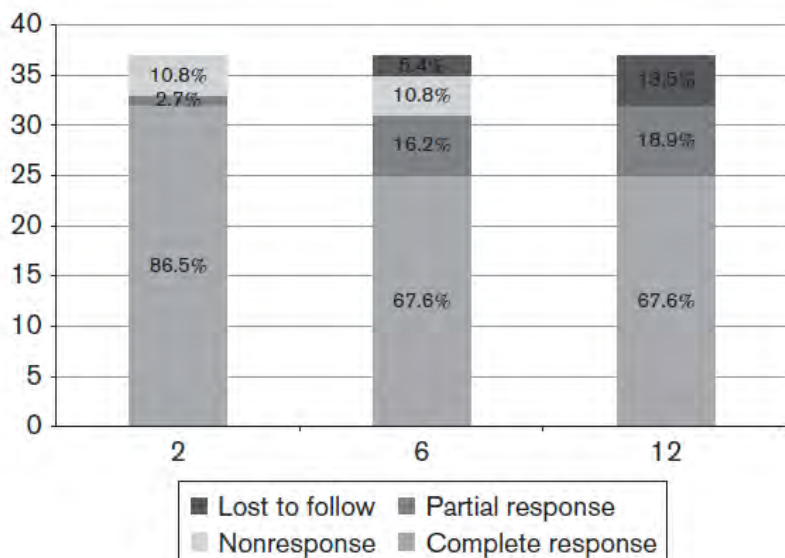
3.2.4.1. Badanie Karakoyun 2016

a. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

Leczenie indukcyjne celem uzyskania remisji rozpoczęto od prednizolonu w dawce 2mg/kg/doba (do maksymalnie 60 mg/doba) u 37 dzieci (78,7%) i doustnego budezonidu w dawce 9mg/doba u 3 dzieci (6,4%). Pomimo leczenia, przeszczepienie wątroby przeprowadzono u 5 (10,6%) pacjentów z postępującą niewydolnością wątroby.

Prednizolon został zastosowany u 37 pacjentów; po 8 tygodniach ocenie poddano odpowiedź na leczenie; 86,4% pacjentów (n=32) uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie, 2,7% (n=1) uzyskało częściową odpowiedź na leczenie, u 10,8% (n=4) nie uzyskano odpowiedzi na leczenie. Dawkowanie zmniejszono stopniowo w 3,6±2,8 miesiąca, a leczenie podtrzymujące prowadzono doustnym sterydem w małej dawce (5mg/doba) dodatkowo z azatiopryną (AZA 2-2,5 mg/kg/doba) u 38 pacjentów (80,8%) i mykofenolanem mofetylu (MMF 30-40 mg/kg/doba) u 4 pacjentów (8,5%) oraz z AZA+MMF u 3 pacjentów (6,4%). Średni okres obserwacji wynosił 4 lata (1-15 lat), 11 pacjentów zostało utraconych w 13 miesiącu (mediana) obserwacji (1-60 miesięcy).

Wśród pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie kortykosteroidami (n = 32), u trzech (9,4%) pacjentów nastąpił nawrót po 8, 12 i 48 miesiącach. Jeden pacjent z nawrotem przeszedł przeszczep wątroby, trzech pacjentów otrzymało steryd w dawce 2 mg/kg, jeden pacjent otrzymał leczenie MMF, jeden pacjent otrzymał leczenie sterydowe i MMF. Wszyscy pacjenci wykazywali pełną odpowiedź na leczenie po nawrocie choroby.



Rysunek 2. Wskaźnik odpowiedzi na leczenie indukcyjne w ciągu 24 miesięcy wśród pacjentów z AIH (źródło: Karakoyun 2016)

b. Wyniki analizy bezpieczeństwa

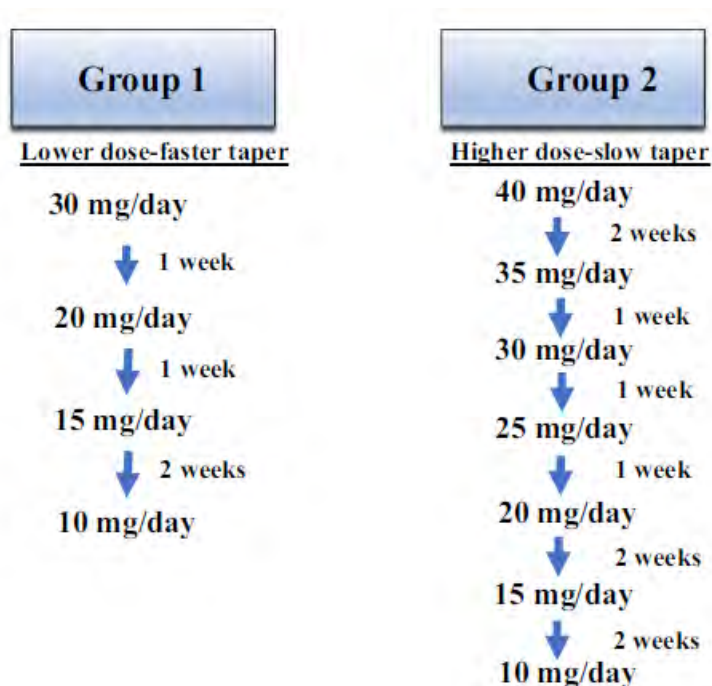
Ciężkie, zagrażające życiu skutki uboczne nie zostały udokumentowane w badanej populacji. W sumie 36% (n: 24) pacjentów nie miało ostrych ani przewlekłych skutków ubocznych leczenia. Osteoporozę udokumentowano u 18 pacjentów (38,3%), supresję szpiku kostnego u 5 pacjentów, a hiperglikemię obserwowano u jednego pacjenta (odpowiednio 10,6 i 2,1%). Skutki uboczne zostały zminimalizowane poprzez zmniejszenie dawki AZA u 4 pacjentów i zmianę na MMF u 2 pacjentów.

3.2.4.2. Badanie Purnak 2017

a. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

Terapia miała na celu uzyskanie biochemicznej remisji na prednizolonie w dawce 10 mg/doba wraz z zastosowaniem AZA 50 mg/doba. AZA stopniowo zwiększano do 100-150 mg/doba. Prednizolon był stopniowo zmniejszany do najniższej dawki, która pozwalała na kontynuację biochemicznej remisji.

Na poniższym rysunku przedstawiono schematy dawkowania prednizolonu. Grupa I otrzymywała mniejszą dawkę prednizolonu (30 mg/doba) w szybciej zmniejszającym się schemacie (skumulowana dawka prednizolonu w fazie indukcji wynosiła 560 mg). Grupa II otrzymywała wyższą dawkę prednizolonu (40 mg/doba) w wolniej zmniejszającym się schemacie (skumulowana dawka prednizolonu w fazie indukcji wynosiła 1680 mg). W obydwu schematach dodatkowo podawano AZA w dawce 50 mg/doba, następnie w dawce 100-150 mg/doba.



Rysunek 3. Protokoły dawkowania prednizolonu w badaniu (źródło: Purnak 2017)

Częstość całkowitej odpowiedzi biochemicznej była istotnie wyższa w grupie II niż w grupie I (69,2 vs. 43,8%, $p=0,031$) po 3 miesiącach terapii, ale nie po 6 i 12 miesiącach (79,5 vs 59,4%, $p=0,065$ i 89,5 vs. 80,6%, $p=0,30$).

U pacjentów z ciężką postacią zapalenia wątroby całkowite odsetki odpowiedzi były istotnie wyższe w grupie II niż w grupie I po 3 (63,6 vs 23,1%, $p=0,02$) i 6 miesiącach (72,7 vs 38,5%, $p=0,046$), ale nie po 12 miesiącach terapii (86,4 vs 69,2%, $p=0,221$).

Nawroty obserwowano u 50% pacjentów w grupie I i u 35,9% w grupie II podczas leczenia podtrzymującego ($p=0,23$). Całkowity czas przeżycia był lepszy w grupie II niż w grupie I (100 vs 87,5%, $p=0,048$).

b. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Podczas leczenia prednizolonem zarejestrowano co najmniej jedno z następujących działań niepożądanych: pojawienie się objawów związanych z zespołem Cushinga, zwiększenie masy ciała i trądzik u 18,8% w grupie I i u 36,7% w grupie II ($p = 0,208$). Osteoporozę, ale bez kompresji kręgow i złamań, udokumentowano u 7% (5/71) pacjentów: 3 w grupie I i 2 w grupie II. U jednego pacjenta w grupie II rozwinęła się depresja podczas terapii. Kolejny pacjent z grupy II, u którego wystąpiło wodobrzusze w trzecim tygodniu terapii, musiał przedwcześnie zmniejszyć dawkę prednizolonu (pacjent dobrze zareagował na ograniczenie soli i leczenie moczopędne). Działania niepożądane związane z AZA, które wymagały przerwania leczenia, obserwowano u 5,6% (4/71) pacjentów: leukopenia ($n = 2$), nawracające zapalenie trzustki ($n = 1$) i wysypka skórna ($n = 1$). Tych czterech pacjentów było leczonych przez zamiannę AZA na mykofenolan mofetylu (MMF) lub takrolimus.

3.3. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

Prednisonum

W wyniku aktualizacji wyszukiwania żadne badanie nie spełniło kryteriów włączenia do niniejszego raportu, stąd aktualne są wnioski dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa prednizonu przedstawione w raporcie nr AOTMiT-OT-434-40/2015.

Prednisolonum

Do analizy włączono jeden przegląd systematyczny randomizowanych badań z grupą kontrolną. Dotyczył on oceny korzyści i ryzyka wynikającego ze stosowania różnych interwencji u dzieci z idiopatycznym zespołem nerczycowym. Przy czym prednizolon uwzględniony został wyłącznie w 1 badaniu (Magnasco 2012)

porównującym rytuksymab i standardową opiekę (prednizolon i cyklosporyna) z samą standardową opieką w przypadku dzieci z MCD, FSGS i nieznaną histologią oraz z początkową lub opóźnioną sterydoopornością. Należy mieć na uwadze, że ww. badanie zostało przeprowadzone na małej próbie – 31 dzieci. Wyniki nie wykazały istotnych statystycznie różnic w procentowej redukcji występowania białkomoczu (1 badanie; 31 dzieci: [95% CI] = -12 [-73; 110]) pomiędzy rytuksymabem z cyklosporyną/prednizolonem oraz samą cyklosporyną/prednizolonem.

Do analizy włączono dwa badania retrospektywne dot. leczenia AIH (autoimmunologiczne zapalenie wątroby) prednizolonem – Karakoyun 2016 i Purnak 2017. W badaniu Karakoyun 2016 populację stanowiły dzieci (średnia wieku dla dziewcząt 14,8 lat i 15,3 lat dla chłopców, natomiast w badaniu Purnak 2017 populację stanowiły także osoby dorosłe (średnia wieku pacjentów wynosiła 39 lat [15–73]). W badaniu Karakoyun po leczeniu prednizolonem 86,4% pacjentów (n=32) uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie, 2,7% (n=1) uzyskało częściową odpowiedź na leczenie, u 10,8% (n=4) nie uzyskano odpowiedzi na leczenie. Dawkowanie zmniejszono stopniowo w $3,6 \pm 2,8$ miesiąca, a leczenie podtrzymujące prowadzono doustnym sterydem w małej dawce (5mg/doba) dodatkowo z azatiopryną (AZA 2-2,5 mg/kg/doba) u 38 pacjentów (80,8%) i mykofenolanem mofetylu (MMF 30-40 mg/kg/doba) u 4 pacjentów (8,5%) oraz z AZA+MMF u 3 pacjentów (6,4%). W badaniu Purnak 2017 grupa I otrzymywała mniejszą dawkę prednizolonu (30 mg/doba) (skumulowana dawka prednizolonu w fazie indukcji wynosiła 560 mg). Grupa II otrzymywała wyższą dawkę prednizolonu (40 mg/doba) (skumulowana dawka prednizolonu w fazie indukcji wynosiła 1680 mg). Częstość całkowitej odpowiedzi biochemicznej była istotnie wyższa w grupie II niż w grupie I (69,2 vs. 43,8%, $p=0,031$) po 3 miesiącach terapii, ale nie po 6 i 12 miesiącach (79,5 vs 59,4%, $p=0,065$ i 89,5 vs. 80,6%, $p=0,30$). U pacjentów z ciężką postacią zapalenia wątroby całkowite odsetki odpowiedzi były istotnie wyższe w grupie II niż w grupie I po 3 (63,6 vs 23,1%, $p=0,02$) i 6 miesiącach (72,7 vs 38,5%, $p = 0,046$), ale nie po 12 miesiącach terapii (86,4 vs 69,2%, $p=0,221$). Nawroty obserwowano u 50% pacjentów w grupie I i u 35,9% w grupie II podczas leczenia podtrzymującego ($p=0,23$). Całkowity czas przeżycia był lepszy w grupie II niż w grupie I (100 vs 87,5%, $p=0,048$).

W wyniku aktualizacji wyszukiwania nie włączono żadnego badania dot. stosowania prednizolonu w autoimmunizacyjnym zapaleniu trzustki u dzieci do 18 r.ż., eozynofilowym zapaleniu jelit u dzieci do 18 r.ż., stąd aktualne są wnioski dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa prednizolonu przedstawione w raporcie nr AOTMiT-OT-434-40/2015.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Hodson 2016 Hodson, E. M., Wong, S. C., Willis, N. S., & Craig, J. C. (2016). Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Karakoyun 2016 Karakoyun, M., Ecevit, C. O., Kilicoglu, E., Aydogdu, S., Yagci, R. V., & Ozgenc, F. (2016). Autoimmune hepatitis and long-term disease course in children in Turkey, a single-center experience. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 28(8), 927–930.
- Purnak 2017 Purnak, T., Efe, C., Kav, T., Wahlin, S., & Ozaslan, E. (2017). Treatment Response and Outcome with Two Different Prednisolone Regimens in Autoimmune Hepatitis. *Digestive Diseases and Sciences*, 62(10), 2900–2907.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

- NICE 2017 NICE (2017). Immunosuppressive therapy for kidney transplant in children and young people. Pozyskano z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta482/chapter/1-Recommendations>, dostęp z 04.12.2018.
- PTT 2016 Durlik, M., Zienkiewicz, K. (2016). Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. Opracowane przez Polskie Towarzystwo Transplantacyjne. Wyd. Fundacja Zjednoczeni dla Transplantacji, Warszawa. Pozyskano z: <https://p-t-t.org/index.php/lekarze/zalecenia>, dostęp z 04.12.2018.

Pozostałe publikacje

- ChPL Encortolon Charakterystyka Produktu Leczniczego Encortolon, 5 mg, tabletki (czerwiec, 2013)
- ChPL Predasol Charakterystyka Produktu Leczniczego Predasol, tabletki, 20 mg (marzec, 2018)
- ChPL Encorton Charakterystyka Produktu Leczniczego Encorton, tabletki, 1 mg; 5 mg; 10 mg; 20 mg (grudzień 2013)

5. Załączniki

- Zal 1.** Raport nr AOTMiT-OT-434-40/2015 dot. prednisolonum we wskazaniach: autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u dzieci do 18 r.ż., autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18 r.ż., eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 r.ż., stan po przeszczepie nerki u dzieci do 18 r.ż. oraz prednisonum we wskazaniu: eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 r.ż.
- Zal 2.** Opinia Rady Przejrzystości nr 34/2016 z dnia 25 stycznia 2016 roku w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną prednisolonum, prednisonum we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 6. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon								
Encortolon, tabl., 5 mg	20 szt.	5909990170715	9,72	10,21	12,84	8,78	ryczałt	7,26
Predasol, tabl., 20 mg	20 tabl.	5909991356712	27,00	28,35	35,10	35,10	ryczałt	4,27
82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison								
Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	5909990170616	7,56	7,94	8,32	1,18	ryczałt	8,32
Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	5909990405312	16,20	17,01	20,34	11,84	ryczałt	11,70
Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	5909990405411	21,60	22,68	27,95	23,68	ryczałt	8,54
Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	5909990641192	22,45	23,57	29,60	29,60	ryczałt	5,33
Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	5909990641185	9,72	10,21	12,09	5,92	ryczałt	9,37

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 26.11.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search "Hepatitis, Autoimmune"[Mesh]	3195
#2	Search Hepatiti*[Title/Abstract]	206179
#3	Search Autoimmun*[Title/Abstract]	153917
#4	Search (Hepatiti*[Title/Abstract]) AND Autoimmun*[Title/Abstract]	8587
#5	Search (((Hepatiti*[Title/Abstract]) AND Autoimmun*[Title/Abstract])) OR "Hepatitis, Autoimmune"[Mesh]	9068
#6	Search "Pancreatitis"[Mesh]	49149
#7	Search Pancreatit*[Title/Abstract] OR Pancreatitid*[Title/Abstract]	55409
#8	Search ((Pancreatit*[Title/Abstract] OR Pancreatitid*[Title/Abstract])) OR "Pancreatitis"[Mesh]	64515
#9	Search "Autoimmunity"[Mesh]	15684
#10	Search (Autoimmun*[Title/Abstract] OR Immun*[Title/Abstract])	683725
#11	Search (((Autoimmun*[Title/Abstract] OR Immun*[Title/Abstract])) OR "Autoimmunity"[Mesh])	686002

#12	Search (((((Autoimmun*[Title/Abstract]) OR Immun*[Title/Abstract])) OR "Autoimmunity"[Mesh])) AND (((Pancreatit*[Title/Abstract]) OR Pancreatitid*[Title/Abstract])) OR "Pancreatitis"[Mesh])	50211
#13	Search "Kidney Transplantation"[Mesh]	90448
#14	Search "Transplantation"[Mesh]	483880
#15	Search Transplantati*[Title/Abstract]	331422
#16	Search (Transplantati*[Title/Abstract]) OR "Transplantation"[Mesh]	587296
#17	Search "Kidney"[Mesh]	336700
#18	Search Kidne*[Title/Abstract]	445455
#19	Search (Kidne*[Title/Abstract]) OR "Kidney"[Mesh]	614925
#20	Search Renal[Title/Abstract]	552768
#21	Search (Renal[Title/Abstract]) OR ((Kidne*[Title/Abstract]) OR "Kidney"[Mesh])	908126
#22	Search (((Renal[Title/Abstract]) OR ((Kidne*[Title/Abstract]) OR "Kidney"[Mesh]))) AND ((Transplantati*[Title/Abstract]) OR "Transplantation"[Mesh])	111530
#23	Search ("Kidney Transplantation"[Mesh]) OR (((Renal[Title/Abstract]) OR ((Kidne*[Title/Abstract]) OR "Kidney"[Mesh]))) AND ((Transplantati*[Title/Abstract]) OR "Transplantation"[Mesh])	122546
#24	Search ((((((Hepatitis*[Title/Abstract]) AND Autoimmun*[Title/Abstract])) OR "Hepatitis, Autoimmune"[Mesh])) OR (((((Autoimmun*[Title/Abstract]) OR Immun*[Title/Abstract])) OR "Autoimmunity"[Mesh])) AND (((Pancreatit*[Title/Abstract]) OR Pancreatitid*[Title/Abstract])) OR "Pancreatitis"[Mesh])) OR ((("Kidney Transplantation"[Mesh]) OR (((Renal[Title/Abstract]) OR ((Kidne*[Title/Abstract]) OR "Kidney"[Mesh]))) AND ((Transplantati*[Title/Abstract]) OR "Transplantation"[Mesh])))	181314
#25	Search (((((Eosinophilic[Title/Abstract]) AND gastritis[Title/Abstract])) OR ((Eosinophilic[Title/Abstract]) AND gastroenter*[Title/Abstract])) OR ((Eosinophilic[Title/Abstract]) AND enteritis[Title/Abstract])) OR "Eosinophilic enteropathy" [Supplementary Concept]	1496
#26	Search ((((((Eosinophilic[Title/Abstract]) AND gastritis[Title/Abstract])) OR ((Eosinophilic[Title/Abstract]) AND gastroenter*[Title/Abstract])) OR ((Eosinophilic[Title/Abstract]) AND enteritis[Title/Abstract])) OR "Eosinophilic enteropathy" [Supplementary Concept])) OR ((((((Hepatitis*[Title/Abstract]) AND Autoimmun*[Title/Abstract])) OR "Hepatitis, Autoimmune"[Mesh])) OR (((((Autoimmun*[Title/Abstract]) OR Immun*[Title/Abstract])) OR "Autoimmunity"[Mesh])) AND (((Pancreatit*[Title/Abstract]) OR Pancreatitid*[Title/Abstract])) OR "Pancreatitis"[Mesh])) OR ((("Kidney Transplantation"[Mesh]) OR (((Renal[Title/Abstract]) OR ((Kidne*[Title/Abstract]) OR "Kidney"[Mesh]))) AND ((Transplantati*[Title/Abstract]) OR "Transplantation"[Mesh])))	182788
#27	Search (((((((adolescent*[Title/Abstract]) OR adolescent[MeSH Terms]) OR infant*[Title/Abstract]) OR infant[MeSH Terms]) OR ((preschool[Title/Abstract]) AND child*[Title/Abstract])) OR child*[Title/Abstract]) OR child[MeSH Terms]) OR newborn*[Title/Abstract]) OR newborn[MeSH Terms]	3786962
#28	Search (((((((((((adolescent*[Title/Abstract]) OR adolescent[MeSH Terms]) OR infant*[Title/Abstract]) OR infant[MeSH Terms]) OR ((preschool[Title/Abstract]) AND child*[Title/Abstract])) OR child*[Title/Abstract]) OR child[MeSH Terms]) OR newborn*[Title/Abstract]) OR newborn[MeSH Terms])) AND ((((((Eosinophilic[Title/Abstract]) AND gastritis[Title/Abstract])) OR ((Eosinophilic[Title/Abstract]) AND gastroenter*[Title/Abstract])) OR ((Eosinophilic[Title/Abstract]) AND enteritis[Title/Abstract])) OR "Eosinophilic enteropathy" [Supplementary Concept])) OR ((((((Hepatitis*[Title/Abstract]) AND Autoimmun*[Title/Abstract])) OR "Hepatitis, Autoimmune"[Mesh])) OR (((((Autoimmun*[Title/Abstract]) OR Immun*[Title/Abstract])) OR "Autoimmunity"[Mesh])) AND (((Pancreatit*[Title/Abstract]) OR Pancreatitid*[Title/Abstract])) OR "Pancreatitis"[Mesh])) OR ((("Kidney Transplantation"[Mesh]) OR (((Renal[Title/Abstract]) OR ((Kidne*[Title/Abstract]) OR "Kidney"[Mesh]))) AND ((Transplantati*[Title/Abstract]) OR "Transplantation"[Mesh])))	30826
#29	Search ((prednisolone[MeSH Terms]) OR (((Predate[Title/Abstract]) OR Predonine[Title/Abstract]) OR Di-Adreson-F[Title/Abstract]) OR Di Adreson F[Title/Abstract]) OR DiAdresonF[Title/Abstract]) OR "Prednisolone"[Mesh]	50318
#30	Search (((((((((((((((((((delta-Cortisone[Title/Abstract]) OR Dehydrocortisone[Title/Abstract]) OR Cortan*[Title/Abstract]) OR Panafcort[Title/Abstract]) OR Cutason[Title/Abstract]) OR Decortin[Title/Abstract]) OR Dacortin[Title/Abstract]) OR Decortisyl[Title/Abstract]) OR Deltasone[Title/Abstract]) OR Encort*[Title/Abstract]) OR Enkortolon[Title/Abstract]) OR Kortancy[Title/Abstract]) OR Liquid Pred[Title/Abstract]) OR Meticorten[Title/Abstract]) OR Orasone[Title/Abstract]) OR Panasol[Title/Abstract]) OR Predni Tablinen[Title/Abstract]) OR Predni*[Title/Abstract]) OR Prednison acsis[Title/Abstract]) OR Prednison Galen[Title/Abstract]) OR Prednison Hexal[Title/Abstract]) OR Pronisone[Title/Abstract]) OR Rectodelt[Title/Abstract]) OR Sone[Title/Abstract]) OR Sterapred[Title/Abstract]) OR Ultracorten[Title/Abstract]) OR	52814

	Winpred[Title/Abstract] OR Apo-Prednisone[Title/Abstract]	
#31	Search "Prednisone"[Mesh]	38057
#32	Search ("Prednisone"[Mesh] OR (((((((((((((((((((((((delta-Cortisone[Title/Abstract] OR Dehydrocortisone[Title/Abstract] OR Cortan*[Title/Abstract] OR Panafcort[Title/Abstract] OR Cutason[Title/Abstract] OR Decortin[Title/Abstract] OR Dacortin[Title/Abstract] OR Decortisyl[Title/Abstract] OR Deltasone[Title/Abstract] OR Encort*[Title/Abstract] OR Enkortolon[Title/Abstract] OR Kortancyl[Title/Abstract] OR Liquid Pred[Title/Abstract] OR Meticorten[Title/Abstract] OR Orasone[Title/Abstract] OR Panasol[Title/Abstract] OR Predni Tablinen[Title/Abstract] OR Predni*[Title/Abstract] OR Prednison accis[Title/Abstract] OR Prednison Galen[Title/Abstract] OR Prednison Hexal[Title/Abstract] OR Pronisone[Title/Abstract] OR Rectodelt[Title/Abstract] OR Sone[Title/Abstract] OR Sterapred[Title/Abstract] OR Ultracorten[Title/Abstract] OR Winpred[Title/Abstract] OR Apo-Prednisone[Title/Abstract]))))))))))))))))))))))))	75728
#33	Search (((prednisolone[MeSH Terms] OR (((Predate[Title/Abstract] OR Predonine[Title/Abstract] OR Di-Adreson-F[Title/Abstract] OR Di Adreson F[Title/Abstract] OR DiAdresonF[Title/Abstract])) OR "Prednisolone"[Mesh])) OR ("Prednisone"[Mesh] OR (((((((((((((((((((((((delta-Cortisone[Title/Abstract] OR Dehydrocortisone[Title/Abstract] OR Cortan*[Title/Abstract] OR Panafcort[Title/Abstract] OR Cutason[Title/Abstract] OR Decortin[Title/Abstract] OR Dacortin[Title/Abstract] OR Decortisyl[Title/Abstract] OR Deltasone[Title/Abstract] OR Encort*[Title/Abstract] OR Enkortolon[Title/Abstract] OR Kortancyl[Title/Abstract] OR Liquid Pred[Title/Abstract] OR Meticorten[Title/Abstract] OR Orasone[Title/Abstract] OR Panasol[Title/Abstract] OR Predni Tablinen[Title/Abstract] OR Predni*[Title/Abstract] OR Prednison accis[Title/Abstract] OR Prednison Galen[Title/Abstract] OR Prednison Hexal[Title/Abstract] OR Pronisone[Title/Abstract] OR Rectodelt[Title/Abstract] OR Sone[Title/Abstract] OR Sterapred[Title/Abstract] OR Ultracorten[Title/Abstract] OR Winpred[Title/Abstract] OR Apo-Prednisone[Title/Abstract]))))))))))))))))))))))))	108146
#34	Search (((((((prednisolone[MeSH Terms] OR (((Predate[Title/Abstract] OR Predonine[Title/Abstract] OR Di-Adreson-F[Title/Abstract] OR Di Adreson F[Title/Abstract] OR DiAdresonF[Title/Abstract])) OR "Prednisolone"[MeSH Terms])) OR ((prednisone[MeSH Terms] OR (((((((((((((((((((((((delta-Cortisone[Title/Abstract] OR Dehydrocortisone[Title/Abstract] OR Cortan*[Title/Abstract] OR Panafcort[Title/Abstract] OR Cutason[Title/Abstract] OR Decortin[Title/Abstract] OR Dacortin[Title/Abstract] OR Decortisyl[Title/Abstract] OR Deltasone[Title/Abstract] OR Encort*[Title/Abstract] OR Enkortolon[Title/Abstract] OR Kortancyl[Title/Abstract] OR Liquid Pred[Title/Abstract] OR Meticorten[Title/Abstract] OR Orasone[Title/Abstract] OR Panasol[Title/Abstract] OR Predni Tablinen[Title/Abstract] OR Predni*[Title/Abstract] OR Prednison accis[Title/Abstract] OR Prednison Galen[Title/Abstract] OR Prednison Hexal[Title/Abstract] OR Pronisone[Title/Abstract] OR Rectodelt[Title/Abstract] OR Sone[Title/Abstract] OR Sterapred[Title/Abstract] OR Ultracorten[Title/Abstract] OR Winpred[Title/Abstract] OR Apo-Prednisone[Title/Abstract])))))))))))))))))))))))) AND (((((((((((((((((((((((adolescent*[Title/Abstract] OR adolescent[MeSH Terms] OR infant*[Title/Abstract] OR infant[MeSH Terms] OR ((preschool[Title/Abstract] AND child*[Title/Abstract])) OR child*[Title/Abstract] OR child[MeSH Terms] OR newborn*[Title/Abstract] OR newborn[MeSH Terms])) AND (((((((((((((((((((((((Eosinophilic[Title/Abstract] AND gastritis[Title/Abstract])) OR ((Eosinophilic[Title/Abstract] AND gastroenter*[Title/Abstract])) OR ((Eosinophilic[Title/Abstract] AND enteritis[Title/Abstract])) OR "Eosinophilic enteropathy" [Supplementary Concept])) OR (((((((((((((((((((((((Hepatiti*[Title/Abstract] AND Autoimmun*[Title/Abstract])) OR "Hepatitis, Autoimmune"[Mesh])) OR (((((((((((((((((((((((autoimmun*[Title/Abstract] OR immun*[Title/Abstract])) OR "Autoimmunity"[Mesh])) AND (((((((((((((((((((((((Pancreatit*[Title/Abstract] OR Pancreatid*[Title/Abstract])) OR "Pancreatitis"[Mesh])) OR ((Kidney Transplantation"[Mesh] OR (((Renal[Title/Abstract] OR ((Kidne*[Title/Abstract] OR "Kidney"[Mesh])) AND ((Transplantati*[Title/Abstract] OR "Transplantation"[Mesh]))))))))))))))))))))))))))	2065
#35	Search (((((((prednisolone[MeSH Terms] OR (((Predate[Title/Abstract] OR Predonine[Title/Abstract] OR Di-Adreson-F[Title/Abstract] OR Di Adreson F[Title/Abstract] OR DiAdresonF[Title/Abstract])) OR "Prednisolone"[Mesh])) OR ((prednisone[MeSH Terms] OR (((((((((((((((((((((((delta-Cortisone[Title/Abstract] OR Dehydrocortisone[Title/Abstract] OR Cortan*[Title/Abstract] OR Panafcort[Title/Abstract] OR Cutason[Title/Abstract] OR Decortin[Title/Abstract] OR Dacortin[Title/Abstract] OR Decortisyl[Title/Abstract] OR Deltasone[Title/Abstract] OR Encort*[Title/Abstract] OR Enkortolon[Title/Abstract] OR Kortancyl[Title/Abstract] OR Liquid Pred[Title/Abstract] OR Meticorten[Title/Abstract] OR Orasone[Title/Abstract] OR Panasol[Title/Abstract] OR Predni Tablinen[Title/Abstract] OR Predni*[Title/Abstract] OR Prednison accis[Title/Abstract] OR Prednison Galen[Title/Abstract] OR Prednison Hexal[Title/Abstract] OR Pronisone[Title/Abstract] OR Rectodelt[Title/Abstract] OR Sone[Title/Abstract] OR Sterapred[Title/Abstract] OR Ultracorten[Title/Abstract] OR Winpred[Title/Abstract] OR Apo-Prednisone[Title/Abstract])))))))))))))))))))))))) AND (((((((((((((((((((((((adolescent*[Title/Abstract] OR adolescent[MeSH Terms] OR infant*[Title/Abstract] OR infant[MeSH Terms] OR ((preschool[Title/Abstract] AND child*[Title/Abstract])) OR child*[Title/Abstract] OR child[MeSH Terms] OR newborn*[Title/Abstract] OR newborn[MeSH Terms])) AND (((((((((((((((((((((((Eosinophilic[Title/Abstract] AND gastritis[Title/Abstract])) OR ((Eosinophilic[Title/Abstract] AND gastroenter*[Title/Abstract])) OR ((Eosinophilic[Title/Abstract] AND enteritis[Title/Abstract])) OR "Eosinophilic	59

	<p>enteropathy" [Supplementary Concept])) OR ((((((Hepatiti*[Title/Abstract] AND Autoimmun*[Title/Abstract])) OR "Hepatitis, Autoimmune"[Mesh])) OR ((((((autoimmun*[Title/Abstract] OR immun*[Title/Abstract])) OR "Autoimmunity"[Mesh])) AND (((Pancreatit*[Title/Abstract] OR Pancreatitid*[Title/Abstract])) OR "Pancreatitis"[Mesh])) OR ("Kidney Transplantation"[Mesh] OR (((Renal[Title/Abstract] OR (Kidne*[Title/Abstract] OR "Kidney"[Mesh])) AND ((Transplantati*[Title/Abstract] OR "Transplantation"[Mesh]))))))))))) Filters: Publication date from 2016/01/06 to 2018/11/26</p>	
--	---	--

Tabela 8. Strategia wyszukiwania EMBASE via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 26.11.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp prednisolone/	101227
#2	"prednisolo*".ab,kw,ti.	31192
#3	1 or 2	106592
#4	exp prednisone/	135260
#5	"predniso*".ab,kw,ti.	67566
#6	4 or 5	168688
#7	exp child/	1977009
#8	"child*".ab,kw,ti.	1373625
#9	preschool.ti,ab,kw.	23338
#10	school.ti,ab,kw.	223202
#11	7 or 8	2369595
#12	9 and 11	23044
#13	10 and 11	113261
#14	"infant*".ti,ab,kw.	359276
#15	"toddler*".ti,ab,kw.	11837
#16	"adolescent*".ti,ab,kw.	275539
#17	baby.ti,ab,kw.	42692
#18	"teenager*".ti,ab,kw.	16942
#19	babies.ti,ab,kw.	40369
#20	"newborn*".ti,ab,kw.	145066
#21	"neonate*".ab,kw,ti.	98750
#22	exp newborn/	386486
#23	exp infant/	741765
#24	exp adolescent/	1236441
#25	7 or 8 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24	1898272
#26	3 or 6	237000
#27	25 and 26	26218
#28	exp eosinophilic gastroenteritis/	999
#29	eosinophilic gastroenteritis.ti,ab,kw.	996
#30	"eosinophil*".ti,ab,kw.	83481
#31	gastroenteritis.ti,ab,kw.	19215
#32	30 and 31	1129
#33	eosinophyl.ti,ab,kw.	15
#34	31 and 33	0
#35	28 or 29 or 32 or 34	1411
#36	exp kidney transplantation/	123477
#37	exp transplantation/	877791

#38	"transplantati".ti,ab,kw.	450168
#39	37 or 38	933785
#40	exp kidney/	230748
#41	"kidne".ti,ab,kw.	490270
#42	40 or 41	567358
#43	renal.ti,ab,kw.	637414
#44	42 or 43	936143
#45	39 and 44	161560
#46	36 or 45	174757
#47	exp autoimmune hepatitis/	10589
#48	"hepatiti".ti,ab,kw.	246759
#49	exp autoimmunity/	60577
#50	"autoimmun".ti,ab,kw.	214629
#51	49 or 50	229877
#52	48 and 51	14472
#53	47 or 52	17277
#54	exp pancreatitis/	78473
#55	"pancreatit".ti,ab,kw.	65212
#56	"pancreatitid".ti,ab,kw.	10
#57	54 or 55 or 56	86060
#58	exp autoimmune pancreatitis/	3255
#59	51 and 57	4595
#60	58 or 59	5186
#61	35 or 46 or 53 or 60	197750
#62	27 and 61	2250
#63	limit 62 to yr="2016 -Current"	322

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 26.11.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Prednisolone] explode all trees	4393
#2	prednisolo*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5694
#3	MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees	3601
#4	predniso*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13023
#5	#1 or #2 or #3 or #4	14533
#6	MeSH descriptor: [Kidney Transplantation] explode all trees	3412
#7	Kidney Transplantation:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8101
#8	MeSH descriptor: [Enteritis] explode all trees	208
#9	eosinophilic gastroenteriti*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	16
#10	gastroenteritis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1489
#11	eosinophilic:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3317
#12	#10 and #11	17
#13	#12 or #9	17
#14	MeSH descriptor: [Hepatitis, Autoimmune] explode all trees	25
#15	MeSH descriptor: [Autoimmunity] explode all trees	72

#16	autoimmun*:ti,ab,kw or immun*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	92050
#17	#15 or #16	92050
#18	Hepatiti*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	16257
#19	#17 and #18	5098
#20	#19 or #14	5098
#21	MeSH descriptor: [Pancreatitis] explode all trees	1149
#22	Pancreatit*:ti,ab,kw or Pancreatitid*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3407
#23	#21 or #22	3407
#24	#23 and #17	357
#25	#13 or #6 or #7 or #20 or #24	13396
#26	#25 and #5	1552
#27	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	1394
#28	child*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	114554
#29	#27 or #28	114554
#30	#29 and #26	124
#31	#29 and #26 (limits: jan 2016 – nov 2018)	17