



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Prednizon
we wskazaniach:
obturacyjne choroby płuc - w przypadkach
innych niż określone w ChPL;
choroby autoimmunizacyjne – w przypadkach
innych niż określone w ChPL;
stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek,
komórek lub szpiku

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

Raport nr: OT.4321.34.2019

Data ukończenia: 14 sierpnia 2019 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	4
3. Wskazanie dowodów naukowych	7
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	7
3.2. Opis badań włączonych do analizy	7
3.3. Wyniki analizy skuteczności	15
3.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa	21
3.5. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	23
4. Źródła.....	26
5. Załączniki.....	28
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	28
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	28

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 OT.434.41.2016, na podstawie którego zostały wydane: Opinia Rady Przejrzystości nr 286/2016 z dnia 19 września 2016 r. w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną *prednisonum* w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (wskazania oceniane w raporcie: obturacyjne choroby płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL, choroby autoimmunizacyjne – w przypadkach innych niż określone w ChPL oraz stan po przeszczepieniu narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku).

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 dniach 5-7 sierpnia 2019 roku przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2016 roku.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Pubmed – www.pubmed.gov
- Embase - <http://ovidsp.ovid.com/autologin.cgi>
- European League Against Rheumatism – www.eular.org
- Medycyna Praktyczna – www.mp.pl
- The European Society for Blood and Marrow Transplantation – www.ebmt.org
- Polskie Towarzystwo Transplantacyjne - <https://p-t-t.org/>
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej - <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – <https://goldcopd.org>
- European Respiratory Society – www.ersnet.org
- American Thoracic Society – www.thoracic.org
- The National Institute for Health and Care Excellence – www.nice.org.uk
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network – www.nice.sign.ac.uk
- Guidelines International Network - www.g-i-n.net/

Odnaleziono 9 wytycznych, w których zamieszczono zalecenia odnośnie stosowania doustnego prednizonu:

- 1 wytyczne dla wskazania „obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL”;
- 7 wytycznych dla wskazania „choroby autoimmunizacyjne – w przypadkach innych niż określone w ChPL”;
- 1 wytyczne dla wskazania „stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku”

Poniżej w tabeli zamieszczone informacje dotyczące stosowania prednizonu w przedmiotowych wskazaniach.

Tabela 1. Przegląd zaleceń wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok	Treść rekomendacji dot. stosowania prednizonu
Obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL	
GOLD 2019	Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) W zaostrzeniach POChP zaleca się 40 mg prednizonu dziennie przez 5 dni. <i>Poziom dowodów: brak informacji dla prednizonu</i> <i>Siła rekomendacji: brak informacji dla prednizonu.</i>
Choroby autoimmunizacyjne – w przypadkach innych niż określone w ChPL	
Beretta-Piccoli 2017	Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AIH) Brak jest uniwersalnego protokołu leczenia dla wszystkich pacjentów z AIH. Terapia musi być zindywidualizowana przy uwzględnieniu zaawansowania choroby, wiek i choroby współistniejące. Zarówno u pacjentów dorosłych jak i u dzieci zaleca się prednizon. W zależności od poziomu transaminaz można dodać azatioprynę. Konwencjonalne leczenie młodzieńczej AIH składa się z prednizonu (lub prednizolu) w dawce 2 mg/kg/dz (maks. 60 mg/dz.), którą obniża się przez okres 4 do 8 tyg. Jeśli AIH jest wrażliwe na prednizon, należy zastosować dawkę podtrzymującą 5 mg/dz. (czasem niezbędne jest dodanie azatiopryny). Redukcja dawek sterydów powinna następować powoli, np. w przypadku dostępności tabletek prednizonu 1mg na miesiąc. <i>Poziom dowodów: brak informacji.</i> <i>Siła rekomendacji: brak informacji.</i>
JDA 2017 (Japonia)	Rozlane zapalenie powięzi z eozynofilią Zalecane są doustne kortykosteroidy i leczenie pulsacyjne sterydami. Wstępne leczenie obejmuje podanie doustnego prednizonu 0,5-1 mg/kg/dz. Zalecenie opiera się na wynkach 2 badań, w których pacjentom podawano prednizon. <i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: doustne kortykosterydy - 1D; terapia pulsacyjna - 1C.</i> Klasyfikacja siły rekomendacji 1 - Zdecydowanie rekomendowane 2 - Zalecane

Organizacja, rok	Treść rekomendacji dot. stosowania prednizonu
	Brak – brak decyzji <u>Klasyfikacja poziomu dowodów:</u> A - silne przekonanie o szacowanym efekcie B - umiarkowane przekonanie o szacowanym efekcie C - ograniczone przekonanie o szacowanym efekcie D - niemal brak przekonania o szacowanym efekcie
Puszczewicz 2016 (Polska)	Zespół Sjögrena W przypadkach o dużej aktywności klinicznej choroby (zajęcie narządów wewnętrznych) wskazane jest podanie glikokortykosteroidów doustnie (prednizon w dawce 20–40 mg/dobę) lub dożylnie w postaci „pulsów” (metylprednizonol 500–1000 mg/dobę przez 3 kolejne dni co miesiąc), leków immunosupresyjnych (cyklofosfamid <i>p.o.</i> w dawce 100 mg/dobę, <i>i.v.</i> 800–1000 mg raz w miesiącu), 100 mg/dobę azatiopryny <i>p.o.</i> lub 7,5–25 mg raz w tygodniu metotreksatu (MTX) <i>p.o.</i> <i>Poziom dowodów: brak informacji.</i> <i>Siła rekomendacji: brak informacji.</i>
DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH i DGTI 2018 (Niemcy, Austria, Szwajcaria)	Małopłytkowość immunologiczna u dzieci Rekomendacja: kortykosterydy powinny być zastosowane w 1. linii leczenia. <i>Poziom dowodów: 3.</i> <i>Siła rekomendacji: A.</i> Stosowanie kortykosterydów u dzieci: prednizon/prednizolon 0,25–4 mg/kg/day w 2 dawkach. Rekomendowana dawka 2 mg/kg przez 4 dni, nie dłużej niż 2 tygodnie. <u>Klasyfikacja siły rekomendacji:</u> A – zdecydowana rekomendacja „musi”. B - rekomendacja „powinna”. 0 – rekomendacja otwarta „może”. EC – konsensus ekspertów <u>Klasyfikacja poziomu dowodów:</u> Według Oxford Centre of Evidence-Based Medicine, stan na marzec 2009 (www.cebm.net).
DDG 2016 (Niemcy)	Twardzina miejscowa Kortykosterydy układowe: - dorośli: metylprednizonol w dawce 500–1 000 mg/dz dożylnie przez 3 kolejne dni każdego miesiąca przez co najmniej 3-6 miesięcy. - dzieci: metylprednizonol 30 mg/kg/dz dożylnie (maks. 1 000 mg) przez 3 kolejne dni każdego miesiąca przez co najmniej 3–6 mies. lub prednizon 0,5–2 mg/kg doustnie, jeśli to możliwe, to w 2-3 dawkach podzielonych dziennie (maks. 60 mg) przez 2 do maks. 4 tygodni z późniejszą redukcją dawki. Wytyczne obowiązywały do lipca 2019 r. <i>Poziom dowodów: brak informacji.</i> <i>Siła rekomendacji: brak informacji.</i>
SHARE 2019 (Europa)	Twardzina miejscowa młodzieńcza Zaleca się 2 schematy leczenia: doustny prednizon w dawce 1–2 mg/kg/d przez okres 2-3 miesięcy z późniejszą redukcją dawki leku lub terapię pulsacyjną wysokimi dawkami dożylnego prednizonu (30 mg/kg). Zespół ekspertów akceptuje obydwie schematy leczenia. <i>Poziom dowodów: brak informacji.</i> <i>Siła rekomendacji: brak informacji.</i>
EULAR 2019 (Europa)	Zapalenie dużych naczyń W aktywnych postaciach GCA lub TAK, w celu indukcji remisji zaleca się wysokie dawki glikokortykosteroidów (40–60 mg/d ekwiwalentu prednizonu) <i>Poziom dowodów: dla GCA – 4, dla TAK - 5</i> <i>Siła rekomendacji: dla GCA – C, dla TAK - D</i> W kontrolowanej chorobie, zaleca się redukcję dawki kortykosteroidów do wartości docelowej 15-20 mg/dz w ciągu 2-3 miesięcy, a po roku do ≤5 mg/d (dla GCA) i do ≤10 mg/d (dla TAK). <i>Poziom dowodów: 5</i> <i>Siła rekomendacji: D</i> <u>Klasyfikacja siły rekomendacji:</u> Brak informacji w publikacji <u>Klasyfikacja poziomu dowodów:</u> Według Oxford Centre of Evidence-Based Medicine (www.cebm.net). Komentarz analityka: dokument stanowiący wytyczne dla przygotowywania rekomendacji znajdują się pod linkiem https://www.eular.org/myUploadData/files/additional_guidance_sop_eular_endorsed_recommendations_v2_june2018.pdf [dostęp: 14.08.2019]
Stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku	
PTT 2018 (Polska)	Prednizon stanowi element protokołów leczenia immunosupresyjnego w przypadku: przeszczepienia nerki, transplantacji nerki u dzieci, transplantacji wątroby, przeszczepienia serca, przeszczepienia płuca, przeszczepu twarzy i przeszczepu kończyny górnej. <i>Poziom dowodów: brak informacji.</i>

Organizacja, rok	Treść rekomendacji dot. stosowania prednizonu
	<i>Siła rekomendacji: brak informacji.</i>
Skróty: DDG – niem. Deutsche Dermatologische Gesellschaft, DGHO – niem. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGTI – niem. Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, EULAR - European League Against Rheumatism, GCA – ang. giant cell arthritis - olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, GPOH – niem. Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie, JDA – Japanese Dermatological Association, OGHO – niem. Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie, PTT – Polskie Towarzystwo Transplantacyjne, SGH – niem. Schweizerische Gesellschaft für Hämatologie, TAK – zespół Takayasu.	

We wszystkich odnalezionych wytycznych wskazuje się na możliwość zastosowania prednizonu w następujących wskazaniach:

- spośród „obturacyjnych chorób płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL”, w POChP (wytyczne GOLD 2019);
- spośród „chorób autoimmunizacyjnych – w przypadkach innych niż określone w ChPL”, w autoimmunologicznym zapaleniu wątroby (wytyczne Beretta-Piccoli 2017), w rozlanym zapaleniu powięzi z eozynofilią (wytyczne JDA 2017), w zespole Sjögrena (wytyczne Puszczewicz 2016), w małopłytkowości immunologicznej u dzieci (wytyczne DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH i DGTI 2018), w twardzinie miejscowej (wytyczne DDG 2016), w twardzinie miejscowej młodzieńczej (wytyczne SHARE 2019) i w zapaleniu dużych naczyń (wytyczne EULAR 2019);
- w „stanie po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku” (wytyczne PTT 2018).

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. 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 prednizon we wskazaniach: obturacyjne choroby płuc (inne niż określone w ChPL), choroby autoimmunizacyjne (inne niż określone w ChPL) oraz stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 17.07.2019 roku w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz *The Cochrane Library*. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 16.08.2016 r., tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie OT.434.41.2016.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: bez ograniczeń wiekowych – osoby z chorobą autoimmunizacyjną (inną niż wymienione w ChPL), obturacyjną chorobą płuc (inną niż wymienione w ChPL) lub osoby po przeszczepieniu narządu, kończyny, komórek, tkanek lub szpiku. Wykluczano osoby z miastenią, zespołem miastenicznym, miopatią zapalną lub neuropatią zapalną (z wyłączeniem zespołu Guillana-Barry'ego) oraz dzieci z eozynofilowym zapaleniem jelit – zastosowanie prednizonu w tych populacjach było przedmiotem innych opracowań Agencji.

Interwencja: prednizon (w monoterapii lub w połączeniu z innym leczeniem).

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.

Typ badań: przeglądy systematyczne z metaanalizą, przeglądy systematyczne bez metaanalizy, badania eksperymentalne i obserwacyjne z grupą kontrolną, badania eksperymentalne i obserwacyjne bez grupy kontrolnej.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji. Dodatkowo w bazie medycznej Embase przez wzgląd na bardzo dużą liczbę abstraktów (ponad 3000), wyszukiwanie ograniczono do przeglądów systematycznych oraz metaanaliz.

3.2. Opis badań włączonych do analizy

Do przeglądu włączono 13 badań (7 badań wtórnych i 6 badania pierwotne):

- choroby autoimmunologiczne inne niż określone w ChPL:
 - ✓ autoimmunologiczne zapalenie wątroby: 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą (*DeLemos Bonotto 2018, Lu 2018*) oraz 2 badania retrospektywne (*Pape 2019, Purnak 2017*),
 - ✓ nefropatia IgA: 1 przegląd systematyczny z metaanalizą (*Qian 2019*),
 - ✓ łysienie plackowate: 1 przegląd systematyczny bez metaanalizy (*Kassira 2017*),
 - ✓ pierwotna małopłytkowość immunologiczna (dzieci): 1 przegląd systematyczny bez metaanalizy dla badań będących przedmiotem zainteresowania niniejszego raportu (*Mithoowani 2016*) i jedno badanie retrospektywne (*Labrosse 2017*),
 - ✓ sarkoidoza mięśnia sercowego: 1 badanie retrospektywne (*Fussner 2018*),
- obturacyjne choroby płuc inne niż określone w ChPL:
 - ✓ przewlekła obturacyjna choroba płuc: 1 przegląd systematyczny z metaanalizą (*Walters 2018*) oraz 2 badania retrospektywne (*Petite 2019, Gulati 2018*),
- stan po przeszczepieniu narządu, kończyny, komórek tkanek lub szpiku:
 - ✓ przeszczepienie komórek macierzystych rąbka rogówki: 1 przegląd systematyczny bez metaanalizy (*Ballios 2018*).

W poniższej tabeli znajduje się opis metodyki oraz wyników badań pierwotnych włączonych do niniejszego opracowania.

Tabela 2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Wskazanie – choroby autoimmunizacyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL: <u>autoimmunologiczne zapalenie wątroby</u>			

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Pape 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> grant of FALK Pharma; the Janos Bolyai Research Scholarship of the Hungarian Academy of Sciences (BO/00232/17/5) and the New National Excellence Program of the Ministry of Human Capacities (UNKP-18-4 Bolyai Plus) (autorzy badania nie zgłosili konfliktu interesów)</p>	<p>Badanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe retrospektywne kohortowe dwuramiennie włączano pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie między 1978 r. a 2017 r., okres obserwacji: 6 m-cy, interwencje: <ul style="list-style-type: none"> - prednizon/prednizolon <ul style="list-style-type: none"> o gr. I – małe dawki prednizonu <0,50 mg/kg/d o gr. II – duże dawki prednizonu ≥0,50 mg/kg/d - azatiopryna – w ramach terapii podtrzymującej (wszyscy pacjenci) 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z potwierdzonym autoimmunologicznym zapaleniem wątroby lub podejrzeniem autoimmunologicznego zapalenia wątroby na podstawie wyników biochemicznych, serologicznych i histopatologicznych zgodnych z kryteriami IAIHG* (ang. <i>International Autoimmune Hepatitis</i>) pacjenci powyżej 18 r.ż. w momencie diagnozy, otrzymujący terapię indukującą prednizonem/ prednizolonem <p>Liczba pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> łącznie 451 pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> o gr. I – 170 pacjentów o gr. II – 281 pacjentów 	<p>Punkty końcowe, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> normalizacja transaminaz w surowicy po 6 miesiącach leczenia (pierwszorzędowy punkt końcowy) remisja biochemiczna (zdefiniowana jako normalizacja transaminaz i IgG) normalizacja transaminaz po 52 tygodniach występowanie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem sterydów (cukrzyca wymagająca leków przeciwcukrzycowych, nadciśnienie tętnicze wymagające leków przeciwnadciśnieniowych oraz osteopenia i osteoporoza potwierdzona przez densytometrię kości)
<p>Purnak 2017</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji (autorzy badania nie zgłosili konfliktu interesów)</p>	<p>Badanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> dwuośrodkowe retrospektywne dwuramiennie okres obserwacji: mediana 60 miesięcy (zakres (6-126 m-cy), pacjenci byli obserwowani do momentu zgonu, przeszczepu wątroby lub końca badania interwencje: <ul style="list-style-type: none"> - prednizolon <ul style="list-style-type: none"> o gr. I – małe dawki prednizonu - 30 mg/d, w schemacie jn: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 30 mg/d przez 1. tydz. ▪ 20 mg/d przez 1 tydz. ▪ 15 mg/d przez 2 tyg. ▪ 10 mg/d o gr. II – duże dawki prednizonu – 40 mg/d, w schemacie jn: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 40 mg/d przez 2 tyg ▪ 35 mg/d przez 1 tydz. ▪ 30 mg/d przez 1 tydz. ▪ 25 mg/d przez 1 tydz. ▪ 20 mg/d przez 2 tyg. ▪ 15 mg/d przez 2 tyg. ▪ 10 mg/d - azatiopryna – w obu grupach w 1. i 2. tygodniu leczenia prednizolonem 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> spełnienie uproszczonych kryteriów IAIHG* dla autoimmunologicznego zapalenia wątroby, pacjenci, którzy spełniali określone kryteria laboratoryjne i histologiczne, pacjenci leczeni prednizolonem w dawce 30 mg/d lub 40 mg/d w schematach terapii dziennej i regularnie monitorowani przez co najmniej 6 miesięcy <p>Liczba pacjentów:</p> <p>Łącznie 71 pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> o gr. I – 32 pacjentów o gr. II – 39 pacjentów 	<p>Punkty końcowe, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> bezpieczeństwo odsetki odpowiedzi na leczenie (definiowane jako normalizacja poziomu aminotransferazy i poziomu IgG)
Wskazanie – choroby autoimmunizacyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL: sarkoidoza mięśnia sercowego			
<p>Fussner 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji (autorzy badania nie zgłosili konfliktu interesów)</p>	<p>Badanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> dwuośrodkowe retrospektywne kohortowe okres obserwacji: mediana 43,8 m-ca (zakres 19,5-77,0), interwencje: <ul style="list-style-type: none"> o Gr. 1: <ul style="list-style-type: none"> - prednizon: dawka średnia (mediana) 40 mg/d (zakres 40-60 mg) o Gr. 2: <ul style="list-style-type: none"> - inny niż prednizon immunosupresant (najczęściej 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci, którzy spełniali kryteria diagnostyczne sarkoidozy mięśnia sercowego wg HRS 2014 (ang. <i>Heart Rythm Society</i>) [Źródło: HRS 2014] Pacjenci, dla których posiadano dane z co najmniej 2 punktów czasowych. <p>Liczba pacjentów:</p> <p>Łącznie 91 pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> o gr. 1 – 41 pacjentów o gr. 2 – 29 pacjentów o gr. 3 – 21 pacjentów 	<p>Punkty końcowe m. in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> Niewydolność serca i arytmia Złożony punkt końcowy: umieszczenie urządzenia wspomagającego komory serca, przeszczep serca, zgon

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	mykofenolan mofetylu w dawce 2 razy dziennie 1500 mg) lub - prednizon + inny immunosupresant – dawka średnia prednizonu 60 mg/d (zakres 20-90 mg) o Gr. 3: - bez terapii immunosupresyjnej przez 90 dni od diagnozy sarkoidozy mięśnia sercowego		
Wskazanie – choroby autoimmunizacyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL: <u>pierwotna małopłytkowość immunologiczna (u dzieci)</u>			
Labrosse 2017 <u>Źródło finansowania:</u>	Badanie: <ul style="list-style-type: none"> • obserwacyjne, • retrospektywne, • jednoośrodkowe, • interwencja: porównywano dwa schematy leczenia: sprzed protokołu oraz po wprowadzeniu protokołu[§], • przeanalizowano pacjentów leczonych między styczniem 2010 roku, a grudniem 2014 roku. 	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • dzieci w wieku między 6 miesięcy, a 18 lat, • wcześniej nieleczona pierwotna małopłytkowość immunologiczna. Liczba pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> • 91 os. 	Punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • hospitalizacja, • długość hospitalizacji, • liczba płytek krwi w momencie wypisania ze szpitala, • długość podawania prednizonu, • powikłania.
Wskazanie – obturacyjne choroby płuc w przypadkach innych niż określone w ChPL: <u>przewlekła obturacyjna choroba płuc</u>			
Petite 2019 <u>Źródło finansowania:</u> brak.	Badanie: <ul style="list-style-type: none"> • obserwacyjne, • retrospektywne, • jednoośrodkowe, • interwencja: kortykosteroidy (w przypadku interwencji innej niż prednizon^{§§}, przeliczano na ekwiwalenty prednizonu) w standardowej dawce (≤200 mg ekwiwalentów prednizonu) versus kortykosteroidy w wysokiej dawce (>200 mg ekwiwalentów prednizonu). Część z pacjentów otrzymywała dodatkowo antybiotykoterapię, • przeanalizowano pacjentów leczonych od stycznia 2014 roku do grudnia 2015 roku. 	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • osoby dorosłe, • zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Liczba pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> • 220 os. (83 os. w grupie standardowej dawki kortykosteroidów oraz 137 os. w grupie wysokiej dawki kortykosteroidów). 	Punkty końcowe (m.in.): I-rzędowy: <ul style="list-style-type: none"> • różnice w ponownych przyjęciach do szpitala w przebiegu 30 dni. II-rzędowy: <ul style="list-style-type: none"> • długość hospitalizacji, • zdarzenia niepożądane.
Gulati 2018 <u>Źródło finansowania:</u>	Badanie: <ul style="list-style-type: none"> • obserwacyjne, • retrospektywne kohortowe, • jednoośrodkowe, • interwencja: porównywano dwa schematy leczenia: tradycyjny oraz zgodny z protokołem PowerPlan^{§§§}, • przeanalizowano pacjentów leczonych od stycznia 2014 roku do grudnia 2016 roku. 	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • osoby dorosłe, • ostre zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Liczba pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> • 250 os. (178 os. w grupie standardowego postępowania oraz 72 os. w grupie postępowania po wprowadzeniu protokołu). 	Punkty końcowe, m.in.: I-rzędowy: <ul style="list-style-type: none"> • skumulowana dawka steroidów^{§§§}. II-rzędowy: <ul style="list-style-type: none"> • czas trwania hospitalizacji, • czas trwania leczenia dożylnymi steroidami, • dawka oraz czas trwania leczenia prednizonem, • ponowne przyjęcia do szpitala z jakiegokolwiek przyczyny w przebiegu 30 i 90 dni.
<p>* uproszczone kryteria IAHG (ang. The International Autoimmune Hepatitis Group) – gdzie wynik ≥ 6 punktów oznacza prawdopodobne autoimmunologiczne zapalenie wątroby, a wynik ≥ 7 punktów potwierdza definitywnie autoimmunologiczne zapalenie wątroby [Źródło: Hennes 2008]</p>			
<p>[§] pacjenci leczeni przed wprowadzeniem protokołu otrzymywali prednizon w różnych schematach, często początkowo była to dawka 2 mg/kg m.c. z powolnym obniżaniem dawki, natomiast wprowadzony protokół zakładał krótki kurs prednizonem w dawce 4 mg/kg m.c. bez zmniejszania dawki;</p>			
<p>^{§§} w grupie standardowej dawki kortykosteroidów 81,9% pacjentów otrzymywało prednizon, a 16,9% metyloprednizon, natomiast w grupie</p>			

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>wysokiej dawki kortykosteroidów 89,1% pacjentów otrzymywało prednizon, a 65,7% metyloprednizonol; ^{\$\$\$} leczenie zgodnie z protokołem PowerPlan składało się między innymi z interwencji farmakologicznej: metyloprednizonol podawany dożylnie poprzedzony 4 dniowym podawaniem doustnego prednizononu + ewentualnie terapia wziewna / antybiotykoterapia; ^{\$\$\$\$} dawki steroidów zostały przekonwertowane na ekwiwalent prednizonu</p> <p>Skróty: r. ż. – rok życia</p>			

W poniższej tabeli znajduje się opis metodyki oraz wyników badań wtórnych włączonych do niniejszego opracowania. Odstąpiono od przedstawienia wyników dla porównań interwencji niezawierających prednizonu.

Tabela 3. Opis i wyniki badań wtórnych włączonych do opracowania

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Wskazanie – choroby autoimmunizacyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL: <u>autoimmunologiczne zapalenie wątroby</u>			
<p>Lu 2018</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> nie wskazano (niektórzy z autorów badania zgłosili potencjalne źródła konfliktów interesów)</p>	<p>Cel: porównanie skuteczności ośmiu interwencji stosowanych w autoimmunologicznym zapaleniu wątroby u osób dorosłych.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa oraz porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa).</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Embase, PubMed, the Cochrane Library: 1966 – kwiecień 2017 r.</p>	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> osoby dorosłe, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, pacjenci otrzymujący interwencję terapeutyczną. <p>Interwencja / komparator: leczenie autoimmunologicznego zapalenia wątroby z wykluczeniem metod tradycyjnej medycyny chińskiej. W celu badania wymieniono interwencje takie jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> prednizon, prednizon+azatiopryna, prednizon podawany w zwiększonej dawce co 2. dzień, placebo, azatiopryna, budezonid+azatiopryna, kwasek ureodeoksycholowy+prednizon cyklosporyna A. <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> remisja, zgon, zdarzenia niepożądane. <p>Metodyka: randomizowane badania kliniczne.</p> <p>Inne: włączano publikacje napisane w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub hiszpańskim. Wykluczano badania oceniające skuteczność terapii podtrzymującej, badania z okresem obserwacji krótszym niż 6 miesięcy. Wykluczano opisy przypadków, opisy serii przypadków i listy do wydawcy.</p>	<p>Włączone badania: 6 RCT do których włączono łącznie 517 pacjentów. Okres obserwacji wahał się, w zależności od badania, od 6. miesięcy do 6. lat obserwacji. Średnia wieku pacjentów z włączonych badań wyniosła 41,5 lat.</p> <p>Skuteczność: Liczba pacjentów przyjmujących prednizon z azatiopryną wyniosła ogółem 147 osób, prednizon 135 osób, budezonid z azatiopryną 100 osób, azatioprynę 51 osób, prednizon podawany w zwiększonych dawkach co 2. dzień 31 osób, prednizon z kwasem ureodeoksycholowym 21 osób, placebo 17 osób oraz cyklosporynę A 15 osób. Wyniki dostępnych porównań bezpośrednich wskazują na:</p> <ul style="list-style-type: none"> istotnie statystycznie mniejszą szansę remisji w grupie przyjmującej prednizon w porównaniu do grupy przyjmującej placebo (OR=0,04 [95%CI: 0,00; 0,68]), istotnie statystycznie mniejszą szansę remisji w grupie przyjmującej prednizon z azatiopryną w porównaniu do grupy przyjmującej prednizon podawany w zwiększonych dawkach co 2. dzień (OR=0,31 [95%CI: 0,11; 0,90]), istotnie statystycznie większą szansę remisji w grupie przyjmującej budezonid z azatiopryną w porównaniu do grupy przyjmującej prednizon z azatiopryną (OR=2,36 [95%CI: 1,35; 4,15]), brak istotnych statystycznie różnic w zakresie szansy na remisję dla porównań: prednizon vs prednizon+azatiopryna / prednizon podawany w zwiększonej dawce co 2. dzień / azatiopryna / kwas ureodeoksycholowy+prednizon / cyklosporyna A oraz prednizon+azatiopryna vs: placebo / azatiopryna. <p>Wyniki porównania pośredniego wskazują na:</p> <ul style="list-style-type: none"> istotnie statystycznie mniejszą szansę remisji w grupie przyjmującej azatioprynę w porównaniu do grupy przyjmującej prednizon (OR=0,21 [95%CI: 0,06; 0,71]), brak istotnych statystycznie różnic w zakresie szansy na remisję dla pozostałych porównań. <p>Bezpieczeństwo: Częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych nie była odnotowywana w większości odnalezionych badań. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prednizonem i budezonidem były następujące: wygląd cushingoidalny, cukrzyca, nadciśnienie, zaćma. Zdarzeniami niepożądanymi podczas leczenia azatiopryną były: krwawienie z przewodu pokarmowego, leukopenia, małopłytkowość, ból stawów. Terapia złożona z zastosowaniem prednizonu</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
			<p>i azatiopryny wiązała się ze znacznie mniejszą częstością zdarzeń niepożądanych niż monoterapia prednizonem (nie pokazano wyników). Podczas terapii budezonidem, w porównaniu do monoterapii prednizonem, również zaobserwowano mniej zdarzeń niepożądanych (nie pokazano wyników). Wskaźnik śmiertelności był istotnie statystycznie niższy w grupie prednizonu w porównaniu do placebo (OR=0,14 [0,04; 0,52]) oraz w grupie prednizonu stosowanego z azatiopryną w porównaniu do placebo (OR=0,12 [95%CI: 0,03; 0,46]) oraz do monoterapii azatiopryną (OR=0,10 [0,02; 0,42]). W dostępnych porównaniach bezpośrednich z odnalezionych badań nie zidentyfikowano przypadku, aby szansa na zgon była istotnie statystycznie większa w grupie stosującej prednizon / prednizon w połączeniu z azatiopryną.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu Autorzy wnioskują, że wyniki analizy, uzyskane na względnie małych populacjach, wskazują, że leczenie prednizonem w monoterapii lub prednizonem w połączeniu z azatiopryną, wydają się być terapiami rekomendowanymi do zastosowania w autoimmunologicznym zapaleniu wątroby. Budezonid w połączeniu z azatiopryną może być najbardziej odpowiednią terapią dla pacjentów bez marskości wątroby, nie mniej jednak potrzebne są dalsze badania oceniające zastosowanie tej kombinacji w leczeniu pierwszej linii autoimmunologicznego zapalenia wątroby.</p>
<p>DeLemos Bonotto 2018</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> nie wskazano. Zadeklarowano brak konfliktu interesów.</p>	<p>Cel: zidentyfikowanie badań raportujących remisję oraz inne punkty końcowe u pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby z nietolerancją lub po niepowodzeniu terapii: azatiopryna+prednizon.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa.</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: MEDLINE przez PubMed, Lilacs, Cochrane, Scielo – nie zastosowano filtrów czasowych, a ostatnie wyszukiwanie zostało przeprowadzone w grudniu 2016 r.</p>	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> osoby dorosłe, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, pacjenci otrzymujący drugą linię leczenia. <p>Interwencja / komparator: leki immunosupresyjne.</p> <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> redukcja poziomu aminotransferaz oraz gammaglobulin, odsetek pacjentów z remisją, przeszczepienie wątroby, zgon. <p>Metodyka: randomizowane badania kliniczne, badania obserwacyjne.</p> <p>Inne: nie zastosowano ograniczenia co do języka publikacji. Wykluczano opisy serii przypadków z liczbą pacjentów poniżej 5 osób.</p>	<p>Włączone badania: 15 badań (283 pacjentów) w tym: 1 RCT oraz 14 badań obserwacyjnych (4 prospektywne, 8 retrospektywnych, 2 serie przypadków). Prawie we wszystkich badaniach prednizon był podawany jako leczenie dodatkowe do leku głównego zainteresowania (w większości badań był to mykofenolan mofetylu). Średnia wieku pacjentów z włączonych badań wyniósł 52 lata (zakres: 30-63 lat). Średni okres obserwacji wyniósł 22 miesiące (zakres: 3-46 miesiące).</p> <p>Skuteczność: Średni wskaźnik poprawy poziomu aminotransferaz wyniósł 94,3%, 91,3%, 85,5% oraz 78,7% odpowiednio w grupie stosującej: takrolimus+prednizon, cyklosporyna+prednizon, budezonid oraz mykofenolan mofetylu+prednizon. Wyniki metaanalizy w zakresie częstości remisji histologicznej oraz przeszczepienia wątroby dla schematu mykofenolan mofetylu+prednizon wykazały 88,6% pacjentów osiągających remisję oraz 11,4% pacjentów wymagających leczenia.</p> <p>Bezpieczeństwo: Przeprowadzenie metaanalizy dla punktu końcowego jakim był zgon było możliwe jedynie w przypadku leczenia mykofenolan mofetylu+prednizon (metaanaliza dwóch badań): średnia wyniosła 7,2% [95%CI: 3,0; 16,1].</p> <p>Wnioski autorów przeglądu Autorzy wskazali, że jest to pierwszy przegląd systematyczny z metaanalizą porównujący różne terapie immunosupresyjne w leczeniu drugiej linii pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby. Wskazano, że największa liczba badań wskazuje na zastosowanie mykofenolanu mofetylu, skutkującego dość dużym odsetkiem remisji histologicznych. Zastosowanie leczenia złożonego z takrolimusu i prednizonu jest najskuteczniejszym leczeniem jeżeli chodzi o unormowanie poziomu aminotransferaz. Wskazano również, że brak jest</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>badan porównujących interwencje stosowane w drugiej linii leczenia autoimmunologicznego zapalenia wątroby, a jakoś dostępnych dowodów naukowych jest niska.</p>			
<p>Wskazanie – choroby autoimmunizacyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL: nefropatia IgA</p>			
<p>Qian 2019</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Badanie było wspierane przez granty z: <i>Guangdong Provincial Science and Technology Project, Science and Technology Planning Project of Southern Medical University, Science and Technology Planning Project of Tianhe District, Guangzhou City, The Natural Science Foundation of Guangdong Province</i> oraz <i>The South Wisdom Valley Innovative Research Team Program</i></p>	<p><u>Cel:</u> podsumowanie dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania glukokortykoidów w leczeniu nefropatii IgA.</p> <p><u>Synteza wyników:</u> jakościowa i ilościowa.</p> <p><u>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</u> PubMed, Embase, <i>The Cochrane Library</i> – data wyszukiwania nie została wskazana.</p>	<p><u>Populacja:</u> osoby z nefropatia IgA potwierdzoną wynikami biopsji nerki.</p> <p><u>Interwencja:</u> glukokortykoidy.</p> <p><u>Komparatory:</u> placebo / brak leczenia / inne leczenie nie będące leczeniem immunosupresyjnym.</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> <u>I-rzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zachowanie czynności nerek. <p><u>II-rzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> białkomocz na koniec trwania badania, zdarzenia niepożądane. <p><u>Metodyka:</u> randomizowane badania kliniczne.</p> <p><u>Inne:</u> nie wskazano.</p>	<p><u>Włączone badania:</u> 10 RCT opisanych w 12 publikacjach, do których włączono łącznie 791 pacjentów.</p> <p><u>Skuteczność:</u> W 6 badaniach odnotowano punkt końcowy dotyczące zachowania czynności nerek z wynikami w postaci krzywych przeżycia Kaplan-Meiera. Ponieważ na wyniki mogą wpływać różne schematy leczenia steroidami, autorzy badania zdecydowali się na przeprowadzenie analizy w podgrupach:</p> <ul style="list-style-type: none"> w grupie przyjmującej doustny prednizon w porównaniu do grupy kontrolnej odnotowano poprawę w zakresie zachowania czynności nerek (4 badania, RR=0,34 [95%CI: 0,13; 0,89]), w grupie przyjmującej doustny prednizon z dożylnym metyloprednizolonem w porównaniu do grupy kontrolnej odnotowano poprawę w zakresie zachowania czynności nerek (RR=0,08 [95%CI: 0,01; 0,56]). <p>W przypadku wyników dla białkomoczu na koniec trwania badania, w opisywanej metaanalizie nie przeprowadzono analizy w podgrupach wyszczególniającej wyniki dla ocenianej interwencji.</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> W przypadku wyników bezpieczeństwa, w opisywanej metaanalizie nie przeprowadzono analizy w podgrupach wyszczególniającej wyniki dla ocenianej interwencji.</p> <p><u>Wnioski autorów przeglądu</u> Według autorów badania wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że glukokortykoidy wpływają na względne zachowanie funkcji nerek w przypadku nefropatii IgA i odgrywają skuteczną rolę w zmniejszaniu białkomoczu w porównaniu do grupy kontrolnej. Wskazano również, że należy zwrócić uwagę na bezpieczeństwo glukokortykoidów, zwłaszcza krwawienia z przewodu pokarmowego.</p>
<p>Wskazanie – choroby autoimmunizacyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL: łysienie plackowate</p>			
<p>Kassira 2017</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak (zadeklarowano również brak konfliktu interesów)</p>	<p><u>Cel:</u> przegląd metod leczenia możliwych do zastosowania w łysieniu całkowitym i łysieniu uogólnionym.</p> <p><u>Synteza wyników:</u> jakościowa.</p> <p><u>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</u> PubMed – od 01.01.2000 do 01.09.2016 r.</p>	<p><u>Populacja:</u> pacjenci z łysieniem całkowitym lub łysieniem uogólnionym.</p> <p><u>Interwencja:</u> nie wskazano.</p> <p><u>Komparatory:</u> nie wskazano.</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> nie wskazano.</p> <p><u>Metodyka:</u> badania kliniczne, badania retrospektywne, opisy przypadków.</p> <p><u>Inne:</u> nie wskazano.</p>	<p><u>Włączone badania:</u> 40 badań, w tym: 21 badań klinicznych i 19 opisów przypadków lub badań retrospektywnych. Spośród badań klinicznych 3 to badania randomizowane, a jedno było badaniem podwójnie zaślepieniem. Średni okres obserwacji z badań wyniósł 50,4 tygodni. Ogólnie włączono 1254 pacjentów z łysieniem plackowatym oraz 485 osób z łysieniem całkowitym / łysieniem uogólnionym.</p> <p><u>Skuteczność:</u> Skuteczność podawania systemowych steroidów była oceniana w 13 badaniach (w jednym z nich oceniano m.in. prednizon). W badaniu <i>Kurosawa 2006</i> uczestniczyło 38 pacjentów z łysieniem całkowitym / łysieniem uogólnionym. Badanie obejmowało trzy grupy: triamcynolon podawany domięśniowo, prednizon doustny oraz doustny deksametazon. Odpowiedź na leczenie była zdefiniowana jako odrośnięcie więcej niż 40% włosów. Najwyższy odsetek pacjentów odpowiedział na leczenie triamcynolonem (67%), a następnie na leczenie doustnym prednizonem (59%). Najgorsze wyniki zaobserwowano w grupie</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
			<p>przyjmującej doustny deksametazon, gdzie odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 33% pacjentów. W grupie przyjmującej doustny deksametazon odnotowano również największy wskaźnik nawrotów (75% pacjentów w przeciągu 3 miesięcy).</p> <p>Bezpieczeństwo: Zdarzeniami niepożądanymi odnotowanymi podczas trwania badania <i>Kurosawa 2006</i> były: odczuwanie dyskomfortu w obrębie jamy brzusznej, bóle menstruacyjne, pogorszenie trądziku, zwiększenie masy ciała, osłabienie, twarz „księżycowata”.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu Wykazano, że żadna z terapii możliwych do stosowania wśród pacjentów z łysieniem całkowitym / łysieniem uogólnionym nie jest całkowicie skuteczna i potrzebne są dalsze badania. Pewnymi obiecującymi terapiami, dla których wnioskowanie oparte jest o dowody naukowe wysokiej jakości to m.in.: difenylcyklopropenon, terapia fotodynamiczna, stroidy i cyklosporyna w połączeniu z metyloprednizolonem. Brakuje wysokiej jakości randomizowanych badań klinicznych na dużych próbach, a ujednoczenie wytycznych dotyczących punktów końcowych w rozpatrywanym problemie zdrowotnym, ułatwiłoby porównywanie przyszłych badań.</p>
Wskazanie – choroby autoimmunizacyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL: pierwotna małopłytkowość immunologiczna (u dzieci)			
<p>Mithoowani 2016</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Canadian Institutes of Health Research, Canadian Blood Services oraz Health Canada (autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów).</p>	<p>Cel: ocena długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa wysokich dawek kortykosteroidów w leczeniu początkowym dorosłych oraz dzieci z wcześniej nieleczoną pierwotną trombocytopenią.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa.</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: MEDLINE, Embase, Cumulative Index of Nursing and Allied Health Literature, Cochrane Library: 1970 – lipiec 2016 r.</p>	<p>Populacja: osoby z wcześniej nieleczoną pierwotną małopłytkowością immunologiczną.</p> <p>Interwencja / komparator: różne schematy leczenia kortykosteroidami.</p> <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie na podstawie liczby płytek krwi, liczba krwawień, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem kortykosteroidami. <p>Metodyka: randomizowane badania kliniczne.</p> <p>Inne: publikacje w języku angielskim.</p>	<p>Włączone badania: 9 RCT – w 4 badaniach oceniano populację mieszaną lub wyłącznie populację pediatryczną (łącznie liczba dzieci: 329 os.). Metaanaliza była możliwa do przeprowadzenia jedynie z badań dotyczących porównania deksametazonu z prednizonem – badania te dotyczyły wyłącznie populacji osób dorosłych, dla których opisywana jednostka chorobowa jest wskazaniem rejestracyjnym, dlatego w niniejszym raporcie odstąpiono od przedstawienia tych wyników. Badania w których uczestniczyły dzieci to: dwa badania porównujące standardowe dawki prednizonu z niskimi dawkami prednizonu (populacja mieszaną), badanie porównujące wysokie dawki prednizonu z wysokimi dawkami metyloprednizonu podawanego dożylnie (populacja pediatryczna) oraz badanie porównujące różne wysokie dawki metyloprednizonu podawanego doustnie (populacja pediatryczna), które nie zostało przedstawione przez wgląd na niewłaściwą interwencję.</p> <p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> nie zaobserwowano różnic w krótko- oraz długookresowych punktach końcowych w żadnym z dwóch badań porównujących niskie oraz standardowe dawki prednizonu, nie zaobserwowano różnic we wczesnej odpowiedzi na leczenie w badaniu porównującym wysokie dawki prednizonu z wysokimi dawkami metyloprednizonu podawanego dożylnie. <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> wskazano, że w badaniu porównującym wysokie dawki prednizonu z wysokimi dawkami metyloprednizonu podawanego dożylnie zdarzenia niepożądane były raportowane często. <p>Wnioski autorów przeglądu Potrzebna jest większa ilość badań randomizowanych wysokiej jakości, aby ocenić optymalną dawkę kortykosteroidów oraz ocenić wpływ ich stosowania na jakość życia.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Wskazanie – obturacyjne choroby płuc w przypadkach innych niż określone w ChPL: przewlekła obturacyjna choroba płuc			
Walters 2018	Aktualizacja przeglądu systematycznego <i>Cochrane Collaboration (Walter 2014)</i> , którego wyniki zostały przedstawione w poprzednim raporcie Agencji. W publikacji wskazano, że nie odnaleziono innych badań niż włączone do poprzedniej publikacji – wyniki i wnioski pozostają bez zmian.		
Wskazanie – stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórki lub szpiku: przeszczepienie komórek macierzystych rąbka rogówki			
<p>Ballios 2018</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> nie wskazano.</p>	<p>Cel: próba zidentyfikowania dowodów naukowych w zakresie protokołów immunoterapii po przeszczepieniu komórek macierzystych rąbka rogówki.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa.</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: MEDLINE, Embase – lata: 1980-2015.</p>	<p>Populacja: pacjenci z deficytem komórek macierzystych rąbka rogówki po przeszczepieniu komórek macierzystych rąbka rogówki.</p> <p>Interwencja: leczenie immunosupresyjne po przeszczepie.</p> <p>Komparatory: nie wskazano.</p> <p>Punkty końcowe: odsetek pacjentów ze stabilną powierzchnią oka na ostatniej wizycie podczas okresu obserwacji.</p> <p>Metodyka: randomizowane badania kliniczne, nierandomizowane badania porównawcze, analizy prospektywne i retrospektywne, opisy serii przypadków obejmujące co najmniej 14 oczu.</p> <p>Inne: nie wskazano.</p>	<p>Włączone badania:</p> <p>16 badań z czego 13 było retrospektywnymi seriami przypadków lub badaniami kohortowymi, a 3 badania były prospektywnymi seriami przypadków. W 7 badaniach pacjenci stosowali między innymi prednizon, w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi.</p> <p>Skuteczność:</p> <p>Wyniki z badań, w których uczestniczyli pacjenci z obuocznym ciężkim lub całkowitym deficytem komórek macierzystych rąbka rogówki (2 badania, w których pacjenci przyjmowali między innymi prednizon – <i>Holland 2003</i> gdzie był stosowany z cyklosporyną A oraz azatiopryną oraz <i>Basu 2012</i> gdzie był stosowany z cyklosporyną A i metyloprednizolonem):</p> <ul style="list-style-type: none"> w badaniu <i>Holland 2003</i> odsetek stabilnej powierzchni oka na ostatniej wizycie wyniósł 90,5% (średni okres obserwacji 35,7 miesięcy), natomiast w badaniu <i>Basu 2012</i> wyniósł około 75% (co najmniej 2-letni okres obserwacji). <p>Wyniki z badań, w których uczestniczyli pacjenci z jednoocznym lub obuocznym ciężkim lub całkowitym deficytem komórek macierzystych rąbka rogówki (2 badania, w których pacjenci przyjmowali między innymi prednizon – <i>Ilari 2002</i> gdzie był stosowany z cyklosporyną A i metyloprednizolonem oraz <i>Chan 2013</i> gdzie był stosowany z takrolimusem i mykofenolanem mofetylu):</p> <ul style="list-style-type: none"> w przeglądzie wskazano, że w 4 badaniach (między innymi w badaniu <i>Chen 2013</i>) odsetek stabilnej powierzchni oka wahał się od 70% do 85%. Natomiast w badaniu <i>Ilari 2002</i> odsetek stabilnej powierzchni oka wyniósł 21%. <p>Wyniki z badań, w których uczestniczyli pacjenci, co do których nie wiadomo jaki rodzaj deficytu komórek macierzystych rąbka rogówki mieli (3 badania, w których pacjenci przyjmowali między innymi prednizon – <i>Han 2011</i> gdzie był stosowany z cyklosporyną A i mykofenolanem mofetylu, <i>Holland 2012</i> gdzie był stosowany z azatiopryną, cyklosporyną A oraz takrolimusem lub mykofenolanem mofetylu i <i>Ang 2013</i> gdzie był stosowany z takrolimusem i mykofenolanem mofetylu):</p> <ul style="list-style-type: none"> w przeglądzie wskazano, że w trzech badaniach (m.in. <i>Holland 2012</i> oraz <i>Ang 2013</i>) odsetek pacjentów ze stabilną powierzchnią oka na ostatniej wizycie wahał się od 69% do 77%. <p>Bezpieczeństwo:</p> <p>Wyniki z badań, w których uczestniczyli pacjenci z obuocznym ciężkim lub całkowitym deficytem komórek macierzystych rąbka rogówki:</p> <ul style="list-style-type: none"> w badaniu <i>Basu 2012</i> odnotowano, że 8 z 28 oczu doświadczyło odrzucenia przeszczepu. Ze zdarzeń niepożądanych ogólnych: u jednego pacjenta zaobserwowano złe samopoczucie i owrzodzenie jamy ustnej, które zostały przypisane systemowemu leczeniu immunosupresyjnemu, u drugiego pacjenta zaobserwowano przełom nadnerczowy podczas dyskontynuacji terapii doustnymi sterydami. <p>Wyniki z badań, w których uczestniczyli pacjenci</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
			<p>z jednoocznym lub obuocznym ciężkim lub całkowitym deficytem komórek macierzystych rąbka rogówki:</p> <ul style="list-style-type: none"> w badaniu <i>Ilari 2002</i> odnotowano 39,4% odsetek pacjentów z ostrym odrzuceniem przeszczepu. Ogólnie przeszczep został odrzucony u 18 z 33 pacjentów w tym badaniu (54,5%). Przyczynami niepowodzenia były m.in.: przetrwały defekt nabłonka lub jego nawrót, rogowacenie spojówki. <p>Wyniki z badań, w których uczestniczyli pacjenci, co do których nie wiadomo jaki rodzaj deficytu komórek macierzystych rąbka rogówki mieli:</p> <ul style="list-style-type: none"> w badaniu <i>Han 2011</i> u 33% pacjentów zdiagnozowano noworozpoznane zaburzenie nabłonka, u 37% pacjentów zaobserwowano podwyższone ciśnienie śródgałkowe, u 8% pacjentów topnienie rogówki, u 12,5% pacjentów bakteryjne zapalenie rogówki, u 4% pacjentów grzybicze zapalenie rogówki, u 4% pacjentów odnotowano opryszczkowe zapalenie rogówki, w badaniu <i>Ang 2013</i> średni czas do wystąpienia odrzucenia przeszczepu wyniósł 19 miesięcy, a średni czas na leczeniu immunosupresyjnym 44 miesiące, w badaniu <i>Holland 2012</i> średni czas leczenia immunosupresyjnego wyniósł 42,1 miesiąca (zakres: 3,6; 128). U 37 ze 105 pacjentów (35,2%) zmniejszono podawane leczenie immunosupresyjne bez cech odrzucenia przeszczepu. W badaniu odnotowano 21 mniejszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u 19 ze 136 pacjentów (14%). Najczęstszy był przemijający wzrost poziomu kreatyniny (10 os.). U jednego pacjenta w badaniu <i>Holland 2012</i> odnotowano konieczność całkowitego odstawienia przyjmowanego leczenia immunosupresyjnego. U czterech pacjentów rozwinęło się nadciśnienie krwi. U jednego pacjenta odnotowano zapalenie płuc i u jednego jałową martwicę głowy kości udowej. <p><u>Wnioski autorów przeglądu</u></p> <p>Autorzy przeglądu wskazują, że długotrawe leczenie immunosupresyjne może odgrywać ważną rolę w powodzeniu przeszczepienia komórek macierzystych rąbka rogówki, nie mniej jednak istnieje potrzeba większej ilości badań prospektywnych (w tym badań randomizowanych). Aktualnie nie ma konsensusu wskazującego najbardziej skuteczny schemat leczenia. Wskazują na istotność odpowiednio długiego monitorowania pacjenta oraz współpraca okulisty oraz transplantologa.</p>

3.3. Wyniki analizy skuteczności

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzone wyszukiwania nie zidentyfikowano badań pierwotnych odnoszących się do skuteczności klinicznej ocenianej interwencji w rozpatrywanych wskazaniach.

Skuteczność praktyczna

Wskazanie – choroby autoimmunizacyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL

❖ **Autoimmunologiczne zapalenie wątroby**

Badanie *Pape 2019*

Odpowiedź na leczenie: duże dawki prednizonu vs. małe dawki prednizonu

✓ Normalizacja transaminaz w surowicy po 6 miesiącach leczenia.

W grupie I otrzymującej małe dawki prednizonu 64,7% pacjentów osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy (normalizacja transaminaz w surowicy po 6 miesiącach leczenia) w porównaniu do 70,5% pacjentów w grupie II otrzymującej duże dawki prednizonu. Wynik nie był istotny statystycznie ($p=0,20$).

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 4. Wyniki analizy skuteczności - badanie Pape 2019

Punkt końcowy	Grupa I prednizon <0,50 mg/kg/d, n=170	Grupa II prednizon ≥ 0,50 mg/kg/d, n= 281	P value
Normalizacja transaminaz w surowicy po 6 mies. leczenia, n (%)	110 (64,7)	198 (70,5)	0,20

Ponadto, z treści publikacji *Pape 2019* wynika, że po 1 roku leczenia większość pacjentów w obu grupach osiągnęła normalizację transaminaz (76,2% pacjentów w grupie otrzymującej duże dawki prednizonu vs 77,6% pacjentów w grupie otrzymującej małe dawki prednizonu, $p=0,77$; dane dostępne dla 357 pacjentów).

✓ Remisja biochemiczna (definiowana jako normalizacja transaminazy i IgG).

Remisję biochemiczną (prawidłowe IgG po 6 miesiącach leczenia u pacjentów, u których był znany IgG) w grupie I (małe dawki prednizonu) osiągnęło 60,5% pacjentów, a w grupie II (duże dawki prednizonu) 63,7%. Wynik nie był istotny statystycznie ($p=0,61$).

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 5. Wyniki analizy skuteczności - badanie Pape 2019

Punkt końcowy	Grupa I prednizon <0,50 mg/kg/d, n=86	Grupa II prednizon ≥0,50 mg/kg/d, n=182	P value
Remisja biochemiczna po 6 mies.*, n (%)	52 (60,5)	116 (63,7)	0,61

* uwzględniono pacjentów, dla których był znany IgG po 6 m-ach leczenia

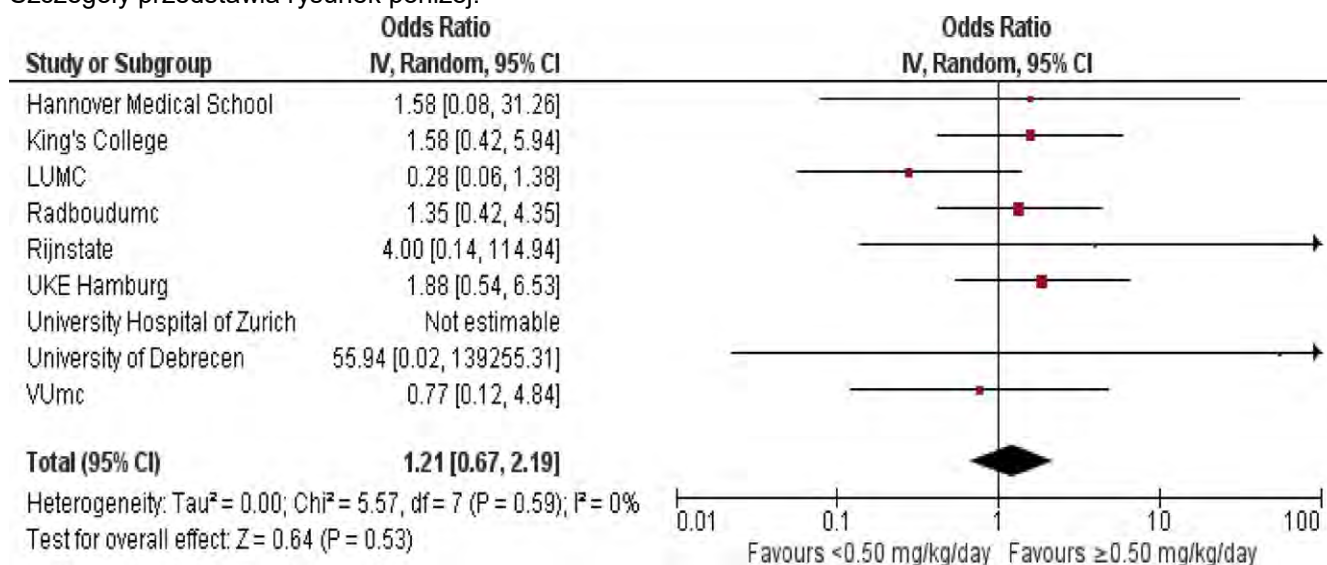
Odpowiedź na leczenie: analiza wielowymiarowa (ang. *multivariable analysis*)

Autorzy publikacji *Pape 2019* przeprowadzili wielowymiarową analizę, która dla prawie wszystkich zmiennych w modelu nie wykazała istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami (tj. otrzymującą małe dawki prednizonu vs. duże dawki prednizonu).

OR (iloraz szans, ang. *odds ratio*) dla normalizacji transaminaz w grupie pacjentów leczonych dużymi dawkami prednizonu wynosi 1,21 (95% CI, 0,78; 1,87, $p= 0,38$). Tylko w przypadku pacjentów z marskością wątroby wynik był istotny statystycznie ($p=0,04$).

Dodatkowo, przeprowadzono zbiorczą analizę danych OR dla pierwszorzędowego punktu końcowego (tj. normalizacja transaminaz w surowicy po 6 miesiącach leczenia), z której wynika, że OR = 1,21 (95% CI: 0,67; 2,19) na korzyść grupy otrzymującej duże dawki prednizonu.

Szczegóły przedstawia rysunek poniżej.



Rysunek 1. Analiza zbiorcza OR dla pierwszorzędowego punktu końcowego - badanie Pape 2019.

Odpowiedź na leczenie: metoda łączenia według prawdopodobieństwa, (ang. *propensity score matching*).

Pacjentów podzielono na dwie grupy (otrzymująca duże dawki prednizonu vs otrzymująca małe dawki prednizonu) po 108 pacjentów w każdej. Analiza nie wykazała różnic istotnych statystycznie w odsetku normalizacji transaminaz (małe dawki prednizonu – 66,7% vs duże dawki prednizonu – 73,1%, $p=0,30$) oraz remisji biochemicznej (małe dawki prednizonu – 68,5% vs duże dawki prednizonu – 62,0%, $p=0,45$).

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 6. Wyniki analizy skuteczności (metoda łączenia wg prawdopodobieństwa) - badanie Pape 2019

Punkt końcowy	Grupa I prednizon <0,50 mg/kg/d, n=108	Grupa II prednizon \geq 0,50 mg/kg/d, n= 108	P value
Normalizacja transaminaz w surowicy po 6 mies. leczenia, n (%)	72 (66,7)	79 (73,1)	0,30
Remisja biochemiczna po 6 mies., n (%)	37 (68,5)	44 (62,0)	0,45

Odpowiedź na leczenie: pacjenci z marskością wątroby

W badaniu *Pape 2019*, 81 pacjentów miało marskość wątroby na początku badania.

Poniżej zamieszczono wyniki dla tej subpopulacji dla pierwszorzędnego punktu końcowego (wyniki istotne statystycznie przedstawiono pogrubioną czcionką).

Tabela 7. Wyniki analizy skuteczności (pacjenci z marskością wątroby) - badanie Pape 2019

Punkt końcowy	Pacjenci z marskością wątroby na początku badania, n=86	Pacjenci bez marskości wątroby na początku badania, n=365	P value
Normalizacja transaminaz w surowicy po 6 mies. leczenia, n (%)	50 (58,1)	258 (70,7)	0,03
Grupa I prednizon <0,50 mg/kg/d	27/44 (61,4)	83/126 (65,9)	0,59
Grupa II prednizon \geq 0,50 mg/kg/d	23/42 (54,8)	175/239 (73,2)	0,02

Istotnie statystycznie ($p=0,03$) mniej pacjentów z marskością wątroby na początku badania (58,1%) osiągnęło prawidłowe transaminazy po 6 m-ach leczenia w porównaniu do pacjentów bez marskości wątroby na początku badania (70,7%).

Odpowiedź na leczenie: ciężkie przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie wątroby

W badaniu *Pape 2019*, 47 pacjentów miało ciężkie przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie wątroby.

Poniżej zamieszczono wyniki dla tej subpopulacji dla pierwszorzędnego punktu końcowego.

Tabela 8. Wyniki analizy skuteczności (pacjenci z ciężkim przewlekłym autoimmunologicznym zapaleniem wątroby) – badanie Pape 2019

Punkt końcowy	Pacjenci z ciężkim przewlekłym autoimmunologicznym zapaleniem wątroby na początku badania, n=47	Pozostali pacjenci na początku badania, n=404	P value
Normalizacja transaminaz w surowicy po 6 m-ach leczenia, n (%)	33/47 (70,2)	275/404 (68,1)	0,77
Grupa I prednizon <0,50 mg/kg/d	11/18 (61,1)	99/152 (65,1)	0,74
Grupa II prednizon \geq 0,50 mg/kg/d	22/29 (75,9)	176/252 (68,1)	0,50

Wyniki dla pacjentów z ciężkim przewlekłym autoimmunologicznym zapaleniem wątroby vs pozostali pacjenci dla prawidłowego poziomu transaminaz po 6 m-ach leczenia były podobne (70,2% vs 68,1 %). Wyniki nie są istotne statystycznie ($p=0,77$).

Badanie Purnak 2017

Odpowiedź na leczenie

Po 3 miesiącach leczenia odsetek odpowiedzi na leczenie był znacznie wyższy w grupie otrzymującej duże dawki prednizonu w porównaniu do grupy otrzymującej małe dawki prednizonu (69,2% vs 43,8%). Wynik istotny statystycznie – $p= 0,031$.

Po 6 i 12 miesiącach leczenia odsetek odpowiedzi na leczenie również był wyższy w grupie otrzymującej duże dawki prednizonu (79,5% po 6 m-ach, 89,5% po 12 m-ach) w porównaniu do grupy otrzymującej małe dawki

prednizonu (59,4% po 6 m-ach, 80,6% po 12 m-ach). Jednakże wyniki te nie są istotne statystycznie ($p=0,065$ po 6 m-ach leczenia, $p=0,300$ po 12 m-ach leczenia).

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej (wyniki istotne statystycznie zaprezentowano pogrubioną czcionką).

Tabela 9. Wyniki analizy skuteczności - badanie Purnak 2017

Punkt końcowy	Łącznie n=71, (%)	Grupa I (małe dawki prednizonu) n=32, (%)	Grupa II (duże dawki prednizonu) n=39, (%)	<i>P value</i>
Odpowiedź na leczenie po 3 mies.	41 (57,7)	14 (43,8)	27 (69,2)	0,031
Odpowiedź na leczenie po 6 mies.	50 (70,4)	19 (59,4)	31 (79,5)	0,065
Odpowiedź na leczenie po 12 mies. ^a	59 (85,5)	25 (80,6)	34 (89,5)	0,300

^a 69 pacjentów było leczonych dłużej niż 12 m-cy

Odpowiedź na leczenie w subpopulacjach pacjentów: pacjenci z łagodnym do umiarkowanego przewlekłym zapaleniem wątroby

W grupie pacjentów otrzymujących duże dawki prednizonu wszystkie odsetki odpowiedzi na leczenie (po 3 m-ach – 76,5%, 6 m-ach – 88,2% i 12 m-ach – 93,85) były znacznie wyższe niż w grupie otrzymującej małe dawki prednizonu (po 3 m-ach – 57,9%, po 6 m-ach – 73,7%, po 12 m-ach – 88,96%). Jednakże żaden z tych wyników nie jest istotny statystycznie (p odpowiednio po 3, 6 i 12 m-ach: 0,238; 0,271; 0,618).

Poniżej zamieszczono wyniki dla subpopulacji pacjentów z łagodnym do umiarkowanego przewlekłym zapaleniem wątroby (36 pacjentów).

Tabela 10. Wyniki analizy skuteczności – badanie Purnak 2017

Punkt końcowy	Łącznie n=36, (%)	Grupa I (małe dawki prednizonu) n=19, (%)	Grupa II (duże dawki prednizonu) n=17, (%)	<i>P value</i>
Odpowiedź na leczenie po 3 mies.	24 (66,7)	11 (57,9)	13 (76,5)	0,238
Odpowiedź na leczenie po 6 mies.	29 (80,6)	14 (73,7)	15 (88,2)	0,271
Odpowiedź na leczenie po 12 mies. ^b	31 (91,2)	16 (88,96)	15 (93,8)	0,618

^b 34 pacjentów było leczonych dłużej niż 12 m-cy

Odpowiedź na leczenie w subpopulacjach pacjentów: pacjenci z ciężkim przewlekłym zapaleniem wątroby

W grupie otrzymującej duże dawki prednizonu pacjenci osiągnęli istotnie statystycznie wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie po 3 miesiącach (63,6%, $p=0,020$) i 6 miesiącach (72,7%, $p=0,046$) terapii w porównaniu do grupy otrzymującej małe dawki prednizonu (po 3 m-ach – 23,1%, po 6 m-ach – 38,5).

Poniżej zamieszczono wyniki dla subpopulacji pacjentów z ciężkim przewlekłym zapaleniem wątroby (35 pacjentów). Wyniki istotne statystycznie przedstawiono pogrubioną czcionką.

Tabela 11. Wyniki analizy skuteczności - badanie Purnak 2017

Punkt końcowy	Łącznie n=35, (%)	Grupa I (małe dawki prednizonu) n=13, (%)	Grupa II (duże dawki prednizonu) n=22, (%)	<i>P value</i>
Odpowiedź na leczenie po 3 mies.	17 (48,6)	3 (23,1)	14 (63,6)	0,020
Odpowiedź na leczenie po 6 mies.	21 (60)	5 (38,5)	16 (72,7)	0,046
Odpowiedź na leczenie po 12 mies. ^b	28 (80)	9 (69,2)	19 (86,4)	0,221

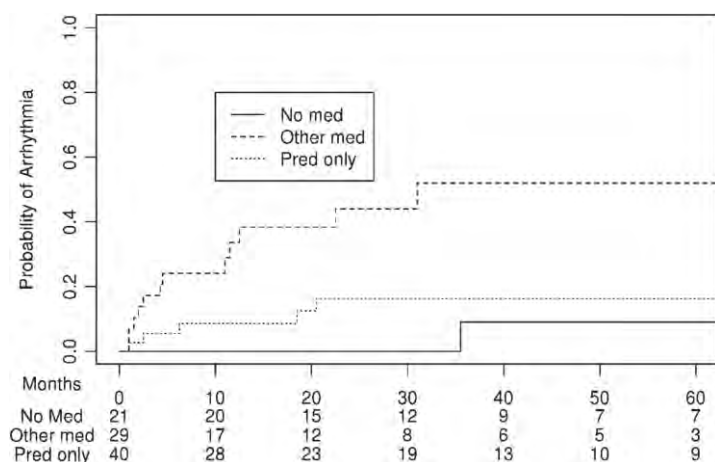
❖ **Sarkoidoza mięśnia sercowego**

Badanie Fussner 2018

Niewydolność serca i arytmia serca

Wśród 47 pacjentów z kardiomiopatią u 31 wystąpiła poprawa frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) o $\geq 10\%$ podczas okresu obserwacji. Nie było różnic między badanymi grupami pod względem czasu do poprawy (log-rank = 0,38). Jednocześnie u 23 z 47 pacjentów stwierdzono spadek LVEF o $\geq 10\%$ podczas okresu obserwacji. Natomiast czas do obniżenia LVEF nie różnił się między badanymi grupami [15,7 m-ca w grupie 1 (tylko prednizon), 23,3 m-ca w grupie 2 (inny immunosupresant \pm prednizon), 56,1 m-ca w grupie 3 (bez terapii immunosupresantami)].

14 z 47 pacjentów doświadczyło zarówno poprawy jak i spadku LVEF podczas okresu obserwacji. Czas do zmniejszenia LVEF nie różnił się w poszczególnych grupach. Szczegóły przedstawia rysunek poniżej.



Rysunek 2. Przeżycie bez zdarzenia arytmii komorowej wśród całej kohorty (n=91, log-rank <0,001) – badanie Fussner 2018.

Złożony punkt końcowy: umieszczenie urządzenia wspomagającego komory serca, przeszczep serca, zgon

14 z 91 pacjentów osiągnęło złożony punkt końcowy: umieszczenie urządzenia wspomagającego komory serca, przeszczep serca i/lub zgon.

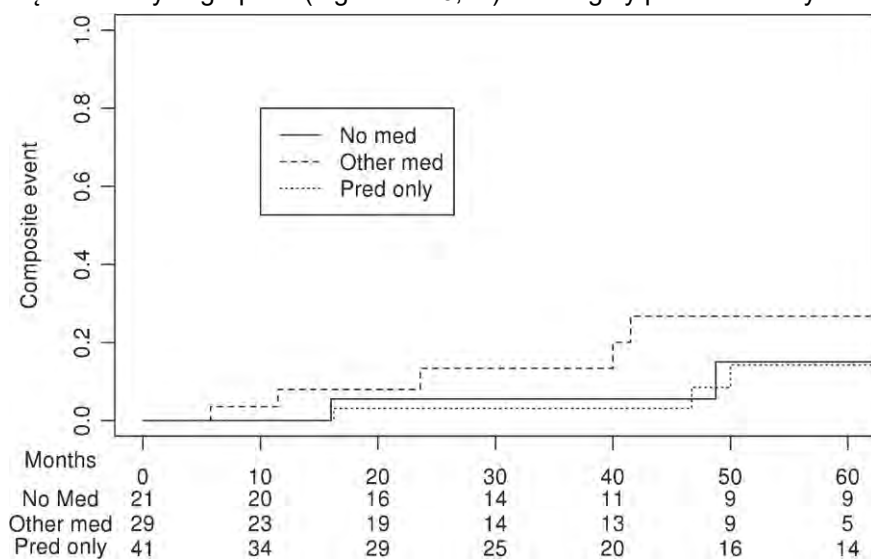
Ponadto, z treści publikacji *Fussner 2018* wynika, że wszyscy pacjenci (14/91), którzy osiągnęli złożony punkt końcowy mieli kardiomiopatię, a 9 z nich miało arytmie komorową. Żaden z 13 pacjentów, u których zdiagnozowano sarkoidozę mięśnia sercowego, na podstawie samego obrazowania, nie osiągnął złożonego punktu końcowego.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności - badanie Fussner 2018.

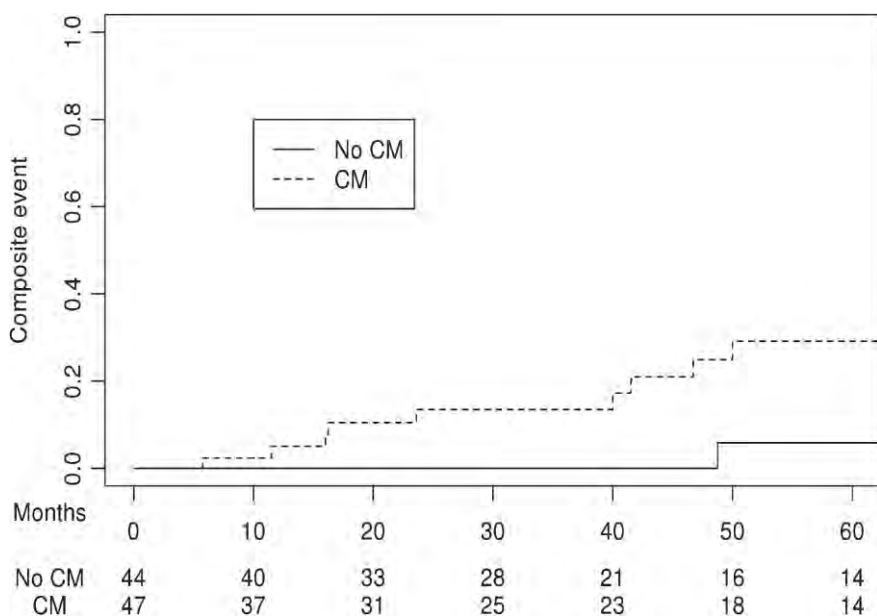
Punkt końcowy	Grupa 1 (tylko prednizon), n=41	Grupa 2 (inny immunosupresant ± prednizon), n=29	Grupa 3 (bez leczenia przez pierwsze 90 dni), n=21
Umieszczenie urządzenia wspomagającego komory serca, n	2	4	1
Przeszczep serca, n	1	4	0
Zgon, n	4	2	1
Złożony punkt końcowy (którykolwiek z powyższych), n	6	6	2

Dodatkowo z treści badania *Fussner 2018* wynika, że przeżycie bez złożonego punktu końcowego nie różniło się w badanych grupach (log-rank = 0,17). Szczegóły przedstawia rysunek poniżej.



Rysunek 3. Przeżycie bez złożonego punktu końcowego wg badanej grupy (n=91, log-rank =0,17) – badanie Fussner 2018.

Ponadto, pacjenci z kardiomiopatią w momencie rozpoznania (n=47 vs 44 bez kardiomiopatii) częściej osiągnęli złożony punkt końcowy (log-rank = 0,005). Szczegóły przedstawia rysunek poniżej.



Rysunek 4. Przeżycie bez złożonego punktu końcowego wg obecności lub braku kardiomiopatii w momencie rozpoznania - badanie Fussner 2018.

Z treści publikacji *Fussner 2018* wynika również, że na osiągnięcie przez pacjentów złożonego punktu końcowego nie wpływał fakt, że pacjent miał blok przedsionkowo-komorowy lub arytmie (odpowiednio log-rank = 0,7 i 0,64). Dodatkowo na przeżycie pacjentów bez złożonego punktu końcowego nie wpływało również umieszczenie urządzenia wspomagającego serce (stymulator i/lub defibrylator). Brak różnic między badanymi grupami (log-rank = 0,10).

❖ Pierwotna immunologiczna małopłytkowość (u dzieci)

Badanie Labrosse 2017

Wprowadzenie protokołu skutkowało istotnym statystycznie, 34% zmniejszeniem odsetka pacjentów, u których konieczna była hospitalizacja w momencie pierwszorazowej oceny dziecka (91% vs 55%; $p < 0,001$) oraz istotnym statystycznie zmniejszeniem długości jej trwania (2,7 dnia vs 1,6 dnia; $p < 0,1$). W zakresie liczby płytek krwi w momencie wypisania ze szpitala nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy (50,9 vs 45,2; $p = 0,57$). Zastosowanie protokołu wiązało się również ze zmniejszeniem odsetka hospitalizacji w okresie 3 miesięcy od postawienia diagnozy (1,4 vs 0,9; $p = 0,02$) oraz niższym odsetkiem rehospitalizacji.

Osiemdziesiąt procent pacjentów w grupie sprzed wprowadzenia protokołu w porównaniu do 68% pacjentów po wprowadzeniu protokołu przyjmowało prednizon ($p = 0,19$) oraz odpowiednio 61% i 46% przyjmowało immunoglobuliny podawane dożylnie ($p = 0,15$). Zmniejszyła się liczba dni po początkowej diagnozie podczas których pacjenci przyjmowali prednizon (13,1 dni vs 5,8 dni; $p < 0,01$). Zmniejszyła się również skumulowana liczba dni, w których pacjenci przyjmowali prednizon – dla tych, którzy mieli więcej niż jeden kurs terapii prednizonem w ciągu trzech miesięcy od diagnozy (15,2 dni vs 7,2 dnia; $p < 0,01$).

Wskazanie – obturacyjne choroby płuc w przypadkach innych niż określone w ChPL

❖ Przewlekła obturacyjna choroba płuc

Badanie Petite 2019

Odsetek pacjentów wymagających ponownej hospitalizacji na przestrzeni 30 dni od wypisania ze szpitala był podobny pomiędzy porównywanymi grupami (17 z 83 pacjentów (20,5%) w grupie standardowej dawki kortykosteroidów vs 18 z 137 pacjentów (13,1%) w grupie wysokich dawek kortykosteroidów, $p = 0,15$). W przypadku rehospitalizacji związanych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc odsetek ten był również podobny pomiędzy porównywanymi grupami (9 z 83 pacjentów (10,8%) w grupie standardowej dawki kortykosteroidów vs 7 z 137 pacjentów (5,1%) w grupie wysokich dawek kortykosteroidów, $p = 0,15$).

Długość hospitalizacji była istotnie statystycznie krótsza w grupie pacjentów przyjmujących standardowe dawki kortykosteroidów (3 dni (odstęp międzykwartylowy: 2-4,25 dni) w grupie standardowej dawki kortykosteroidów

vs 4 dni (odstęp międzykwartylowy: 2-6 dni) w grupie wysokich dawek kortykosteroidów, $p < 0,001$). Przyjęcia na oddział intensywnej terapii wymagały po dwie osoby z każdej z grup.

Przeprowadzono analizę mającą na celu identyfikację czynników związanych z dłuższym okresem hospitalizacji. Wskazano, że były to: wiek, obecność zapalenia płuc oraz przyjmowanie wysokich dawek kortykosteroidów.

Badanie Gulati 2018

Skumulowana dawka steroidów była o 31% niższa w grupie pacjentów leczonych protokołem PowerPlan w porównaniu do pacjentów z leczeniem standardowym (420 ± 224 vs 611 ± 462 mg, $p < 0,001$). Redukcja ta została spowodowana 47% obniżeniem podawania steroidów dożylnych oraz 24% obniżeniem podawania steroidów doustnych. Średni czas trawienia leczenia steroidami dożylnymi był krótszy o 1 dzień wśród pacjentów leczonych zgodnie z protokołem PowerPlan ($2,2 \pm 1,2$ vs $3,2 \pm 1,9$ dnia, $p < 0,001$). Pacjenci w grupie protokołu PowerPlan mieli kilka dni krótszą ekspozycję na steroidy w porównaniu do pacjentów leczonych schematem standardowym – wynik nie osiągnął istotności statystycznej (9,6 vs 13 dni; $p = 0,075$).

Pacjenci leczeni protokołem PowerPlan mieli krótszą długość hospitalizacji w porównaniu do grupy kontrolnej.

Odsetek pacjentów rehospitalizowanych w okresie 30 dni był taki sam pomiędzy porównywanymi grupami (po 25%). Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w rehospitalizacji w okresie 90 dni (44% w grupie protokołu PowerPlan vs 38% w grupie terapii standardowej, $p = 0,37$).

3.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wskazanie – choroby autoimmunizacyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL

❖ Autoimmunologiczne zapalenie wątroby

Badanie Pape 2019

W badaniu *Pape 2019* wystąpiły następujące zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem sterydów w obu badanych grupach (tj. otrzymującej małe dawki prednizonu vs otrzymującej duże dawki prednizonu): cukrzyca, osteopenia, osteoporoza i nadciśnienie. Wyniki nieistotne statystycznie.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 13. Wyniki analizy bezpieczeństwa – badanie Pape 2019

Zdarzenie niepożądane	Grupa I prednizon $< 0,50$ mg/kg/d, n=154	Grupa II prednizon $\geq 0,50$ mg/kg/d, n= 235	P value
Łącznie, n (%)	29 (18,8)	50 (21,3)	0,56
Cukrzyca	6 (3,9)	18 (7,7)	0,13
Osteopenia	14 (9,1)	13 (5,5)	0,18
Osteoporoza	4 (2,6)	15 (6,4)	0,09
Nadciśnienie	5 (3,2)	5 (2,1)	0,50

Uwaga: Dane dostępne dla 389 pacjentów. Jeden pacjent doświadczył 2 zdarzeń niepożądanych w grupie otrzymującej duże dawki prednizonu ($\geq 0,50$ mg/kg/d).

Z treści publikacji *Purnak 2017* wynika, że w czasie terapii prednizolonem wystąpiło przynajmniej raz następujące zdarzenie niepożądane: wygląd cushingoidalny, przyrost masy ciała i trądzik u 18,8% pacjentów z grupy otrzymujących małe dawki prednizonu i u 36,7% pacjentów z grupy otrzymujących duże dawki prednizonu ($p = 0,208$). Ponadto, osteoporozę (bez ucisku lub złamania kręgow) udokumentowano u 7% (5/71) pacjentów, tj. 3 pacjentów w grupie otrzymującej małe dawki prednizonu i 2 pacjentów otrzymujących duże dawki prednizonu. Jednocześnie, u jednego pacjenta z grupy drugiej (duże dawki prednizonu) wystąpiła poważna depresja podczas leczenia, a u innego pacjenta pojawiło się wodobrzusze podczas trzeciego tygodnia terapii (konieczne było przedwczesne zmniejszenie dawki prednizonu).

Dodatkowo, działania niepożądane związane ze stosowaniem azatiopryny, które wymagały odstawienia leku obserwowano u 5,6% (4/71) pacjentów i należą do nich: leukopenia ($n = 2$), nawracające zapalenie trzustki ($n = 1$) oraz wysypka skórna ($n = 1$).

Badanie Purnak 2017

Z treści publikacji *Purnak 2017* wynika, że wszystkie zgony i przeszczepy wątroby (2 osoby zmarły z przyczyn niezwiązanych z wątrobą, 1 zmarła z przyczyn związanych z wątrobą, a 3 pacjentów przeszło

przeszczep wątroby) obserwowano częściej w grupie I niż grupie II (15,6% vs 2,6%, $p=0,049$). Podobnie zgony i przeszczepy związane z wątrobą występowały częściej w grupie I niż w grupie II (12,5% vs 0%, $p=0,023$).

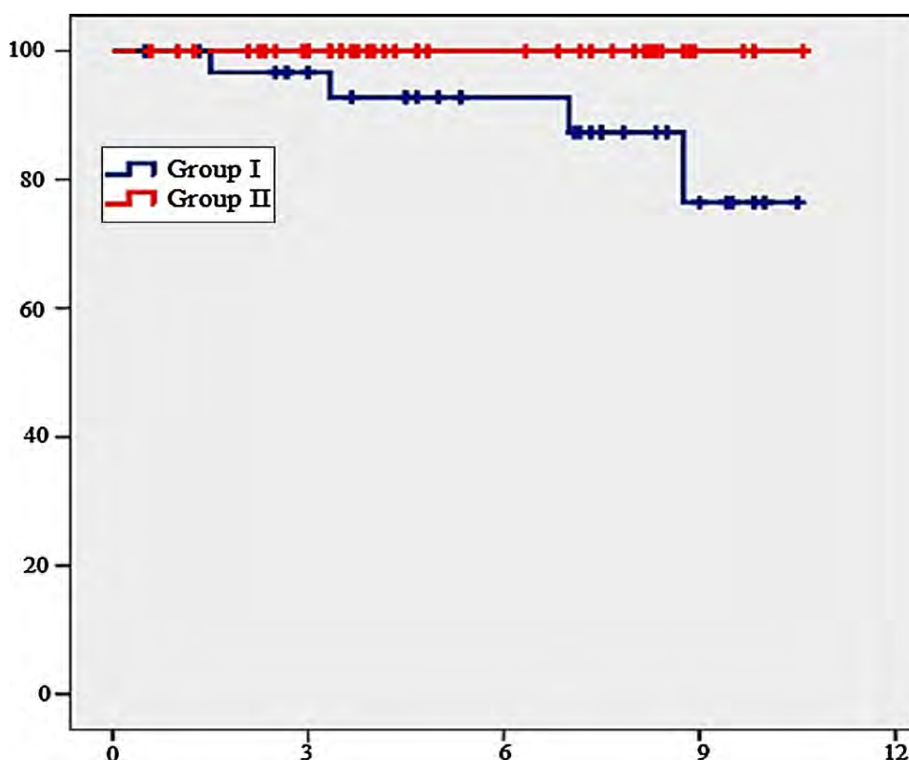
Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 14. Wyniki analizy bezpieczeństwa - badanie Purnak 2017

Punkt końcowy	Łącznie n=71, (%)	Grupa I (małe dawki prednizonu) n=32, (%)	Grupa II (duże dawki prednizonu) n=39, (%)	P value
Zgon/transplantacja wątroby	6 (8,5)	5 (15,6)	1 (2,6)	0,049
Zgon związany z wątrobą/transplantacja wątroby	4(5,6)	4 (12,5)	0 (0)	0,023

Ponadto, wskaźnik przeżycia był znacznie wyższy w grupie II niż w grupie I (100 vs. 87,5%, log-rank, $p=0,048$).

Szczegóły poniżej przedstawia rysunek.



Rysunek 5. Łączne przeżycie od zgonów związanych z wątrobą i przeszczepów w grupie I i w grupie II – badanie Purnak 2017

❖ Sarkoidoza mięśnia sercowego

Badanie Fussner 2018

Z treści publikacji *Fussner 2018* wynika, że u 1 pacjenta rozwinęła się arytmia komorowa 12,5 m-ca po rozpoznaniu sarkoidozy mięśnia sercowego, natomiast u 3 wystąpiła kardiomiopatia w 19,5; 22,3 i 56,0 miesiącu.

Zgony

Autorzy badania *Fussner 2018* raportują 7 zgonów, z czego 6 pacjentów zmarło w wyniku progresji zastoinowej niewydolności serca.

❖ Pierwotna immunologiczna małopłytkowość (u dzieci)

Badanie Labrosse 2017

W badaniu *Labrosse 2017* nie wykazano istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami (osoby leczone przed wprowadzeniem protokołu postępowania oraz osoby, z którymi postępowano zgodnie z wprowadzonym protokołem postępowania) w zakresie nieprzerwanej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej – 38% vs 30% ($p=0,43$) oraz w zakresie poważnych komplikacji związanych z krwawieniami – 7% vs 5% ($p=0,70$). W okresie trwania badania nie odnotowano krwotoków śródczaszkowych ani żadnego zgonu. Zastosowanie

prednizonu w dawce 4 mg/kg m.c. dziennie przez okres 4 dni było ogólnie dobrze tolerowane przez pacjentów, bez wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w okresie obserwacji z badania. Podkreślono, że zdarzenia niepożądane podczas leczenia prednizonem były ekstremalnie rzadkie, w przeciwieństwie do pacjentów leczonych immunoglobulinami podawanymi dożylnie (ciężkie bóle głowy i aspetyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych). W grupie pacjentów stosujących immunoglobuliny podawane dożylnie w porównaniu do pacjentów stosujących prednizon odnotowano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia umiarkowanego zdarzenia niepożądanego (34% vs 6%; $p < 0,001$).

Wskazanie – obturacyjne choroby płuc w przypadkach innych niż określone w ChPL

❖ Przewlekła obturacyjna choroba płuc

Badanie *Petite 2019*

W badaniu *Petite 2019* wskazano, że odsetek pacjentów z nowopowstałym nadciśnieniem tętniczym krwi oraz podwyższonym poziomem glukozy w surowicy krwi był podobny pomiędzy porównywanymi grupami. Kontynuacja tlenoterapii po wypisaniu ze szpitala była wymagana u 35,1% pacjentów z grupy przyjmującej standardowe dawki kortykosteroidów oraz u 57,9% pacjentów przyjmujących wysokie dawki kortykosteroidów.

Badanie *Gulati 2018*

W badaniu nie przedstawiono danych na temat bezpieczeństwa.

3.5. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

Wskazanie – choroby autoimmunizacyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL: autoimmunologiczne zapalenie wątroby

Skuteczność stosowania prednizonu wśród pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby opisano w dwóch przeglądach systematycznych (*Lu 2018, DeLemos Bonotto 2018*) oraz dwóch badaniach retrospektywnych (*Pape 2019, Purnak 2017*).

Wyniki z przeglądu *Lu 2018* w porównaniu bezpośrednim wskazują na istotnie statystycznie mniejszą szansę remisji w grupie przyjmującej prednizon w porównaniu do grupy przyjmującej placebo, istotnie statystycznie mniejszą szansę remisji w grupie przyjmującej prednizon z azatiopryną w porównaniu do grupy przyjmującej prednizon podawany w zwiększonych dawkach co 2. dzień, istotnie statystycznie większą szansę remisji w grupie przyjmującej prednizon z azatiopryną w porównaniu do grupy przyjmującej budezonid z azatiopryną oraz brak istotnych statystycznie różnic w zakresie szansy na remisję dla porównań: prednizon vs prednizon+azatiopryna / prednizon podawany w zwiększonej dawce co 2. dzień / azatiopryna / kwas ureodeoksycholowy+prednizon / cyklosporyna A oraz prednizon+azatiopryna vs: placebo / azatiopryna. Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie mniejszą szansę remisji w grupie przyjmującej azatioprynę w porównaniu do grupy przyjmującej prednizon oraz brak istotnych statystycznie różnic w zakresie szansy na remisję dla pozostałych porównań.

Wyniki z przeglądu *DeLemos Bonotto 2018* wskazują, że w zakresie częstości remisji histologicznej oraz przeszczepienia wątroby dla schematu mykofenolan mofetylu+prednizon wykazały 88,6% pacjentów osiagających remisję oraz 11,4% pacjentów wymagających leczenia.

W badaniu *Pape 2019* wskazano, że w grupie I otrzymującej małe dawki prednizonu 64,7% pacjentów osiągnęło pierwszorzędowny punkt końcowy (normalizacja transaminaz w surowicy po 6 miesiącach leczenia) w porównaniu do 70,5% pacjentów w grupie II otrzymującej duże dawki prednizonu. Wynik nie był istotny statystycznie. Po 1 roku leczenia większość pacjentów w obu grupach osiągnęła normalizację transaminaz. Remisję biochemiczną (prawidłowe IgG po 6 miesiącach leczenia u pacjentów, u których był znany IgG) w grupie I (małe dawki prednizonu) osiągnęło 60,5% pacjentów, a w grupie II (duże dawki prednizonu) 63,7%. Wynik nie był istotny statystycznie.

W badaniu *Purnak 2017* po 3 miesiącach leczenia odsetek odpowiedzi na leczenie był znacznie wyższy w grupie otrzymującej duże dawki prednizonu w porównaniu do grupy otrzymującej małe dawki prednizonu (69,2% vs 43,8%). Wynik był istotny statystycznie. Po 6 i 12 miesiącach leczenia odsetek odpowiedzi na leczenie również był wyższy w grupie otrzymującej duże dawki prednizonu w porównaniu do grupy otrzymującej małe dawki prednizonu. Wynik nie był istotny statystycznie. W grupie pacjentów otrzymujących duże dawki prednizonu wszystkie odsetki odpowiedzi na leczenie były znacznie wyższe niż w grupie otrzymującej małe dawki prednizonu. Wynik nie jest istotny statystycznie.

Wskazanie – choroby autoimmunizacyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL: nefropatia IgA

Skuteczność stosowania prednizonu wśród pacjentów z nefropatią IgA opisano w jednym przeglądzie systematycznym (*Qian 2019*). Wykazano, że w grupie przyjmującej doustny prednizon w porównaniu do grupy kontrolnej odnotowano poprawę w zakresie zachowanie czynności nerek oraz że w grupie przyjmującej doustny prednizon z dożylnym metyloprednizolonem w porównaniu do grupy kontrolnej odnotowano poprawę w zakresie zachowanie czynności nerek.

Wskazanie – choroby autoimmunizacyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL: łysienie plackowate

Skuteczność stosowania prednizonu wśród pacjentów z łysieniem plackowatym opisano w jednym przeglądzie systematycznym (*Kassira 2017*). Wyniki na podstawie jednego badania opisanego w przeglądzie *Kassira 2017*, które obejmowało trzy grupy: triamcynolon podawany domięśniowo, prednizon doustny oraz doustny deksametazon wskazują, że najwyższy odsetek pacjentów odpowiedział na leczenie triamcynolonem (67%), a następnie na leczenie doustnym prednizolem (59%). Najgorsze wyniki zaobserwowano w grupie przyjmującej doustny deksametazon, gdzie odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 33% pacjentów. W grupie przyjmującej doustny deksametazon odnotowano również największy wskaźnik nawrotów (75% pacjentów w przeciągu 3 miesięcy).

Wskazanie – choroby autoimmunizacyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL: pierwotna małopłytkowość immunologiczna (u dzieci)

Skuteczność stosowania prednizonu wśród pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną opisano w jednym przeglądzie systematycznym (*Mithoowani 2016*) oraz jednym badaniu retrospektywnym (*Labrosse 2017*). Wyniki przeglądu *Mithoowani 2016* z badań dotyczących populacji mieszanej lub populacji wyłącznie pediatrycznej wskazują, że nie zaobserwowano różnic w krótko- oraz długookresowych punktach końcowych w żadnym z dwóch badań porównujących niskie oraz standardowe dawki prednizonu oraz, że nie zaobserwowano różnic we wczesnej odpowiedzi na leczenie w badaniu porównującym wysokie dawki prednizonu z wysokimi dawkami metyloprednizolonu podawanego dożylnie.

W badaniu *Labrosse 2017* wprowadzenie protokołu skutkowało istotnym statystycznie, 34% zmniejszeniem odsetka pacjentów, u których konieczna była hospitalizacja w momencie pierwszorazowej oceny dziecka oraz istotnym statystycznie zmniejszeniem długości jej trwania. W zakresie liczby płytek krwi w momencie wypisania ze szpitala nie osiągnięto istotnej statystycznie różnicy. Zastosowanie protokołu wiązało się również ze zmniejszeniem odsetka hospitalizacji w okresie 3 miesięcy od postawienia diagnozy oraz niższym odsetkiem rehospitalizacji. Zmniejszyła się liczba dni po początkowej diagnozie podczas których pacjenci przyjmowali prednizon. Zmniejszyła się również skumulowana liczba dni, w których pacjenci przyjmowali prednizon – dla tych, którzy mieli więcej niż jeden kurs terapii prednizolem w ciągu trzech miesięcy od diagnozy.

Wskazanie – choroby autoimmunizacyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL: sarkoidoza serca

Skuteczność stosowania prednizonu wśród pacjentów z sarkoidozą serca opisano w jednym badaniu retrospektywnym (*Fussner 2018*). Wyniki badania *Fussner 2018* wskazują, że 14 z 91 pacjentów osiągnęło złożony punkt końcowy: umieszczenie urządzenia wspomagającego komory serca, przeszczep serca i/lub zgon. Wszyscy pacjenci, którzy osiągnęli złożony punkt końcowy mieli kardiomiopatię, a 9 z nich miało arytmie komorową. Żaden z 13 pacjentów, u których zdiagnozowano sarkoidozę mięśnia sercowego, na podstawie samego obrazowania, nie osiągnął złożonego punktu końcowego. Ponadto, wśród 47 pacjentów z kardiomiopatią u 31 wystąpiła poprawa frakcji wyrzutowej lewej komory o $\geq 10\%$ podczas okresu obserwacji. Nie było różnic między badanymi grupami pod względem czasu do poprawy. Jednocześnie u 23 z 47 pacjentów stwierdzono spadek LVEF o $\geq 10\%$ podczas okresu obserwacji. Natomiast czas do obniżenia LVEF nie różnił się między badanymi grupami.

Wskazanie – obturacyjne choroby płuc w przypadkach innych niż określone w ChPL: przewlekła obturacyjna choroba płuc

Skuteczność stosowania prednizonu wśród pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną opisano w jednym przeglądzie systematycznym (*Walters 2018*) oraz dwóch badaniach retrospektywnych (*Gulati 2018*, *Petite 2018*). Przegląd *Walters 2018* jest aktualizacją przeglądu z 2014 roku. W publikacji wskazano, że nie odnaleziono innych badań niż włączone do poprzedniej publikacji – wyniki i wnioski pozostają bez zmian.

W badaniu *Petite 2018* odsetek pacjentów wymagających ponownej hospitalizacji na przestrzeni 30 dni od wypisania ze szpitala był podobny pomiędzy porównywanymi grupami. W przypadku rehospitalizacji związanych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc odsetek ten był również podobny pomiędzy porównywanymi grupami. Długość hospitalizacji była istotnie statystycznie krótsza w grupie pacjentów przyjmujących

standardowe dawki kortykosteroidów. Przyjęcia na oddział intensywnej terapii wymagały po dwie osoby z każdej z grup. Przeprowadzono analizę mającą na celu identyfikację czynników związanych z dłuższym okresem hospitalizacji. Wskazano, że były to: wiek, obecność zapalenia płuc oraz przyjmowanie wysokich dawek kortykosteroidów.

W badaniu *Gulati 2018* skumulowana dawka steroidów była o 31% niższa w grupie pacjentów leczonych protokołem PowerPlan w porównaniu do pacjentów z leczeniem standardowym. Redukcja ta została spowodowana 47% obniżeniem podawania steroidów dożylnych oraz 24% obniżeniem podawania steroidów doustnych. Średni czas trwania leczenia steroidami dożylnymi był krótszy o 1 dzień wśród pacjentów leczonych zgodnie z protokołem PowerPlan. Pacjenci w grupie protokołu PowerPlan mieli kilka dni krótszą ekspozycję na steroidy w porównaniu do pacjentów leczonych schematem standardowym – wynik nie osiągnął istotności statystycznej. Pacjenci leczeni protokołem PowerPlan mieli krótszą długość hospitalizacji w porównaniu do grupy kontrolnej. Odsetek pacjentów rehospitalizowanych w okresie 30 dni był taki sam pomiędzy porównywanymi grupami.

Wskazanie – stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku: przeszczepienie komórek macierzystych rąbka rogówki

Skuteczność stosowania prednizonu wśród pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną opisano w jednym przeglądzie systematycznym (*Ballios 2018*). W przeglądzie *Ballios 2018* wskazano, że w badaniu *Holland 2003* odsetek stabilnej powierzchni oka na ostatniej wizycie wyniósł 90,5% (średni okres obserwacji 35,7 miesięcy), natomiast w badaniu *Basu 2012* wyniósł około 75% (co najmniej 2-letni okres obserwacji), w 4 badaniach (między innymi w badaniu *Chen 2013*) odsetek stabilnej powierzchni oka wahał się od 70% do 85%. Natomiast w badaniu *Ilari 2002* odsetek stabilnej powierzchni oka wyniósł 21% oraz w trzech badaniach (m.in. *Holland 2012* oraz *Ang 2013*) odsetek pacjentów ze stabilną powierzchnią oka na ostatniej wizycie wahał się od 69% do 77%.

Ograniczenia analizy klinicznej

- część z ocenianych wskazań była bardzo szeroka i ciężka do sprecyzowania (zwłaszcza wskazanie: choroby autoimmunizacyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL), przez wzgląd na to istnieje ryzyko, że w wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono wszystkich istniejących dowodów naukowych na wszystkie ze wskazań off-label,
- wyniki przeglądu *Mithoowani 2016* przedstawione w niniejszym opracowaniu opierają się częściowo na badaniach gdzie uczestniczyła populacja mieszana (dorośli oraz dzieci). Aktualnie wskazaniem pozarejestryjnym dla produktów leczniczych zawierających prednizon jest pierwotna małopłytkowość immunologiczna u dzieci, natomiast dla pacjentów dorosłych jest to wskazanie rejestryjne.
- W opinii analityków część wyników zaprezentowania w publikacji Lu 2018 została nieprawidłowo zinterpretowana przez autorów publikacji. W niniejszym opracowaniu dokonano stosownej korekty.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Ballios 2018** Ballios B. G. et al., Systemic immunosuppression in limbal stem cell transplantation: best practices and future challenges, *Can J Ophthalmol*, <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2017.10.040>
- DeLemos Bonotto 2018** De Lemos-Bonotto M. et al., A systematic review and meta-analysis of second-line immunosuppressants for autoimmune hepatitis treatment, *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, DOI: 10.1097/MEG.0000000000001019
- Fussner 2018** Fussner L.A. et al., Management and outcomes of cardiac sarcoidosis: a 20-year experience in two tertiary care centres, *European Journal of Heart Failure* (2018), doi:10.1002/ejhf.1319
- Gulati 2018** Gulati S. et al., The use of a standardized order set reduces systemic corticosteroid dose and length of stay for individuals hospitalized with acute exacerbations of COPD: a cohort study, *International Journal of COPD* 2018;13 2271–2278
- Kassira 2017** Kassira S. et al., Review of treatment for alopecia totalis and alopecia universalis, *International Journal of Dermatology* 2017,
- Labrosse 2017** Labrosse R. et al., Using a standardised protocol was effective in reducing hospitalisation and treatment use in children with newly diagnosed immune thrombocytopenia, doi: 10.1111/apa.13859
- Lu 2018** Lu F.-B. et al., Comparative efficacy and tolerability of treatments for adult autoimmune hepatitis: A systematic review and network meta-analysis, *Experimental And Therapeutic Medicine* 15: 4838–4850, 2018
- Mithoowani 2016** Mithoowani S., High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis, *Lancet Haematol* 2016, [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(16\)30124-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(16)30124-7)
- Pape 2019** Pape S. et al. Prednisolone Dosage and Chance of Remission in Patients With Autoimmune Hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jan 6. pii: S1542-3565(19)30008-4. doi: 10.1016/j.cgh.2018.12.035.
- Petite 2019** Petite S.A. et al., Systemic Corticosteroid and Antibiotic Use in Hospitalized Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation, *Annals of Pharmacotherapy* 1–7
- Purnak 2017** Purnak T. et al. Treatment Response and Outcome with Two Different Prednisolone Regimens in Autoimmune Hepatitis. *Dig Dis Sci*. 2017 Oct;62(10):2900-2907. doi: 10.1007/s10620-017-4728-2. Epub 2017 Sep 4.
- Qian 2019** Qian G. et al., Efficacy and safety of glucocorticoids for patients with IgA nephropathy: a meta-analysis, *International Urology and Nephrology*, <https://doi.org/10.1007/s11255-019-02094-5>
- Walters 2018** Walters J.A.E. et al., Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 3. Art. No.: CD006897. DOI: 10.1002/14651858.CD006897.pub4.

Rekomendacje kliniczne

- Beretta-Piccoli 2017** Beretta-Piccoli BT, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: standard treatment and systematic review of alternative treatments. *World J Gastroenterol* 2017 September 7; 23(33): 6030-6048.
- DDG 2016** Kreuter A, Krieg T i in. German guidelines for the diagnosis and therapy of localized scleroderma. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016 Feb;14(2):199-216. doi: 10.1111/ddg.12724
- DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH i DGTI 2018** Axel Matzdorff A, Meyer O i in. Immune Thrombocytopenia – Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncol Res Treat* 2018;41(suppl 5):1–30, DOI: 10.1159/000492187
- EULAR 2019** Hellmich B, Agueda A i in. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis Epub Ahead of print*. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215672
- GOLD 2019** Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2019 Report). GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE. <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf> [dostęp: 12.08.2019]
- JDA 2018** Jinnin M, Yamamoto T i in. Diagnostic criteria, severity classification and guidelines of eosinophilic fasciitis. *Journal of Dermatology* 2018; 45: 881–890.
- Puszczewicz 2016** Puszczewicz M. Zespół Sjögrena. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego *Reumatologia* 2016; supl. 1: 72–73, DOI: 10.5114/reum.2016.60004
- PTT 2018** Durlik M (red.), Przybyłowski P (red.). Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. *Polskie Towarzystwo Transplantacyjne*. Warszawa, grudzień 2018.
- SHARE 2019** Zulian F, Culp R i in. Consensus-based recommendations for the management of juvenile localised scleroderma. *Ann Rheum Dis* 2019;78:1019–1024.

Pozostałe publikacje

- ChPL Encorton** Charakterystyka Produktu Leczniczego Encorton – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, dostęp dnia: 15.07.2019 r.
- Hennes 2008** Hennes EM. et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008 Jul;48(1):169-76. doi: 10.1002/hep.22322.
- HRS 2014** Birnie DH. Et al. HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. *Heart Rhythm* 2014;11:1305–1323. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.03.043>

**Opinia Rady
Przejrzystości
nr 286/2016**

Opinia Rady Przejrzystości nr 286/2016 z dnia 19 września 2016 r. w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną prednisonum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (wskazania oceniane w raporcie: obturacyjne choroby płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL, choroby autoimmunizacyjne – w przypadkach innych niż określone w ChPL oraz stan po przeszczepieniu narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku).

OT.434.41.2016

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, Prednisonum we wskazaniach: obturacyjne choroby płuc -w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne –wprzypadkach innych niż określone w ChPL; stan poprzyszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku, Raport nr: OT.434.41.2016, Warszawa, 12 września 2016 r.

Walters 2014

Walters J.A.E. et al., Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 12. Art. No.: CD006897. DOI: 10.1002/14651858.CD006897.pub3.

5. Załączniki

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

Tabela 15. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu (Obwieszczenie MZ z dnia 27 czerwca 2019 r.)

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
82.5. Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednizon								
Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909990170616	7,56	7,94	8,32	1,18	ryczałt	8,32
Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	16,20	17,01	20,34	11,84	ryczałt	11,70
Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990405411	21,60	22,68	27,95	23,68	ryczałt	8,54
Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641192	22,45	23,57	29,60	29,60	ryczałt	5,33
Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990641185	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 16. Strategia wyszukiwania w bazie Medline dla substancji czynnej prednizon (data wyszukiwania: 17.07.2019 r.)

Nr wyszukiw.	Kwerenda	Liczba rekordów
7	Search (((("Evidence-Based Medicine"[Mesh]) OR (Evidence-Based Medicine[Title/Abstract]) OR (Evidence Based Medicine[Title/Abstract])) OR (((("Meta-Analysis"[Publication Type]) OR (meta-analysis) OR (meta analysis) OR (metaanalysis)))) OR (((((((("Health Planning Guidelines"[Mesh]) OR ("Guideline"[Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline"[Publication Type])) OR ("Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[Publication Type]) OR ("standards"[Subheading]) OR (Guideline[Title/Abstract]) OR (Guidance[Title/Abstract]) OR (recommendation[Title/Abstract]) OR (standards[Title/Abstract]) OR (consensus[Title/Abstract])) OR (((("systematic" AND review*)) OR (((("Review"[Publication Type]) OR (review*[Title/Abstract])) AND (((systematic[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract]))) AND (((((((("Bronchiolitis Obliterans"[Mesh]) OR ((Bronchioliti*[Title/Abstract]) AND ((Proliferativ*[Title/Abstract] OR Exudativ*[Title/Abstract] OR Constrictiv*[Title/Abstract])) OR ((Bronchioliti*[Title/Abstract] AND Obliteran*[Title/Abstract])) OR ((("Cystic Fibrosis"[Mesh]) OR ((Cystic Fibrosis[Title/Abstract] OR Fibrosis, Cystic[Title/Abstract]) OR Mucoviscidos*[Title/Abstract]) OR (((("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh]) OR ((COPD[Title/Abstract] OR COAD[Title/Abstract]) OR (((("Pulmonary Disease[Title/Abstract] OR Airway Disease[Title/Abstract] OR Lung Disease[Title/Abstract]) AND Chronic Obstructive[Title/Abstract]) OR ((Chronic[Title/Abstract] AND Airflow Obstruction*[Title/Abstract])) AND (((("Prednisonum"[Mesh]) OR Prednison*[Title/Abstract] OR (((((((Prednisonum[Title/Abstract] OR Prednisonone[Title/Abstract] OR Prednisona[Title/Abstract] OR Dehydrocortisonone[Title/Abstract] OR nsc10023[Title/Abstract] OR nsc 10023[Title/Abstract] OR nsc-10023[Title/Abstract]))) OR (((((((((((("Transplantation"[Mesh] OR Transplantatio*[Title/Abstract] OR "Cell Transplantation"[Mesh] OR Cell Transplantation[Title/Abstract] OR "Corneal Transplantation"[Mesh] OR Corneal Transplantation[Title/Abstract] OR "Tissue Transplantation"[Mesh] OR Tissue Transplantation[Title/Abstract] OR "Bone Marrow Transplantation"[Mesh] OR Bone Marrow Transplantation[Title/Abstract] OR "Organ Transplantation"[Mesh] OR Organ Transplantation[Title/Abstract] OR "Kidney Transplantation"[Mesh] OR Kidney Transplantation[Title/Abstract] OR "Heart Transplantation"[Mesh] OR Heart Transplantation[Title/Abstract] OR "Lung Transplantation"[Mesh] OR Lung Transplantation[Title/Abstract]) AND (((("Prednisonone"[Mesh] OR Prednison*[Title/Abstract] OR (((((((Prednisonum[Title/Abstract] OR Prednisonone[Title/Abstract] OR Prednisona[Title/Abstract] OR Dehydrocortisonone[Title/Abstract] OR nsc10023[Title/Abstract] OR nsc 10023[Title/Abstract] OR nsc-10023[Title/Abstract]))) OR (((((((((((("Cholangitis, Sclerosing"[Mesh] OR "Hepatitis, Autoimmune"[Mesh] OR Sjogren's Syndrome[Title/Abstract] OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh] OR Albinism[Title/Abstract] OR "Albinism"[Mesh] OR "Scleroderma, Systemic"[Mesh] OR "Anti-Glomerular Basement Membrane Disease"[Mesh] OR Myasthenia Gravis[Title/Abstract] OR "Myasthenia Gravis"[Mesh] OR Guillain-Barre Syndrome[Title/Abstract] OR "Guillain-Barre Syndrome"[Mesh] OR ((anemia[Title/Abstract] AND (((pernicious[Title/Abstract] OR addison[Title/Abstract] OR addison's[Title/Abstract])) OR "Anemia, Pernicious"[Mesh] OR ((autoimmun*[Title/Abstract] AND ((gastritis[Title/Abstract] OR gastritides[Title/Abstract])) OR ((diabetes mellitus[Title/Abstract] AND autoimmune[Title/Abstract]) OR "Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh] OR (((Graves[Title/Abstract] OR Basedow*[Title/Abstract]) AND Diseases*[Title/Abstract]) OR "Graves Disease"[Mesh] OR ((Thyroiditi*[Title/Abstract] AND ((Autoimmun*[Title/Abstract] OR Lymphocyt*[Title/Abstract] OR Lymphomatou*[Title/Abstract])) OR ((Disease, Autoimmune[Title/Abstract] OR Diseases, Autoimmune[Title/Abstract] OR Autoimmune Disease[Title/Abstract]) OR "Thyroiditis, Autoimmune"[Mesh] OR "Autoimmune Diseases"[Mesh]) AND (((("Prednisonone"[Mesh] OR Prednison*[Title/Abstract] OR (((((((Prednisonum[Title/Abstract] OR Prednisonone[Title/Abstract] OR Prednisona[Title/Abstract] OR Dehydrocortisonone[Title/Abstract] OR nsc10023[Title/Abstract] OR nsc-10023[Title/Abstract]))) Filters: Publication date from 2016/08/16 to 2019/07/17; English; Polish	82
6	Search (((("Evidence-Based Medicine"[Mesh]) OR (Evidence-Based Medicine[Title/Abstract]) OR (Evidence Based Medicine[Title/Abstract])) OR (((("Meta-Analysis"[Publication Type]) OR (meta-analysis) OR (meta analysis) OR (metaanalysis)))) OR (((((((("Health Planning Guidelines"[Mesh]) OR ("Guideline"[Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline"[Publication Type])) OR ("Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[Publication Type]) OR ("standards"[Subheading]) OR (Guideline[Title/Abstract]) OR (Guidance[Title/Abstract]) OR (recommendation[Title/Abstract]) OR (standards[Title/Abstract]) OR (consensus[Title/Abstract])) OR (((("systematic" AND review*)) OR (((("Review"[Publication Type]) OR (review*[Title/Abstract])) AND (((systematic[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract]))) AND (((((((("Bronchiolitis Obliterans"[Mesh] OR	584

Nr wyszukiw.	Kwerenda	Liczba rekordów
	((Bronchioliti* [Title/Abstract]) AND (((Proliferativ* [Title/Abstract]) OR Exudativ* [Title/Abstract]) OR Constrictiv* [Title/Abstract])) OR ((Bronchioliti* [Title/Abstract]) AND Obliteran* [Title/Abstract])) OR (((Cystic Fibrosis [Mesh]) OR (Cystic Fibrosis [Title/Abstract]) OR Fibrosis, Cystic [Title/Abstract]) OR Mucoviscidos* [Title/Abstract]) OR (((Pulmonary Disease, Chronic Obstructive [Mesh]) OR (COPD [Title/Abstract]) OR COAD [Title/Abstract]) OR (((Pulmonary Disease [Title/Abstract]) OR Airway Disease [Title/Abstract]) OR Lung Disease [Title/Abstract]) AND Chronic Obstructive [Title/Abstract]) OR ((Chronic [Title/Abstract]) AND Airflow Obstruction* [Title/Abstract])) AND (((Prednisone [Mesh]) OR Prednison* [Title/Abstract]) OR (((((Prednisolum [Title/Abstract]) OR Prednisone [Title/Abstract]) OR Prednisona [Title/Abstract]) OR Dehydrocortisone [Title/Abstract]) OR nsc10023 [Title/Abstract]) OR nsc 10023 [Title/Abstract]) OR nsc-10023 [Title/Abstract])) OR (((((((((((((((("Transplantation" [Mesh]) OR Transplantatio* [Title/Abstract]) OR "Cell Transplantation" [Mesh]) OR Cell Transplantation [Title/Abstract]) OR "Corneal Transplantation" [Mesh]) OR Corneal Transplantation [Title/Abstract]) OR "Tissue Transplantation" [Mesh]) OR Tissue Transplantation [Title/Abstract]) OR "Bone Marrow Transplantation" [Mesh]) OR Bone Marrow Transplantation [Title/Abstract]) OR "Organ Transplantation" [Mesh]) OR Organ Transplantation [Title/Abstract]) OR "Kidney Transplantation" [Mesh]) OR Kidney Transplantation [Title/Abstract]) OR "Heart Transplantation" [Mesh]) OR Heart Transplantation [Title/Abstract]) OR "Lung Transplantation" [Mesh]) OR Lung Transplantation [Title/Abstract]) AND (((Prednisone [Mesh]) OR Prednison* [Title/Abstract]) OR (((Prednisolum [Title/Abstract]) OR Prednisone [Title/Abstract]) OR Dehydrocortisone [Title/Abstract]) OR nsc10023 [Title/Abstract]) OR nsc 10023 [Title/Abstract]) OR nsc-10023 [Title/Abstract])) OR (((((((((((((((("Cholangitis, Sclerosing" [Mesh]) OR "Hepatitis, Autoimmune" [Mesh]) OR Sjogren's Syndrome [Title/Abstract]) OR "Sjogren's Syndrome" [Mesh]) OR Albinism [Title/Abstract]) OR "Albinism" [Mesh]) OR "Scleroderma, Systemic" [Mesh]) OR "Anti-Glomerular Basement Membrane Disease" [Mesh]) OR Myasthenia Gravis [Title/Abstract]) OR "Myasthenia Gravis" [Mesh]) OR Guillain-Barre Syndrome [Title/Abstract]) OR "Guillain-Barre Syndrome" [Mesh]) OR ((anemia [Title/Abstract]) AND (((pernicious [Title/Abstract]) OR addison [Title/Abstract]) OR addison's [Title/Abstract])) OR "Anemia, Pernicious" [Mesh]) OR ((autoimmun* [Title/Abstract]) AND ((gastritis [Title/Abstract]) OR gastritides [Title/Abstract])) OR ((diabetes mellitus [Title/Abstract]) AND autoimmune [Title/Abstract]) OR "Diabetes Mellitus, Type 1" [Mesh]) OR (((Graves [Title/Abstract]) OR Basedow [Title/Abstract]) AND Diseases* [Title/Abstract]) OR "Graves Disease" [Mesh]) OR ((Thyroiditi* [Title/Abstract]) AND (((Autoimmun* [Title/Abstract]) OR Lymphocyt* [Title/Abstract]) OR Lymphomatou* [Title/Abstract])) OR ((Disease, Autoimmune [Title/Abstract]) OR Diseases, Autoimmune [Title/Abstract]) OR Autoimmune Disease [Title/Abstract]) OR "Thyroiditis, Autoimmune" [Mesh]) OR "Autoimmune Diseases" [Mesh]) AND (((Prednisone [Mesh]) OR Prednison* [Title/Abstract]) OR (((Prednisolum [Title/Abstract]) OR Prednisone [Title/Abstract]) OR Prednisona [Title/Abstract]) OR Dehydrocortisone [Title/Abstract]) OR nsc10023 [Title/Abstract]) OR nsc 10023 [Title/Abstract]) OR nsc-10023 [Title/Abstract]))))	
5	Search (((("Evidence-Based Medicine" [Mesh]) OR (Evidence-Based Medicine [Title/Abstract]) OR (Evidence Based Medicine [Title/Abstract])) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type]) OR (meta-analysis) OR (meta analysis) OR (metaanalysis)))) OR (((((((("Health Planning Guidelines" [Mesh]) OR ("Guideline" [Publication Type]) OR "Guidelines as Topic" [Mesh]) OR "Practice Guideline" [Publication Type])) OR ("Consensus Development Conferences as Topic" [Mesh]) OR "Consensus Development Conference" [Publication Type])) OR ("standards" [Subheading]) OR (Guideline [Title/Abstract]) OR (Guidance [Title/Abstract]) OR (recommendation [Title/Abstract]) OR (standards [Title/Abstract]) OR (consensus [Title/Abstract])) OR (((systematic* AND review*)) OR (((("Review" [Publication Type]) OR (review* [Title/Abstract])) AND ((systematic [Title/Abstract]) OR (systematic* [Title/Abstract]))))	1740163
4	Search (((((((("Bronchiolitis Obliterans" [Mesh]) OR ((Bronchioliti* [Title/Abstract]) AND (((Proliferativ* [Title/Abstract]) OR Exudativ* [Title/Abstract]) OR Constrictiv* [Title/Abstract])) OR ((Bronchioliti* [Title/Abstract]) AND Obliteran* [Title/Abstract])) OR (((Cystic Fibrosis [Mesh]) OR (Cystic Fibrosis [Title/Abstract]) OR Fibrosis, Cystic [Title/Abstract]) OR Mucoviscidos* [Title/Abstract]) OR (((Pulmonary Disease, Chronic Obstructive [Mesh]) OR (COPD [Title/Abstract]) OR COAD [Title/Abstract]) OR (((Pulmonary Disease [Title/Abstract]) OR Airway Disease [Title/Abstract]) OR Lung Disease [Title/Abstract]) AND Chronic Obstructive [Title/Abstract]) OR ((Chronic [Title/Abstract]) AND Airflow Obstruction* [Title/Abstract])) AND (((Prednisone [Mesh]) OR Prednison* [Title/Abstract]) OR (((((Prednisolum [Title/Abstract]) OR Prednisone [Title/Abstract]) OR Prednisona [Title/Abstract]) OR Dehydrocortisone [Title/Abstract]) OR nsc10023 [Title/Abstract]) OR nsc 10023 [Title/Abstract]) OR nsc-10023 [Title/Abstract])) OR (((((((((((((((("Transplantation" [Mesh]) OR Transplantatio* [Title/Abstract]) OR "Cell Transplantation" [Mesh]) OR Cell Transplantation [Title/Abstract]) OR "Corneal Transplantation" [Mesh]) OR Corneal Transplantation [Title/Abstract]) OR "Tissue Transplantation" [Mesh]) OR Tissue Transplantation [Title/Abstract]) OR "Bone Marrow Transplantation" [Mesh]) OR Bone Marrow Transplantation [Title/Abstract]) OR "Organ Transplantation" [Mesh]) OR Organ Transplantation [Title/Abstract]) OR "Kidney Transplantation" [Mesh]) OR Kidney Transplantation [Title/Abstract]) OR "Heart Transplantation" [Mesh]) OR Heart Transplantation [Title/Abstract]) OR "Lung Transplantation" [Mesh]) OR Lung Transplantation [Title/Abstract]) AND (((Prednisone [Mesh]) OR Prednison* [Title/Abstract]) OR (((Prednisolum [Title/Abstract]) OR Prednisone [Title/Abstract]) OR Prednisona [Title/Abstract]) OR Dehydrocortisone [Title/Abstract]) OR nsc10023 [Title/Abstract]) OR nsc 10023 [Title/Abstract]) OR nsc-10023 [Title/Abstract])) OR (((((((((((((((("Cholangitis, Sclerosing" [Mesh]) OR "Hepatitis, Autoimmune" [Mesh]) OR Sjogren's Syndrome [Title/Abstract]) OR "Sjogren's Syndrome" [Mesh]) OR Albinism [Title/Abstract]) OR "Albinism" [Mesh]) OR "Scleroderma, Systemic" [Mesh]) OR "Anti-Glomerular Basement Membrane Disease" [Mesh]) OR Myasthenia Gravis [Title/Abstract]) OR "Myasthenia Gravis" [Mesh]) OR Guillain-Barre Syndrome [Title/Abstract]) OR "Guillain-Barre Syndrome" [Mesh]) OR ((anemia [Title/Abstract]) AND (((pernicious [Title/Abstract]) OR addison [Title/Abstract]) OR addison's [Title/Abstract])) OR "Anemia, Pernicious" [Mesh]) OR ((autoimmun* [Title/Abstract]) AND ((gastritis [Title/Abstract]) OR gastritides [Title/Abstract])) OR ((diabetes mellitus [Title/Abstract]) AND autoimmune [Title/Abstract]) OR "Diabetes Mellitus, Type 1" [Mesh]) OR (((Graves [Title/Abstract]) OR Basedow [Title/Abstract]) AND Diseases* [Title/Abstract]) OR "Graves Disease" [Mesh]) OR ((Thyroiditi* [Title/Abstract]) AND (((Autoimmun* [Title/Abstract]) OR Lymphocyt* [Title/Abstract]) OR Lymphomatou* [Title/Abstract])) OR ((Disease, Autoimmune [Title/Abstract]) OR Diseases, Autoimmune [Title/Abstract]) OR Autoimmune Disease [Title/Abstract]) OR "Thyroiditis, Autoimmune" [Mesh]) OR "Autoimmune Diseases" [Mesh]) AND (((Prednisone [Mesh]) OR Prednison* [Title/Abstract]) OR (((Prednisolum [Title/Abstract]) OR Prednisone [Title/Abstract]) OR Prednisona [Title/Abstract]) OR Dehydrocortisone [Title/Abstract]) OR nsc10023 [Title/Abstract]) OR nsc 10023 [Title/Abstract]) OR nsc-10023 [Title/Abstract]))))	17336
3	Search (((((((((((((((("Cholangitis, Sclerosing" [Mesh]) OR Sjogren's Syndrome [Title/Abstract]) OR "Sjogren's Syndrome" [Mesh]) OR Albinism [Title/Abstract]) OR "Albinism" [Mesh]) OR "Scleroderma, Systemic" [Mesh]) OR "Anti-Glomerular Basement Membrane Disease" [Mesh]) OR Myasthenia Gravis [Title/Abstract]) OR "Myasthenia Gravis" [Mesh]) OR Guillain-Barre Syndrome [Title/Abstract]) OR "Guillain-Barre Syndrome" [Mesh]) OR ((anemia [Title/Abstract]) AND (((pernicious [Title/Abstract]) OR addison [Title/Abstract]) OR addison's [Title/Abstract])) OR "Anemia, Pernicious" [Mesh]) OR ((autoimmun* [Title/Abstract]) AND ((gastritis [Title/Abstract]) OR gastritides [Title/Abstract])) OR ((diabetes mellitus [Title/Abstract]) AND autoimmune [Title/Abstract]) OR "Diabetes Mellitus, Type 1" [Mesh]) OR (((Graves [Title/Abstract]) OR Basedow [Title/Abstract]) AND Diseases* [Title/Abstract]) OR "Graves Disease" [Mesh]) OR ((Thyroiditi* [Title/Abstract]) AND (((Autoimmun* [Title/Abstract]) OR Lymphocyt* [Title/Abstract]) OR Lymphomatou* [Title/Abstract])) OR ((Disease, Autoimmune [Title/Abstract]) OR Diseases, Autoimmune [Title/Abstract]) OR Autoimmune Disease [Title/Abstract]) OR "Thyroiditis, Autoimmune" [Mesh]) OR "Autoimmune Diseases" [Mesh]) AND (((Prednisone [Mesh]) OR	10204

Nr wyszukiw.	Kwerenda	Liczba rekordów
	Prednison*[Title/Abstract] OR ((((((Prednisonum[Title/Abstract] OR Prednisone[Title/Abstract] OR Prednisona[Title/Abstract] OR Dehydrocortisone[Title/Abstract] OR nsc10023[Title/Abstract] OR nsc 10023[Title/Abstract] OR nsc-10023[Title/Abstract])))	
2	Search (((((((((((((((("Transplantation"[Mesh] OR Transplantatio*[Title/Abstract] OR "Cell Transplantation"[Mesh] OR Cell Transplantation[Title/Abstract] OR "Corneal Transplantation"[Mesh] OR Corneal Transplantation[Title/Abstract] OR "Tissue Transplantation"[Mesh] OR Tissue Transplantation[Title/Abstract] OR "Bone Marrow Transplantation"[Mesh] OR Bone Marrow Transplantation[Title/Abstract] OR "Organ Transplantation"[Mesh] OR Organ Transplantation[Title/Abstract] OR "Kidney Transplantation"[Mesh] OR Kidney Transplantation[Title/Abstract] OR "Heart Transplantation"[Mesh] OR Heart Transplantation[Title/Abstract] OR "Lung Transplantation"[Mesh] OR Lung Transplantation[Title/Abstract])) AND (((("Prednisone"[Mesh] OR Prednison*[Title/Abstract] OR ((((((Prednisonum[Title/Abstract] OR Prednisone[Title/Abstract] OR Prednisona[Title/Abstract] OR Dehydrocortisone[Title/Abstract] OR nsc10023[Title/Abstract] OR nsc 10023[Title/Abstract] OR nsc-10023[Title/Abstract])))	7146
1	Search ((((((("Bronchiolitis Obliterans"[Mesh] OR ((Bronchioliti*[Title/Abstract] AND (((Proliferativ*[Title/Abstract] OR Exudativ*[Title/Abstract] OR Constrictiv*[Title/Abstract])) OR ((Bronchioliti*[Title/Abstract] AND Obliteran*[Title/Abstract]))) OR (((("Cystic Fibrosis"[Mesh] OR ((Cystic Fibrosis[Title/Abstract] OR Fibrosis, Cystic[Title/Abstract])) OR Mucoviscidos*[Title/Abstract])) OR (((("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh] OR ((COPD[Title/Abstract] OR COAD[Title/Abstract])) OR (((Pulmonary Disease[Title/Abstract] OR Airway Disease[Title/Abstract] OR Lung Disease[Title/Abstract])) AND Chronic Obstructive[Title/Abstract])) OR ((Chronic[Title/Abstract] AND Airflow Obstruction*[Title/Abstract]))) AND (((("Prednisone"[Mesh] OR Prednison*[Title/Abstract] OR ((((((Prednisonum[Title/Abstract] OR Prednisone[Title/Abstract] OR Prednisona[Title/Abstract] OR Dehydrocortisone[Title/Abstract] OR nsc10023[Title/Abstract] OR nsc 10023[Title/Abstract] OR nsc-10023[Title/Abstract])))	568

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Embase dla substancji czynnej prednizon (data wyszukiwania: 17.07.2019 r.)

Nr wyszukiw.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp prednisone/	139730
2	(Prednison* or Prednisonum or Prednisone or Prednisona or Dehydrocortisone or nsc10023 or nsc 10023).ab,kw,ti.	39618
3	1 or 2	144058
4	exp bronchiolitis obliterans/	5410
5	exp chronic obstructive lung disease/	114739
6	exp cystic fibrosis/	60658
7	(Cystic Fibrosis or Fibrosis, Cystic or Mucoviscidos* or COPD or COAD).ab,kw,ti.	137445
8	bronchiolitis.ab,kw,ti.	15591
9	(constrictive or obliterating or obliterative).ab,kw,ti.	9364
10	8 and 9	1599
11	"Bronchioliti".ab,kw,ti.	15613
12	(Proliferativ* or Exudativ* or Constrictiv* or Obliteran*).ab,kw,ti.	150179
13	11 and 12	5885
14	Chronic Obstructive.ab,kw,ti.	70547
15	(Pulmonary Disease or Airway Disease or Lung Disease).ab,kw,ti.	136518
16	14 and 15	67276
17	Chronic.ab,kw,ti.	1387233
18	"Airflow Obstruction".ab,kw,ti.	6161
19	17 and 18	3342
20	4 or 5 or 6 or 7 or 10 or 13 or 16 or 19	213406
21	3 and 20	3132
22	exp transplantation/	915693
23	exp cell transplantation/	160982
24	exp cornea transplantation/	8072
25	exp tissue transplantation/	440953
26	exp bone marrow transplantation/	56400
27	exp organ transplantation/	344748
28	exp kidney transplantation/	128681
29	exp heart transplantation/	58857
30	exp lung transplantation/	32853
31	(Transplantatio* or Cell Transplantation or cornea transplantation or Tissue Transplantation or Bone Marrow Transplantation or Organ Transplantation or Kidney Transplantation or Heart Transplantation or Lung Transplantation).ab,kw,ti.	471324
32	22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31	975959
33	3 and 32	32550
34	exp sclerosing cholangitis/	3343
35	exp autoimmune hepatitis/	11239
36	exp Sjogren syndrome/	19268
37	exp albinism/	5145
38	exp systemic sclerosis/	25488
39	exp glomerulonephritis/	35581
40	exp myasthenia gravis/	16564
41	exp Guillain Barre syndrome/	12729
42	exp pernicious anemia/	2876
43	exp insulin dependent diabetes mellitus/	102265
44	exp Graves disease/	18137
45	exp autoimmune disease/	488712
46	exp autoimmune thyroiditis/	15673
47	(Sjogren's Syndrome or Albinism or Myasthenia Gravis or Guillain-Barre Syndrome or Disease, Autoimmune or Diseases, Autoimmune or	80048

Nr wyszukiw.	Kwerenda	Liczba rekordów
	Autoimmune Disease).ab,kw,ti.	
48	Anemia.ab,kw,ti.	134083
49	(pernicious or addison or addison's).ab,kw,ti.	5871
50	48 and 49	1608
51	"autoimmun".ab,kw,ti.	226583
52	(gastritis or gastritides).ab,kw,ti.	26010
53	51 and 52	1648
54	diabetes mellitus.ab,kw,ti.	259780
55	51 and 54	7959
56	"Diseas".ab,kw,ti.	4521253
57	(Graves or Basedow).ab,kw,ti.	17401
58	56 and 57	14991
59	"Thyroiditi".ab,kw,ti.	15586
60	(Autoimmun* or Lymphocyt* or Lymphomatou*).ab,kw,ti.	283100
61	59 and 60	9245
62	34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 50 or 53 or 55 or 58 or 61	656682
63	3 and 62	34652
64	exp "systematic review"/	210610
65	exp meta analysis/	166624
66	"systematic".ab,kw,ti.	494790
67	"review".ab,kw,ti.	2368941
68	66 and 67	238780
69	(metaanalysis or meta-analysis or meta analysis).ab,kw,ti.	176251
70	64 or 65 or 68 or 69	418728
71	21 or 33 or 63	65403
72	70 and 71	1354
73	limit 72 to ((english or polish) and yr="2016 -Current")	259

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane Library* dla substancji czynnej prednizon (data wyszukiwania: 17.07.2019 r.)

Nr wyszukiw.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Evidence-Based Medicine] explode all trees	883
2	MeSH descriptor: [Health Planning Guidelines] explode all trees	12
3	MeSH descriptor: [Guidelines as Topic] explode all trees	1810
4	MeSH descriptor: [Guidelines as Topic] explode all trees	1810
5	(Evidence-Based Medicine OR Evidence Based Medicine OR meta-analysis OR meta analysis OR metaanalysis OR Guideline* OR Guidance* OR recommendation* OR standards OR consensus OR systematic* AND review* OR systematic*):ti,ab,kw	118120
6	(review*):ti,ab,kw	83321
7	(systematic):ti,ab,kw	23529
8	#6 AND #7	16740
9	(Meta-Analysis OR Guideline OR Practice Guideline OR Consensus Development Conference OR Review):pt	26773
10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #8 OR #9	133264
11	MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees	3675
12	(Prednison* OR Prednisonum OR Prednisone OR Prednisona OR Dehydrocortisone OR nsc10023 OR nsc 10023 OR nsc-10023):ti,ab,kw	9062
13	#11 OR #12	9062
14	MeSH descriptor: [Cholangitis, Sclerosing] explode all trees	86
15	MeSH descriptor: [Hepatitis, Autoimmune] explode all trees	25
16	MeSH descriptor: [Sjogren's Syndrome] explode all trees	243
17	MeSH descriptor: [Albinism] explode all trees	19
18	MeSH descriptor: [Scleroderma, Systemic] explode all trees	467
19	MeSH descriptor: [Anti-Glomerular Basement Membrane Disease] explode all trees	4
20	MeSH descriptor: [Myasthenia Gravis] explode all trees	169
21	MeSH descriptor: [Guillain-Barre Syndrome] explode all trees	53
22	MeSH descriptor: [Anemia, Pernicious] explode all trees	18
23	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 1] explode all trees	4906
24	MeSH descriptor: [Graves Disease] explode all trees	399
25	MeSH descriptor: [Thyroiditis, Autoimmune] explode all trees	109
26	MeSH descriptor: [Autoimmune Diseases] explode all trees	16407
27	(Sjogren's Syndrome OR Albinism OR Myasthenia Gravis OR Guillain-Barre Syndrome OR Disease, Autoimmune OR Diseases, Autoimmune OR Autoimmune Disease):ti,ab,kw	4959
28	(Anemia):ti,ab,kw	18765
29	(pernicious):ti,ab,kw	105
30	(addison):ti,ab,kw	141
31	(addison's):ti,ab,kw	141
32	#29 OR #30 OR #31	243
33	#28 AND #32	71
34	(autoimmun*):ti,ab,kw	4605
35	(gastritis):ti,ab,kw	2521
36	(gastritides):ti,ab,kw	0

Nr wyszukiw.	Kwerenda	Liczba rekordów
37	#35 OR #36	2521
38	#34 AND #37	32
39	(diabetes mellitus):ti,ab,kw	57032
40	(autoimmune):ti,ab,kw	4198
41	#39 AND #40	459
42	(Diseas*):ti,ab,kw	389116
43	(Graves):ti,ab,kw	3153
44	(Basedow*):ti,ab,kw	38
45	#43 OR #44	3164
46	#42 AND #45	1900
47	(Thyroiditi*):ti,ab,kw	421
48	(Autoimmun*):ti,ab,kw	4605
49	(Lymphocyt*):ti,ab,kw	2338
50	(Lymphomatu*):ti,ab,kw	41
51	#48 OR #49 OR #50	6878
52	#47 AND #51	273
53	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #27 OR #33 OR #38 OR #41 OR #46 OR #52	12202
54	#53 AND #13	341
55	MeSH descriptor: [Transplantation] in all MeSH products	11333
56	MeSH descriptor: [Cell Transplantation] explode all trees	1966
57	MeSH descriptor: [Corneal Transplantation] explode all trees	283
58	MeSH descriptor: [Tissue Transplantation] explode all trees	4175
59	MeSH descriptor: [Bone Marrow Transplantation] explode all trees	1365
60	MeSH descriptor: [Organ Transplantation] explode all trees	5502
61	MeSH descriptor: [Kidney Transplantation] explode all trees	3487
62	MeSH descriptor: [Heart Transplantation] explode all trees	651
63	MeSH descriptor: [Lung Transplantation] explode all trees	207
64	(Transplantatio* OR Cell Transplantation OR Corneal Transplantation OR Tissue Transplantation OR Bone Marrow Transplantation OR Organ Transplantation OR Kidney Transplantation OR Heart Transplantation OR Lung Transplantation):ti,ab,kw	30855
65	#55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64	31412
66	#65 AND #13	1376
67	MeSH descriptor: [Bronchiolitis Obliterans] explode all trees	62
68	MeSH descriptor: [Cystic Fibrosis] explode all trees	1601
69	MeSH descriptor: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] explode all trees	4813
70	(Cystic Fibrosis OR Fibrosis, Cystic OR Mucoviscidos* OR COPD OR COAD):ti,ab,kw	20060
71	(Bronchioliti*):ti,ab,kw	1394
72	(Proliferativ*):ti,ab,kw	2902
73	(Exudativ*):ti,ab,kw	535
74	(Constrictiv*):ti,ab,kw	92
75	(Obliteran*):ti,ab,kw	432
76	#72 OR #73 OR #74 OR #75	3948
77	#71 AND #76	191
78	(Chronic Obstructive):ti,ab,kw	14768
79	(Pulmonary Disease):ti,ab,kw	22715
80	(Airway Disease):ti,ab,kw	4960
81	(Lung Disease):ti,ab,kw	30194
82	#79 OR #80 OR #81	41645
83	#78 AND #82	13931
84	(Chronic):ti,ab,kw	130770
85	(Airflow Obstruction*):ti,ab,kw	989
86	#84 AND #85	542
87	#67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #77 OR #83 OR #86	24653
88	#87 AND #13	161
89	#54 OR #66 OR #88	1831
90	#89 AND #10	172