



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Prednizon**  
**we wskazaniu:**

eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 r.ż.

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

Opracowanie nr: OT.4221.30.2021  
(Aneks do opracowania nr: OT.4321.32.2018)

Data ukończenia: 15.06.2021 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

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

**Zakres wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>5</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>6</b>
3.1. Eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 r.ż. ....	6
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	6
3.1.2. Opis badań i wyników włączonych do analizy .....	6
3.2. Podsumowanie .....	9
<b>4. Źródła.....</b>	<b>11</b>
<b>5. Załączniki.....</b>	<b>12</b>
5.1. Wykaz leków zawierających prednizon finansowanych ze środków publicznych w ramach oceniającego wskazania .....	12
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji .....	12

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4321.32.2018 w zakresie oceny substancji czynnej prednizon we wskazaniu eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 r.ż. W 2018 r. ocenie podlegała również substancja czynna prednizolon we wskazaniach autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u dzieci do 18 r.ż., autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18 r.ż., eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 r.ż., stan po przeszczepie nerki u dzieci do 18 r.ż. Prednizolon nie stanowi obecnie przedmiotu oceny.

Na podstawie opracowania nr OT.4321.32.2018 wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 361/2018, w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych m.in. dla substancji czynnej prednizon we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 r.ż.

Niniejsze opracowanie stanowi również aktualizację raportu nr AOTMiT-OT-434-40/2015, na podstawie którego została wydana pozytywna Opinia Rady Przejrzystości nr 34/2016 z dnia 25 stycznia 2016 r.

Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 5.1 do niniejszego aneksu.

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

- substancji czynnej prednizon we wskazaniu: eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 r.ż.;
- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

## 2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 08.07.2021 r. oraz 12.07.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych opisanych w raporcie AOTMiT z 2018 roku OT.4321.32.2018.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2018 roku przeszukano następujące źródła:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/guidance/>);
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov/));
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<http://www.sign.ac.uk/>);
- Prescrire International (<http://english.prescrire.org/en/>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>);
- Tripdatabase (<https://www.tripdatabase.com/>).

Przeszukano również strony internetowe następujących organizacji zajmujących się tematyką gastroenterologiczną:

- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii,
- Association of National European and Mediterranean Societies of Gastroenterology
- European Associate for Gastroenterology and Endoscopy
- The European Society of Gastrointestinal Endoscopy
- European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
- International Society of Digestive Surgery
- European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (<http://www.espgan.org/>);
- European Society of Clinical Pharmacy
- European Crohn's and Colitis Organization
- European Helicobacter Study Group
- European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology
- European Society of Neurogastroenterology and Motility
- European Society for Primary Care Gastroenterology
- American Gastroenterological Association.

Przeprowadzono również wyszukiwanie przy zastosowaniu wyszukiwarki google.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia eozynofilowego zapalenia jelit u dzieci poniżej 18 r.ż.

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 r.ż.

##### 3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2018 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających prednizon w leczeniu eozynofilowego zapalenia jelit u dzieci do 18 r.ż. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 30.06.2021 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 05.01.2018 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4321.24.2018.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

**Populacja:** dzieci do 18 r.ż. z eozynofilowym zapaleniem jelit.

**Interwencja:** prednizon.

**Komparator:** bez ograniczeń.

**Punkty końcowe:** dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania prednizonu w analizowanej populacji pacjentów.

**Typ badań:** randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, przeglądy systematyczne, metaanalizy, badania nierandomizowane, jednoramiennie, badania obserwacyjne, opisy przypadków.

**Inne:** publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji.

##### 3.1.2. Opis badań i wyników włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono jedno badanie retrospektywne oraz dwa opisy przypadków dotyczące stosowania prednizonu w leczeniu eozynofilowego zapalenia jelit u dzieci poniżej 18 r.ż.

**Tabela 1. Charakterystyka retrospektywnego badania dotyczącego stosowania prednizonu w leczeniu eozynofilowego zapalenia jelita u dzieci poniżej 18 r.ż.**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkt końcowy
<b>Fang 2019</b> <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zdeklarowali brak konfliktu interesów	<u>Typ badania:</u> badanie retrospektywne <u>Cel badania:</u> retrospektywna ocena skuteczności terapii stosowanych w eozynofilowym zapaleniu jelit. <u>Interwencje:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Prednizon (PRED) + dieta eliminacyjna (DE)</li> </ul> Początkowa dawka PRED wynosiła 0,5-1 mg/kg/dobę, maksymalnie 40 mg/dobę. Po co najmniej dwóch tygodniach, gdy objawy kliniczne ustępowały, zmniejszano dawkę o 2,5-5 mg co 2-3 tygodnie do momentu osiągnięcia dawki 5 mg/dzień <ul style="list-style-type: none"> <li>Budezonid (Budenofalk, Entocort)* (BUD) + DE</li> </ul> Dzieci poniżej 1 r.ż. leczone były dawką 1 mg/dwa razy na dobę. Dzieciom w wieku 1-7 lat podawano lek w dawce 1 mg/3 razy dziennie. Dzieciom w wieku 7-12 lat podawano lek w dawce 2 mg/3 razy na dobę, a dzieciom powyżej 12 r.ż. podawano lek w dawce 3 mg/3 razy na dobę. <ul style="list-style-type: none"> <li>DE (wykluczono mleko, jajka, ryby, owoce morza, soję, orzechy i pszenicę)</li> </ul> Wybór terapii zależał od preferencji pacjentów.	<u>Charakterystyka pacjentów:</u> Do badania włączono pacjentów w wieku 1-16 lat z udokumentowanym eozynofilowym zapaleniem jelita leczonych DE, DE + PRED, lub DE + BUD między 2013 a 2017 r. Pacjenci mieli przeprowadzoną endoskopię górnego odcinka przewodu pokarmowego z biopsją zarówno przed rozpoczęciem leczenia, jak i po co najmniej 8-12 tygodniach po leczeniu DE, DE+PRED lub DE+BUD. <u>Liczba pacjentów:</u> Wstępnie przejrano karty 44 pacjentów, a ostatecznie do badania włączono 24 pacjentów (20 pacjentów wykluczono z powodu niepewnych danych). <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupa PRED+DE: n=7</li> <li>Grupa BUD+DE: n=7</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> Odpowiedź histologiczna definiowana jako spadek szczytowej liczby eozynofili do <20 eos/hpf po minimum 8-12 tygodniach leczenia. <u>Drugorzędowy punkt końcowy:</u> Porównanie objawów klinicznych i endoskopowego obrazu po zastosowaniu terapii. U pacjentów, u których liczba eozynofili utrzymywała się >20 eos/hpf raportowano brak odpowiedzi na leczenie.

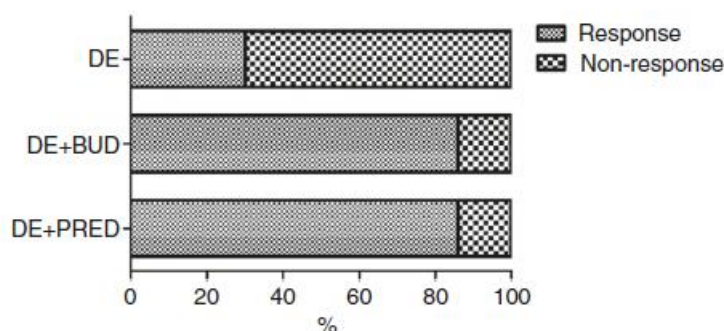
Badanie	Metodyka	Populacja	Punkt końcowy
	Dzieci młodsze niż 2 lata były leczone montelukastem w dawce 2 mg raz dziennie, dzieci od 2-5 lat w dawce 4 mg dziennie, a dzieci od 6-14 lat w dawce 5 mg dziennie.	• Grupa DE: n=10	

BUD – budezonid, DE – dieta eliminacyjna, hpf – pole o znacznym powiększeniu (ang. high power field), PRED – prednizon

\* Budesonid jest lekiem dojelitowym o zmodyfikowanym pH, natomiast Entocort jest lekiem dojelitowym o kontrolowanym uwalnianiu w obrębie jelita krętego. Zgodnie z farmakokinetyką Entocort podawany był pacjentom o znacznie podwyższonej liczbie eozynofili w żołądku i dwunastnicy, a Budesonid był stosowany u pacjentów ze znacznie podwyższoną liczbą eozynofili w okolicy jelita krętego i okrężnicy.

### Skuteczność

- Odpowiedź na leczenie występowała istotnie statystycznie (IS) częściej u pacjentów stosujących PRED+DE (6/7, 85,7%) oraz u pacjentów stosujących BUD+DE (6/7, 85,7%) w porównaniu z grupą pacjentów stosujących DE (3/10, 20%) ( $p < 0,024$ ).



Rysunek 1. Odsetek odpowiedzi w poszczególnych grupach: PRED+DE, BUD+DE oraz DE (Fang 2019)

- Nie odnotowano IS różnic w szczytowej liczbie eozynofili przed leczeniem pomiędzy trzema grupami ( $p=0,142$ ), natomiast odnotowano IS różnicę w szczytowej liczbie eozynofili po leczeniu w grupie PRED+DE ( $16,57 \pm 6,85$ ) vs. grupy BUD+DE ( $10,00 \pm 5,07$ ) i vs. grupy DE ( $36,60 \pm 24,57$ ) ( $p=0,009$ ). Nie odnotowano IS różnic pomiędzy pacjentami z grupy PRED+DE w porównaniu z grupą BUD+DE w zakresie odpowiedzi na leczenie ( $p=0,470$ ).
- Spadek szczytowej liczby eozynofili po leczeniu względem wartości początkowych był IS zarówno w grupie pacjentów PRED+DE ( $p=0,026$ ), jak i w grupie BUD+DE ( $p=0,008$ ), podczas gdy w grupie DE nie odnotowano IS zmiany ( $p=0,969$ ). U 3 pacjentów z grupy DE szczytowa liczba eozynofili wzrosła. Spadek liczby eozynofili (eos/hpf) z początku badania vs po leczeniu w grupie PRED+DE wyniósł  $-49,86 \pm 45,02$ , w grupie pacjentów BUD+DE  $-34,29 \pm 23,44$ , a w grupie pacjentów DE  $-0,3 \pm 23,95$  ( $p=0,011$ ). Nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupą PRED+DE a BUD+DE.
- W zakresie objawów klinicznych odnotowano IS poprawę po zastosowanym leczeniu w zakresie bólu brzucha, biegunki oraz hematochezji (odpowiednio:  $p < 0,0001$ ,  $p < 0,023$ ,  $p=0,004$ ). W zakresie bólu brzucha odnotowano większe ustąpienie bólu w grupach PRED+DE oraz BUD+DE względem wartości początkowych w porównaniu z grupą DE (odpowiednio:  $p=0,024$ ,  $p=0,005$ ,  $p=0,582$ ). Szczegóły zawiera poniższa tabela.

Tabela 2. Wyniki w zakresie objawów klinicznych przed oraz po leczeniu PRED vs BUS vs DE (Fang 2019)

Zdarzenie	PRED (n=7)			BUD (n=7)			DE (n=10)		
	przed leczeniem	po leczeniu	wartość p	przed leczeniem	po leczeniu	wartość p	przed leczeniem	po leczeniu	wartość p
Ból brzucha n (%)	5 (71,43)	0 (0,00)	0,021	6 (85,71)	0 (0,00)	0,005	3 (30,00)	1 (10,00)	0,582
Biegunka n (%)	3 (42,86)	0 (0,00)	0,192	1 (14,29)	0 (0,00)	1,000	4 (40,00)	1 (10,00)	0,303
Hematochezja n (%)	2 (28,57)	0 (0,00)	0,462	1 (14,29)	0 (0,00)	1,000	5 (50,00)	0 (0,00)	0,033

Zdarzenie	PRED (n=7)			BUD (n=7)			DE (n=10)		
	przed leczeniem	po leczeniu	wartość p	przed leczeniem	po leczeniu	wartość p	przed leczeniem	po leczeniu	wartość p
Wzdęcia n (%)	1 (14,29)	0 (0,00)	1,000	2 (28,57)	0 (0,00)	0,462	1 (10,00)	0 (0,00)	1,000

BUD – budezonid, DE – dieta eliminacyjna, PRED – prednizon

- W zakresie wyników endoskopowych zareportowano ustąpienie przekrwienia fałdów okrężnych jelita wokół powiększonej grudki chłonnej oraz obrzęku śluzówki. Nie odnotowano IS różnic pomiędzy 3 grupami w tym zakresie. Szczegóły zawiera poniższa tabela.

Tabela 3. Wyniki w zakresie endoskopii przed i po leczeniu PRED vs BUD vs DE (Fang 2019)

Zdarzenie	PRED (n=7)			BUD (n=7)			DE (n=10)		
	przed leczeniem	po leczeniu	wartość p	przed leczeniem	po leczeniu	wartość p	przed leczeniem	po leczeniu	wartość p
Przekrwienia fałdów okrężnych jelita n (%)	6 (85,71)	2 (28,57)	0,103	6 (85,71)	2 (28,57)	0,103	7 (70,00)	7 (70,00)	1,000
Obrzęk śluzówki n (%)	5 (71,43)	1 (14,29)	0,103	4 (57,14)	1 (14,29)	0,266	6 (60,00)	4 (40,00)	1,000
Miejsca krwotoczne n (%)	4 (57,14)	0 (0,00)	0,070	0 (0,00)	0 (0,00)	-	2 (20,00)	1 (10,00)	1,000

Tabela 4. Charakterystyka i wyniki dwóch opisów przypadku dot. prednizonu w leczeniu eozynofilowego zapalenia jelita u dzieci poniżej 18 r.ż.

Badanie	Opis pacjenta	Wyniki
<p><b>Hloušková 2020</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Chłopiec w wieku 14 lat przyjęty na izbę przyjęć z rozległym bólem brzucha trwającym jeden dzień (brak biegunki, wymiotów, gorączki). Chłopiec nie przyjmował żadnych leków, nie zgłoszono również żadnej alergii. W wywiadzie wskazano na specyficzne nawyki żywieniowe: do 1. roku życia dziecko karmione było wyłącznie piersią z powodu odmowy przyjmowania stałych pokarmów, w późniejszym okresie dziecko preferowało spożywanie osobno dania głównego i dodatków. Badanie fizykalne wykazało łagodne wzdęcie brzucha. Wyniki badań laboratoryjnych były następujące: eozynofilia <math>0,8 \times 10^9/l</math>, podwyższony poziom IgE (579 kU/l), kwas moczowy 409 mmol/l, alfa-fetoproteina (476 kU/l). Markery serologiczne stanu zapalnego i enzymy wątrobowe były w normie. Tomografia komputerowa brzucha oraz rezonans magnetyczny wykazały pogrubienie ściany dwunastnicy, które objęło również pęcherzyk żółciowy, a także splenomegalię. Panendoskopia wykazała niewielką deformację wejścia do drugiej części dwunastnicy. Śluzówka była prawidłowa. Raport histopatologiczny wykazał zwiększony naciek eozynofili w jednej z próbek śluzówki dwunastnicy. Następca ultrasonografia endoskopowa wykazała pogrubienie ściany dwunastnicy, które obejmowało również pęcherzyk żółciowy i otrzewną. Podczas badania pacjent zgłosił przejściowy ból brzucha. Pacjent przeszedł laparoskopię, która ujawniła łagodne wodobrzusze oraz rozległe zapalenie pęcherzyka żółciowego, które objęło ścianę dwunastnicy i przylegającą otrzewną. Badanie histopatologiczne pobranego materiału wykazało niewielką ilość eozynofiliów zarówno w jelicie, jak i w płynie. Powtórzono cholecystektomię i biopsję ściany dwunastnicy. Ostatecznie wykazano gęsty naciek eozynofilowy w dwunastnicy i błonie surowiczej pęcherzyka żółciowego. Obecność kryształów Charcota-Leydena w podśluzówkowej części ściany dwunastnicy potwierdziła diagnozę eozynofilowego zapalenia jelita. Późniejsza endoskopia przewodu pokarmowego ujawniła duże owrzodzenie dwunastnicy prawdopodobnie w miejscu poprzedniego cięcia. Patolog potwierdził znaczny naciek eozynofilowy przelyku, dwunastnicy i odbytnicy z obecnością kryształów Charcota-Leydena.</p> <p>Przeprowadzono skórny test punktowy „prick-to-prick” i zalecono dietę eliminacyjną zgodnie z uzyskanym wynikiem. W celu szybkiego złagodzenia zapalenia, zdecydowano o podaniu prednizonu w dawce 1 mg/kg/dzień przez 4 tygodnie, z następczą redukcją dawki oraz stopniowym odstawieniem leku w okresie dwóch miesięcy.</p>	<p>Objawy ustąpiły po kilku dniach leczenia. Kontrolna endoskopia wykonana po 3 miesiącach leczenia potwierdziła ustąpienie owrzodzenia dwunastnicy. Wyniki histologiczne wykazały brak obecności eozynofili w gardle i spadek liczby eozynofili w okrężnicy (maks. 40/ hpf). Pacjent kontynuuje dietę i obecnie leczony jest budezonidem.</p>



Badanie	Opis pacjenta	Wyniki
<p><b>Xie 2020</b>  <u>Konflikt interesów:</u> autor nie zgłosił konfliktu interesów  <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Chłopiec w wieku 16 lat po raz pierwszy zgłosił się ze wzdęciem brzucha oraz towarzyszącymi wymiotami, biegunką i utratą wagi, które rozpoczęły się cztery tygodnie po spożyciu owoców morza. Objawy takie jak wymioty i biegunka uległy złagodzeniu po tym jak pacjent był leczony z powodu ostrego zapalenia żołądka w szpitalu zewnętrznym. Niemniej wzdęcie brzucha nasiliło się. Pojawiło się również wodobrzusze i niedrożność jelit. Pomimo leczenia pacjenta odbarczeniem oraz lewatywą, wzdęcie nie ustępowało. Pacjent nigdy nie przebywał w rejonie zagrożonym epidemią, a także nie miał złych nawyków, nie przyjmował leków, nie miał alergii na leki ani alergii pokarmowych. Brak obciążeń rodzinnych w zakresie chorób wątroby, gruźlicy, astmy i zaburzeń krzepnięcia w wywiadzie. Badanie palpacyjne (ang. shifting dullness) potwierdziło wodobrzusze. Rutynowe badania krwi wykazały znaczną liczbę białych krwinek we krwi <math>12,47 \times 10^9/L</math> z bezwzględną liczbą eozynofili na poziomie <math>6,43 \times 10^9/L</math>. Poziom IgE w surowicy znajdował się blisko górnej granicy normy. Badanie czynności wątroby wykazało niski poziom albumin <math>36,2 \text{ g/L}</math>, podczas gdy poziom transaminazy alaninowej, transaminazy asparaginowej i bilirubiny były w normie. Badanie funkcji nerek, analiza przeciwciał, markery nowotworowe i test T-SPOT były ujemne. W badaniu tomografii komputerowej zaobserwowano masywne wodobrzusze, poszerzenie i pogrubienie ścian całej dwunastnicy, jelita czczego i jelita krętego. Gastroskopia wykazała przekrwienie i obrzęk błony śluzowej żołądka. Kolonoskopia wykazała przekrwienie i nadżerkę błony śluzowej odbytnicy. Postawiono diagnozę – eozynofilowe zapalenie jelit. Biopsja jamy żołądka i odbytnicy ujawniły widoczne naciki eozynofilowe.</p>	<p>Pacjent był leczony doustnym prednizonem w dawce 40 mg dziennie. W ciągu 3 tygodni wzdęcie brzucha i wodobrzusze ustąpiły. Pacjent był w dobrym stanie ogólnym podczas wizyt kontrolnych aż do chwili zakończenia prac nad artykułem.</p>

## 3.2. Podsumowanie

Do niniejszego opracowania włączono jedno badanie retrospektywne oraz dwa opisy przypadków dotyczące stosowania prednizonu w leczeniu eozynofilowego zapalenia jelit u dzieci poniżej 18 r.ż.

W retrospektywnym badaniu Fang 2019 wykazano, że u dzieci z eozynofilowym zapaleniem jelit zastosowanie prednizonu w połączeniu z dietą eliminacyjną i budezonidu w połączeniu z dietą związane jest m.in. z istotnie statystycznie częstszym występowaniem odpowiedzi na leczenie w porównaniu z grupą pacjentów stosujących samą dietę (3/10, 20%) ( $p < 0,024$ ). W zakresie objawów klinicznych odnotowano IS poprawę po zastosowanym leczeniu w zakresie bólu brzucha, biegunki oraz hematochezji (odpowiednio:  $p < 0,0001$ ,  $p < 0,023$ ,  $p = 0,004$ ). W zakresie bólu brzucha odnotowano większe ustąpienie bólu w grupach PRED+DE oraz BUD+DE względem wartości początkowych w porównaniu z grupą DE (odpowiednio:  $p = 0,024$ ,  $p = 0,005$ ,  $p = 0,582$ ).

W publikacji Hloušková 2020 opisano przypadek 14-letniego chłopca z eozynofilowym zapaleniem jelit, u którego zastosowanie prednizonu wpłynęło na ustąpienie wrzodów dwunastnicy. Wyniki histologiczne wykazały brak obecności eozynofili w gardle i spadek liczby eozynofili w okrężnicy. Podobne wyniki uzyskano w opisie przypadku Xie 2020, gdzie u 16-letniego pacjenta z eozynofilowym zapaleniem jelita, zastosowanie prednizonu wiązało się z ustąpieniem wzdęcia brzucha oraz wodobrzusza.

Ograniczeniem analizy jest brak odnalezienia badań z wyższych poziomów dowodów naukowych niż badanie retrospektywne. Należy mieć jednak na uwadze szczególny wiek populacji docelowej, której dotyczy zlecenie, a także rzadki charakter choroby. Do ograniczeń badania Fang 2019 należą retrospektywy charakter oraz niewielka liczba pacjentów w badaniu.

Do raportu AOTM-OT-434-7-2013 włączono przegląd Yan 2009, którego celem był przegląd literatury na temat zaburzeń eozynofilowych układu pokarmowego, w tym metod ich leczenia. Dodatkowo w raporcie opisano szczegółowo badania pierwotne włączone do ww. przeglądu, w tym m.in. dotyczące leczenia eozynofilowego zapalenia jelita z zastosowaniem prednizonu (lub steroidów):

- retrospektywne badanie Talley 1990 obejmujące dorosłych pacjentów z typem śluzówkowym choroby, w którym u 9 z 12 pacjentów (75%) zaraportowano odpowiedź na leczenie prednizonem;
- serię przypadków Lee 1993 – obejmującą 8 pacjentów od 17 r.ż. Wszyscy pacjenci leczeni byli steroidami. Objawy choroby ustąpiły, a liczba komórek eozynofilowych wróciła do normy u 7 pacjentów z 8 w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Z 6 pacjentów obserwowanych w okresie od 2-10 lat, 1 pacjent był w stanie remisji choroby, 4 wymagało zastosowania małej dawki glikokortykosteroidów jako terapii podtrzymującej, a 1 pacjent doznał nawrotu choroby w postaci perforacji jelita;
- analizę 220 przypadków Naylor 1990 – u 90% pacjentów stosujących terapię steroidami odnotowano gwałtowną poprawę stanu klinicznego.

Żadne z powyższych badań nie dotyczy zastosowania prednizonu w leczeniu dzieci.

Należy wskazać, że zarówno w ramach raportu OT.4321.32.2018, jak i w ramach raportu AOTMiT-OT-434-40/2015 nie odnaleziono nowych dowodów dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania prednizonu w leczeniu eozynofilowego zapalenia jelit u dzieci poniżej 18 r.ż.

## 4. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Fang 2019** Fang S, Song Y, Zhang S and Li C, Retrospective study of budesonide in children with eosinophilic gastroenteritis, clinical research article, International Pediatric Research Foundation, Inc. 2019
- Hloušková 2020** Hloušková E, Bajerova K, Pecl J, i in. Eosinophilic enteritis – case report of a rare manifestation and review of updates, Gastroent Hepatol 2020; 74(6): 492–496
- Xie 2020** Xie H, An Uncommon Cause of Acute Gastroenteritis, Intestinal Obstruction and Ascites, Gastroenterology (2020)

### Pozostałe publikacje

- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r.
- Opinia 361/2018** Opinia Rady Przejrzystości nr 361/2018 z dnia 20 grudnia 2018 roku w sprawie substancji czynnych prednisolonum, prednisonum we wskazaniach pozarejtracyjnych. Źródło: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2018/ORP/U\\_48\\_509\\_181220\\_opinia\\_361\\_prednisolonum\\_prednisonum\\_off-label\\_cykl.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2018/ORP/U_48_509_181220_opinia_361_prednisolonum_prednisonum_off-label_cykl.pdf) [data dostępu: 12.07.2021 r.]
- Opinia RP nr 34/2016** Opinia Rady Przejrzystości nr 34/2016 z dnia 25 stycznia 2016 roku w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną prednisolonu, prednisonum we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.. Źródło: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/042/ORP/U\\_3\\_41\\_160125\\_opinia\\_34\\_pr ednisolonum\\_prednisonum\\_off\\_label.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/042/ORP/U_3_41_160125_opinia_34_pr ednisolonum_prednisonum_off_label.pdf) [data dostępu: 12.07.2021 r.]
- Raport OT.4321.32.2018** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych, Opracowanie na potrzeby zasadności dalszego finansowania leków zawierających substancję czynną Prednisolonum we wskazaniach: autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u dzieci do 18 r.ż., autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18 r.ż. eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 r.ż., stan po przeszczepie nerki u dzieci do 18 r.ż. oraz Prednisonum we wskazaniu: eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 r.ż., 12 grudnia 2018 r. Źródło: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2018/RPT/OT.4321.32.2018\\_prednisolonum\\_prednisonum\\_OFF\\_LABEL\\_AG\\_SCh.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2018/RPT/OT.4321.32.2018_prednisolonum_prednisonum_OFF_LABEL_AG_SCh.pdf) [data dostępu 12.07.2021 r.]
- Raport AOTMiT-OT-434-40/2015** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych, Opracowanie na potrzeby zasadności dalszego finansowania leków zawierających substancję czynną Prednisolonum we wskazaniach: autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u dzieci do 18 r.ż., autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18 r.ż. eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 r.ż., stan po przeszczepie nerki u dzieci do 18 r.ż. oraz Prednisonum we wskazaniu: eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 r.ż., 21 stycznia 2016 r. Źródło: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/041/RPT/041\\_042\\_201\\_RPT\\_AOTMiT\\_OT\\_434\\_40\\_2015\\_\[prednisonum\\_prednisolonum\]\\_16.01.21.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/041/RPT/041_042_201_RPT_AOTMiT_OT_434_40_2015_[prednisonum_prednisolonum]_16.01.21.pdf) [data dostępu 12.07.2021 r.]
- Raport AOTM OT 434 7 2013** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych, Opracowanie na potrzeby zasadności dalszego finansowania leków zawierających substancje czynne Prednizonon, Prednizon, Azatiopryna we wskazaniach: eozynofilowe i nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 r.ż., 16 grudnia 2013 r.

## 5. Załączniki

### 5.1. Wykaz leków zawierających prednizon finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 5. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 21.06.2021 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909991289416	7,45	7,82	8,20	1,18	ryczałt	8,20
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	Ryzałt	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, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

### 5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 30.06.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search: Eosinophilic enteropathy[Title/Abstract]	17
#2	Search: Eosinophilic*[Title/Abstract]	32 817
#3	Search: gastritis[Title/Abstract]	23 215
#4	Search: Eosinophilic enteropathy[MeSH Terms]	2 818
#5	Search: "eosinophilic enteritis"[All Fields]	219
#6	Search: gastroenter*[Title/Abstract]	54 444
#7	Search: enteritis[Title/Abstract]	12 755
#8	Search: (Eosinophilic*[Title/Abstract]) AND (gastritis[Title/Abstract])	268
#9	Search: (Eosinophilic*[Title/Abstract]) AND (gastroenter*[Title/Abstract])	1 269
#10	Search: (Eosinophilic*[Title/Abstract]) AND (enteritis[Title/Abstract])	314
#11	Search: "Eosinophilic enteropathy" [Supplementary Concept] Sort by: Most Recent	323
#12	Search: ((((((Eosinophilic enteropathy[Title/Abstract]) OR (Eosinophilic enteropathy[MeSH Terms])) OR ((Eosinophilic*[Title/Abstract]) AND (gastritis[Title/Abstract]))) OR ((Eosinophilic*[Title/Abstract]) AND (gastroenter*[Title/Abstract]))) OR ((Eosinophilic*[Title/Abstract]) AND (enteritis[Title/Abstract]))) OR ("Eosinophilic enteropathy" [Supplementary Concept])	3 883
#13	Search: ((((((prednisolone[MeSH Terms]) OR (prednisolone[Title/Abstract])) OR (Predate[Title/Abstract])) OR (Predonine[Title/Abstract])) OR (Di-Adreson-F[Title/Abstract])) OR (Di Adreson F[Title/Abstract])) OR (Di Adreson F[Title/Abstract])	66 957
#14	Search: (((((((((((((((((((((((delta-Cortisone[Title/Abstract]) OR (Dehydrocortisone[Title/Abstract])) OR (Cortan*[Title/Abstract])) OR (Panafcort[Title/Abstract])) OR (Cutason[Title/Abstract])) OR (Decortin[Title/Abstract])) OR (Dacortin[Title/Abstract])) OR (Decortisyl[Title/Abstract])) OR (Deltasone[Title/Abstract])) OR (Encort*[Title/Abstract])) OR (Enkortolon[Title/Abstract])) OR (Kortancyl[Title/Abstract])) OR (Liquid Pred[Title/Abstract])) OR (Meticorten[Title/Abstract])) OR (Orasone[Title/Abstract])) OR (Panazol[Title/Abstract])) OR (Predni Tablinen[Title/Abstract])) OR (Predni*[Title/Abstract])) OR (Prednison acsis[Title/Abstract])) OR (Prednison Galen[Title/Abstract])) OR (Prednison Hexal[Title/Abstract])) OR (Pronisone[Title/Abstract])) OR (Rectodelt[Title/Abstract])) OR (Sone[Title/Abstract])) OR (Sterapred[Title/Abstract])) OR (Ultracorten[Title/Abstract])) OR (Winpred[Title/Abstract])) OR (Apo-Prednisone[Title/Abstract])	58 337
#15	Search: (((((((((((((((((((((((delta-Cortisone[Title/Abstract]) OR (Dehydrocortisone[Title/Abstract])) OR (Cortan*[Title/Abstract])) OR (Panafcort[Title/Abstract]))	94 894

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	OR (Cutason[Title/Abstract]) OR (Decortin[Title/Abstract]) OR (Dacortin[Title/Abstract]) OR (Decortisyl[Title/Abstract]) OR (Deltasone[Title/Abstract]) OR (Encort*[Title/Abstract]) OR (Enkortolon[Title/Abstract]) OR (Kortancyl[Title/Abstract]) OR (Liquid Pred[Title/Abstract]) OR (Meticorten[Title/Abstract]) OR (Orasone[Title/Abstract]) OR (Panasol[Title/Abstract]) OR (Predni Tablinen[Title/Abstract]) OR (Predni*[Title/Abstract]) OR (Prednison acsis[Title/Abstract]) OR (Prednison Galen[Title/Abstract]) OR (Prednison Hexal[Title/Abstract]) OR (Pronisone[Title/Abstract]) OR (Rectodelt[Title/Abstract]) OR (Sone[Title/Abstract]) OR (Sterapred[Title/Abstract]) OR (Ultracorten[Title/Abstract]) OR (Winpred[Title/Abstract]) OR (Apo-Prednison[Title/Abstract]) OR ((((((prednisolone[MeSH Terms]) OR (prednisolone[Title/Abstract]) OR (Predate[Title/Abstract]) OR (Predonine[Title/Abstract]) OR (Di-Adreson-F[Title/Abstract]) OR (Di Adreson F[Title/Abstract]) OR (Di Adreson F[Title/Abstract]))	
#16	Search: ((((((Eosinophilic enteropathy[Title/Abstract]) OR (Eosinophilic enteropathy[MeSH Terms]) OR ((Eosinophilic*[Title/Abstract]) AND (gastritis[Title/Abstract])) OR ((Eosinophilic*[Title/Abstract]) AND (gastroenter*[Title/Abstract])) OR ((Eosinophilic*[Title/Abstract]) AND (enteritis[Title/Abstract])) OR ("Eosinophilic enteropathy" [Supplementary Concept]) AND (((((((((((((((((((((((delta-Cortisone[Title/Abstract]) OR (Dehydrocortisone[Title/Abstract]) OR (Cortan*[Title/Abstract]) OR (Panafcort[Title/Abstract]) OR (Cutason[Title/Abstract]) OR (Decortin[Title/Abstract]) OR (Dacortin[Title/Abstract]) OR (Decortisyl[Title/Abstract]) OR (Deltasone[Title/Abstract]) OR (Encort*[Title/Abstract]) OR (Enkortolon[Title/Abstract]) OR (Kortancyl[Title/Abstract]) OR (Liquid Pred[Title/Abstract]) OR (Meticorten[Title/Abstract]) OR (Orasone[Title/Abstract]) OR (Panasol[Title/Abstract]) OR (Predni Tablinen[Title/Abstract]) OR (Predni*[Title/Abstract]) OR (Prednison acsis[Title/Abstract]) OR (Prednison Galen[Title/Abstract]) OR (Prednison Hexal[Title/Abstract]) OR (Pronisone[Title/Abstract]) OR (Rectodelt[Title/Abstract]) OR (Sone[Title/Abstract]) OR (Sterapred[Title/Abstract]) OR (Ultracorten[Title/Abstract]) OR (Winpred[Title/Abstract]) OR (Apo-Prednison[Title/Abstract]) OR ((((((prednisolone[MeSH Terms]) OR (prednisolone[Title/Abstract]) OR (Predate[Title/Abstract]) OR (Predonine[Title/Abstract]) OR (Di-Adreson-F[Title/Abstract]) OR (Di Adreson F[Title/Abstract]) OR (Di Adreson F[Title/Abstract]))	194
#17	Search: ((((((Eosinophilic enteropathy[Title/Abstract]) OR (Eosinophilic enteropathy[MeSH Terms]) OR ((Eosinophilic*[Title/Abstract]) AND (gastritis[Title/Abstract])) OR ((Eosinophilic*[Title/Abstract]) AND (gastroenter*[Title/Abstract])) OR ((Eosinophilic*[Title/Abstract]) AND (enteritis[Title/Abstract])) OR ("Eosinophilic enteropathy" [Supplementary Concept]) AND (((((((((((((((((((((((delta-Cortisone[Title/Abstract]) OR (Dehydrocortisone[Title/Abstract]) OR (Cortan*[Title/Abstract]) OR (Panafcort[Title/Abstract]) OR (Cutason[Title/Abstract]) OR (Decortin[Title/Abstract]) OR (Dacortin[Title/Abstract]) OR (Decortisyl[Title/Abstract]) OR (Deltasone[Title/Abstract]) OR (Encort*[Title/Abstract]) OR (Enkortolon[Title/Abstract]) OR (Kortancyl[Title/Abstract]) OR (Liquid Pred[Title/Abstract]) OR (Meticorten[Title/Abstract]) OR (Orasone[Title/Abstract]) OR (Panasol[Title/Abstract]) OR (Predni Tablinen[Title/Abstract]) OR (Predni*[Title/Abstract]) OR (Prednison acsis[Title/Abstract]) OR (Prednison Galen[Title/Abstract]) OR (Prednison Hexal[Title/Abstract]) OR (Pronisone[Title/Abstract]) OR (Rectodelt[Title/Abstract]) OR (Sone[Title/Abstract]) OR (Sterapred[Title/Abstract]) OR (Ultracorten[Title/Abstract]) OR (Winpred[Title/Abstract]) OR (Apo-Prednison[Title/Abstract]) OR ((((((prednisolone[MeSH Terms]) OR (prednisolone[Title/Abstract]) OR (Predate[Title/Abstract]) OR (Predonine[Title/Abstract]) OR (Di-Adreson-F[Title/Abstract]) OR (Di Adreson F[Title/Abstract]) OR (Di Adreson F[Title/Abstract])) Filters: from 2018/11/25 - 2021/6/30	27

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 30.06.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp eosinophilic gastroenteritis/	1 186
#2	eosinophilic enteropathy.ab,kw,ti.	27
#3	eosinophilic gastroenteritis.ab,kw,ti.	1 175
#4	Eosinophilic.ab,kw,ti.	43 187
#5	"eosinophyl*".ab,kw,ti.	116
#6	4 or 5	43 283
#7	gastritis.ab,kw,ti.	29 036
#8	"gastroenter*".ab,kw,ti.	88 197
#9	enteritis.ab,kw,ti.	10264
#10	7 or 8 or 9	124 891
#11	6 and 10	2 810

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#12	1 or 2 or 3 or 11	3 105
#13	exp prednisolone/	116 985
#14	Prednisolone.ab,kw,ti.	36 982
#15	"Prednisol*" .ab,kw,ti.	37 491
#16	"Pronison*" .ab,kw,ti.	20
#17	"Encort*" .ab,kw,ti.	47
#18	Predonine.ab,kw,ti.	55
#19	"Enkort*" .ab,kw,ti.	4
#20	exp prednisone/	155 479
#21	"predniso*" .ab,kw,ti.	82 533
#22	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21	273 279
#23	12 and 22	475
#24	limit 23 to yr="2018 -Current"	89

**Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 30.06.2021 r.)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Enteritis] explode all trees	230
#2	(eosinophilic gastroenteriti*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	27
#3	(eosinoph*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5 276
#4	(gastroenter*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6 127
#5	(gastritis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2 695
#6	(enteritis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	37 355
#7	#4 or #5 or #6	45 482
#8	#3 and #7	223
#9	#1 or #2 or #8	445
#10	(prednisolone):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7 461
#11	MeSH descriptor: [Prednisolone] explode all trees	4 996
#12	MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees	4 066
#13	(prednison*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9 960
#14	(prednisol*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7 483
#15	#10 or #11 or #12 or #13 or #14	18 201