



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

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

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

Raport nr: AOTMiT-OT-434-40/2015

Data ukończenia: 21 stycznia 2016 r.

## **Wykaz skrótów**

**Agencja, AOTMiT** – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**AZA** – azatiopryna

**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego

**CsA** – cyklosporyna

**MMF** – mykofenolan mofetylu

**nd** – nie dotyczy

**NFZ** – Narodowy Fundusz Zdrowia

**Pred** – Prednisonum

**TAC** – takrolimus

**Technologia** - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

**Ustawa o refundacji** - ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345.)

**Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej** - ustawa z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581)

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

## **Spis treści**

<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>6</b>
<b>3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>8</b>
3.1. Interwencja oceniana .....	8
3.2. Alternatywne technologie medyczne.....	13
<b>4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....</b>	<b>15</b>
<b>5. Wskazanie dowodów naukowych.....</b>	<b>19</b>
5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna .....	19
5.2. Bezpieczeństwo stosowania .....	20
<b>6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....</b>	<b>24</b>
6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	24
6.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce .....	26
<b>7. Podsumowanie .....</b>	<b>26</b>
<b>8. Załączniki .....</b>	<b>30</b>
8.1. Wcześniejsze opracowania Agencji .....	30
8.2. Dane Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące finansowania ocenianych technologii medycznych .....	30
8.3. Strategie wyszukiwania publikacji .....	30
8.4. Diagram metodologii dotyczącej włączania badań .....	36
<b>9. Piśmiennictwo .....</b>	<b>37</b>

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD) 2015-12-29  
i znak pisma zlecającego PLA.4600.512.2015.2.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki dostępne w aptece na receptę, stosowane we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) zawierające substancję czynną: Prednisonum, Prednisolonum we wskazaniach zgodnych ze zleceniem PLA.4600.512.2015.2.ISU

Typ zlecenia: art. 31 n ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2015 r., poz. 581 z późn. zm.)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Wnioskowana technologia medyczna:

Produkty lecznicze zawierające substancje czynną Prednisonum, Prednisolonum, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) zestawiono w Tabeli 1 (poniżej).

Tabela 1. Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancję czynną Prednisonum, Prednisolonum, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy o refundacji – na podstawie wykazu załączonego do pisma z dnia 14.01.2015 r. znak PLA.4600.512.2015.4.ISU.

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Prednisolonum			
Encortolon Prednisolonum 5 mg	20 szt.	5909990170715	
Prednisonum			
Encorton Prednisonum 1 mg	20 szt.	5909990170616	
Encorton Prednisonum 10 mg	20 szt.	5909990405329	
Encorton Prednisonum 20 mg	20 szt.	5909990405428	
Encorton Prednisonum 5 mg	20 szt.	5909990297016	

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

Zgodnie z załącznikiem do modyfikacji zlecenia otrzymanej pismem PLA.4600.512.2015.3.ISU, ocena substancji czynnej odnosi się do wskazań:

Lp.	Substancja czynna	Postać	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych
37.	Prednisolonum	doustna	autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u dzieci do 18 roku życia;

*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.; Prednisonum we wskazaniu: eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 r.ż.;* AOTMiT-OT-434-40/2015

			autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18 roku życia; eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; stan po przeszczepie nerki u dzieci do 18 roku życia
38.	Prednisonum	doustna	eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia

## 2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 29.12.2015 r. pismem znak PLA.4600.512.2015.2.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące wydania w terminie do 21.01.2016 r. opinii Prezesa Agencji odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych wybranych leków, w tym zawierających substancje czynne Prednisonum, Prednisolonum, we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, z uwzględnieniem:

- 1) skuteczności klinicznej i praktycznej,
- 2) bezpieczeństwa stosowania,
- 3) relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
- 4) wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
- 5) istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Pismem z dnia 08.01.2016 r. znak PLA.4600.512.2015.3.ISU otrzymano modyfikację zlecenia z dnia 28.12.2015 r. ograniczającą realizację przedmiotowego zlecenia do przygotowania w terminie do 21.01.2015 r. wyłącznie materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne wskazane w zmodyfikowanym załączniku do zlecenia.

Dnia 14.01.2016 r. pismem znak PLA.4600.512.2015.4.ISU na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy o refundacji (Dz. U. z 2015 r. poz. 345) w związku z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.) Agencja otrzymała zlecenie przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją produktów leczniczych wskazanych w załączniku do zlecenia przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo Farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.).

Z uwagi na fakt, że wskazane w Rozdziale 1. technologie medyczne w podobnym problemie decyzyjnym były wcześniej przedmiotem oceny w Agencji, oraz ze względu na wyznaczony termin realizacji zlecenia, zweryfikowano aktualność wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych – tj. stanowiących integralną część niniejszego opracowania raportu nr AOTMiT-OT-434-40/2015, poprzez:

- weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kontem ewentualnych zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej, mającego na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnych technologii medycznych, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
- przeprowadzenie wyszukiwania mającego na celu identyfikację nowych dowodów naukowych – opublikowanych po dacie wyszukiwania na potrzeby ostatniej oceny danej technologii medycznej realizowanej przez Agencję;
- aktualizację informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia otrzymanych w odpowiedzi na pismo MZ znak PLA.4600.512.2015.2.ISU

W tabeli poniżej zawarto krótkie podsumowanie wyników ww. weryfikacji aktualności wcześniejszych opracowań:

weryfikacja informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych	W wyniku weryfikacji ChPL dla ocenianych produktów leczniczych <b>nie stwierdzono zmian</b> w zakresie zarejestrowanych wskazań, czy działań niepożądanych tych produktów, skutkujących koniecznością aktualizacji informacji zawartych w opracowaniach Agencji nr AOTM-OT-434-7/2013; AOTM-OT-434-36/2013; AOTM-OT-434-39/2013.
przeprowadzenie wyszukiwania aktualnych wytycznych praktyki klinicznej	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania <b>odnaleziono 5 nowych rekomendacji klinicznych</b> , w stosunku do informacji zawartych w opracowaniach Agencji nr AOTM-OT-434-7/2013; AOTM-OT-434-36/2013; AOTM-OT-434-39/2013. Założenia strategii i wyniki wyszukiwania wraz z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej opisano w rozdziale 4. niniejszego opracowania.
przeprowadzenie wyszukiwania nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania <b>nie odnaleziono nowych dowodów naukowych</b> skutkujących koniecznością aktualizacji informacji w tym zakresie, zawartych w opracowaniach Agencji nr AOTM-OT-434-7/2013; AOTM-OT-434-36/2013; AOTM-OT-434-39/2013. Założenia strategii i wyniki wyszukiwania nowych dowodów naukowych opisano w rozdziale 5. niniejszego opracowania.
aktualizacja informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	W rozdziale 6. niniejszego opracowania. <b>zaprezentowano dane uzyskane dla ocenianej interwencji od NFZ</b> pismem z dnia 15.01.2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB jednak z uwagi na przedstawione ograniczenia odstąpiono od przeprowadzania analizy wpływu na budżet NFZ.

### **3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne**

#### **3.1. Interwencja oceniana**

Patrz raporty nr AOTM-OT-434-7/2013; AOTM-OT-434-36/2013; AOTM-OT-434-39/2013.

#### **Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości:**

**Tabela 2. Zestawienie poprzednich opinii Rady Przejrzystości w przedmiotowym zakresie**



*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.; Prednisonum we wskazaniu: eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 r.ż.;* AOTMiT-OT-434-40/2015

Substancja czynna	Postać	Zakres wskazań pozarejestacyjnych (obecnym zleceniu)	2013 r.			
			Nr opinii	Data opinii	Treść (meritum) opinii	Uzasadnienie opinii
Prednisolonum	doustna	autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u dzieci do 18 roku życia; autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18 roku życia; eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; stan po przeszczepie nerki u dzieci do 18 roku życia	311/2013	18.11.2013	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizolon, prednizon, sulfasalazyna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: takrolimus w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>	<p>Wymienione substancje czynne były wielokrotnie pozytywnie opiniowane przez Radę Przejrzystości, a opinie Rady pozostają spójne w tym zakresie i jednoznacznie rekomendują finansowanie ww. produktów leczniczych. Aktualne dowody naukowe oraz wytyczne międzynarodowych organizacji medycznych wskazują na istotne zastosowanie kliniczne produktów leczniczych zawierających ww. substancje czynne w zakresie wskazań do stosowania, sposobu podawania odmiennych niż te określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>Ponadto analizując opinie konsultantów krajowych w dziedzinie gastroenterologii oraz reumatologii, oraz dane statystyczne dotyczące pacjentów z chorobami o podłożu autoimmunizacyjnym, w opinii Rady Przejrzystości nie jest możliwe precyzyjne określenie populacji docelowej pacjentów dla tej grupy leków.</p> <p>Ponadto odnaleziono szereg rekomendacji klinicznych dotyczących zastosowania ww. substancji czynnych poza wskazaniami rejestracyjnymi.</p> <p>Odnaleziono rekomendacje refundacyjne dla metotreksatu i chlorochiny.</p>
			324/2013	02.12.2013	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne utrzymanie finansowania produktów leczniczych zawierających azatioprynę, ewerolimus, kwas mykofenolowy, prednizolon, prednizon, sirolimus, takrolimus w zakresie następujących wskazań:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek w odniesieniu do produktów zawierających azatioprynę, ewerolimus, kwas mykofenolowy, sirolimus, takrolimus;</li> <li>stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek i szpiku w odniesieniu do produktów leczniczych zawierających</li> </ol>	<p>Powyższe leki stosowane są w leczeniu immunosupresyjnym, wchodzą w skład schematów immunosupresyjnych po przeszczepianiu. Duża gama leków pozwala na lepszą indywidualizację terapii. Brak możliwości zastosowania odpowiedniej immunosupresji, z powodu braku refundacji może spowodować wzrost liczby chorych tracących przeszczep.</p> <p>Praktyka kliniczna, istniejące dowody naukowe i rekomendacje międzynarodowych organizacji medycznych i towarzystw naukowych uzasadniają stosowanie tych leków.</p> <p>Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek</p> <p>Podstawowymi lekami są- obok cyklosporyny i glikokortykoidów- pochodne kwasu mykofenolowego (zalecenia stosowania w przeszczepie kończyny i rogówki Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego-PTT z 2012r.) i takrolimusu (zalecenia PTT 2012 – przeszczep kończyny). Ewerolimus i sirolimus stosowane są u pacjentów z wysokim ryzykiem</p>

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

				<p>prednizolon;</p> <p>3. stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szp ku u dzieci do 18 roku życia- w odniesieniu do produktów leczniczych zawierających ewerolimus, kwas mykofenolowy, sirolimus, takrolimus;</p> <p>stan po przeszczepie nerki – u dzieci do 18 roku życia w odniesieniu do produktów leczniczych zawierających prednizolon, prednizon.</p>	<p>wznowy nowotworu lub nietolerancji na cyklosporynę lub takrolimus. Stosowanie takrolimusu, ewerolimusu i sirolimusu znajduje się w zaleceniach PTT z 2012 r.</p> <p>Azatiopryna stosowana jest rzadko, szczególnie w transplantacji rąbka rogówki przy nietolerancji mykofenolanu .</p> <p>W transplantacji kończyny ma zastosowanie w przypadku nietolerancji mykofenolanów lub przeciwwskazań do ich stosowania.</p> <p>Stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek i szp ku</p> <p>Prednizolon jest jednym z podstawowych leków stosowanych w powyższych wskazaniach. Jego stosowanie jest zalecane przez PTT z 2012 r.</p> <p>Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku u dzieci do 18 roku życia.</p> <p>Kwas mykofenolowy, takrolimus, ewerolimus i sirolimus wchodzi w skład podstawowych schematów immunosupresji.</p> <p>Ewerolimus i sirolimus stosuje się zwykle u pacjentów z wywiadem przebytego nowotworu lub w przypadkach pow kłań.</p> <p>Ich stosowanie znajduje się w licznych rekomendacjach: polskich (PTT 2012) i międzynarodowych AASLD/ASOT 2012, EAU 2010, ISHLT 2010, KDIGO 2009 i inne).</p> <p>NICE zaleca takrolimus, jako alternatywę dla cyklosporyny, gdy inhibitor kalcyneuryny jest wskazany po transplantacji nerki u dzieci i młodzieży.</p> <p>Stan po przeszczepie nerki – u dzieci do 18 roku życia</p> <p>Prednizolon należy do podstawowych leków stosowanych po transplantacji nerki. Jego stosowanie zaleca Europejskie Towarzystwo Urologiczne (European Society of Urology- EAU).</p>
		363/2013	16.12.2013	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: prednizon, prednizolon, azatiopryna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego objętych zleceniem MZ.</p>	<p>Brak jest obecnie wystarczających badań wtórnych oraz badań pierwotnych o wysokiej jakości, które potwierdziłyby w sposób jednoznaczny efektywność prednizolonu lub prednizonu w leczeniu eozynofilowego zapalenia żołądka i jelit. Jednak odnalezione badania wskazują na potencjalny wpływ tych leków na łagodzenie objawów choroby, terapia ta stosowana jest jako terapia drugiego rzutu po nieprzynoszącej efektu zastosowanej diecie eliminacyjnej. Największa skuteczność tych leków dotyczyła eozynofilowego zapalenia przełyku.</p> <p>Brak jest obecnie wystarczającej ilości badań, które potwierdziłyby skuteczność azatiopryny w leczeniu</p>

*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.; Prednisonum we wskazaniu: eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 r.ż.;* AOTMiT-OT-434-40/2015

						<p>nieswoistego zapalenia jelit u dzieci. Niemniej jednak, badania na populacji osób dorosłych z chorobą nieswoistego zapalenia jelit sugerują, że terapia immunomodulatorami, w tym azatiopryną, może być terapią alternatywną dla osób opornych na leczenie kortykosteroidami, przynoszącą pewne korzyści w leczeniu choroby. Działanie azatiopryny jest większe w połączeniu z innymi terapiami.</p> <p>Wg opinii ekspertów klinicznych częstość występowania omawianych jednostek chorobowych jest największa w populacjach pediatrycznych, a leczenie jest niekiedy bardzo długotrwałe.</p>
			415/2013	30.12.2013	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających prednizolon w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u dzieci do 18 roku życia; autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18 roku życia; eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; stan po przeszczepie nerki u dzieci do 18 roku życia.</p>	<p>Aktualne dowody naukowe oraz wytyczne międzynarodowych organizacji medycznych wskazują na istotne zastosowanie kliniczne produktów leczniczych zawierających prednizolon w zakresie wskazań do stosowania, sposobu podawania odmiennych niż te określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>Odnaleziono szereg rekomendacji klinicznych dotyczących zastosowania ww. substancji czynnej poza wskazaniami rejestracyjnymi.</p>
Prednisonum	doustna	eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia	311/2013	18.11.2013	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizolon, prednizon, sulfasalazyna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: takrolimus w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>	<p>Wymienione substancje czynne były wielokrotnie pozytywnie opiniowane przez Radę Przejrzystości, a opinie Rady pozostają spójne w tym zakresie i jednoznacznie rekomendują finansowanie ww. produktów leczniczych. Aktualne dowody naukowe oraz wytyczne międzynarodowych organizacji medycznych wskazują na istotne zastosowanie kliniczne produktów leczniczych zawierających ww. substancje czynne w zakresie wskazań do stosowania, sposobu podawania odmiennych niż te określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>Ponadto analizując opinie konsultantów krajowych w dziedzinie gastroenterologii oraz reumatologii, oraz dane statystyczne dotyczące pacjentów z chorobami o podłożu autoimmunizacyjnym, w opinii Rady Przejrzystości nie jest możliwe precyzyjne określenie populacji docelowej pacjentów dla tej grupy leków.</p> <p>Ponadto odnaleziono szereg rekomendacji klinicznych</p>

*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.; Prednisonum we wskazaniu: eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 r.ż.;* AOTMiT-OT-434-40/2015

					dotyczących zastosowania ww. substancji czynnych poza wskazaniami rejestracyjnymi. Odnaleziono rekomendacje refundacyjne dla metotreksatu i chlorochiny.
			363/2013	16.12.2013	Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: prednizon, prednizolon, azatiopryna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego objętych zleceniem MZ.  Brak jest obecnie wystarczających badań wtórnych oraz badań pierwotnych o wysokiej jakości, które potwierdziłyby w sposób jednoznaczny efektywność prednizolonu lub prednizonu w leczeniu eozynofilowego zapalenia żołądka i jelit. Jednak odnalezione badania wskazują na potencjalny wpływ tych leków na łagodzenie objawów choroby, terapia ta stosowana jest jako terapia drugiego rzutu po nieprzynoszącej efektu zastosowanej diecie eliminacyjnej. Największa skuteczność tych leków dotyczyła eozynofilowego zapalenia przełyku. Brak jest obecnie wystarczającej ilości badań, które potwierdziłyby skuteczność azatiopryny w leczeniu nieswoistego zapalenia jelit u dzieci. Niemniej jednak, badania na populacji osób dorosłych z chorobą nieswoistego zapalenia jelit sugerują, że terapia immunomodulatorami, w tym azatiopryną, może być terapią alternatywną dla osób opornych na leczenie kortykosteroidami, przynoszącą pewne korzyści w leczeniu choroby. Działanie azatiopryny jest większe w połączeniu z innymi terapiami. Wg opinii ekspertów klinicznych częstość występowania omawianych jednostek chorobowych jest największa w populacjach pediatrycznych, a leczenie jest niekiedy bardzo długotrwałe.
			416/2013	30.12.2013	Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających prednizon w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia.  Aktualne dowody naukowe oraz wytyczne międzynarodowych organizacji medycznych wskazują na istotne zastosowanie kliniczne produktów leczniczych zawierających prednizon w zakresie wskazań do stosowania, sposobu podawania odmiennych niż te określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.  Odnaleziono szereg rekomendacji klinicznych dotyczących zastosowania ww. substancji czynnej poza wskazaniami rejestracyjnymi.

### 3.2. Alternatywne technologie medyczne

#### Prednisonum, Prednisolonum w eozynofilowym zapaleniu jelit u dzieci do 18 r.ż.

Z informacji zawartych w raporcie nr AOTM-OT-434-7/2013 wynika, iż **podstawą leczenia eozynofilowego zapalenia jelit u dzieci jest zastosowanie diety eliminacyjnej**. Metoda ta jest powszechnie stosowana, określona jako tania i skuteczna. Ponadto uznaje się, iż leczenie sterydami o działaniu ogólnym obok diety jest podstawowym sposobem postępowania terapeutycznego w tej bardzo rzadkiej jednostce chorobowej.

#### Prednisolonum w stanie po przeszczepie nerki u dzieci do 18 r.ż.

Na podstawie raportu AOTM-OT-434-39/2013 można wnioskować, iż **do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych w omawianym wskazaniu należy cyklosporyna i mykofenolan mofetylu**.

Zgodnie z załącznikiem do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. (poz. 86) – *Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2016 r.*, cyklosporyna jest refundowana we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, a także w następujących wskazaniach pozarejestacyjnych: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Allporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonej krwi; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek.

Zgodnie z załącznikiem do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. (poz. 86) – *Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2016 r.*, mykofenolan mofetylu jest refundowany we wskazaniu zarejestrowanym: stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku, a także w następujących wskazaniach pozarejestacyjnych: steroidozależny zespół nerczycowy; steroidooporny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; nefropatia IgA; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego.

#### Prednisolonum w autoimmunizacyjnym zapaleniu wątroby/trzustki u dzieci do 18 r.ż.

Zgodnie z informacją ekspercką przedstawioną w raporcie AOTM-OT-434-36/2013 **prednisolonum oraz prednisonum są powszechnie stosowanymi substancjami w leczeniu szerokiej grupy chorób autoimmunizacyjnych**, w tym: autoimmunologicznego zapalenia trzustki/wątroby. Jednocześnie można wnioskować, iż to prednisonum może stanowić technologię alternatywną dla prednisolonum w leczeniu ww. jednostek chorobowych.

Zgodnie z załącznikiem do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. (poz. 86) – *Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2016 r.*, prednizon jest obecnie refundowany w nowotworach złośliwych oraz wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, a także w następujących wskazaniach pozarejestacyjnych: eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); 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. W przesłanym przez MZ przedmiotowym zleceniu nie zlecono Agencji oceny zasadności finansowania prednisonum we wskazaniu: autoimmunizacyjne zapalenie wątroby/trzustki u dzieci do 18 r.ż.

Jednocześnie na podstawie dostępnej literatury wnioskować można, iż **autoimmunologiczne zapalenie wątroby standardowo leczone jest glikokortykosteroidami, w tym w szczególności azatiopryną oraz 6-merkaptopuryną**. UDCA (kwas ursodeoksycholowy), cyklosporyna, takrolimus lub metotreksat mogą być

z kolei pomocne w przypadkach miernej reakcji na zastosowane dotychczas leczenie. Dodatkowo, zamiast azatiopryny lub 6-merkaptopuryny dopuszczane jest stosowanie mykofenolanu mofetylu (Jackowska 2011) [1].

Zgodnie z załącznikiem do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. (poz. 86) – Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2016 r., azatiopryna jest obecnie refundowana w nowotworach złośliwych oraz we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, a także w następujących wskazaniach pozarejestacyjnych: nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; **choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL**; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL.

Zgodnie z załącznikiem do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. (poz. 86) – Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2016 r., merkaptopuryna jest obecnie refundowana w nowotworach złośliwych oraz chorobie Leśniowskiego- Crohna; a także wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego. Nie odnajduje się w obwieszczeniu informacji nt. stosowania tego leku w autoimmunologicznych chorobach wątroby czy nerek. Podobnie rzez się ma z takrolimusem oraz UDCA. Takrolimus jest obecnie refundowany w stanach po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku, a także w następujących wskazaniach pozarejestacyjnych: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; miastenia; idiopatyczny zespół nerczycowy - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek - w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę. Kwas ursodeoksycholowy refundowany jest z kolei we wskazaniach: zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą; pierwotna żółciowa marskość wątroby w początkowym stadium choroby.

Zgodnie z załącznikiem do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. (poz. 86) – Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2016 r., metotreksat jest refundowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, a także we wskazaniu pozarejestacyjnym, jakim są choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL.

Kwestia refundacji cyklosporyny oraz mykofenolanu mofetylu została opisana powyżej, w kontekście wskazania: stan po przeszczepie nerki u dzieci poniżej 18 r.ż.

**Dalsze informacje nt. technologii alternatywnych dla omawianych wskazań pozarejestacyjnych – Patrz raporty nr AOTM-OT-434-7/2013; AOTM-OT-434-36/2013; AOTM-OT-434-39/2013**

Ponadto, podczas opracowywania niniejszego raportu wystąpiono z prośbą o opinię do pięciu ekspertów klinicznych. W odpowiedzi otrzymano 2 opinie eksperckie, z tego 1 została włączona do procesu analitycznego.

**Dr hab. n. med. Piotr Albrecht – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej** – opinia dotyczy zasadności stosowania Prednisonum w eozynofiliowym zapaleniu jelit u dzieci do 18 r.ż. oraz Prednisolonum w eozynofiliowym zapaleniu jelit u dzieci do 18 r.ż. oraz autoimmunizacyjnym zapaleniu trzustki/wątroby u dzieci do 18 r.ż.

Zgodnie z przekazaną opinią wnioskować można, iż alternatywne technologie są zdecydowanie droższe, podparte mniejszą liczbą badań naukowych. Należą do nich technologie w postaci sterydoterapii miejscowej budesonidem oraz obarczone działaniami niepożądanymi inne leki immunosupresyjne, takie jak: azatiopryna. Preparaty miejscowe budesonidu są w większości niezarejestrowane dla dzieci, zwłaszcza młodszych. Inne leki immunosupresyjne są natomiast stosowane rzadko, w formie eksperymentalnej i nie stanowią rutynowej terapii w omawianym zakresie.

#### 4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniach 12-13 stycznia 2016 roku przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji klinicznych dot. stosowania Prednisonum/Prednisolonum u dzieci w przedmiotowych wskazaniach, na stronach internetowych następujących organizacji międzynarodowych zajmujących się ochroną zdrowia:

- Guidelines International Network,
- National Institute for Health and Clinical Excellence,
- National Health and Medical Research Council,
- Prescrire International,
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre,
- National Guideline Clearinghouse
- New Zealand Guidelines Group
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network,
- TRIP Database,
- Agency for Healthcare Research and Quality,

Dodatkowo przeszukano strony internetowe polskich towarzystw naukowych w omawianym zakresie tematycznym.

Odnalezione w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania rekomendacje kliniczne przedstawiono w tabeli poniżej. Do analizy włączono tylko te publikacje, które zostały opublikowane po 01.01.2013 r. i uwzględniały populację dzieci.

**Tabela 3 Odnalezione rekomendacje kliniczne**

Kraj	Organizacja, rok/ Źródło finansowania	Rekomendowane interwencje
<b>Prednisolonum we wskazaniu pozarejestrycyjnym: stan po przeszczepie nerki u dzieci do 18 r.ż.</b>		
<b>Durlik M., Rutkowski B. Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. Fundacja Zjednoczenia Transplantacji. Warszawa 2014 [2]</b>		
1.Polska	Polskie Towarzystwo Transplantacyjne  2014 r.  Źródło finansowania: brak informacji	<p><i>Uwaga ogólna: Odnalezione zalecenia dotyczą ogólnie leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych, w tym immunosupresji po transplantacji nerek u dzieci.</i></p> <p><b>W odnalezionej rekomendacji nie uwzględnia się stosowania Prednisolonum w stanie po przeszczepie nerki u dzieci do 18 r.ż.</b></p> <p><u>Wnioski z odnalezionej rekomendacji:</u></p> <p>Immunosupresja u dzieci po transplantacji nerki, podobnie jak u chorych dorosłych, jest dobierana do wskazań i czynników ryzyka oraz do swoistych dla wieku odrębności. Na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych, zasady wyboru oraz kojarzenia leków uległy modyfikacji w odniesieniu do dotychczasowo stosowanej immunosupresji trójlekowej: cyklosporyna, azatiopryna i prednizon (CsA+AZA+Pred). W odniesieniu do immunosupresji podstawowej wykazano, że zmiana AZA na mykofenolan mofetylu (MMF) oraz cyklosporyny A na takrolimus – zmniejsza ryzyko ostrego odrzucenia przeszczepu i poprawia odległe rokowanie co do utrzymania czynności przeszczepu. W przypadkach szczególnie wysokiego ryzyka (retransplantacja, wysokie miano przeciwciał cytotoksycznych) łączy się takrolimus z mykofenolanem mofetylu i steroidami, dodatkowo podając indukcyjną poliklonalną lub z użyciem przeciwciał anty-IL2Ra.</p> <p><b>Odnaleziona rekomendacja nie przewiduje stosowania Prednisolonum we wskazaniu: stan po przeszczepie nerki u dzieci do 18 r.ż.</b></p> <p>Poniżej przedstawiono zalecane dawki leków immunosupresyjnych oraz ich stężenie terapeutyczne u dzieci po transplantacji nerek. Pozostałe szczegółowe informacje dotyczące leczenia dzieci po przeszczepieniu nerki znajdują się w odnalezionej rekomendacji.</p>

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

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

\*przy przewlekłej nefrotoksyczności inhibitora kalcyneuryny docelowe stężenie leku może być niższe (w skojarzeniu z innymi lekami)  
\*\*wysokość pożądanego stężenia zależy m.in. od indywidualnej tolerancji leku  
\*\*\*przy kojarzeniu MMF i TAC, dawka MMF powinna być obniżona; wielkość dawki powinna być ustalona na podstawie oznaczenia stężenia kwasu mykofenolowego we krwi  
\*\*\*\*myfortic nie jest zarejestrowany do stosowania u dzieci (stan na rok 2012)  
\*\*\*\*\*nie dotyczy schematu eliminującego steroidy  
\*\*\*\*\*przy terapii skojarzonej z inhibitorem kalcyneuryny

Ogólne zasady doboru immunosupresji u dzieci przedstawiono poniżej.

**Dobór immunosupresji do ryzyka immunologicznego**

```

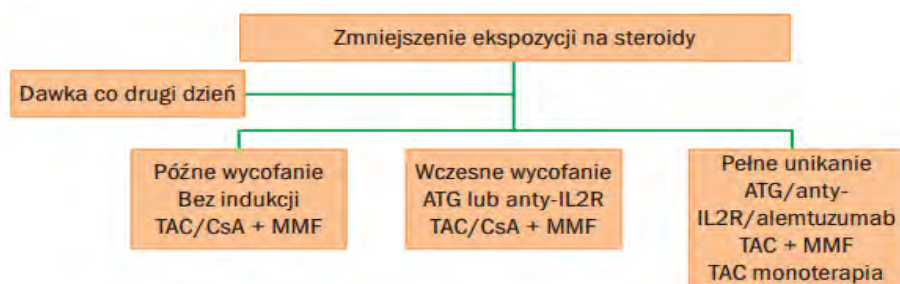
graph TD
    A[Dobór immunosupresji do ryzyka immunologicznego] --> B[Niskie ryzyko  
CsA + MMF + Pred  
TAC + AZA + Pred]
    A --> C[Podwyższone ryzyko  
TAC + MMF + Pred]
    A --> D[Znacznie podwyższone ryzyko  
anty-IL2R/ATG +  
TAC + MMF + Pred]
    
```



Poniżej zestawiono czynniki ryzyka, wpływające na indywidualizację immunosupresji u dzieci.

Czynniki zmniejszające ryzyko	Czynniki podwyższonego ryzyka	Czynniki najwyższego ryzyka	Dodatkowe czynniki
<ul style="list-style-type: none"> <li>- dobry dobór tkankowy</li> <li>- przeszczepienie od żywego dawcy</li> <li>- dobra jakość narządu</li> <li>- krótki czas niedokrwienia</li> <li>- dobry stan ogólny biorcy (nieobecność schorzeń towarzyszących)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- słaby dobór tkankowy</li> <li>- ostra martwica cewek</li> <li>- nieregularne przyjmowanie leków</li> <li>- nietypowy metabolizm leków</li> <li>- zła tolerancja leków (działania niepożądane ograniczają możliwość optymalnego dawkowania)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PRA &gt; 50%</li> <li>- utrata poprzedniego przeszczepu wskutek ostrego odrzucania</li> </ul>	<p>Choroba podstawowa o wysokiej skłonności do nawrotu po transplantacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zespół nerczycowy</li> <li>- atypowy zespół hemolityczno-mocznicy</li> </ul>

Celem zmniejszenia ekspozycji na steroidy stosowane są cztery sposoby postępowania: podawanie steroidów co drugi dzień; późne odstawienie steroidów (>7 dnia po transplantacji); wczesne odstawienie steroidów (<7 dnia po transplantacji); całkowite unikanie podawania steroidów. Schemat postępowania przedstawiono poniżej.



Dalsze informacje – patrz pełen tekst rekomendacji [2]

**Kidney transplantation (children, adolescents) - immunosuppressive regimens (review of TA99) [ID346]. NICE 2015 [3]**

2. Wie ka  
Brytania

National Institute  
for Health and  
Clinical  
Excellence

2015

Źródło  
finansowania:  
brak informacji

*Uwaga ogólna: Odnaleziona rekomendacja dotyczy stosowania terapii immunosupresyjnej u dzieci/młodzieży po przeszczepie nerki. Oczekiwana data publikacji to luty 2016 r.:*  
<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-taq255>

W trakcie prac nad tworzeniem rekomendacji dla ww. problemu opublikowano kilka częściowych raportów oceniających. Ostatni raport częściowy został opublikowany 23 grudnia 2015 r. Opublikowane dane są chronione i nie mogą być udostępniane, do czasu ich oficjalnej publikacji.

Obecnie nie odnajduje się informacji nt. stosowania Prednisolonum w leczeniu immunosupresyjnym dzieci po przeszczepie nerek. Uwzględnia się natomiast stosowanie:

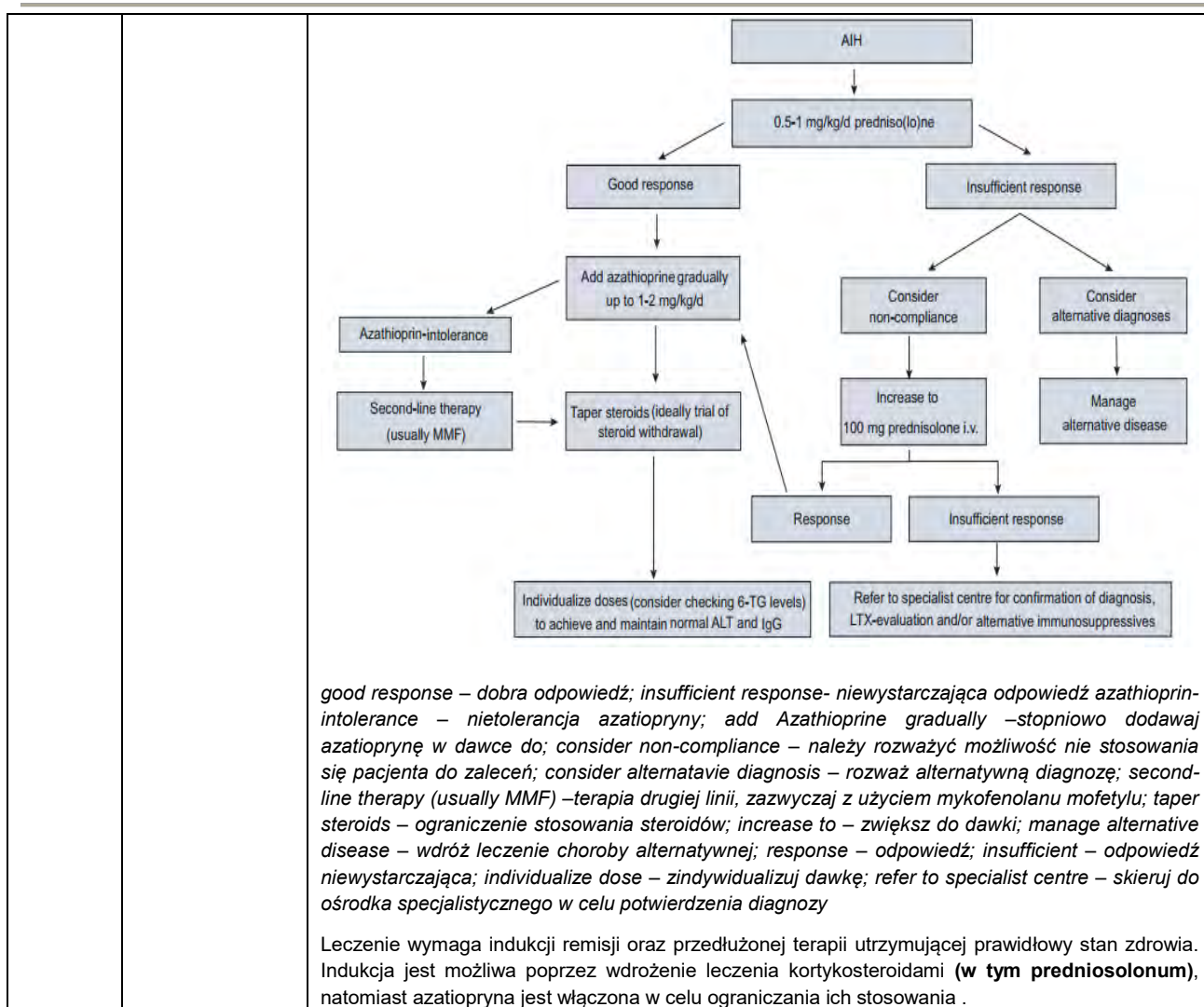
1. W indukcji leczenia: bazyliksimab, r-ATG,
2. W terapii podtrzymującej: takrolimus, belatacept, mykofenolan mofetylu, mykofenolan sodu, sirolimus, ewerolimus.

Rekomendacje dotyczące ewentualnej zasadności stosowania ww. substancji zostaną opublikowane w lutym 2016 r.

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

Leczenie eozynofilowego zapalenia jelit u dzieci do 18 r.ż.		
<p><b>Papadopoulou A., Koletzko S., Heuschkel R., Dias A.J., Allen J.K., Murch H.S., Chong S., Gottrand F., Husby S., Lionetti P., Mearin L.M., Ruemmele F.M., Schappi G.M., Staiano A., Wilschanski M., Vandenplas. ESPGHAN Eosinophilic Esophagitis Working Group and the Gastroenterology Committee. Management Guidelines of Eosinophilic Esophagitis in Childhood. JPGN 2014, 58(1):107-118 [4]</b></p> <p>oraz</p> <p><b>Dellon S.E., Gonsalves N., Hirano I., Furuta T.G., Liacouras A.C., Katzka A.D. ACG Clinical Guideline: Evidenced Based Approach to the Diagnosis and Management of Esophageal Eosinophilia and Eosinophilic Esophagitis (EoE). The American Journal of Gastroenterology 2013, 108:679-692 [5]</b></p>		
3.Europa	<p>ESPGHAN Eosinophilic Esophagitis Working Group and the Gastroenterology Committee 2014</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p><i>Uwaga ogólna: Odnaleziono dwie rekomendacje dotyczące eozynofilowego zapalenia przełyku, w tym jedną rekomendację odnoszącą się do populacji dzieci i jedną do populacji zarówno dzieci, jak i osób dorosłych</i></p> <p><b>UWAGA:</b> Choroba ta niekiedy współwystępuje wraz z eozynofilowym zapaleniem żołądka oraz jelit. Szczegółów rekomendacji nie przedstawiono w tabeli z tego względu, iż odnoszą się one w głównej mierze do choroby ograniczającej się w swych objawach do przełyku. Odnalezione rekomendacje mogą zatem stanowić punkt odniesienia dla leczenia eozynofilowego zapalenia jelit czy żołądka, jednak nie mogą zostać bezpośrednio przełożone na zalecone leczenie w przedmiotowym wskazaniu.</p>
4.USA	<p>American College of Gastroenterology 2013 r.</p> <p>Źródło finansowania: AstraZeneca, Meritage Pharma, ACG, AGA, NIH, CURED Foundation, Nutricia and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</p>	<p>Leczenie farmakologiczne:</p> <p>Kortykosteroidy o działaniu miejscowym, tj. flutikazon oraz budezonid stosowany przez okres 4-8 tygodni jest leczeniem pierwszego wyboru. Kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym (<b>w tym prednizon</b>) mogą być stosowane tylko wtedy, jeśli dotychczasowe leczenie nie przyszło oczekiwanego rezultatu bądź u tych pacjentów, którzy wymagają bardzo szybkiej poprawy stanu zdrowia.</p> <p>Pacjenci, u których nie stwierdzono poprawy objawowej lub histologicznej po zastosowaniu steroidów o działaniu miejscowym mogą uzyskać korzyść zdrowotną również po przedłużonym kursie stosowania steroidów doustnych, po zastosowaniu ich większej dawki, po zastosowaniu diety eliminacyjnej bądź po zabiegu rozszerzenia przełyku.</p>
Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u dzieci do 18 r.ż.		
<p><b>EASL Clinical practice guidelines: autoimmune hepatitis. European Association for the study of the liver. Journal of Hepatology 2015, 63:971-1004 [6]</b></p>		
5.Europa	<p>European Association for the Study of the Liver</p> <p>2015 r.</p> <p>Źródło finansowania: nie korzystano</p>	<p><i>Uwaga ogólna: Odnaleziona rekomendacja dotyczy zarówno populacji dzieci, jak i osób starszych.</i></p> <p>Zalecana terapia farmakologiczna została przedstawiona na schemacie poniżej. Obecnie uwzględnia się stosowanie Predniso(lo)nu w omawianym wskazaniu pozarejestryjnym.</p>

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



**Nie odnaleziono nowych wytycznych praktyki klinicznej** skutkujących koniecznością aktualizacji pozostałych informacji w przedmiotowym zakresie, zawartych w opracowaniach nr AOTM-OT-434-7/2013; AOTM-OT-434-36/2013; AOTM-OT-434-39/2013.

**Dalsze informacje – Patrz raporty nr AOTM-OT-434-7/2013; AOTM-OT-434-36/2013; AOTM-OT-434-39/2013.**

## 5. Wskazanie dowodów naukowych

### 5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna

Na potrzeby identyfikacji opracowań wtórnych dotyczących oceny skuteczności zastosowania substancji czynnych: prednisolonum, prednisonum w omawianych wskazaniach pozarejestrowanych przeszukano następujące bazy: Medline/Pubmed, Embase/ OvidSP, The Cochrane Library/ Wiley Online Library z datą odciążenia 5 stycznia 2016 r. Przy wyszukiwaniu i selekcji publikacji do włączenia, kierowano się następującymi kryteriami:

**Populacja:** dzieci do 18 r.ż.

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

**Komparator:** nie ograniczono

**Punkty końcowe:** nie ograniczono

**Dodatkowe ograniczenia:** do przeglądu kwalifikowano opracowania wtórne o wysokiej jakości, tj. przeglądy systematyczne, metaanalizy, wytyczne/rekomendacje oraz randomizowane badania kliniczne, opublikowane w języku angielskim lub polskim, po 01.01.2013 r. Do analizy nie włączono abstraktów konferencyjnych.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania **nie odnaleziono nowych dowodów naukowych** skutkujących koniecznością aktualizacji informacji w tym zakresie, zawartych w opracowaniach Agencji nr AOTM-OT-434-7/2013; AOTM-OT-434-36/2013; AOTM-OT-434-39/2013. Założenia strategii i wyniki wyszukiwania nowych dowodów naukowych przedstawiono w Rozdz. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**niniejszego raportu.

**Dalsze informacje – Patrz raporty nr AOTM-OT-434-7/2013; AOTM-OT-434-36/2013; AOTM-OT-434-39/2013.**

## 5.2. Bezpieczeństwo stosowania

### Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Encortolon

#### o **Działania niepożądane**

Częstość występowania działań niepożądanych została określona w następujący sposób: Bardzo często: (> 1/10) Często: (> 1/100, < 1/10) Niezbyt często: (> 1/1 000, < 1/100) Rzadko: (> 1/10 000, < 1/1 000) Bardzo rzadko: (< 1/10 000) w tym pojedyncze przypadki.

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Krótkotrwale stosowanie prednizolonu, podobnie jak innych kortykosteroidów tylko sporadycznie powoduje działania niepożądane. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, podanych poniżej dotyczy przede wszystkim pacjentów otrzymujących prednizolon długotrwale, jednakże nie u wszystkich pacjentów działania te występują.

Częstość występowania działań niepożądanych nie jest znana dla niżej wymienionych działań niepożądanych:

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: Osłabienie mięśni, miopatia steroidowa (częściej występuje u kobiet; zwykle rozpoczyna się od mięśni obręczy biodrowej i rozszerza się na proksymalne mięśnie barku i ramienia; rzadko dotyczy mięśni oddechowych), utrata masy mięśniowej, osteoporoza, kompresyjne złamania kręgosłupa, aseptyczna martwica głowy kości udowej i ramiennej, patologiczne złamania kości długich.

Zaburzenia żołądka i jelit: Owrzodzenie żołądka i jelit i ich następstwa: perforacje, krwawienia; perforacje jelita grubego lub cienkiego, szczególnie u pacjentów ze stanem zapalnym w obrębie jelit; zapalenie trzustki; wzdęcia; wrzodziejące zapalenie przełyku, zaburzenia trawienia, nudności, zwiększone łaknienie.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Rozstępy skórne, trądzik, utrudnione gojenie ran, wybroczyny i wylewy krwawe, rumień, nasilone pocenie; alergiczne zapalenie skóry; pokrzywka; obrzęk naczynioruchowy.

Zaburzenia układu nerwowego: Wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego z tarczą zastoinową (guz mózgu rzekomy - najczęściej u dzieci, zwykle po zbyt szybkim zmniejszeniu dawki, objawami są bóle głowy, niewyraźne lub podwójne widzenie), drgawki, zawroty głowy i bóle głowy.

Zaburzenia endokrynologiczne: Wtórna niedoczynność kory nadnerczy i przysadki (u pacjentów leczonych dawkami powyżej 5 mg prednizolonu na dobę), szczególnie w sytuacjach stresowych, jak choroba, uraz, zabieg operacyjny, zespół Cushinga, zahamowanie wzrostu u dzieci, zaburzenia cyklu miesięczkowego, zmniejszona tolerancja węglowodanów, ujawnienie cukrzycy i zwiększone zapotrzebowanie na insulinę i leki hipoglikemizujące u pacjentów z jawną cukrzycą, hirsutyzm.

Zaburzenia oka: Zaćma podtorebkowa tylna (2,5 do 60% pacjentów, najczęściej a według wielu doniesień tylko u dzieci; może cofnąć się po zaprzestaniu leczenia, lub konieczne może być leczenie chirurgiczne), zwiększenie ciśnienia śródgałkowego, jaskra (zwykle po leczeniu trwającym co najmniej 1 rok), wytrzeszcz.

Zaburzenia psychiczne: Najczęściej pojawiają się w ciągu pierwszych tygodni leczenia, mogą wystąpić objawy schizofrenii, manii lub majaczenie, są zależne od dawki. Najbardziej podatne na wystąpienie objawów są kobiety i pacjenci z toczeniem rumieniowatym. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: Ujemny bilans azotowy, hiperglikemia, glukozuria, zwiększenie masy ciała, zwiększone łaknienie.

Zaburzenia naczyń: Zespoły zakrzepowo-zatorowe.

Inne: Reakcje anafilaktyczne i nadwrażliwość, złe samopoczucie, zaburzenia snu, zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej (retencja sodu, retencja płynów w organizmie, zastoinowa niewydolność krążenia, utrata potasu, zasadowica hipokaliemiczna, nadciśnienie). Postępowanie w przypadku niektórych działań niepożądanych: Zażywanie leku w czasie posiłku może zmniejszyć zaburzenia trawienia i podrażnienie przewodu pokarmowego. Skuteczność leków neutralizujących, w zapobieganiu owrzodzeniom, krwawieniom z przewodu pokarmowego czy perforacji jelit w związku z zażywaniem kortykosteroidów nie została potwierdzona. W przypadku wystąpienia miopatii steroidowej, jeśli nie można odstawić glikokortykoidu, zastąpienie go innym może złagodzić objawy. W związku z nasilaniem katabolizmu białek, podczas długotrwałego leczenia może być wskazana większa podaż białka w pokarmie. Ryzyko wystąpienia osteoporozy związane z długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów można zmniejszyć podając wapń i witaminę D lub stosując odpowiednie ćwiczenia fizyczne, jeśli stan pacjenta na to pozwala. W razie wystąpienia psychozy lub depresji należy, jeśli to możliwe, zmniejszyć dawkę lub odstawić lek. W razie potrzeby można stosować fenotiazynę lub związki litu. Przeciwwskazane są trójpierścieniowe leki antydepresyjne ponieważ mogą nasilać się zaburzenia psychiczne wywołane przez glikokortykosteroidy. W celu zmniejszenia niektórych objawów zespołu odstawienia glikokortykosteroidów (bez zahamowania osi podwzgórze-przysadka-nadnercza) można podać kwas acetylosalicylowy lub inne niesteroidowe leki przeciwzapalne. Zapobieganie wystąpieniu objawów zahamowania osi przysadka-nadnercza podczas odstawiania leku.

#### ○ **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

W zakażeniach grzybiczych leczonych amfoterycyną B prednizolon może być niekiedy stosowany w celu zmniejszenia jej działań niepożądanych, jednak w tych przypadkach może powodować zastoinową niewydolność krążenia i powiększenie serca oraz ciężką hipokaliemię. U pacjentów leczonych glikokortykosteroidami, w sytuacji zwiększonego stresu może wystąpić konieczność zwiększenia dawki szybko działającego glikokortykosteroidu. Nagłe zaprzestanie leczenia może spowodować wystąpienie niewydolności kory nadnerczy, dlatego dawkę prednizolonu należy zmniejszać stopniowo. Prednizolon może maskować objawy zakażenia, zmniejszać odporność na zakażenie i utrudniać jego lokalizację. Może ujawnić utajoną pelzakovicę. U osób przybyłych z krajów tropikalnych lub chorych z biegunką o nieznanym przyczynie, przed leczeniem glikokortykosteroidami należy wykluczyć zakażenie pelzakiem czerwoni. Długotrwałe stosowanie prednizolonu może powodować zaćmę, jaskrę z możliwością uszkodzenia nerwów wzrokowych, a także zwiększać ryzyko wtórnych zakażeń grzybiczych lub wirusowych. Prednizolon w dużych dawkach może powodować wzrost ciśnienia tętniczego, retencję wody i sodu oraz zwiększone wydalanie potasu. Może być konieczne ograniczenie sodu w diecie oraz suplementacja potasu. Prednizolon powoduje także zwiększone wydalanie wapnia. Pacjentów leczonych prednizolonem nie należy szczepić żywymi szczepionkami wirusowymi. Podanie inaktywowanej szczepionki wirusowej lub bakteryjnej może nie spowodować oczekiwanego wzrostu przeciwciał, chyba że szczepienie stosuje się u pacjentów otrzymujących glikokortykosteroidy jako leczenie substytucyjne, np. w chorobie Addisona. Podawanie prednizolonu pacjentom z czynną gruźlicą powinno być ograniczone do przypadków gruźlicy rozsianej lub o przebiegu piorunującym i tylko z jednoczesnym leczeniem przeciwprątkowym. Pacjentów z gruźlicą utajoną lub dodatnią próbą tuberkulinową otrzymujących prednizolon należy obserwować ze względu na ryzyko rozwoju gruźlicy. W przypadku długotrwałego stosowania glikokortykosteroidów u tych pacjentów należy profilaktycznie stosować leki przeciwprątkowe. Przerwanie leczenia po długotrwałym stosowaniu może wywołać objawy zespołu odstawienia glikokortykosteroidów, takie jak: gorączka, ból mięśni i stawów, złe samopoczucie. Objawy te mogą wystąpić nawet w przypadku, gdy nie stwierdza się niewydolności kory nadnerczy. U pacjentów z niedoczynnością tarczycy lub marskością wątroby prednizolon działa silniej. Prednizolon należy stosować w najmniejszych skutecznych dawkach. Jeśli możliwe jest zmniejszenie dawki, należy zmniejszać ją stopniowo. Podczas stosowania prednizolonu mogą wystąpić zaburzenia psychiczne, takie jak euforia, bezsenność, nagłe zmiany nastroju, zaburzenia osobowości, ciężka depresja, objawy psychozy. Istniejąca wcześniej chwiejność emocjonalna, czy skłonności psychotyczne mogą nasilać się

podczas leczenia. U pacjentów z hipoprotrombinemią należy zachować ostrożność podczas leczenia aspiryną razem z prednizolonem. Należy ostrożnie stosować prednizon w nieswoistym wrzodziejącym zapaleniu okrężnicy jeśli istnieje zagrożenie perforacją, w ropniach lub innych ropnych zakażeniach, uchyłkowatości jelit, świeżych zespoleniach jelitowych, czynnym lub utajonym wrzodzie żołądka i dwunastnicy, niewydolności nerek, nadciśnieniu tętniczym, osteoporozie, nużliwości mięśni, cukrzycy, niewydolności wątroby, jaskrze, zakażeniach grzybiczych lub wirusowych, hiperlipidemii, hipoalbuminemii. W razie perforacji w obrębie przewodu pokarmowego u pacjentów leczonych dużymi dawkami prednizonu, objawy zapalenia otrzewnej mogą być nieznaczne lub nie wystąpić wcale.

Niemowlęta i dzieci leczone długotrwale należy obserwować ze względu na ryzyko wystąpienia zaburzeń wzrostu i rozwoju. U niektórych pacjentów glikokortykosteroidy mogą zwiększać lub zmniejszać ruchliwość i liczbę plemników. Stosowanie glikokortykosteroidów bywa niekiedy korzystne w leczeniu wspomagającym niektórych chorób związanych z zakażeniem HIV. Jednak ze względu na ryzyko rozwoju ciężkich, opornych na leczenie zakażeń oraz nowotworów decyzję o stosowaniu glikokortykosteroidów u pacjentów zakażonych wirusem HIV i z rozwiniętym zespołem AIDS należy podjąć po dokładnym rozważeniu korzyści i ryzyka. Produkt Encorton zawiera laktozę i nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lappa lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

### **Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Encorton**

#### **o Działania niepożądane**

Krótkotrwale stosowanie prednizonu, podobnie jak innych kortykosteroidów, tylko wyjątkowo prowadzi do działań niepożądanych. Ryzyko działań niepożądanych, podanych poniżej dotyczy przede wszystkim pacjentów, otrzymujących prednizon długotrwale.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: Osłabienie mięśni, miopatia steroidowa (częściej występuje u kobiet; zwykle rozpoczyna się od mięśni obręczy biodrowej i rozszerza się na proksymalne mięśnie barku i ramienia; rzadko dotyczy mięśni oddechowych), utrata masy mięśniowej, osteoporoza, kompresyjne złamania kręgosłupa, aseptyczna martwica głowy kości udowej i ramiennej, patologiczne złamania kości długich.

Zaburzenia żołądka i jelit: Wrzód trawienny i jego następstwa: perforacje, krwawienia; perforacje jelita grubego lub cienkiego, szczególnie u pacjentów ze stanem zapalnym w obrębie jelit; zapalenie trzustki; wzdęcia; wrzodziejące zapalenie przełyku, zaburzenia trawienia.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Rozstępny skórny, trądzik, zaburzone gojenie ran; wybroczyny i wylewy krwawe; rumień; nasilone pocenie. Inne reakcje skórne: alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, obrzęk naczyń ruchomych.

Zaburzenia układu nerwowego: Wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego z tarczą zastoinową (guz mózgu rzekomy - najczęściej u dzieci, zwykle po zbyt szybkim zmniejszeniu dawki, objawami są bóle głowy, niewyraźne lub podwójne widzenie); drgawki; zawroty głowy; bóle głowy.

Zaburzenia endokrynologiczne: Wtórna niedoczynność kory nadnerczy i przysadki (u pacjentów leczonych dawkami powyżej 5 mg na dobę), szczególnie w sytuacjach stresowych, jak choroba, uraz, zabieg operacyjny; zespół Cushinga; zahamowanie wzrostu u dzieci; zaburzenia cyklu miesięczkowego; zmniejszona tolerancja węglowodanów; ujawnienie cukrzycy i zwiększone zapotrzebowanie na insulinę i doustne leki hipoglikemizujące u pacjentów z jawną cukrzycą; hirsutyzm.

Zaburzenia oka: Zaćma podtorebkowa tylna (2,5 do 60% pacjentów, najczęściej a według wielu doniesień tylko u dzieci; może cofnąć się po zaprzestaniu leczenia, lub konieczne może być leczenie chirurgiczne); wzrost ciśnienia śródgałkowego; jaskra (zwykle po leczeniu trwającym co najmniej 1 rok); wytrzeszcz.

Zaburzenia psychiczne: Najczęściej pojawiają się w ciągu pierwszych 2 tygodni leczenia; mogą wystąpić objawy schizofrenii, manii lub majaczenie; występują u 15 do 50% pacjentów; są zależne od dawki, występują najczęściej u pacjentów leczonych dawkami 40 mg prednizonu na dobę; najbardziej podatne na wystąpienie objawów są kobiety i pacjenci z toczniem rumieniowatym.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: Ujemny bilans azotowy, hiperglikemia, glukozuria, wzrost masy ciała, zwiększone łaknienie.

Zaburzenia naczyń: Zespoły zakrzepowo-zatorowe

Inne: Reakcje anafilaktyczne i nadwrażliwość, nudności, złe samopoczucie, zaburzenia snu, retencja sodu, retencja płynów, zastoinowa niewydolność krążenia, utrata potasu, nadciśnienie, zasadowica hipokaliemiczna. Postępowanie w przypadku niektórych działań niepożądanych Podawanie leku w czasie posiłku może zmniejszyć zaburzenia trawienia i podrażnienie przewodu pokarmowego. Skuteczność leków zobojętniających, w zapobieganiu owrzodzeniom, krwawieniom z przewodu pokarmowego czy perforacji jelit w związku z zażywaniem kortykosteroidów nie została potwierdzona. W przypadku wystąpienia miopatii steroidowej, jeśli nie można odstawić glikokortykosteroidu, zastąpienie go innym lekiem może złagodzić objawy. W związku z nasilaniem katabolizmu białek, podczas długotrwałego leczenia może być wskazana większa podaż białka w pokarmie. Ryzyko osteoporozy związane z długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów można zmniejszyć podając wapń i witaminę D lub stosując odpowiednie ćwiczenia fizyczne, jeśli stan pacjenta na to pozwala. W razie wystąpienia psychozy lub depresji należy, jeśli to możliwe, zmniejszyć dawkę lub odstawić lek. W razie potrzeby można stosować fenotiazynę lub związki litu. Przeciwwskazane są trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne ponieważ mogą nasilać zaburzenia psychiczne wywołane przez glikokortykosteroidy. W celu zmniejszenia niektórych objawów zespołu odstawienia glikokortykosteroidów (bez zahamowania osi podwzgórze-przysadka-nadnercza) można podać kwas acetylosalicylowy lub inne niesteroidowe leki przeciwzapalne. Zapobieganie wystąpieniu objawów zahamowania osi przysadka-nadnercza podczas odstawiania leku.

- **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Prednizon jest przeciwwskazany u pacjentów z układowymi zakażeniami grzybiczymi, ze względu na ryzyko nasilenia zakażenia. W zakażeniach grzybiczych leczonych amfoterycyną B może być niekiedy stosowany w celu zmniejszenia jej działań niepożądanych, jednak w tych przypadkach może powodować zastoinową niewydolność krążenia i powiększenie serca oraz ciężką hipokaliemię. U pacjentów leczonych kortykosteroidami, w sytuacji zwiększonego stresu może wystąpić konieczność podania zwiększonej dawki szybko działającego glikokortykosteroidu. Nagłe zaprzestanie leczenia może spowodować wystąpienie niewydolności kory nadnerczy, dlatego należy dawkę prednizonu zmniejszać stopniowo. Schemat zmniejszania dawki zależy od rodzaju choroby, okresu leczenia, wielkości stosowanej dawki i reakcji pacjenta. Prednizon może maskować objawy zakażenia, zmniejszać odporność na zakażenie i zdolność do jego lokalizacji. Osoby leczone kortykosteroidami powinny unikać ekspozycji na ospę wietrzną i odrę, ponieważ w przypadku zakażenia tymi chorobami, ich przebieg jest znacznie cięższy (nawet zakończony zgonem). Prednizon może ujawnić utajoną pełzakowicę. U osób przybyłych z krajów tropikalnych lub pacjentów z biegunką o nieznanym przyczynie, należy wykluczyć zakażenie pełzakami czerwonej przed leczeniem glikokortykosteroidami. Pacjentów leczonych prednizonem nie należy szczepić żywymi szczepionkami wirusowymi. Podanie inaktywowanej szczepionki wirusowej lub bakteryjnej może nie spowodować oczekiwanego wzrostu przeciwciał, chyba że szczepienie stosuje się u pacjentów otrzymujących glikokortykosteroidy jako leczenie substytucyjne, np. w chorobie Addisona. Podawanie prednizonu pacjentom z czynną gruźlicą powinno być ograniczone do przypadków gruźlicy rozsianej lub o przebiegu piorunującym i tylko przy jednoczesnym leczeniu przeciwgruźliczym. Pacjenci z gruźlicą utajoną lub dodatnią próbą tuberkulinową otrzymujący prednizon powinni być obserwowani celem wykrycia rozwoju gruźlicy. W przypadku długotrwałego stosowania glikokortykosteroidów powinni otrzymywać profilaktycznie leki przeciwgruźlicze. Przerwanie leczenia po długotrwałym stosowaniu może wywołać objawy zespołu odstawienia glikokortykosteroidów, takie jak: gorączka, bóle mięśni i stawów, złe samopoczucie. Objawy te mogą wystąpić nawet w przypadku, gdy nie stwierdza się niewydolności kory nadnerczy. U pacjentów z niedoczynnością tarczycy lub marskością wątroby prednizon wykazuje silniejsze działanie. W przypadku półpaśca ocznego stosować ostrożnie ze względu na ryzyko perforacji rogówki. Prednizon należy stosować w najmniejszych skutecznych dawkach. Jeśli możliwe jest zmniejszenie dawki, należy zmniejszać ją stopniowo. Podczas stosowania prednizonu mogą wystąpić zaburzenia psychiczne, takie jak euforia, beśsenność, nagłe zmiany nastroju, zaburzenia osobowości, ciężka depresja, objawy psychozy. Istniejąca wcześniej chwiejność emocjonalna lub skłonności psychotyczne mogą nasilać się podczas leczenia. Należy zachować ostrożność podczas leczenia kwasem acetylosalicylowym razem z prednizonem u pacjentów z hipoprotrombinemią. Należy ostrożnie stosować prednizon w nieswoistym wrzodziejącym zapaleniu okrężnicy jeśli istnieje zagrożenie perforacją, ropniach lub innych ropnych zakażeniach, uchyłkowatości jelit, świeżych zespoleniach jelitowych, czynnym lub utajonym wrzodzie trawiennym, w zapaleniu przełyku, w

zapaleniu żołądka, w nadczynności i niedoczynności tarczycy, niewydolności nerek, nadciśnieniu tętniczym, osteoporozie, myasthenia gravis, cukrzyca, upośledzonej czynności wątroby, chorobach serca, zastoinowej niewydolności krążenia, w ostatnio przeżytym zawale serca, jaskrze, zakażeniach grzybiczych lub wirusowych, hiperlipidemii, hipoalbuminemii. Długotrwałe stosowanie prednizonu może powodować zaćmę, jaskrę z możliwością uszkodzenia nerwów wzrokowych, a także zwiększać ryzyko wtórnych zakażeń grzybiczych lub wirusowych. Prednizon podawany w średnich i dużych dawkach może powodować wzrost ciśnienia tętniczego, retencję wody i sodu oraz zwiększone wydalanie potasu. Może być konieczne ograniczenie sodu w diecie oraz suplementacja potasu. Prednizon powoduje także zwiększone wydalanie wapnia. W razie perforacji w obrębie przewodu pokarmowego u pacjentów leczonych dużymi dawkami prednizonu, objawy zapalenia otrzewnej mogą być nieznaczne lub nie wystąpić wcale.

Dzieci leczone długotrwałe należy obserwować celem wykrycia wystąpienia zaburzeń wzrostu i rozwoju. U niektórych pacjentów glikokortykosteroidy mogą zwiększać lub zmniejszać ruchliwość i liczbę plemników. U pacjentów leczonych kortykosteroidami należy kontrolować czynność nadnerczy, stężenia elektrolitów, stężenie glukozy we krwi, czas protrombinowy (u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny), wykonywać badania okulistyczne, badać kał na obecność krwi utajonej. Preparat Encorton zawiera laktozę i nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lappa lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### **Dodatkowe dane o bezpieczeństwie**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania **nie odnaleziono nowych dowodów naukowych** skutkujących koniecznością aktualizacji informacji w tym zakresie, zawartych w opracowaniach Agencji nr AOTM-OT-434-7/2013; AOTM-OT-434-36/2013; AOTM-OT-434-39/2013.

W odniesieniu do innych zagadnień dotyczących bezpieczeństwa – patrz raporty nr AOTM-OT-434-7/2013; AOTM-OT-434-36/2013; AOTM-OT-434-39/2013.

Ponadto, podczas opracowywania niniejszego raportu wystąpiono z prośbą o opinię do pięciu ekspertów klinicznych. W odpowiedzi otrzymano 2 opinie eksperckie, z tego 1 została włączona do procesu analitycznego.

**Dr hab. n. med. Piotr Albrecht – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej** – opinia dotyczy zasadności stosowania Prednisonum w eozynofilowym zapaleniu jelit u dzieci do 18 r.ż. oraz Prednisolonum w eozynofilowym zapaleniu jelit u dzieci do 18 r.ż. oraz autoimmunizacyjnym zapaleniu trzustki/wątroby u dzieci do 18 r.ż.

Zgodnie z przekazaną opinią wnioskować można, iż bezpieczeństwo stosowania sterydoterapii ogólnej jest powszechnie znane. W przypadku autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby, leczenie Prednisolonum jest leczeniem podstawowym, zwłaszcza w indukcji remisji choroby, a czasem i także w leczeniu autoimmunizacyjnego zapalenia trzustki czy eozynofilowego zapalenia jelit. W przypadku dwóch ostatnich wskazań, zastosowanie sterydoterapii ogólnej jest wyborem mniejszego zła lub wyborem leczenia tańszego i powszechnie dostępnego w przeciwieństwie np. do budesonidu stosowanego w terapii miejscowej.

## **6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców**

### **6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce**

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące aktualnego sposobu finansowania przedmiotowych świadczeń, dla których źródłem jest Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2016 r.



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

**Tabela 4. Finansowanie produktów leczniczych zawierających prednisolonum, prednisonum w ramach obowiązującego obwieszczenia MZ**

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań pozarejestracyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]
<b>Prednisolonum</b>	Encorton, tabl., 5 mg, 20 szt.	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - gl kokortykoidy do podawania	9,72	13,75	13,75	autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u dzieci do 18 roku życia; autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18 roku życia; eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; stan po przeszczepie nerki u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	3,2
<b>Prednisonum</b>	Encorton, tabl., 1 mg, 20 szt.	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - gl kokortykoidy do podawania doustnego - prednisonum	7,56	8,39	1,43	eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); 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	ryczałt	8,39
	Encorton, tabl., 5 mg, 20 szt.		9,72	12,41	7,15			8,46
	Encorton, tabl., 10 mg, 20 szt.		16,2	20,78	14,29			9,69
	Encorton, tabl., 20 mg, 20 szt.		21,6	28,58	28,58			4,27
	Encorton, tabl., 5 mg, 100 szt.		22,45	30,32	30,32			5,33

## 6.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Pismem z dnia 15 stycznia 2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB, Narodowy Fundusz Zdrowia przekazał dane dotyczące finansowania ocenianych technologii. W piśmie zastrzeżono, że przekazane dane są niekompletne, a ich pozyskanie wiązało się z przyjęciem pewnych uproszczeń. Poniżej zaprezentowano uzyskane dane, jednak z uwagi na przedstawione ograniczenia odstąpiono od przeprowadzania analizy wpływu na budżet NFZ. **Dane NFZ dotyczą tylko jednej z dwóch ocenianych substancji.** Pismo NFZ ze szczegółowym opisem ograniczeń znajduje się w załączniku do niniejszego opracowania.

**Tabela 5. Liczba pacjentów i kwota refundacji jednej z dwóch ocenianych substancji czynnych na podstawie pisma NFZ z dnia 15 stycznia 2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB**

Substancja czynna	Liczba pacjentów (okres: 2014.03-2015.02)	Kwota refundacji (okres: 2014.03-2015.02)	Liczba pacjentów (okres: 2015.03 – 2015.08)	Kwota refundacji (okres: 2015.03 – 2015.08)
Prednisolonum	293	4 811,75	105	1 487,55

## 7. Podsumowanie

### Problem zdrowotny

Eozynofilowe zapalenie jelit należy do chorób nadwrażliwości pokarmowej, wywołanych przez spożycie określonego pokarmu lub składnika pokarmowego w dawce tolerowanej przez zdrowe osoby. Nadwrażliwość pokarmowa obejmuje alergię pokarmową oraz niealergiczną nadwrażliwość pokarmową. Eozynofilowe zapalenie przełyku, żołądka lub jelit stanowi prawdopodobnie część reakcji alergicznej obejmującej cały przewód pokarmowy, jednak dokładny mechanizm powstania nie jest znany. Nadwrażliwość na pokarm typu alergicznego występuje u 5-8% dzieci (szczyt w 1 r.ż.), a nietolerancja dodatków do pokarmów – u 0,001-0,23% populacji. U ponad 70% chorych na eozynofilowe zapalenie przełyku, żołądka lub jelit stwierdza się mechanizm alergiczny, a u 50% tzw. obwodową eozynofilię. Eozynofilowe zapalenie przełyku objawia się jako choroba refluksowa oporna na standardowe leczenie przeciwrefluksowe. Zapalenie żołądka i jelit manifestuje się natomiast uporczywym bólem brzucha, wczesnym uczuciem sytości, wymiotami, biegunką, zaburzeniami wchłaniania, zmniejszeniem masy ciała, niedożywieniem, utratą krwi ze stolcem i enteropatią z utratą białka, a gdy zajęta jest także błona surowicza – wodobrzuszem.

Choroby autoimmunizacyjne charakteryzują się natomiast przewlekłym przebiegiem z okresami zaostrzeń i remisji. W wielu przypadkach prowadzą one do trwałego inwalidztwa, a nawet zgonu. Nieodłącznym elementem tej grupy schorzeń jest obecność antygenów będących integralnymi komponentami komórek własnych i produkowanych w celu eliminacji autoprzeciwciał. Choroba autoimmunizacyjna stanowi specyficzny, nieprawidłowy rodzaj odpowiedzi immunologicznej organizmu, skierowanej przeciwko antygenom własnego organizmu. Choroby autoimmunizacyjne mogą dotyczyć każdego narządu ludzkiego ciała, chociaż niektóre układy wydają się szczególnie podatne (np. gruczoły wydzielania wewnętrznego).

Przeszczep (transplantacja) to z kolei operacja, która polega na chirurgicznym pobraniu zdrowego narządu od dawcy i wszczępieniu go do organizmu biorcy. W ten sposób zastępuje się w ciele biorcy organ, który nie potrafi już właściwie spełniać swojej roli. Przeszczep może dotyczyć narządów, ale też tkanek i komórek. Podstawowym problemem w przeszczepieniu jest doprowadzenie do przyjęcia się przeszczepu i jego wrośnięcie w organizm biorcy oraz przejęcie czynności i właściwości utraconej tkanki lub narządu. Najlepiej przyjmuje się przeszczep własnopochodny, w innych przypadkach organizm reaguje na przeszczep jak na ciało obce i po krótszym lub dłuższym czasie odrzuca go. Celem immunosupresji farmakologicznej jest zahamowanie lub zmniejszenie odpowiedzi immunologicznej biorcy na antygeny przeszczepu.

### Oceniana technologia medyczna

Ocenię podlegały dwie substancje czynne: prednisonum, prednisolonum.

Prednisolonum jest syntetyczną pochodną kortyzonu z grupy glikokortykosteroidów działająca przeciwzapalnie i przeciwalergicznie, dłużej i silniej niż kortyzon, natomiast słabiej mineralotropowo. Działa katabolicznie, hamuje odczyn łąkotkankowy i nasila glukoneogenezę. Nieznacznie wpływa na zatrzymanie Na i wody w organizmie. Wpływa na wydalanie K. Hamuje czynność podwzgórza i przysadki. Wywiera wpływ na układ krwiotwórczy, zmniejszając liczbę granulocytów kwasochłonnych i limfocytów. Łatwo się wchłania z przewodu pokarmowego, w wątrobie szybko ulega przekształceniu do prednizolonu. Okres półtrwania wynosi około godziny. Jest wydalany z moczem w ponad 20% w postaci niezmienionej.

Prednisolonum to pochodna kortyzonu z grupy glikokortykosteroidów. Powstaje z przekształcenia prednizonu na poziomie wątroby. Przemiana prednizonu do prednizolonu odbywa się szybko i obecnie uważa się, że konieczność przemiany prednizonu do prednizolonu nie ma większego praktycznego znaczenia. Siła działania przeciwzapalnego prednizolonu w dawce 5 mg odpowiada sile działania 20 mg hydrokortyzonu, 0,75 mg deksametazonu, 0,6 mg betametazonu. Posiada około 60% aktywności mineralokortykoidowej hydrokortyzonu. Po podaniu doustnym szczyt stężenia w surowicy krwi osiągany jest po około 1-2 godzinach, okres półtrwania oceniany jest na 2-4 h. Silnie wiąże się białkami osocza, ale w mniejszym stopniu niż hydrokortyzon. Lek jest wydalany głównie z moczem w znacznym stopniu w postaci niezmienionej oraz skoniugowanej. Czas półtrwania biologicznego oceniany jest na kilka godzin, pośrednio między hydrokortyzonem i deksametazonem. Zastosowany miejscowo działa silniej niż hydrokortyzon.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Podstawą leczenia eozynofilowego zapalenia jelit u dzieci jest zastosowanie diety eliminacyjnej. Metoda ta jest powszechnie stosowana, określona jako tania i skuteczna. Ponadto, leczenie sterydami o działaniu ogólnym obok diety jest podstawowym sposobem postępowania terapeutycznego w tej bardzo rzadkiej jednostce chorobowej.

Choroby autoimmunologiczne standardowo leczone są glikokortykosteroidami, w tym w szczególności azatiopryną oraz 6-merkaptopuryną. UDCA (kwas ursodeoksycholowy), cyklosporyna, takrolimus lub metotreksat mogą być z kolei pomocne w przypadkach miernej reakcji na zastosowane dotychczas leczenie. Dodatkowo, zamiast azatiopryny lub 6-merkaptopuryny dopuszczane jest stosowanie mykofenolanu mofetylu.

Do technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych w stanie po przeszczepie nerki u dzieci należą z kolei cyklosporyna i mykofenolan mofetylu. Standardowa immunosupresja po transplantacji nerki u dzieci opiera się także na początkowym stosowaniu glikokortykosteroidu – prednizonu.

### **Wyniki analizy klinicznej, rekomendacje kliniczne**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 nowych rekomendacji klinicznych. Nie odnaleziono natomiast żadnych nowych dowodów naukowych dot. skuteczności klinicznej, tj. przeglądów systematycznych, metaanaliz czy randomizowanych badań klinicznych, które skutkowałyby koniecznością aktualizacji informacji w tym zakresie. Poniżej przedstawiono najważniejsze wnioski dotyczące skuteczności klinicznej i rekomendacji klinicznych stosowania prednisonum/prednisolonum w przedmiotowych wskazaniach, opracowane na podstawie wcześniejszych opracowań Agencji: AOTM-OT-434-7/2013; AOTM-OT-434-36/2013; AOTM-OT-434-39/2013 oraz nowo odnalezionych rekomendacji.

#### Wnioski dotyczące stosowania prednisonum/prednisolonum w chorobie eozynofilowego zapalenia jelit u dzieci do 18 r.ż.:

Brak jest obecnie wystarczających badań wtórnych oraz badań pierwotnych o wysokiej jakości, które potwierdziłyby w sposób jednoznaczny efektywność prednisolonum lub prednisonum w leczeniu eozynofilowego zapalenia żołądka i jelit. Choć odnalezione badania wskazują na potencjalny wpływ tych leków na łagodzenie objawów choroby, to terapia ta stosowana jest jako terapia drugiego rzutu po nieprzynoszącej efektu zastosowanej diecie eliminacyjnej. Największa skuteczność tych leków dotyczyła eozynofilowego zapalenia przetyku. Co więcej, zauważono szybki nawrót choroby po zaprzestaniu leczenia doustnymi steroidami. Leczenie musi być zatem kontynuowane przy pomocy innych leków bądź steroidów

w mniejszych dawkach, o działaniu miejscowym. Autorzy odnalezionych publikacji podkreślają również, że długotrwałe stosowanie terapii steroidami predysponuje do wystąpienia większej ilości działań niepożądanych.

Odnalezione rekomendacje odnosiły się do stosowania prednisonum w chorobie eozynofilowego zapalenia przełyku. Rekomendacje dotyczące stosowania tej substancji, jak również prednisolonum, w chorobie żołądka czy jelit pozostają nieznane. Prednisonum jest dodatkowo zalecany w stosowaniu ostrych reakcji anafilaktycznych powstałych w wyniku silnych alergii pokarmowych, do których zaliczamy m.in. eozynofilowe zapalenie przełyku, żołądka oraz jelit.

#### Wnioski dotyczące stosowania prednisolonum w autoimmunizacyjnym zapaleniu wątroby/trzustki u dzieci do 18 r.ż.:

Na podstawie dostępnych badań z randomizacją można stwierdzić, iż prednisonum/prednisolonum w monoterapii oraz w skojarzeniu z azatiopryną są tak samo skuteczne w leczeniu indukcyjnym pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby zarówno w grupie pacjentów nieleczonych wcześniej, jak również z nawrotem choroby. Natomiast dla leczenia podtrzymującego terapia prednisonum/prednisolonum z azatiopryną przewyższa monoterapię prednisonum/prednisolonum.

Na podstawie odnalezionych rekomendacji należy stwierdzić, iż predniso(lo)num znajduje swoje zastosowanie w leczeniu chorób wątroby o podłożu autoimmunizacyjnym u dzieci.

#### Wnioski dotyczące stosowania prednisolonum w stanie po przeszczepie nerki u dzieci do 18 r.ż.:

Brak jest obecnie badań odnoszących się do stosowania kortykosteroidów w odpowiedniej dawce i czasie trwania leczenia ostrego odrzucania przeszczepu przeciwko gospodarzowi (GVHD) u pacjentów (brak danych nt. wieku) po allogenicznym przeszczepieniu komórek macierzystych. W wyniku odnalezionych pozostałych randomizowanych badań klinicznych, w których analizowano skuteczność i bezpieczeństwo wycofania lub unikania (zmniejszanie częstości dawkowania) steroidów u pacjentów (dorośli i dzieci) otrzymujących leczenie immunosupresyjne po przeszczepie nerki stwierdzić można, iż schematy unikające glikokortykosteroidów nie wykazały istotnego statystycznie wpływu na zwiększoną śmiertelność czy utratę przeszczepu. Pacjenci otrzymujący schematy oszczędzające (bez glikokortykosteroidów) wykazywali istotnie statystycznie większe ryzyko utraty przeszczepu lub zgonu vs pacjenci otrzymujący tradycyjne terapie z glikokortykosteroidami (różnice nieistotne statystycznie). Ostre odrzucenie było częstsze w strategii oszczędzającej oraz w przypadku wycofania/unikania glikokortykosteroidów w porównaniu ze standardowym schematem leczenia. Wycofanie/unikanie glikokortykosteroidów powodowało redukcję: cukrzycy, zaćmy, zdarzeń sercowo-naczyniowych, infekcji (różnice istotne statystycznie).

Odnalezione rekomendacje wskazują, iż początkowa steroidoterapia pozostaje standardem w okresie okołoperacyjnym i we wczesnym okresie potransplantacyjnym, jednak nie dotyczy ona stosowania prednisolonum, a prednisonum. Zauważa się także tendencję do ograniczania stosowania glikokortykosteroidów. Istnieje wiele schematów, w których eliminuje się, ogranicza dawkę lub też odstawia steroidy we wczesnym okresie po przeszczepieniu. Istnieje coraz więcej dowodów na to, że podawanie sterydów można bezpiecznie przerwać u większości pacjentów po 3-12 miesiącach skojarzonego leczenia np. inhibitorami kalcyneuryny i kwasem mykofenolowym.

#### Wnioski dotyczące bezpieczeństwa stosowanych substancji:

Każde długotrwałe stosowanie terapii kortykosteroidowej przyczynia się do wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: zmiany skórne, upośledzone gojenie się ran, choroby oczu, owrzodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego, przyrost masy ciała, zmniejszona tolerancja glukozy czy opóźnienie prawidłowego wzrostu dzieci.

#### **Rekomendacje dot. finansowania ze środków publicznych**

Zgodnie z informacją przekazaną przez NFZ stwierdza się, iż kwota refundacji substancji czynnej prednisolonum wyniosła za okres od 03.2014-08.2015 r. 6299,30 zł. Należy mieć na uwadze, że wskazana kwota dotyczy wszystkich wskazań pozarejestacyjnych łącznie. W przekazanej przez NFZ analizie nie

odniesiono się natomiast do substancji czynnej prednisonum oraz kosztów jej refundacji we wskazaniach pozarejestacyjnych.

Należy mieć na uwadze, że w większości krajów europejskich brak jest pozytywnych list leków refundowanych we wskazaniach pozarejestacyjnych. Za zastosowanie leku w takim przypadku odpowiada lekarz, leki stosowane są w ramach badań klinicznych lub refundowane na zasadach indywidualnej zgody, po wykazaniu, że w danym stanie klinicznym nie jest możliwe zastosowanie innego leku, który jest refundowany oraz wskazaniu dowodów na skuteczność kliniczną. Ponadto, rekomendacje refundacyjne możliwe do odnalezienia na stronach agencji HTA rzadko, jeśli w ogóle, dotyczą wskazań pozarejestacyjnych – zwykle odniesienie się do takich wskazań w rekomendacji jest niemożliwe z uwarunkowań prawnych.

#### Wnioski z opinii eksperckich

Eksperti kliniczni argumentowali oraz w dalszym ciągu argumentują za dalszym finansowaniem produktów leczniczych zawierających prednisolonum w autoimmunizacyjnym zapaleniu wątroby/trzustki u dzieci do 18 r.ż.. Substancja ta jest według ekspertów zalecana w odnalezionych przez nich publikacjach. Ponadto, częstość występowania omawianych jednostek chorobowych jest najczęstsza w populacjach pediatrycznych, a leczenie jest niekiedy bardzo długotrwałe, co wymaga wsparcia finansowego.

Obecnie eksperci wypowiadają się również pozytywnie nt. dalszego finansowania prednisonum/prednisolonum w chorobie eozynofilowego zapalenia jelit u dzieci do 18 r.ż. Niemniej jednak w opiniach otrzymanych podczas opracowywania poprzednich raportów stwierdzono, iż powszechne zastosowanie i dostępność prednisonum spowodowała ograniczenie w zastosowaniu prednisolonum w chorobie eozynofilowego zapalenie jelit, w związku z czym zalecono stosowanie prednisonum.

Na podstawie poprzednich opracowań raportów, jak również obecnego opracowania, nie można z kolei wnioskować na temat opinii eksperckich w zakresie zasadności stosowania prednisolonum w stanie po przeszczepie nerki u dzieci poniżej 18 r.ż.

## 8. Załączniki

### 8.1. Wcześniejsze opracowania Agencji

Raporty nr: AOTM-OT-434-7/2013; AOTM-OT-434-36/2013; AOTM-OT-434-39/2013.

### 8.2. Dane Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące finansowania ocenianych technologii medycznych

Pismo NFZ z dnia 15 stycznia 2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB.

### 8.3. Strategie wyszukiwania publikacji

**Tabela 6. Strategia wyszukiwania – baza Medline (PubMed), data wyszukiwania: 05.01.2016 r.**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
1	Search "Hepatitis, Autoimmune"[Mesh]	2657
2	Search Hepatiti*[Title/Abstract]	180502
3	Search Autoimmun*[Title/Abstract]	127410
4	Search (Hepatiti*[Title/Abstract]) AND Autoimmun*[Title/Abstract]	7311
5	Search (((Hepatiti*[Title/Abstract]) AND Autoimmun*[Title/Abstract])) OR "Hepatitis, Autoimmune"[Mesh]	7727
6	Search "Pancreatitis"[Mesh]	45305
7	Search (Pancreatit*[Title/Abstract]) OR Pancreatitid*[Title/Abstract]	49492
8	Search (((Pancreatit*[Title/Abstract]) OR Pancreatitid*[Title/Abstract])) OR "Pancreatitis"[Mesh]	58193
9	Search "Autoimmunity"[Mesh]	13286
10	Search (autoimmun*[Title/Abstract]) OR immun*[Title/Abstract]	708489
11	Search (((autoimmun*[Title/Abstract]) OR immun*[Title/Abstract])) OR "Autoimmunity"[Mesh]	710397
12	Search (((((autoimmun*[Title/Abstract]) OR immun*[Title/Abstract])) OR "Autoimmunity"[Mesh])) AND (((Pancreatit*[Title/Abstract]) OR Pancreatitid*[Title/Abstract])) OR "Pancreatitis"[Mesh])	2852
13	Search "Kidney Transplantation"[Mesh]	82420
14	Search "Transplantation"[Mesh]	436227
15	Search Transplantati*[Title/Abstract]	286645
16	Search (Transplantati*[Title/Abstract]) OR "Transplantation"[Mesh]	520734
17	Search "Kidney"[Mesh]	316441
18	Search Kidne*[Title/Abstract]	383458
19	Search (Kidne*[Title/Abstract]) OR "Kidney"[Mesh]	546424
20	Search Renal[Title/Abstract]	488184
21	Search (Renal[Title/Abstract]) OR ((Kidne*[Title/Abstract]) OR "Kidney"[Mesh])	807510
22	Search (((Renal[Title/Abstract]) OR ((Kidne*[Title/Abstract]) OR "Kidney"[Mesh]))) AND ((Transplantati*[Title/Abstract]) OR "Transplantation"[Mesh])	99103
23	Search ("Kidney Transplantation"[Mesh]) OR (((Renal[Title/Abstract]) OR ((Kidne*[Title/Abstract]) OR "Kidney"[Mesh]))) AND ((Transplantati*[Title/Abstract]) OR "Transplantation"[Mesh])	109640
24	Search ((((((Hepatiti*[Title/Abstract]) AND Autoimmun*[Title/Abstract])) OR "Hepatitis, Autoimmune"[Mesh])) OR (((((autoimmun*[Title/Abstract]) OR immun*[Title/Abstract])) OR "Autoimmunity"[Mesh])) AND (((Pancreatit*[Title/Abstract]) OR Pancreatitid*[Title/Abstract])) OR "Pancreatitis"[Mesh])) OR (((Kidney Transplantation"[Mesh]) OR (((Renal[Title/Abstract]) OR ((Kidne*[Title/Abstract]) OR "Kidney"[Mesh]))) AND ((Transplantati*[Title/Abstract]) OR "Transplantation"[Mesh]))	119989

*Prednisolonum we wskazaniach: autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u dzieci do 18 r.ż., autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18 r.ż., eozynoflowe zapalenie jelit u dzieci do 18 r.ż.; stan po przeszczepie nerki u dzieci do 18 r.ż.; Prednisonum we wskazaniu: eozynoflowe zapalenie jelit u dzieci do 18 r.ż.;*

25	Search (((((Eosinophilic[Title/Abstract] AND gastritis[Title/Abstract])) OR ((Eosinophilic[Title/Abstract] AND gastroenter*[Title/Abstract])) OR ((Eosinophilic[Title/Abstract] AND enteritis[Title/Abstract])) OR "Eosinophilic enteropathy" [Supplementary Concept]	1268
26	Search ((((((Eosinophilic[Title/Abstract] AND gastritis[Title/Abstract])) OR ((Eosinophilic[Title/Abstract] AND gastroenter*[Title/Abstract])) OR ((Eosinophilic[Title/Abstract] AND enteritis[Title/Abstract])) OR "Eosinophilic enteropathy" [Supplementary Concept]) OR ((((((Hepatitis[Title/Abstract] AND Autoimmun*[Title/Abstract])) OR "Hepatitis, Autoimmune"[Mesh])) OR (((((autoimmun*[Title/Abstract] OR immun*[Title/Abstract])) OR "Autoimmunity"[Mesh])) AND (((Pancreatit*[Title/Abstract] OR Pancreatid*[Title/Abstract])) OR "Pancreatitis"[Mesh])) OR ((Kidney Transplantation"[Mesh] OR ((Renal[Title/Abstract] OR ((Kidne*[Title/Abstract] OR "Kidney"[Mesh])) AND ((Transplantati*[Title/Abstract] OR "Transplantation"[Mesh]))))	121255
27	Search (((((((adolescent*[Title/Abstract] OR adolescent[MeSH Terms]) OR infant*[Title/Abstract] OR infant[MeSH Terms]) OR ((preschool[Title/Abstract] AND child*[Title/Abstract])) OR child*[Title/Abstract] OR child[MeSH Terms]) OR newborn*[Title/Abstract] OR newborn[MeSH Terms]	3373398
28	Search (((((((((((adolescent*[Title/Abstract] OR adolescent[MeSH Terms]) OR infant*[Title/Abstract] OR infant[MeSH Terms]) OR ((preschool[Title/Abstract] AND child*[Title/Abstract]) OR child*[MeSH Terms]) OR newborn*[Title/Abstract] OR newborn[MeSH Terms])) AND ((((((Eosinophilic[Title/Abstract] AND gastritis[Title/Abstract])) OR ((Eosinophilic[Title/Abstract] AND gastroenter*[Title/Abstract])) OR ((Eosinophilic[Title/Abstract] AND enteritis[Title/Abstract])) OR "Eosinophilic enteropathy" [Supplementary Concept]) OR ((((((Hepatitis[Title/Abstract] AND Autoimmun*[Title/Abstract])) OR "Hepatitis, Autoimmune"[Mesh])) OR (((((autoimmun*[Title/Abstract] OR immun*[Title/Abstract])) OR "Autoimmunity"[Mesh])) AND (((Pancreatit*[Title/Abstract] OR Pancreatid*[Title/Abstract])) OR "Pancreatitis"[Mesh])) OR ((Kidney Transplantation"[Mesh] OR ((Renal[Title/Abstract] OR ((Kidne*[Title/Abstract] OR "Kidney"[Mesh])) AND ((Transplantati*[Title/Abstract] OR "Transplantation"[Mesh]))))	23049
29	Search ((prednisolone[MeSH Terms]) OR (((Predate[Title/Abstract] OR Predonine[Title/Abstract] OR Di-Adreson-F[Title/Abstract] OR Di Adreson F[Title/Abstract] OR DiAdresonF[Title/Abstract]) OR "Prednisolone"[Mesh]	46999
30	Search (((((((((((((((((((((((delta-Cortisone[Title/Abstract] OR Dehydrocortisone[Title/Abstract] OR Cortan*[Title/Abstract] OR Panafcort[Title/Abstract] OR Cutason[Title/Abstract] OR Decortin[Title/Abstract] OR Dacortin[Title/Abstract] OR Decortisyl[Title/Abstract] OR Deltasone[Title/Abstract] OR Encort*[Title/Abstract] OR Enkortolon[Title/Abstract] OR 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]	47570
31	Search prednisone[MeSH Terms]	35918
32	Search (prednisone[MeSH Terms]) OR (((((((((((((((((((((((delta-Cortisone[Title/Abstract] OR Dehydrocortisone[Title/Abstract] OR Cortan*[Title/Abstract] OR Panafcort[Title/Abstract] OR Cutason[Title/Abstract] OR Decortin[Title/Abstract] OR Dacortin[Title/Abstract] OR Decortisyl[Title/Abstract] OR Deltasone[Title/Abstract] OR Encort*[Title/Abstract] OR Enkortolon[Title/Abstract] OR Kortancyl[Title/Abstract] OR Liquid Pred[Title/Abstract] OR Meticorten[Title/Abstract] OR Orasone[Title/Abstract] OR 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]	69386
33	Search (((((prednisolone[MeSH Terms]) OR (((Predate[Title/Abstract] OR Predonine[Title/Abstract] OR Di-Adreson-F[Title/Abstract] OR Di Adreson F[Title/Abstract] OR DiAdresonF[Title/Abstract]) OR "Prednisolone"[Mesh])) OR ((prednisone[MeSH Terms]) OR (((((((((((((((((((((((delta-Cortisone[Title/Abstract] OR Dehydrocortisone[Title/Abstract] OR Cortan*[Title/Abstract] OR Panafcort[Title/Abstract] OR Cutason[Title/Abstract] OR Decortin[Title/Abstract] OR Dacortin[Title/Abstract] OR Decortisyl[Title/Abstract] OR Deltasone[Title/Abstract] OR Encort*[Title/Abstract] OR Enkortolon[Title/Abstract] OR Kortancyl[Title/Abstract] OR Liquid Pred[Title/Abstract] OR Meticorten[Title/Abstract] OR Orasone[Title/Abstract] OR 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]	99643
34	Search (((((((prednisolone[MeSH Terms]) OR (((Predate[Title/Abstract] OR Predonine[Title/Abstract] OR Di-Adreson-F[Title/Abstract] OR Di Adreson F[Title/Abstract] OR	1990

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

	DiAdresonF[Title/Abstract]) OR "Prednisolone"[Mesh]) OR ((prednisone[MeSH Terms] OR (((((((((((((((((((((((delta-Cortisone[Title/Abstract] OR Dehydrocortisone[Title/Abstract] OR Cortan*[Title/Abstract] OR Panafcort[Title/Abstract] OR Cutason[Title/Abstract] OR Decortin[Title/Abstract] OR Dacortin[Title/Abstract] OR Decortisyl[Title/Abstract] OR Deltasone[Title/Abstract] OR Encort*[Title/Abstract] OR Enkortolon[Title/Abstract] OR Kortancyl[Title/Abstract] OR Liquid Pred[Title/Abstract] OR Meticorten[Title/Abstract] OR Orasone[Title/Abstract] OR Panasol[Title/Abstract] OR Predni Tablinen[Title/Abstract] OR Predni*[Title/Abstract] OR Prednison 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]))) AND (((((((((((((((((((adolescent*[Title/Abstract] OR adolescent[MeSH Terms] OR infant*[Title/Abstract] OR infant[MeSH Terms] OR ((preschool[Title/Abstract] AND child*[Title/Abstract]) OR child*[Title/Abstract] OR child[MeSH Terms] OR newborn*[Title/Abstract] OR newborn[MeSH Terms])) AND (((((((Eosinophilic[Title/Abstract] AND gastritis[Title/Abstract]) OR ((Eosinophilic[Title/Abstract] AND gastroenter*[Title/Abstract]) OR ((Eosinophilic[Title/Abstract] AND enteritis[Title/Abstract]) OR "Eosinophilic enteropathy" [Supplementary Concept]) OR (((((((Hepati*[Title/Abstract] AND Autoimmun*[Title/Abstract]) OR "Hepatitis, Autoimmune"[Mesh]) OR (((((autoimmun*[Title/Abstract] OR immun*[Title/Abstract]) OR "Autoimmunity"[Mesh]) AND (((Pancreatit*[Title/Abstract] OR Pancreatid*[Title/Abstract]) OR "Pancreatitis"[Mesh])) OR ((Kidney Transplantation"[Mesh] OR ((Renal[Title/Abstract] OR ((Kidne*[Title/Abstract] OR "Kidney"[Mesh])) AND ((Transplantati*[Title/Abstract] OR "Transplantation"[Mesh]))))))))	
35	Search (((((prednisolone[MeSH Terms] OR (((Predate[Title/Abstract] OR Predonine[Title/Abstract] OR Di-Adreson-F[Title/Abstract] OR Di Adreson F[Title/Abstract] OR DiAdresonF[Title/Abstract]) OR "Prednisolone"[Mesh]) OR ((prednisone[MeSH Terms] OR (((((((((((((((((((((((delta-Cortisone[Title/Abstract] OR Dehydrocortisone[Title/Abstract] OR Cortan*[Title/Abstract] OR Panafcort[Title/Abstract] OR Cutason[Title/Abstract] OR Decortin[Title/Abstract] OR Dacortin[Title/Abstract] OR Decortisyl[Title/Abstract] OR Deltasone[Title/Abstract] OR Encort*[Title/Abstract] OR Enkortolon[Title/Abstract] OR Kortancyl[Title/Abstract] OR Liquid Pred[Title/Abstract] OR Meticorten[Title/Abstract] OR Orasone[Title/Abstract] OR Panasol[Title/Abstract] OR Predni Tablinen[Title/Abstract] OR Predni*[Title/Abstract] OR Prednison 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]))) AND (((((((((((((((((((adolescent*[Title/Abstract] OR adolescent[MeSH Terms] OR infant*[Title/Abstract] OR infant[MeSH Terms] OR ((preschool[Title/Abstract] AND child*[Title/Abstract]) OR child*[Title/Abstract] OR child[MeSH Terms] OR newborn*[Title/Abstract] OR newborn[MeSH Terms])) AND (((((((Eosinophilic[Title/Abstract] AND gastritis[Title/Abstract]) OR ((Eosinophilic[Title/Abstract] AND gastroenter*[Title/Abstract]) OR ((Eosinophilic[Title/Abstract] AND enteritis[Title/Abstract]) OR "Eosinophilic enteropathy" [Supplementary Concept]) OR (((((((Hepati*[Title/Abstract] AND Autoimmun*[Title/Abstract]) OR "Hepatitis, Autoimmune"[Mesh]) OR (((((autoimmun*[Title/Abstract] OR immun*[Title/Abstract]) OR "Autoimmunity"[Mesh]) AND (((Pancreatit*[Title/Abstract] OR Pancreatid*[Title/Abstract]) OR "Pancreatitis"[Mesh])) OR ((Kidney Transplantation"[Mesh] OR ((Renal[Title/Abstract] OR ((Kidne*[Title/Abstract] OR "Kidney"[Mesh])) AND ((Transplantati*[Title/Abstract] OR "Transplantation"[Mesh])))))))) Filters: Publication date from 2013/01/01 to 2017/12/31	97

**Tabela 7. Strategia wyszukiwania – baza Embase (OvidSP), data wyszukiwania: 05.01.2016 r.**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
1	exp prednisolone/	84970
2	"prednisolo*.ti,ab,kw.	24745
3	1 or 2	89620
4	exp prednisone/	114452
5	"predniso*.ti,ab,kw.	52844
6	4 or 5	141104
7	exp child/	1607659
8	"child*.ti,ab,kw.	1088520
9	preschool.ti,ab,kw.	18091
10	school.ti,ab,kw.	174350
11	7 or 8	1924604
12	9 and 11	17868



*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.; Prednisonum we wskazaniu: eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 r.ż.;* AOTMiT-OT-434-40/2015

13	10 and 11	88785
14	"infant*".ti,ab,kw.	290693
15	"toddler*".ti,ab,kw.	8559
16	"adolescent*".ti,ab,kw.	208852
17	baby.ti,ab,kw.	33758
18	"teenager*".ti,ab,kw.	13524
19	babies.ti,ab,kw.	32553
20	"newborn*".ti,ab,kw.	118414
21	"neonate*".ti,ab,kw.	79047
22	exp newborn/	327944
23	exp infant/	620364
24	exp adolescent/	1030227
25	7 or 8 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24	2517064
26	3 or 6	199678
27	25 and 26	38968
28	exp eosinophilic gastroenteritis/	812
29	eosinophilic gastroenteritis.ti,ab,kw.	830
30	"eosinophil*".ti,ab,kw.	67818
31	gastroenteritis.ti,ab,kw.	15370
32	30 and 31	924
33	eosinophyl.ti,ab,kw.	15
34	31 and 33	0
35	28 or 29 or 32 or 34	1156
36	exp kidney transplantation/	101266
37	exp transplantation/	720568
38	"Transplantati*".ti,ab,kw.	361322
39	37 or 38	764429
40	exp kidney/	194235
41	"Kidne*".ti,ab,kw.	379212
42	40 or 41	446135
43	Renal.ti,ab,kw.	512880
44	42 or 43	748114
45	39 and 44	129879
46	36 or 45	141664
47	exp autoimmune hepatitis/	7890
48	"Hepatiti*".ti,ab,kw.	198359
49	exp autoimmunity/	52822
50	"Autoimmun*".ti,ab,kw.	165484
51	49 or 50	179441
52	48 and 51	11116
53	47 or 52	13226
54	exp pancreatitis/	61951
55	"Pancreatit*".ti,ab,kw.	51381

*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.; Prednisonum we wskazaniu: eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 r.ż.;* AOTMiT-OT-434-40/2015

56	"Pancreatitid*".ti,ab,kw.	9
57	54 or 55 or 56	68288
58	exp autoimmune pancreatitis/	2329
59	51 and 57	3475
60	58 or 59	3867
61	35 or 46 or 53 or 60	159260
62	27 and 61	3803
63	limit 62 to yr="2013 -Current"	523
64	exp "systematic review"/	99603
65	(systematic* and review*).ti,ab,kw.	127999
66	64 or 65	165237
67	exp meta analysis/	102240
68	(metaanalysis or meta-analysis or meta analysis).ti,ab,kw.	97818
69	67 or 68	136424
70	exp randomized controlled trial/ or exp controlled clinical trial/	512474
71	(random* or mask* or blind* or control*).ti,ab,kw.	3903050
72	(trial or study or experiment).ti,ab,kw.	6699426
73	71 and 72	2085939
74	70 or 73	2285201
75	exp evidence based medicine/ or exp consensus development/ or exp diagnostic test accuracy study/ or exp outcomes research/	781737
76	(consensus and development).ti,ab,kw.	18530
77	(outcomes and research).ti,ab,kw.	103503
78	(evidence and based and medicine).ti,ab,kw.	29654
79	75 or 76 or 77 or 78	890116
80	exp practice guideline/ or exp consensus development/ or exp good clinical practice/	352558
81	"consensus*".ti,ab,kw.	142179
82	"standard*".ti,ab,kw.	1139398
83	"recommendation*".ti,ab,kw.	213924
84	"Guidance*".ti,ab,kw.	96598
85	"guideline*".ti,ab,kw.	324576
86	81 or 82 or 83 or 84 or 85	1729267
87	79 or 80 or 86	2587234
88	66 or 69 or 74 or 87	4220431
89	66 or 69 or 86	1909010
90	63 and 89	73

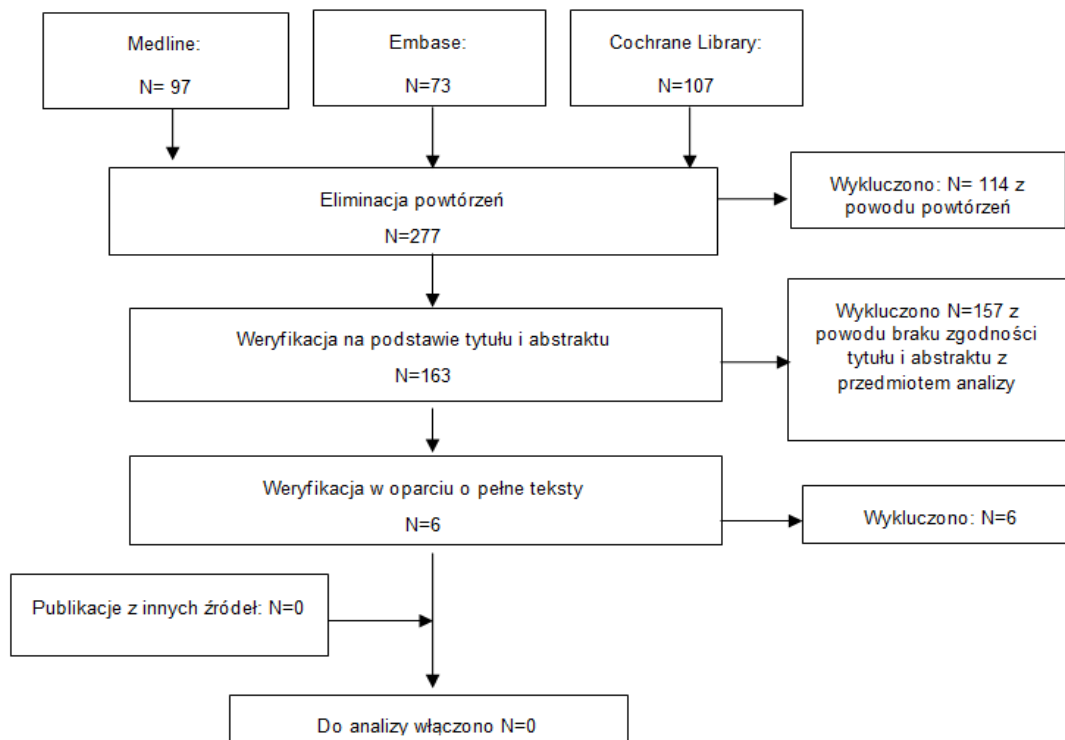
**Tabela 8. Strategia wyszukiwania – baza The Cochrane Library (Wiley Online Library) data wyszukiwania: 05.01.2016 r.**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
1	MeSH descriptor: [Prednisolone] explode all trees	3494
2	prednisolo*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4208
3	MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees	2868
4	predniso*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9806
5	#1 or #2 or #3 or #4	11137

*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.; Prednisonum we wskazaniu: eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 r.ż.;* AOTMiT-OT-434-40/2015

6	MeSH descriptor: [Kidney Transplantation] explode all trees	3354
7	Kidney Transplantation:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6662
8	MeSH descriptor: [Enteritis] explode all trees	173
9	eosinophilic gastroenteriti*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4
10	gastroenteritis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1018
11	eosinophilic:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	548
12	#10 and #11	4
13	#12 or #9	4
14	MeSH descriptor: [Hepatitis, Autoimmune] explode all trees	14
15	MeSH descriptor: [Autoimmunity] explode all trees	62
16	autoimmun*:ti,ab,kw or immun*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	58309
17	#15 or #16	58309
18	Hepatiti*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12360
19	#17 and #18	3282
20	#19 or #14	3282
21	MeSH descriptor: [Pancreatitis] explode all trees	1024
22	Pancreatit*:ti,ab,kw or Pancreatitid*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2439
23	#21 or #22	2439
24	#23 and #17	206
25	#13 or #6 or #7 or #20 or #24	10060
26	#25 and #5	1302
27	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	253
28	child*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	85954
29	#27 or #28	85954
30	#29 and #26	107

#### 8.4. Diagram metodologii dotyczącej włączania badań



Rycina 1. Etapy procesu prowadzącego do ostatecznej selekcji

Tabela 9. Wykaz publikacji wykluczonych i włączonych do analizy na podstawie abstraktów oraz wynik analizy tych publikacji na podstawie pełnego tekstu (kolumna *Status na podst. pełnego tekstu*).

Lp.	Autorzy, Tytuł, Czasopismo	Status na podst. pełnego tekstu	Powód wykluczenia (P, I, S)
1	Pirsch D.J., Henning K.A., First R.M., Fitzsimmons W., Gaber O.A., Reisfield R., Shihab F., Woodle S.E. New-Onset Diabetes After Transplantation: Results From a Double-Blind Early Corticosteroid Withdrawal Trial.	Wykl.	I
2	Liberal R., Vergani D., Mieli-Vergani G. Update on Autoimmune Hepatitis. Review Article. Journal of Clinical and Translational Hepatology 2015; 3:42-52.	Wykl.	S
3	Gulhan B., Topaloglu R., Karabulut E., Ozaltin F., Aki T.F., Bilginer Y., Besbas N. Post-transplant hypertension in pediatric kidney transplant recipients. Pediatr Nephrol 2014, 29:1075-1080.	Wykl.	S
4	Sharifian M., Arad B., Simfroosh N., Basiri A., Otukesh H., Esfandir N. Effects of Interleukin 2 Receptor Blockers on Patient and Graft Survival in Renal-Transplanted Children. Nephro Urol Mon. 2014, 6(4).	Wykl.	S, I
5	Homan M. Autoimmune liver disease and therapy in childhood. Review. Zdrav Vestn Supl 2013; 82.	Wykl.	S
6	Zachou K., Muratori P., Koukoulis K.G., Granito A., Gatselis N., Fabbri A., Dalekos N.G., Muratori L. Review article: autoimmune hepatitis – current management and challenges. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2013, 38:887-913.	Wykl	S

*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.; Prednisonum we wskazaniu: eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 r.ż.;* AOTMiT-OT-434-40/2015

---

## 9. Piśmiennictwo

<b>Jackowska 2011</b>	Pediatrics. Diagnostyka i leczenie, pod. red. Jackowska T. Wydanie I, Lublin, Wydawnictwo CZELEJ Sp. z o.o., 2011, ISBN: 978-83-7563-124-1.
<b>Durlik 2014</b>	Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych, pod red. Durlik M., Rutkowski B. Warszawa, Fundacja Zjednoczenia Transplantacji, 2014, ISBN: 978-83-935426-1-1.
<b>NICE 2015 r.</b>	Kidney transplantation (children, adolescents) - immunosuppressive regimens (review of TA99) [ID346]. NICE 2015
<b>ESPGHAN 2014 r.</b>	Papadopoulou A., Koletzko S., Heuschkel R., Dias A.J., Allen J.K., Murch H.S., Chong S., Gottrand F., Husby S., Lionetti P., Mearin L.M., Ruemmele F.M., Schappi G.M., Staiano A., Wilschanski M., Vandenplas. ESPGHAN Eosinophilic Esophagitis Working Group and the Gastroenterology Committee. Management Guidelines of Eosinophilic Esophagitis in Childhood. JPGN 2014, 58(1):107-118
<b>ACG 2013</b>	Dellon S.E., Gonsalves N., Hirano I., Furuta T.G., Liacouras A.C., Katzka A.D. ACG Clinical Guideline: Evidenced Based Approach to the Diagnosis and Management of Esophageal Eosinophilia and Eosinophilic Esophagitis (EoE). The American Journal of Gastroenterology 2013, 108:679-692
<b>EASL 2015</b>	EASL Clinical practice guidelines: autoimmune hepatitis. European Association for the study of the liver. Journal of Hepatology 2015, 63:971–1004